

# Relapsing Remitting Multipl Sklerozda Serum Kolesterol Düzeyi İle Manyetik Rezonans Görüntüleme Aktivasyonunun Karşılaştırılması / *Comparison of the Blood Cholesterol Levels With Magnetic Resonance Imaging Activity in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*

Zahide Yılmaz,<sup>1</sup> Nihal Işık,<sup>2</sup> Fatma Candan,<sup>2</sup> Ilknur Aydın Cantürk,<sup>2</sup> Nüket Yıldız,<sup>2</sup>  
Sebatiye Erdoğan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kütahya Evliya Çelebi Devlet Hastanesi, KÜTAHYA

<sup>2</sup>Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

<sup>3</sup>Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

## ABSTRACT

**Comparison of the Blood Cholesterol Levels With Magnetic Resonance Imaging Activity in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis**

**Scientific background:** Multiple sclerosis is characterized by the destruction myelin and lipid metabolism occurring in central nervous system.

**Objectives:** The present study was planned to investigate the relationship between the plasma lipid profile and disease activity in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS).

**Keywords:** multiple sclerosis, cholesterol, lipoproteins, magnetic resonance imaging

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Zahide Yılmaz

Kütahya Evliya Çelebi Devlet Hastanesi Nöroloji Bölümü, Kütahya

Tel: 0274 231 6667/1164, 1294 - 0532 559 56 16

ylmazzahide@hotmail.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 27.09.2007

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 28.09.2007

**Materials and methods:** In 27 RRMS patients, cranial magnetic resonance imaging (MRI) was performed monthly, during the 6 months. Within the same day, blood samples were collected and neurological examinations were done. Number of the lesions with contrast enhancement were determined. Levels of the plasma cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein (HDL) were measured. As a control group 18 persons without systemic and neurological disease were chosen. Blood samples were performed once. Comparison was made between the mean cholesterol, triglyceride, LDL, HDL levels and, mean number of the lesions with contrast enhancement in MS patients.

**Anahtar kelimeler:** multipl sklerozis, kolesterol, lipoproteinler, manyetik rezonans görüntüleme

41. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

**Results:** There was a significant correlation between the mean cholesterol levels and mean number of the lesions with contrast enhancement in MS patients ( $p<0.01$ ). The mean low density lipoprotein LDL levels significantly correlated with mean number of the lesions with contrast enhancement in MS patients ( $p<0.05$ ). Mean cholesterol levels in MS group were found significantly higher than control group ( $p<0.01$ ).

**Conclusions:** In this study a correlation was found between the disease activation and total plasma LDL cholesterol level. There was no definitive information about the pathogenetic mechanisms explaining the relationships between the changes of plasma lipid profile and activation of MS disease. Plasma cholesterol and LDL levels may serve as a marker of the activation. This situation is probably due to effects of the destruction of the myelin as a result of the activation, on the cholesterol metabolism of central nervous system and so on systemic cholesterol cycle. Further studies with longer duration and more patient numbers are needed to determine whether the plasma cholesterol level is of practical use in monitoring the disease course.

## ÖZET

**Bilimsel zemin:** Multipl skleroz, santral sinir sisteminde lipit metabolizmasında belirgin değişiklikler gösteren miyelin yıkımı ile karakterize bir hastalıktır.

**Amaçlar:** Bu çalışmada, Relapsing Remitting Multipl Sklerozlu (RRMS) hastalarda plazma lipit profili ile hastalık aktivasyonu arasındaki ilişki araştırıldı.

**Gereç ve yöntemler:** 27 RRMS'li her hastanın 6 ay boyunca, ayda bir beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) çekildi. Aynı gün içerisinde kan örnekleri alınarak, nörolojik muayeneleri yapıldı. Serebral MRG'de kontrast tutan lezyon sayısı saptandı. Kan örneklerinden plazma kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyeleri ölçüldü. Sistemik ve nörolojik bir hastalığı olmayan 18 kişi kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubunun kan örnekleri bir kez alındı. Hastalarda kolesterol, trigliserid, LDL, HDL ortalama seviyeleri ile kontrast tutan lezyonların ortalama sayısı karşılaştırıldı.

**Sonuçlar:** MS grubunda kolesterol ortalama düzeyleri ile kontrast tutan lezyonların ortalama sayıları arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ( $p<0,01$ ). Yine MS grubunda LDL ortalama düzeyleri ile kontrast tutan lezyonların ortalama sayıları arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ( $p<0,05$ ). MS grubunda plazma kolesterol ortalama düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,01$ ).

**Yorumlar:** Bu çalışmada hastalık aktivasyonu ile plazma total, LDL kolesterol arasında bir korelasyon saptandı. Plazma lipit profilindeki değişiklikler ile MS hastalığının aktivasyonu arasındaki ilişkiyi açıklayan patogenetik mekanizmalar hakkında kesin bir bilgi yoktur. Plazma kolesterol ve LDL seviyeleri aktivasyonun bir göstergesi olabilir. Bu durum muhtemelen hastalık aktivasyonu sonucu meydana gelen miyelin yıkımının, santral sinir sistemindeki (SSS) kolesterol metabolizması ve dolayısıyla sistemik kolesterol döngüsü üzerine etkilerine bağlı olabilir. Plazma kolesterol ve LDL seviyelerinin hastalık seyrini takip etmede pratik bir yöntem olup olmadığını saptamak için daha uzun süreli ve çok sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl Skleroz (MS) sıklığı, kronikliği ve genç erişkinleri etkileme eğilimi dolayısıyla en dikkat çekici hastalıklardan birisidir. Optik sinirler, omurilik ve

beyne ait fokal bozukluklardan oluşan ve değişken oranlarda düzeliyor yıllar içerisinde tekrarlayan ataklarla karakterize bir hastalıktır. MS başlıca santral miyelinini hedefleyen inflamatuvar-immun bir süreçtir.<sup>1</sup> MS'de santral sinir sisteminde hem miyelin kolesterol hem de lipit metabolizmasında değişiklikler saptanmıştır. MS'nin hayvan modeli olarak kabul edilen experimental allergic encephalomyelitisli (EAE) sıçanlarda hastalığın aktif fazında hem plazma kolesterol seviyelerinde hem de kolesterol metabolitlerinin üriner sisteme salınmasında artış tespit edilmiştir.<sup>2,3</sup> Ancak MS'de invivo olarak plazma lipit seviyeleri ile hastalığın aktivasyonu arasında bir ilişki olup olmadığı hakkında kesin bilgi yoktur. Hastalığın aktivasyonunu saptamada MRG'de kontrast tutulumu bize önemli bilgiler sağlamaktadır.

Biz bu çalışmada, Relapsing Remitting Multipl Sklerozlu (RRMS) hastalarda plazma lipit seviyeleri ile kontrast tutan lezyon sayısı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Bu nedenle hastalarda ayda bir, aynı gün içerisinde yapılan kontrastlı kranial MRG, plazma lipit seviyeleri ve Kurtzke Expanded Disability Status Scale'leri (EDSS) karşılaştırdık. Hastalık aktivasyonu ile lipit seviyeleri arasındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmaya SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği, Multipl Skleroz Polikliniğinden 27 RRMS hastası seçildi. Hastalar yapılacak çalışma ile ilgili olarak bilgilendirildi ve onayları alındı. Anamnezleri, nörolojik muayeneleri, MR görüntüleri, beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları, uyandırılmış potansiyelleri gözden geçirildi. Poser tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı olan hastalar seçime dâhil edildi. İmmunmodulatuvar tedavi kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca hastalarda lipit metabolizma bozukluğu, diabetes mellitus, alkolizm, hipotiroidizm, karaciğer ve renal hastalık öyküsü olmaması ve hastanın diyet yapmaması ve lipit düşürücü ilaç kullanmamasına dikkat edildi. Bu



kriterleri karşılayan 27 RRMS'li hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların 24'ü kadın, 3'ü erkekti. Ortalama yaş  $\pm 36,33$  (18-54) idi.

Hastalardan geçirilen atakların zamanı ve atağın tipi hakkında ayrıntılı bilgi alındı. Her hastada hastalığın süresi, toplam atak sayısı, son 2 yıl içerisinde geçirilen ataklar ve uygulanan tedavi saptandı ve yıllık atak oranı hesaplandı.

Her hastanın 6 ay boyunca, ayda bir ( $\pm 7$  gün) kranial MRG'si çekildi. Aynı gün içerisinde kan örnekleri alındı ve nörolojik muayeneleri yapılarak EDSS'leri hesaplandı.

Kranial MRG'de T1, T2, flair, proton ağırlıklı, Gd DPTA (+) kesitler elde edildi. T2 ağırlıklı kesitler lezyon yükü açısından değerlendirildi. Lezyon yeri periventriküler, kortikal (frontal, parietal, temporal, oksipital), talamokapsüler, beyin sapı, serebellar alan olarak ayrıldı. Her alandaki lezyon sayısı, büyüklüklerine göre kaydedildi. Yeni lezyon sayısı, var olan lezyonlarda genişleme ve birleşme eğilimi not edildi. Gd GTPA (+) kesitlerde kontrast tutulumu ve sayısı tespit edildi. Değerlendirmeler hastaların kliniğini bilmeyen radyologlar tarafından yapıldı.

Kan örneği, kranial MRG çekildiği gün (24 saat içerisinde) alındı. 12 saat açlığın arkasından, saat 08.00-10.30 arasında venöz kan, kuru tüpe alındıktan sonra ölçümler yapıldı. Plazma total kolesterol, trigliserid düzeyleri enzimatik yöntemle bakıldı. HDL, immunoinhibisyon yöntemi kullanılarak aynı gün hastanemiz merkez laboratuvarında, Olympus AU 5200 otoanalizöründe çalışıldı. LDL, Friedewald formülüne göre hesaplandı. Kan örneği alındığı gün hastaların şikâyetleri kaydedildi. Nörolojik muayeneleri yapılarak EDSS'leri hesaplandı.

Hastaların takipleri sırasında geçirilen ataklar ve atağın tipi not edildi. Atağın değerlendirilmesinde hastanın şikâyet ve nörolojik muayene bulguları, MRG'de lezyonun yeri ve kontrast tutulumu göz önünde bulunduruldu. 8 hasta takip sırasında atak

geçirdi. 2 hastada da 6 ay boyunca 2 kez atak izlendi. Atakların biri piramidal, biri beyinsapı, biri serebellar, ikisi medulla spinalis, üçü optik sisteme ait idi. Hastalara atak sırasında intravenöz metil-prednizolon (İVMP) tedavisi verildi. Tedavi en az 5 gün, en fazla 10 gün olarak düzenlendi. Atak sonrası kan örneği en az 3 hafta sonrasında alındı. Bu hem MRG, hem de lipit profili üzerine steroid tedavisinin etkisini en aza indirmek için yapıldı.

Ayrıca yaş ve cinsiyet açısından uygun, sağlıklı, belirgin bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 18 kişi, kontrol grubu olarak seçildi. Bu kişilerde de lipit metabolizma bozukluğu, alkolizm, hipotiroidizm, karaciğer ve renal hastalık olmamasına dikkat edildi. Bu nedenle hastaların biyokimyasal testleri gözden geçirildi. Nörolojik muayene yapıldı ve belirgin bir özellik olmamasına dikkat edildi. Bu şekilde 15'i kadın, 3'ü erkek 18 kişi kontrol grubu olarak alındı. Ortalama yaş  $36,61 \pm 89$  (20-49) idi. Bu kişilerde de, aynı MS hasta grubunda olduğu gibi kan örnekleri 12 saat açlığın arkasından, saat 08.00-10.30 arasında alındı. Ve aynı yöntemle bir kez plazma kolesterol, trigliserid, LDL, HDL değerleri ölçüldü. MS hastalarının plazma kolesterol, trigliserid, LDL, HDL ortalama seviyeleri ile kontrol grubunun plazma kolesterol, trigliserid, LDL, HDL seviyeleri karşılaştırıldı.

MS grubunda kolesterol, trigliserid, LDL, HDL ortalama seviyeleri ile kontrast tutan lezyonların ortalama sayısı karşılaştırıldı.

### **İstatiksel yöntem**

Bu çalışmada istatistiksel analizler, GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında Ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenlerin birbirleri ile ilişkileri Spearson korelasyon testi ile belirlenmiştir. Kontrast tutulumu ile lipit profili arasında lineer regresyon ile, etki kat sayıları belirlenmiştir. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışma; 2003-2004 tarihleri arasında Göztepe SSK Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği, MS polikliniğinde izlenen, yaşları 18 ile 54 arasında olan; 24'ü kadın (%88,9), 3'ü erkek (%11,1) toplam 27 RRMS hastası üzerinde yapıldı. Olguların ortalama yaşı  $36,33 \pm 9,33$ ; ortalama hastalık süresi  $4,67 \pm 3,37$  idi. Toplam atak sayısı 2 ile 9 arasında değişmekte olup; ortalama  $3,04 \pm 1,56$  idi. Ortalama yıllık atak oranı  $1,09 \pm 0,82$ ; son 2 yıl içerisindeki ortalama atak sayısı  $1,33 \pm 1,00$  idi.

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı

	MS Grubu	Kontrol Grubu		
Yaş	$36,33 \pm 9,93$	$36,61 \pm 8,49$	-0,09	>0,05
Erkek	3 (%11,1)	3 (%16,7)		
Cinsiyet	Kadın 24 (%88,9)	15 (%83,3)	$\chi^2:0,28$	>0,05

MS ve kontrol gruplarında bulunan olguların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0,005$ ).

**Tablo 2.** MS ve kontrol grubu arasında kolesterol, trigliserid, LDL, HDL ortalama düzeylerinin karşılaştırılması

	MS Grubu Ort±SS (n:27)	Kontrol Grubu Ort±SS (n:18)	t	p
Kolesterol	$182,63 \pm 32,42$	$156,00 \pm 28,62$	<b>2,82</b>	<b>&lt;0,01</b>
Trigliserid	$106,37 \pm 68,78$	$86,67 \pm 36,94$	1,11	>0,05
HDL	$57,78 \pm 14,20$	$49,22 \pm 11,41$	<b>2,13</b>	<b>&lt;0,05</b>
LDL	$104,63 \pm 21,96$	$97,56 \pm 31,19$	0,89	>0,05

MS grubunda kolesterol ortalama düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p < 0,01$ ). Yine MS grubunda HDL ortalama düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p < 0,05$ ). MS ve kontrol grubu arasında diğer lipit değerleri açısından bir farklılık bulunmadı.

**Tablo 3.** MS grubunda kontrast tutan lezyonların ortalama sayısı ile EDSS ortalama sayısının karşılaştırılması

	EDSS Ortalama
	r 0,423
	<b>p &lt;0,05</b>
KT Ortalama	N 27

MS grubunda kontrast tutan lezyonların ortalama sayısı ile EDSS ortalama değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edildi ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 4.** MS grubunda kolesterol, trigliserid, LDL, HDL ortalama düzeyleri ile kontrast tutan lezyonların ortalama sayılarının karşılaştırılması

Ortalama	Kontrast Tutulumu Ortalama
	r <b>0,505</b>
Kolesterol	<b>p &lt;0,01</b>
	r 0,106
Trigliserid	<b>p &gt;0,05</b>
	r 0,139
HDL	<b>p &gt;0,05</b>
	r <b>0,549</b>
LDL	<b>p &lt;0,05</b>

MS grubunda kolesterol ortalama düzeyleri ile kontrast tutan lezyonların ortalama sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edildi ( $p < 0,01$ ). Yine MS grubunda LDL ortalama değerleri ile kontrast tutulumu ortalama sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ( $p < 0,05$ ). MS grubu ile kontrol grubu arasında diğer lipit değerleri ile kontrast tutan lezyon ortalama sayısı arasında bir ilişki bulunmadı.

**Tablo 5.** Longitudinal modelin parametreleri

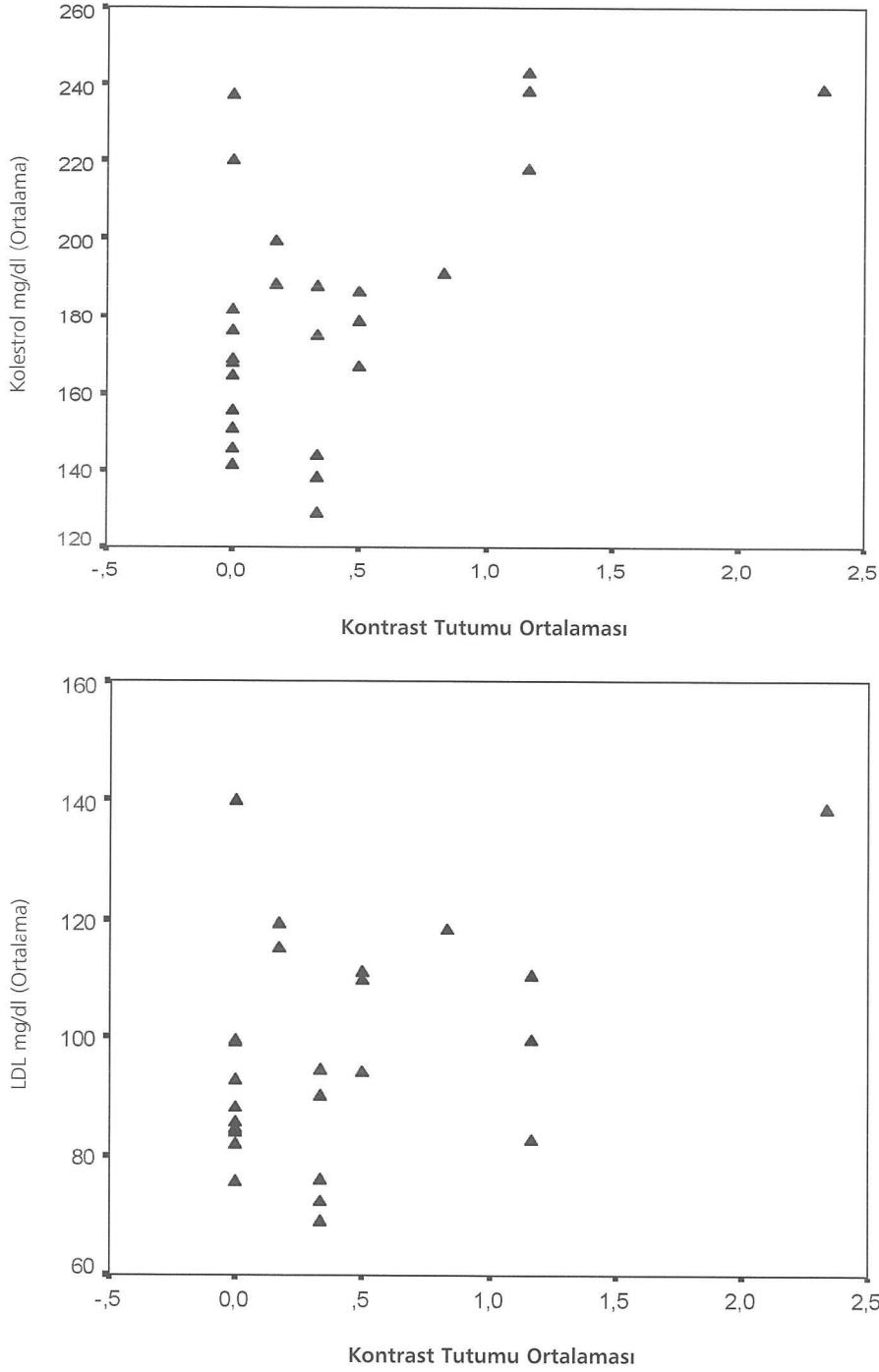
Ortalama	Coefficients	SE	p
Kolesterol	0,57	0,04	<b>0,09</b>
Trigliserid	0,31	0,01	0,26
HDL	0,06	0,04	0,76
LDL	0,27	0,04	0,29

Kolesterol değerinin, kontrast tutan lezyon sayısından etkilendiği saptandı ( $p = 0,09$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, hastalık aktivasyonu ile plazma total ve LDL kolesterol arasında bir korelasyon saptandı. Plazma lipit profilindeki değişiklikler ile MS hastalığının aktivasyonu arasındaki ilişkiyi açıklayan patogenetik mekanizmalar hakkında yeterli bilgi yoktur.

Multipl skleroz santral sinir sisteminin en sık görülen kronik, inflamatuvar hastalığıdır. MS'de demi-



Şekil 1. Her bir hasta için kolesterol ve LDL ortalama düzeyleri ile kontrast tutan lezyonların ortalama sayısı arasındaki ilişki

yelinizasyon ve nörodejenerasyon söz konusudur. Miyelinin kimyasal yapısının %40'ını su, %60'ını katı moleküller meydana getirmektedir. Katı moleküllerin %75'i lipitlerden, %25'i proteinlerden meydana gelmektedir. Lipitlerin %40'ını kolesterol oluşturmaktadır. Geri kalanı azalan oranlarda fosfatidil etanolamin, lesitin, fosfatidil serin, sfingomiyelin,

serebrosid, sulfatid, ve gangliosidlerden meydana gelmektedir.<sup>4</sup> EAE'li sıçanlarda, miyelin yıkımı meydana geldiğinde SSS'de kolesterol esterleri, serebrosit ve sulfatidlerde artış meydana geldiği gösterilmiştir.<sup>5</sup> 1990 yılında, Salvati ve ark., EAE'li sıçanlarda aktif faz esnasında miyelin yapısı değerlendirildiğinde, miyelinin hafif fraksiyonunda



azalma tespit etmişlerdir. Miyelinin hafif fraksiyonu fosfolipitten (galaktolipit) meydana gelmektedir.<sup>6,7,8</sup> Bu durum miyelin yıkımı sırasında, SSS'de lipit artışı olduğu savını desteklemektedir.

SSS'de biriken kolesterolün atılması için, 24S-OH-kolesterol mekanizması ve ApoE bağımlı mekanizma olmak üzere 2 mekanizma vardır. SSS'de kolesterolün eliminasyonu için, 24S-OH-kolesterole çevrilmesi önemli bir mekanizmadır ve hem beyin kolesterol homeostazisinin sürdürülmesinde hem de beyin kolesterol eliminasyonunda temel yoldur. Bu şekilde hidroksile olan kolesterol türleri, lipofilik membranlardan daha kolay geçmekte, hızlı ve verimli transport sağlanmaktadır.<sup>9,10,11</sup> Kolesterolü 24S-OH-kolesterole çeviren enzim, 24S-hydroxylase enzimidir.<sup>9,10</sup> Bu enzim yalnızca nöronlarda bulunmaktadır. Enzim aracılığı ile çevrilme, genetik olarak CYP46 moleküler seviyede lokalizedir.<sup>11</sup>

Yapılan bir çalışmada serum kolesterolü ile 24S-OH-kolesterol arasında açık bir pozitif korelasyon bulunmuştur. Ancak bu birlikteliğin açıklanması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.<sup>9</sup> 2003 yılında Vega ve ark.'nın yayınladığı bir çalışmada KBB'den dolaşıma geçen 24S-OH-kolesterolün, LDL ile karaciğere taşındığı ifade edilmiştir.<sup>10</sup> Bu çalışmada Alzheimer hastalarına statin verilmiş ve 6 hafta sonra total, LDL kolesterol, 24S-OH-kolesterol seviyeleri ölçülmüştür. 24S-OH-kolesterolde %21, total kolesterolde %25, LDL kolesterolde %34,9 azalma bulunmuştur. LDL kolesteroldeki düşme, 24S-OH-kolesterolden daha belirgin saptanmıştır. LDL'deki bu belirgin düşme, plazma 24S-OH-kolesterol seviyesindeki azalma ile açıklanmıştır.<sup>10</sup> Beyinden bu şekilde atılan 24S-OH-kolesterol, muhtemelen bazı basamaklardan geçerek dolaşımdan karaciğer tarafından alınmaktadır. Dolaşımdaki 24S-OH-kolesterol seviyesi, dolaşımdaki lipoproteinlerin kapasitesine bağlıdır.<sup>9</sup>

Plazmadaki 24S-OH-kolesterolün %80'i beyinden kaynaklanmaktadır. O<sub>2</sub> inhalasyon teknikleri

kullanılarak; beyinden dolaşıma akan 24S-OH-kolesterol ile beyindeki kolesterol sentezi arasında benzerlikler saptanmıştır. Bu nedenle plazma 24S-OH-kolesterol seviyesinin, beyin kolesterol katabolizmasını yansıttığı düşünülmektedir.<sup>9</sup>

Beyinde nörotropik bir faktör olan Apo E, nöronal bakım, onarım mekanizmaları ve oksidatif süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır.<sup>12,13</sup> Subsellüler membran yapısında, kolesterol ve fosfolipit homeostazisini düzenler<sup>14</sup> ve demiyelinizasyondan sonra lipit redistribüsyonunda önemli bir yeri vardır.<sup>15</sup> Apo E aracılığı ile beyinden 1-2 mg/saat kolesterol eliminasyonu meydana geldiği gösterilmiştir. 24S-OH-kolesterol mekanizması ile birlikte bu rakam 8 mg/saat'e çıkar. Bu nedenle SSS'de kolesterol homeostazisinde, 24S-OH-kolesterol mekanizması daha önemli gözükmektedir.<sup>9</sup>

Çeşitli nörolojik hastalıklarda, plazma ve BOS 24S-OH-kolesterol seviyeleri çalışılmaktadır. Alzheimer hastalığı ve vasküler demansta plazma ve BOS 24S-OH-kolesterol seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve uzun dönem statin kullanan hastalar arasında Alzheimer hastalığı ve vasküler demans prevalansı azalmış olarak saptanmıştır. Alzheimer hastalığında Beta amiloid birikimi ile kolesterol arasındaki ilişkinin varlığını destekleyen gözlem sayısı giderek artmaktadır.<sup>11</sup> Statin kullanan hastalarda Alzheimer hastalığının prevalansındaki düşmenin, beyinde kolesterol sentezinde azalmaya, apo E içeren lipoproteinlerin seviyelerindeki düşüşe ve beta amiloid yapımındaki azalmaya bağlı olabileceği düşünülmektedir.<sup>12</sup>

Beyin kolesterol döngüsünü yansıtan plazma 24S-OH-kolesterol seviyesi, MS'de nörodejenerasyon ve demiyelinizasyon için bir marker olabilir.<sup>18</sup> MS'de plazma 24S-OH-kolesterol seviyesi, genç hastalarda artma eğiliminde saptanmıştır. En yaşlı grupta 24S-OH-kolesterol seviyesi, kontrol grubuna göre özellikle daha düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada EDSS ile serum 24S-OH-kolesterolü arasında ters bir

ilişki görülmüştür. Bu durumun, nöronal kaybı yansıttığı düşünülmüştür.<sup>17</sup> Yapılan bir çalışmada MS'de aktif periyotta BOS 24-OH-kolesterol seviyesinde artış saptanmıştır.<sup>16</sup> Bu nedenle plazma 24S-OH-kolesterol seviyesi, MS'nin farklı fazlarını değerlendirmek için var olan metotlara ek katkı sağlayabilir.

2001 yılında Giubilei ve ark. tarafından, tek atak geçiren 18 MS'li hasta arasında yapılan bir çalışmada, hastalığın aktivitesi ile plazma kolesterol ve LDL seviyeleri arasında önemli bir korelasyon bulunmuştur.<sup>19</sup> Yine 2000 yılında, RRMS'li interferon beta 1a tedavisi alan hastalar 2 yıl boyunca takip edilmiş ve hastalarda plazmadaki lipit değişiklikleri araştırılmıştır. 2 yılın sonunda değerler, bazal değerler ile karşılaştırıldığında HDL2'de artış tespit edilmiştir. Tedavi altında progrese olan veya atak geçiren küçük bir hasta grubunda ise, 1 yılın sonunda apo A-1 seviyesinde düşme, apo E seviyesinde ise yükseklik tespit edilmiştir. Metabolizmadaki bu değişiklikler, ilacın immunomodülatuar etkisine ve hastalığın aktivitesine bağlanmıştır.<sup>20</sup>

1987 yılında yapılan deneysel bir çalışmada EAE'nin aktif fazında, plazma kolesterol, LDL, HDL seviyelerinde yükseklik tespit edilmiştir.<sup>2</sup> LDL'deki yüksekliğin VLDL ile ilişkili, HDL'deki yüksekliğin ise apo E'ye bağlı olabileceği ifade edilmiştir. SSS'deki lezyonların, plazma apo E seviyesinde artışa yol açtığı düşünülmüştür. Apo E içeren lipoproteinlerdeki değişikliklerin, EAE'de immun fonksiyon değişiklikleri için oldukça önemli olduğu vurgulanmıştır.<sup>2</sup> 1994 yılında yapılan bir çalışmada, EAE'nin aktif fazında sıçanlarda hem plazma kolesterol seviyelerinde hem de kolesterol metabolitlerinin üriner sisteme salınmasında artış tespit edilmiştir.<sup>3</sup>

Bizim çalışmamızda da, hastalık aktivasyonu ile plazma total ve LDL kolesterol arasında bir korelasyon saptandı ( $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ). Plazma total ve LDL kolesterolün, demiyelinizan hastalıklarda aktivasyonun bir göstergesi olarak kullanılabilirliği

başka yayınlarda da ifade edilmektedir.<sup>21</sup> Bunun çok muhtemelen yukarıda tartışıldığı gibi hastalık aktivasyonu sonucu meydana gelen miyelin yıkımının, SSS'deki kolesterol metabolizması ve dolayısıyla sistemik kolesterol döngüsü üzerine etkilerine bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışmada MS grubunda, kontrol grubuna göre plazma total ve HDL kolesterol seviyeleri daha yüksek bulundu ( $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ). HDL düzeyi, daha önce yapılan deneysel bir çalışmada EAE'nin aktif fazında da yüksek saptanmıştır.<sup>2</sup> HDL'deki bu yükseklik apo E içermesine bağlanmıştır. Bu durum SSS'de artan kolesterolün küçük bir miktarını dolaşıma taşıyan apo E'nin, dolaşımda artması ve HDL'nin yapısına girmesine bağlı olabilir.

Çalışmada kontrast tutan lezyonların ortalama sayısı ile EDSS ortalaması arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ( $p<0,05$ ). MRG çalışmaları, MRG ile klinik parametreler arasında açık bir ilişki olduğunu gösterdi. Lezyonların kontrast tutulumu, KBB'deki ödematöz değişiklikleri göstermek için yararlıdır. Bu değişiklikler hastalık sürecinde erken dönemde meydana gelir. Bu nedenle kontrast tutulumu hastalık aktivitesini ölçmede basit ve son derece sensitiv bir yöntemdir.

Basit bir kan tetkiki olan total kolesterol ve alt gruplarının, hastalık aktivasyonunu saptamada yararlı olabileceğini düşünüyoruz. Kolesterol ve döngüsünün etyopatogeneze rolünü ve bir gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağını kesin olarak belirleyebilmek için, daha uzun süreli ve daha fazla sayıda hasta içeren korelasyon çalışmalarının yapılması uygun olacaktır.

## SONUÇ

Çalışmamızda, plazma kolesterol ve LDL seviyelerinin hastalık aktivasyonu ile pozitif bir korelasyon gösterdiğini saptadık. Araştırmamız, az sayıda hasta içeren bir araştırma olmasına rağmen sonuçlarımız,



hastaların bazal lipit değerleri ile hastalık aktivasyonu ve prognozunu takip edebileceğimizi gösterdi. Plazma kolesterol ve LDL düzeyleri aktivasyonun bir göstergesi olabilir.

Plazma kolesterol ve LDL düzeylerini ölçmek, pratik bir yöntemdir. Aktivasyonu saptamada kullandığımız MRG yöntemlerine göre ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması nedeni ile sonuçlarımız ilgi çekicidir. Bu nedenle plazma lipit profili ile hastalık aktivasyonu arasındaki ilişkiyi açıklayan patogenetik mekanizmaların iyi bilinmesi gerekir. Bu patogenetik mekanizmaların diğer basamaklarını da açıklayacak çok hastalı ve uzun süreli çalışmaların planlanması ile, SSS ve sistemik lipit metabolizması ve MS arasındaki bağlantıların daha anlaşılır hale gelmesi mümkün olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Raynold D. Adams, Maurice Victor, Allan H. Ropper. Multipl Skleroz ve İlişkili Demiyelinizan Hastalıklar. Principles of Neurology. 8. Baskı. Güneş Kitabevi 2006;771-796.
2. Shore VG, Smith ME, Perret V, Laskaris MA. Alterations in plasma lipoproteins and apolipoproteins in experimental allergic encephalomyelitis. J Lipid Res 1987 Feb;28(2):119-29.
3. Nicholas HJ, Taylor J. Central nervous system demyelinating diseases and increased release of cholesterol into the urinary system of rats. Lipids 1994 Sep;29(9):611-7.
4. Prof. Dr. Cumhuri Ertekin. Hücresel Nörolojiye Kısa Bakış. Nöroloji'de fizyopatoloji ve tedavi. 1987;3-28. Bilgehan Matbaası.
5. Roth GA, Monferran CG, Maggio B, Cumar FA. Central nervous system lipid alterations in rats with experimental allergic encephalomyelitis and its suppressin by immunosuppressive drugs. Life Sci 1982 Mar 8;30(10):859-66.
6. Searfina Salvati, Lucilla Attorri, Annamaria Confolani, Antonella Di Biase. Lipid Changes in Central Nervous System Membranes in Experimental Allergic Encephalomyelitis (EAE). Neurochemical Research, Vol.15, No:11, 1990;1051-1053.
7. Salvati S, Attorri L, Confaloni A, Di Biase A. Lipid changes in central nervous system membranes in experimental allergic encephalomyelitis (EAE). Neurochem Res 1990 Nov;15(11):1051-3.
8. Salvati S, Confaloni A, DiBiase A, Attorri L, Serlupi Crescenzi G. Biochemical changes in central nervous system membranes in chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis. Mol Chem Neuropathol 1990 Jun;12(3):229-41.
9. Ingemar Björkhem, Dieter Lütjohann, Ulf Diczfalusy, Lars Stahle. Cholesterol homeostasis in human brain: turnover of 24S-hydroxycholesterol and evidence for a cerebral origin of most of this oxysterol in the circulation. Journal of lipid Research Volume 39, 1998.
10. Vega GL, Weiner MF, Lipton AM, Von Bergmann K, Lutjohann D. Reduction in levels of 24S-hydroxycholesterol by statin treatment in patients with Alzheimer disease. Arch Neurol 2003 Apr;60(4):510-5.
11. Lutjohann D, Von Bergmann K. 24S-hydroxycholesterol: a marker of brain cholesterol metabolism. Pharmacopsychiatry 2003 Sep;36 Suppl2:s102-6.
12. Militia Crisby, Lars A Calson, Bengt Winblad. Alzheimer Hastalığının Önlenmesi ve Tedavisinde Statinler. Alzheimer Disease and Associated Disorders. Lippincott Williams Cilt:16, Sayı:3, 2002;131-136.
13. Gaillard O, Gervais A, Meillet D, Plassart E, Fontaine B. Apolipoprotein E and multiple sclerosis: a biochemical and genetic investigation. J Neurol Sci 1998 Jun 30;158(2):180-6.
14. Han X. The role of apolipoprotein E in lipid metabolism in the central nervous system. Cell Mol Life Sci 2004 Jul;61(15):1896-906.
15. Chiba H. Physiology and pathology of the lipit transport in the brain. Rinso Byori 1996 Mar;44(3):231-6.
16. Leoni V, Mastermen T, Mousavi FS, Wrwetlind B, Wahlund LO. Diagnostic use of cerebral and extracerebral owysterols. Clin Chem Lab Med. 2004 Feb;42(2):186-91.
17. Leoni V, Masterman T, Diczfalusy U, De Luca G, Hillert J. Changes in human plasma levels of the brain specific oxysterol 24S-hydroxycholesterol during progression of multiple sclerosis. Neurosci Lett 2002 Oct 18;331(3):163-6.
18. Teunissen CF, Dijkstra CD, Polman CH, Hoogervorst EL, von Bergmann K, Lutjohann D. Decreased levels of brain specific 24S-hydroxycholesterol and cholesterol precursors in serum of multiple sclerosis patients. Neurosci Lett 2003 Aug 28;347(3):159-162.
19. F. Giublei, G. Antonini, S. Di Legge, M. P. Sormani, P. Pantano, R. Antonini, M. Sepe- Monti, F. Caramia, C. Pozzilli. Blood cholesterol and MRI activity in first clinical episode suggestive of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2002;106:109-112.
20. Olaf Stüve, Thomas Prod'homme, Antony Slavin, Sasan Youssef, Shannon Dunn. Statins and their potential targets in multiple sclerosis therapy. Expert Opin Ther Targets 2003;7(5):613-622.
21. Ara-Callizo J, Lopez A, Martin J, Alarcia R, Olivan J. Modification of the lipid metabolism induced by interferon beta in multiple sclerosis patients and its relationship with the disease activity. Neurologia 2004 Sep;19(7):359-363.



ilişki görülmüştür. Bu durumun, nöronal kaybı yansıttığı düşünülmüştür.<sup>17</sup> Yapılan bir çalışmada MS'de aktif periyotta BOS 24-OH-kolesterol seviyesinde artış saptanmıştır.<sup>16</sup> Bu nedenle plazma 24S-OH-kolesterol seviyesi, MS'nin farklı fazlarını değerlendirmek için var olan metotlara ek katkı sağlayabilir.

2001 yılında Giubilei ve ark. tarafından, tek atak geçiren 18 MS'li hasta arasında yapılan bir çalışmada, hastalığın aktivitesi ile plazma kolesterol ve LDL seviyeleri arasında önemli bir korelasyon bulunmuştur.<sup>19</sup> Yine 2000 yılında, RRMS'li interferon beta 1a tedavisi alan hastalar 2 yıl boyunca takip edilmiş ve hastalarda plazmadaki lipit değişiklikleri araştırılmıştır. 2 yılın sonunda değerler, bazal değerler ile karşılaştırıldığında HDL2'de artış tespit edilmiştir. Tedavi altında progrese olan veya atak geçiren küçük bir hasta grubunda ise, 1 yılın sonunda apo A-1 seviyesinde düşme, apo E seviyesinde ise yükseklik tespit edilmiştir. Metabolizmadaki bu değişiklikler, ilacın immunomodülatuar etkisine ve hastalığın aktivitesine bağlanmıştır.<sup>20</sup>

1987 yılında yapılan deneysel bir çalışmada EAE'nin aktif fazında, plazma kolesterol, LDL, HDL seviyelerinde yükseklik tespit edilmiştir.<sup>2</sup> LDL'deki yüksekliğin VLDL ile ilişkili, HDL'deki yüksekliğin ise apo E'ye bağlı olabileceği ifade edilmiştir. SSS'deki lezyonların, plazma apo E seviyesinde artışa yol açtığı düşünülmüştür. Apo E içeren lipoproteinlerdeki değişikliklerin, EAE'de immun fonksiyon değişiklikleri için oldukça önemli olduğu vurgulanmıştır.<sup>2</sup> 1994 yılında yapılan bir çalışmada, EAE'nin aktif fazında sıçanlarda hem plazma kolesterol seviyelerinde hem de kolesterol metabolitlerinin üriner sisteme salınmasında artış tespit edilmiştir.<sup>3</sup>

Bizim çalışmamızda da, hastalık aktivasyonu ile plazma total ve LDL kolesterol arasında bir korelasyon saptandı ( $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ). Plazma total ve LDL kolesterolün, demiyelinizan hastalıklarda aktivasyonun bir göstergesi olarak kullanılabilirliği

başka yayınlarda da ifade edilmektedir.<sup>21</sup> Bunun çok muhtemelen yukarıda tartışıldığı gibi hastalık aktivasyonu sonucu meydana gelen miyelin yıkımının, SSS'deki kolesterol metabolizması ve dolayısıyla sistemik kolesterol döngüsü üzerine etkilerine bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışmada MS grubunda, kontrol grubuna göre plazma total ve HDL kolesterol seviyeleri daha yüksek bulundu ( $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ). HDL düzeyi, daha önce yapılan deneysel bir çalışmada EAE'nin aktif fazında da yüksek saptanmıştır.<sup>2</sup> HDL'deki bu yükseklik apo E içermesine bağlanmıştır. Bu durum SSS'de artan kolesterolün küçük bir miktarını dolaşıma taşıyan apo E'nin, dolaşımda artması ve HDL'nin yapısına girmesine bağlı olabilir.

Çalışmada kontrast tutan lezyonların ortalama sayısı ile EDSS ortalaması arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ( $p<0,05$ ). MRG çalışmaları, MRG ile klinik parametreler arasında açık bir ilişki olduğunu gösterdi. Lezyonların kontrast tutulumu, KBB'deki ödematöz değişiklikleri göstermek için yararlıdır. Bu değişiklikler hastalık sürecinde erken dönemde meydana gelir. Bu nedenle kontrast tutulumu hastalık aktivitesini ölçmede basit ve son derece sensitiv bir yöntemdir.

Basit bir kan tetkiki olan total kolesterol ve alt gruplarının, hastalık aktivasyonunu saptamada yararlı olabileceğini düşünüyoruz. Kolesterol ve döngüsünün etyopatogenezde rolünü ve bir gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağını kesin olarak belirleyebilmek için, daha uzun süreli ve daha fazla sayıda hasta içeren korelasyon çalışmalarının yapılması uygun olacaktır.

## SONUÇ

Çalışmamızda, plazma kolesterol ve LDL seviyelerinin hastalık aktivasyonu ile pozitif bir korelasyon gösterdiğini saptadık. Araştırmamız, az sayıda hasta içeren bir araştırma olmasına rağmen sonuçlarımız,

hastaların bazal lipit değerleri ile hastalık aktivasyonu ve prognozunu takip edebileceğimizi gösterdi. Plazma kolesterol ve LDL düzeyleri aktivasyonun bir göstergesi olabilir.

Plazma kolesterol ve LDL düzeylerini ölçmek, pratik bir yöntemdir. Aktivasyonu saptamada kullandığımız MRG yöntemlerine göre ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması nedeni ile sonuçlarımız ilgi çekicidir. Bu nedenle plazma lipit profili ile hastalık aktivasyonu arasındaki ilişkiyi açıklayan patogenetik mekanizmaların iyi bilinmesi gerekir. Bu patogenetik mekanizmaların diğer basamaklarını da açıklayacak çok hastalı ve uzun süreli çalışmaların planlanması ile, SSS ve sistemik lipit metabolizması ve MS arasındaki bağlantıların daha anlaşılır hale gelmesi mümkün olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Raynold D. Adams, Maurice Victor, Allan H. Ropper. Multipl Skleroz ve İlişkili Demiyelinizan Hastalıklar. Principles of Neurology. 8. Baskı. Güneş Kitabevi 2006;771-796.
2. Shore VG, Smith ME, Perret V, Laskaris MA. Alterations in plasma lipoproteins and apolipoproteins in experimental allergic encephalomyelitis. J Lipid Res 1987 Feb;28(2):119-29.
3. Nicholas HJ, Taylor J. Central nervous system demyelinating diseases and increased release of cholesterol into the urinary system of rats. Lipids 1994 Sep;29(9):611-7.
4. Prof. Dr. Cumhuri Ertekin. Hücresel Nörolojiye Kısa Bakış. Nöroloji'de fizyopatoloji ve tedavi. 1987;3-28. Bilgehan Matbaası.
5. Roth GA, Monferran CG, Maggio B, Cumar FA. Central nervous system lipid alterations in rats with experimental allergic encephalomyelitis and its suppressin by immunosuppressive drugs. Life Sci 1982 Mar 8;30(10):859-66.
6. Searfina Salvati, Lucilla Attorri, Annamaria Confaloni, Antonella Di Biase. Lipid Changes in Central Nervous System Membranes in Experimental Allergic Encephalomyelitis (EAE). Neurochemical Research, Vol.15, No.11, 1990;1051-1053.
7. Salvati S, Attorri L, Confaloni A, Di Biase A. Lipid changes in central nervous system membranes in experimental allergic encephalomyelitis (EAE). Neurochem Res 1990 Nov;15(11):1051-3.
8. Salvati S, Confaloni A, DiBiase A, Attorri L, Serlupi Crescenzi G. Biochemical changes in central nervous system membranes in chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis. Mol Chem Neuropathol 1990 Jun;12(3):229-41.
9. Ingemar Björkhem, Dieter Lütjohann, Ulf Diczfalusy, Lars Stahle. Cholesterol homeostasis in human brain: turnover of 24S-hydroxycholesterol and evidence for a cerebral origin of most of this oxysterol in the circulation. Journal of lipid Research Volume 39, 1998.
10. Vega GL, Weiner MF, Lipton AM, Von Bergmann K, Lutjohann D. Reduction in levels of 24S-hydroxycholesterol by statin treatment in patients with Alzheimer disease. Arch Neurol 2003 Apr;60(4):510-5.
11. Lutjohann D, Von Bergmann K. 24S-hydroxycholesterol: a marker of brain cholesterol metabolism. Pharmacopsychiatry 2003 Sep;36 Suppl2:s102-6.
12. Militia Crisby, Lars A Calson, Bengt Winblad. Alzheimer Hastalığının Önlenmesi ve Tedavisinde Statinler. Alzheimer Disease and Associated Disorders. Lippincott Williams Cilt:16, Sayı:3, 2002;131-136.
13. Gaillard O, Gervais A, Meillet D, Plassart E, Fontaine B. Apolipoprotein E and multiple sclerosis: a biochemical and genetic investigation. J Neurol Sci 1998 Jun 30;158(2):180-6.
14. Han X. The role of apolipoprotein E in lipid metabolism in the central nervous system. Cell Mol Life Sci 2004 Jul;61(15):1896-906.
15. Chiba H. Physiology and pathology of the lipid transport in the brain. Rinso Byori 1996 Mar;44(3):231-6.
16. Leoni V, Mastermen T, Mousavi FS, Wrwetlind B, Wahlund LO. Diagnostic use of cerebral and extracerebral oxysterols. Clin Chem Lab Med. 2004 Feb;42(2):186-91.
17. Leoni V, Masterman T, Diczfalusy U, De Luca G, Hillert J. Changes in human plasma levels of the brain specific oxysterol 24S-hydroxycholesterol during progression of multiple sclerosis. Neurosci Lett 2002 Oct 18;331(3):163-6.
18. Teunissen CF, Dijkstra CD, Polman CH, Hoogervorst EL, von Bergmann K, Lutjohann D. Decreased levels of brain specific 24S-hydroxycholesterol and cholesterol precursors in serum of multiple sclerosis patients. Neurosci Lett 2003 Aug 28;347(3):159-162.
19. F. Giublei, G. Antonini, S. Di Legge, M. P. Sormani, P. Pantano, R. Antonini, M. Sepe-Monti, F. Caramia, C. Pozzilli. Blood cholesterol and MRI activity in first clinical episode suggestive of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2002;106:109-112.
20. Olaf Stüve, Thomas Prod'homme, Antony Slavin, Sasan Youssef, Shannon Dunn. Statins and their potential targets in multiple sclerosis therapy. Expert Opin Ther Targets 2003;7(5):613-622.
21. Ara-Callizo J, Lopez A, Martin J, Alarcia R, Olivan J. Modification of the lipid metabolism induced by interferon beta in multiple sclerosis patients and its relationship with the disease activity. Neurologia 2004 Sep;19(7):359-363.