

Multipl Skleroz ve Antigliadin Antikorları

Antigliadin Antibodies and Multiple Sclerosis

Dr. Recai TÜRKOĞLU,^a
Dr. Nuriye ÇÖMEZ,^a
Dr. Mehmet GENCER,^a
Dr. Yılmaz ÇETİNKAYA,^a
Dr. Züleyha AKKAN ÇETİNKAYA,^b
Dr. Hülya TİRELİ^a

^aNöroloji Kliniği, ^bGastroenteroloji Kliniği,
Haydarpaşa Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 08.10.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 07.04.2009

Bu çalışma, ECTRIMS 2007'de bildiri
poster olarak sunuldu.
(Poster 158: Antigliadin antibodies and
multiple sclerosis)

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Recai TÜRKOĞLU
Haydarpaşa Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
2. Nöroloji Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
recaiturkoglu@hotmail.com

ÖZET Amaç: Multipl skleroz (MS) ve çölyak hastalığı immun aracılı hastalıklardır. Gluten duyarlılığı, genetik yatkınlığı olan kişilerde buğday gliadini başta olmak üzere belli tahıl proteinlerinin alınmasıyla tetiklenen immunolojik bir reaksiyondur. Antigliadin antikorları da bu reaksiyonun göstergesidir. Periferik nöropati, serebellar ataksi ve artmış epilepsi riski gluten hassasiyetinin nörolojik komplikasyonlarıdır. Bu sebeple anti gliadin antikorlarını MS hastalarında ölçmeye karar verdik. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Nöroloji kliniği MS polikliniğinden takip edilen, 50 MS hastası ile bilinen bir sistemik hastalığı olmayan 52 gönüllü karşılaştırıldı. Antigliadin antikorları (AGA) IgG ve IgA bütün hastalarda çalışıldı. Antiendomisyal antikor (AEA) ise çölyak ayırıcı tanısı için AGA pozitif hastalarda bakıldı. **Bulgular:** Antigliadin antikorları (AGA) IgG'nin, %30, AGA IgA'nın %12 hastada pozitif olduğu; AEA'nın bakılan tüm hastalarda negatif olduğu saptandı. Kontrol grubunda ise AGA IgG ve IgA %25 ve %7.6 oranında pozitifliği. MS ve kontrol grubunda AGA IgG ve IgA sonuçları arasında bir fark görülmedi. IgG ve IgA AGA pozitif olan bütün hastalarda AEA ve histopatolojik çalışma negatifti. Farklı cinsiyet, yaş, klinik seyir ve fonksiyonel tutulumu olan MS hastalarının ortalama AGA IgG ve IgA düzeylerinde anlamlı bir fark yoktu. **Sonuç:** Sistemik otoimmün hastalığa ve immün disfonksiyona yol açmayan, klinik olarak anlam ifade etmeyen otoantikorlar, immünolojik kaskadı bozabilirler. Fakat immün disregülasyona sekonder olarak MS hastalarında diğer otoantikorlarla birlikte anti gliadin antikorları da yüksek oranda bulunabilir. Ama bu bulgu anlamlı değildir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz; otoimmünite; antikor afinitesi; otoantikor; antikor oluşumu

ABSTRACT Objective: Multiple sclerosis (MS) and celiac disease are both considered as immune-mediated disorders. The term gluten sensitivity refers to a state of increased immunological responsiveness to ingested gluten in genetically susceptible individuals, as indicated by circulating antibodies to gliadin. Several neurological complications have been described associated with gluten sensitivity ranging from peripheral neuropathy and cerebellar ataxia to an increased risk of epilepsy. So, we decided to measure these antibodies in serum of MS patients. **Material and Methods:** Fifty MS patients were randomly recruited from MS clinics of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital IIInd Neurology Clinic and compared with a control group of 52 healthy volunteers. Antigliadin antibody (AGA) IgG and IgA levels were studied in all patients. Antiendomisyal antibody (AEA) in serum was studied in patients who have positive anti gliadin antibody for differential diagnosis of celiac disease. **Results:** AGA IgG and AGA IgA were positive in 30% and 12% of patients, respectively. AEA levels were negative for all patients in whom this parameter was studied. In control group, AGA IgG and AGA IgA positivities were 25% and 7.6%, respectively. Neither IgG nor IgA AGA showed significant differences between MS patients and controls. AEA antibody and histopathologic studies were negative in all patients with positive IgG or IgA AGA. Mean values of IgG and IgA AGA in MS patients with different sex, age, course, and functional system involvement were not significantly different. **Conclusion:** Autoantibodies which do not cause systemic autoimmune disease cause immunological dysregulation and are irrelevant clinically may destroy immunological cascade. However anti gliadin antibodies can be found in high incidence in addition to other autoantibodies in MS patients secondary to immune dysregulation. However, this finding is not meaningful.

Key Words: Multiple sclerosis; autoimmunity; antibody affinity; autoantibodies; antibody formation

GENEL BİLGİ

Multipl Skleroz (MS), santral sinir sistemi (SSS)'nin immün kökenli demiyelinizan bir hastalıdır.¹ İmmün sistem hastalığının oluşumunda önemli bir role sahip olmasına rağmen spesifik oluşum mekanizması ve hedef antijen halen bilinmemektedir.

Hastalık patogenezinde immün faktörler kadar genetik ve çevresel faktörler de rol oynamaktadır. Birinci derece akrabalarda riskin %3-5, monozigot ikizlerde konkordansın %25-34, dizigotlarda ise %4-15 arasında saptanması, genetik etyopatogenez lehinedir.²

Otoimmün hastalıklar (OİH), bir uçta organa özgü, diğer uçta ise sistemik otoimmün hastalıkları içeren geniş bir yelpaze oluşturur. Sistemik ve organa özgü otoimmün hastalıklar arasında özellikle HLA'yı ilgilendiren genetik bir birliktelik söz konusudur. Bu durum, klinik olarak farklı otoimmün hastalıkların, otoimmünitede risk faktörü olarak ortak bir genetik eğilimi paylaşabileceği hipotezini de desteklemektedir.³⁻⁵

MS' de sıklıkla HLA DR2, DR3, B7, A3, DR15, DQ6, DW2 saptanırken, Türk toplumunda DQ2 ve DR14 antijenlerine rastlanmakta, çölyak hastalığında ise otoimmün hastalıklarda ortak paylaşılan DQ2 ve DQ8 haplotipleri görülmektedir. HLA gruplarındaki benzerliklerin otoimmün hastalıkların (Diabet Tip 1, Hashimoto tiroidit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, astım, romatoid artrit) birlikte görülme insidansını yükselten sebepler arasında olduğu varsayılmaktadır.⁶⁻⁹

MS hücrel immünite ile ilgili bir hastalık olarak görülmeğe de demiyelinizasyonda B hücrelerinin de payının olduğu bilinmektedir.¹⁰ T lenfositler, başta myelin basic protein (MBP) olmak üzere diğer miyelin antijenlerine (Proteolipid protein, miyelin oligodendrosit glikoprotein, heat shock protein vb...) karşı ooreaktif hale gelmektedir. Periferik immün aktivasyon sonucu aktive olmuş T hücreleri SSS içine geçmekte ve yönelmiş oldukları antijenleri aramaktadırlar. Uygun antijene rastladıkları zaman immunolojik olaylar zinciri başlamaktadır.^{11,12} Süreç, diğer immün hü-

reler, antikorlar ve immün mediatörlerin SSS'ne girmesine olanak sağlamaktadır. MS hastalarının büyük bir kısmının beyin omurilik sıvısında B lenfositlerin yaptığı oligoklonal immün proteinlerin (oligoklonal band, OKB) saptanması, devic hastalığında da kanda aquaporin-4'e karşı oluşan NMO IgG antikorları tespit edilmesi, humoral immün sistemin patogeneizde rol aldığını göstermektedir.¹³⁻¹⁵

Çölyak Hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan kişilerde buğday gliadini başta olmak üzere belli tahıl proteinlerinin alınmasıyla tetiklenen immunolojik reaksiyon sonucu oluşur. İmmunolojik reaksiyon CD4 + gluten-duyarlı T hücrelerinin Th1/Th0 tipi bir inflamatuvar cevabı aktive etmesiyle başlamaktadır. Gluten peptitlerinin esas olarak lamina propriada HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 pozitif hücreler tarafından sunulması ile immunolojik cevap tetiklenmektedir. Hastalarda IFN-, IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α 'nın artmış ekspresyonunun gösterilmesi de bu tezi doğrular niteliktedir.¹⁶⁻¹⁸

ÇH'da, nörolojik disfonksiyonun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte serebellar ataksi, epilepsi, miyelopati, serebral, beyin sapı ve periferik sinir tutulumu ile ortaya çıkabilmektedir.¹⁹⁻²²

MS'da klinik olarak anlam ifade etmediği düşünülen otoantikorların sadece genel bir otoimmün aktivasyonun göstergesi olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir.²³⁻²⁶

Buna karşın, ÇH'nın MS ve Devic hastalığı ile birliktelikleri ise son zamanlarda ortaya konmuştur.²⁷⁻³⁰ Bu süreç etyopatogenezde yer alan benzer genetik, çevresel ve immün sisteme ait faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir.

Bu düşünceden hareketle; anti gliadin antikorlarının, MS hastalığında ki sıklığını, gluten enteropati ile ilişkisini, hastalığın seyrine ve disabilite skalası (EDSS) üzerine etkilerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

■ Bu çalışmada Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Nöroloji kliniği MS polikliniğinden takip edilen, Mc. Donald's tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı almış, gönüllü olmayı kabul etmiş, bilinen bir otoimmün veya sistemik

hastalığı olmayan, ardışık 20-60 yaş arası kadın ve erkek hastalar değerlendirilmeye alındı.

■ Kontrol grubu olarak benzer özelliklere sahip migren başağrısı tanısı ile 2.Nöroloji Başağrısı polikliniğinden takip edilen 52 hasta alındı.

■ MS dışında sistemik ve otoimmün hastalığı olanlar, ÇH tanısı alanlar, gastrointestinal sistem şikâyetleri olanlar, gönüllü olmayı kabul etmeyenler, 20 yaşından küçük ve 60 yaşından büyük bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

■ Çalışmada, hastaların olurları ve hastanemiz etik kurulunun çalışma onayı alındı. Tek merkezde toplam 50 hasta birey çalışmaya katıldı. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleriyle Mc Donald's kriterlerine göre kesin MS tanısı konan hastaların EDSS skorları hesaplandı.

■ Tüm hastaların kanında; ANA, anti DNA, antidsDNA, VDRL, TPHA, Brusella testleri, anti-kardiopilin antikoru ve tiroid otoantikoru bakıldı. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde ve kanda oligoklonal bant (OKB) araştırıldı. Anti-TPO (Anti tiroid-spesifik peroksidaz), ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) yöntemiyle Roche Elecsys 1010/2010 ve modular analytıc E170 (Elecsys module) immünassay analizörlerinde hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışıldı. 34IU/ml üzerindeki değerler pozitif kabul edildi. ANA (anti nükleer antikor) indirekt immunofluorescence metoduyla HEp-2 hücre substratı kullanılarak, antidsDNA İFA (indirekt immunofluorescence) yöntemiyle çalışıldı.

■ Antigliadin antikoru (AGA), İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji A.B.D. laboratuvarında ELİSA (enzyme linked immunosorbent assay) yöntemiyle çalışıldı. AGA IgG 10U/ml, AGA IgA 5U/ml üzerindeki değerler pozitif kabul edilerek sonuçlar pozitif ve negatif olarak değerlendirildi. ÇH ayırıcı tanısı açısından antiigliadin antikoru pozitif olan hastalarda serumda antiendomisyal antikoru İFA (indirect immunofluorescence) yöntemiyle bakıldı. Antigliadin antikoru pozitif olanlarda gastroenteroloji birimi tarafından jejunal biyopsi yapıldı.

■ Referans grubu olarak, hastalarımızın tetkiklerinin yapıldığı İstanbul Üniversitesi İstanbul

Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD. ve Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarları normal değerleri kullanıldı.

■ MS tanısıyla izlenen hastalar klinik seyir tiplerine göre sınıflandırıldı. Antigliadin antikorumlarının sıklığı, hastaların yaşı, cinsiyeti, klinik seyir tipi, Kurtzke'nin "Expanded Disability Status Scale (EDSS) skoru ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularına göre istatistiksel analiz yapıldı ve klinik ile uyumu araştırıldı.

■ Araştırmadan elde edilen veriler elektronik ortama aktarılarak SPSS 11.5 istatistik paket programında analiz edildi. Değerlendirme ve analizlerde, sıklık dağılımları, merkezi ve yaygınlık ölçüleri olarak $X \pm SS$, Pearson Fisher's ki-kare analizi, bağımsız gruplarda t testi, Mann-Whitney U testi, tek yönlü varyans analizi, Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak ise 0,05 alındı.

BULGULAR

■ MS tanısı ile araştırmaya alınan hastaların erkek/ kadın oranı 15/35, yaş ortalaması $38.10 \pm (11.91)$ 'di ve yaşları 20 ile 57 arasında değişmekteydi. Kontrol grubu olarak; başağrısı polikliniğimizden migren başağrısı tanısı ile takip edilen 52 hasta alındı. Erkek/kadın oranı 16/36 idi, yaş ortalaması 41.2 ± 13.7 'di ve yaşları 26-55 arasında değişmekteydi.

Araştırmaya katılanların %70'inin kadın, %30'unun ise erkek olduğu saptandı. Her iki grubun yaş ve cinsiyet dağılımı benzer özellikteydi (Tablo 1).

■ Kontrol grubunda; antiigliadin (AGA) IgG 13'ünde (%25), AGA IgA 4'ünde pozitif. MS grubunda; AGA Ig 15'inde (%30), AGAIA 6'sında (%12) pozitif idi. AGA Ig değeri pozitif olan 15 hastanın 6'sında AGA IgA değeri de pozitif. MS gru-

TABLO 1: Cinsiyete göre dağılım.

Cinsiyet	MS n (%)	Baş ağrısı n (%)
Erkek	15 (30,0)	16 (30,8)
Kadın	35 (70,0)	36 (69,2)
Toplam	50 (100,0)	52 (100,0)

bunda AGA %5 oranında daha sık olmasına rağmen grubun sayısal yetersizliği anlamlı bir istatistik sonucu göstermiyordu.

AGA IgG pozitif saptanan 15 hastanın antien-domisyal antikorları (AEA) ise negatifti. Yapılan je-junal biyopsilerinde ise patolojik değişiklik saptanmadı.

■ Gruplara göre AntiTPO düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p= 0.000$). AGA pozitif olanların hepsinde anti TPO değerinin de pozitif olması anlamlıydı.

Buna göre MS grubundakilerin %38'inin AntiTPO değerinin 34 ve üzerinde olduğu belirlenmiştir ($\chi^2= 23.457$; $p= 0.000$) (Tablo 2).

■ MS grubundaki hastaların cinsiyete göre EDSS, IgG, IgM ve AntiTPO ortalamaları karşılaştırıldığında (Bağımsız gruplarda t ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır) araştırma grubunda; herhangi birinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır ($p> 0.05$; $p= 0.285$) (Tablo 3).

■ Araştırmadaki hastaların yaş kategorilerine göre EDSS, IgG, IgM ve AntiTPO ortalaması karşılaştırıldığında; herhangi birinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır ($p> 0.05$; $p= 0.629$) (Tablo 4). AGA grubunda dağılımın uygun olmaması nedeniyle analiz yapılamamıştır.

MS hastaların %54'ünün relapsing-remitting tipi MS olduğu; %80 OKB'nin, %38 AntiTPO, %30 AGA IgG ve %12 AGA IgA değerinin pozitif olduğu saptandı. AEA bakılan tüm hastalarda bu parametre negatifti (Tablo 5).

TARTIŞMA

Günümüzde moleküler biyolojinin, genetiğin ve immunolojinin gelişmesine rağmen MS etyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Hastalığın patogene-

TABLO 2: Anti-gliadin IgG, IgA ve anti TPO sonuçları.

	AGA IgG n (%)	AGA IgA n (%)	antiTPO
Kontrol (n:52)	13 (%25)	4 (%7,7)	3 (5.76)
MS (n:50)	15 (%30)	6 (%12)	19 (38)

TABLO 3: Araştırma grubundakilerin bazı değişkenlere göre ortalamalarının karşılaştırması.

Değişken	Cinsiyet	Ortalama	St. Sapma	t	p
EDSS	Kadın	2.45	1.55	1.219	0.229
	Erkek	1.90	1.29		
ACA IgG	Kadın	9.39	5.28	1.357	0.181
	Erkek	7.34	3.78		
ACA IgM	Kadın	8.72	4.94	1.652	0.105
	Erkek	6.33	4.04		
AntiTPO	Kadın	126.31	202.75	220.00*	0.285
	Erkek	114.67	209.20		

Bağımsız gruplarda t ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

* Mann-Whitney U değeridir

TABLO 4: Araştırmadaki hastaların yaş kategorilerine göre EDSS, IgG, IgM ve AntiTPO ortalaması karşılaştırması.

Değişken	Karşılaştırılan gruplar	Ortalamalar farkı	P	F
EDSS	0-30 yaş 31-45 yaş	0.69	0.341	1.948
	46 ve üzeri	-0.23	0.905	
	31-45 yaş 46 ve üzeri	-0.92	0.175	
IgG	0-30 yaş 31-45 yaş	1.10	0.787	0.313
	46 ve üzeri	2.11	0.504	
	31-45 yaş 46 ve üzeri	1.01	0.829	
IgM	0-30 yaş 31-45 yaş	1.26	0.719	0.627
	46 ve üzeri	0.98	0.855	
	31-45 yaş 46 ve üzeri	-0.28	0.985	
AntiTPO	0-30 yaş 31-45 yaş	70.87	0.629	0.927*
	46 ve üzeri	10.81		
	31-45 yaş 46 ve üzeri	-60.05		

Tek yönlü varyans analizi ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

* Kruskal-Wallis ki-kare değeridir.

zinde, yabancı antijenik bir maddeye karşı reaksiyon gösteren immun sistem, kendi organizmasında bulunan ve bu antijene benzer bir epitopu paylaşan kendi yapısına karşı reaktif hale gelebilir. Oluşan self reaktif T hücreleri B lenfosit toleransının da bozulmasını tetikler.^{10,11} Normalde bireyi korumakla görevli immün sistem bağışıklık düzenlenmesinde oluşan bu hata sonucu otoimmün hastalık oluşumuna zemin hazırlar.³¹ Deneysel hayvan modellerinde de T hücresi yüzeyinde bulunan CTLA-4 (sitotoksik T lenfosit antijen-4) denilen inhibitör reseptörün kaldırılması sistemik otoimmün hastalığa yol açmaktadır. Bu da kositümülatör moleküllerin önemini göstermektedir.^{32,33}

TABLO 5: Araştırmaya katılan MS hastaların özelliklerine göre dağılımı.

Özellikler	Kategoriler	n	%
MS tipi	İzole sendrom	13	26.0
	RelapsingRemiting	27	54.0
	Sekonder progresif	7	14.0
	Primer progresif	3	6.0
OKB	Negatif	10	20.0
	Pozitif	40	80.0
AGA IgG	Negatif	35	70.0
	Pozitif	15	30.0
AGA IgA	Negatif	44	88.0
	Pozitif	6	12.0
ANA	Negatif	49	98.0
	Pozitif	1	2.0
dsDNA	Negatif	49	98.0
	Pozitif	1	2.0
Anti-TPO	Negatif	31	62
	Pozitif	19	38
ACA IgG	Negatif	39	78
	Pozitif	11	22
ACA IgM	Negatif	38	76
	Pozitif	12	24
Toplam		50	100.0

ÇH, nörolojik tutulumun anti gliadin antikor aracılı otoimmün mekanizmalarla ilişkili olduğu düşünülmektedir.¹⁵⁻¹⁸ Patogenezinde ise HLA genlerinin önemli rol oynadığı bilinmekte olup, özellikle HLADQ2 (%82-100) ve DQ8 ile yakın ilişkide olduğu gösterilmiştir. HLADQ2 bulunmayan hastaların çoğunda DQ8 pozitif saptanmıştır.³⁴⁻³⁶ Bazen nörolojik semptomlar-epilepsi ve serebellar atakside olduğu gibi- gastrointestinal semptomlar ortaya çıkmadan önce erken dönem ÇH'da da görülebilir. Bu hastalarda glutensiz diet, nörolojik disfonksiyonun tedavisinde yararlı olabilmektedir.²⁴⁻²⁶

Çalışmamızda, MS hastalarının %30'unda AGA IgG, %12'sinde ise AGA IgA değeri pozitif. AGA IgG değeri pozitif olan 15 hastanın altısında ise AGA IgA değeride pozitif. Bu bulgular normal grupla karşılaştırılınca istatistiksel anlamlılığı yoktu. Sessiz gluten enteropati olasılığı açısından yapılan tetkikler de AEA ve jejunal biyopsi normaldi. Bu sonuç, Nicoletti ve ark.nın MS hasta-

larında ÇH insidansının artmadığı sonucu ile örtüşmektedir.²⁵

Hadjivassiliou ve ark., farklı nörolojik bulgularla gelen 147 hastayı (25 ataksi, 20 periferik nöropati, beş mononöritis multipleks, dört miyopati, üç motor nöropati, iki miyelopati) incelemiş, hastaların %57'sinde AGA pozitif saptamış, bunların %35'ine ise ÇH tanısı koymuştur. MS tanısı konan 12 hastanın birinde AGA pozitifliği saptanmış, jejunal biyopsisi ise normal bulunmuştur.¹⁵ Salvatore ve ark., 95 MS hastasında doku transglutaminaz IgA antikorlarına bakmış, hiçbirinde pozitif saptamamıştır. Bu hastaların hiçbirinde gastrointestinal şikâyet görülmemiştir.²⁴

Connie ve ark., özellikle seçilmemiş 49 MS hastasında ÇH prevalansını araştırmış; %2'sinde AEA, %12'sinde AGA IgG, %6'sında AGA IgA pozitifliği, kontrol grubunda ise; AGA IgG %13, AGA IgA %7 pozitif bulmuştur. İki grubun bulguları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.³⁷

Bu çalışma sonuçlarının aksine; ÇH ile ilişkili otoimmün mekanizması oldukça iyi tarif edilmiş MS ve Devic olguları son zamanlarda rapor edilmiştir. Aquaporin-4'e karşı oluşan NMO IgG Antikorları saptanması da hümmoral immünitenin süreçte önemli rol oynadığını göstermektedir.²⁶⁻³⁰

AGA pozitif saptanan hastalarımızın tamamında anti-TPO'nun pozitif olarak saptanması ayrıca irdelenmesi gereken bir sonuçtur. Bu çalışmada herhangi bir tiroid hastalığı veya tiroid testlerini etkileyecek bir sorunu olmayan MS'li hastalardaki tiroid testleri, sağlıklı baş ağrısı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Sonuç olarak serum sT3, sT4 ve TSH gibi tiroid fonksiyon testleri arasında iki grup arasında fark bulunmazken, anti-TPO ve anti-Tg gibi tiroid ile ilişkili otoantikor seviyeleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Otoimmün antikor titreleriyle; EDSS skoru, hastalık seyri ve tipi arasında ise herhangi bir korelasyon yoktu.

MS organ spesifik olsun ya da olmasın diğer otoimmün hastalıklara özellikle de tiroid patolojilerine eşlik edebilmektedir.³⁸ İmmüdisregülasyon sonucu gelişen anormal B hücre fonksiyonunun

antiTPO sentezinden sorumlu olabileceği öne sürülmektedir. MS hastalarında tiroid antikoru yüksekliği görülme oranı ise %4-22 arasında değişmektedir.¹⁵

Çalışmalar anti TPO'nun MS immuno-patojenindeki non-insidental rolü olduğu hipotezini güçlendirmiştir.³⁹⁻⁴³ Diğer taraftan tedavide kullanılan interferon beta 1b ve 1a ile ortaya çıktığı düşünülen tiroid disfonksiyonu da %8.3 ile %33 arasında bildirilmiştir. Prahalad ve ark.⁴⁴ juvenil kronik artritli (JKA) hastaların akrabalarında çeşitli otoimmün hastalıkları (alopesi aleata, ankilozan spondilit, dermatomiyozit, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, insüline bağımlı diabetes mellitus, inflamatuvar bağırsak hastalığı, iritis, JKA, multipl skleroz, psoriasis, RA, SLE ve vitiligo) araştırmışlar ve sadece Hashimoto tiroiditinin prevalansının arttığını bulmuşlardır. Bu durum klinik olarak farklı otoimmün hastalıkların, otoimmüni-

tede risk faktörü olarak etki edebilen ortak bir genetik eğilimi paylaşılabileceği şeklinde yorumlanmıştır.⁴⁵⁻⁴⁷

Bizim hastalarımızda da organa özgü otoimmün hastalık olan Hashimoto tiroiditini gösteren anti-Tg ve anti-TPO antikorları yüksek oranda saptandı. Anti gliadin ve antiTPO antikorların pozitif olması sadece genel bir otoimmün aktivasyonun göstergesi olup, klinik seyri ve prognozu etkilememektedir.

Kesitsel bu çalışmamız; MS hastalarında AGA pozitifliğinin tek başına klinik ve istatistik olarak anlam ifade etmeyen nonspesifik bir bulgu olduğunu desteklemektedir. İmmün disregülyasyona sekonder olarak diğer otoantikorlarla birlikte anti gliadin antikorlarının da bulunması otoimmün mekanizmalara işaret etmektedir. Bu birliktelik HLA tipleri ile ilişkili olabilir. Daha geniş araştırma gruplarında bu ilişki de araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Confavreux C, Lassmann H. The immunology of inflammatory demyelinating disease. In: Compston A, McAlpine D, eds. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. China: Churchill Livingstone; 2006. p.491-524.
- Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD, Paty DW, Warren S, Hader W, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med* 1986;315(26):1638-42.
- Tourbah A, Clapin A, Gout O, Fontaine B, Liblau R, Batteux F, et al. Systemic autoimmune features and multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Arch Neurol* 1998;55(4):517-21.
- Baranzini SE, Hauser SL. Large-scale gene-expression studies and the challenge of multiple sclerosis. *Genome Biol* 2002;3(10):1027.
- Yanaba K, Bouaziz JD, Matsushita T, Magro CM, St Clair EW, Tedder TF. B-lymphocyte contributions to human autoimmune disease. *Immunol Rev* 2008;223:284-99.
- Badenhoop K, Dieterich W, Segni M, Hofmann S, Hüfner M, Usadel KH, et al. HLA DQ2 and/or DQ8 is associated with celiac disease-specific autoantibodies to tissue transglutaminase in families with thyroid autoimmunity. *Am J Gastroenterol* 2001;96(5):1648-9.
- Descamps FJ, Van den Steen PE, Nelissen I, Van Damme J, Opendakker G. Remnant epitopes generate autoimmunity: from rheumatoid arthritis and multiple sclerosis to diabetes. *Adv Exp Med Biol* 2003;535:69-77.
- Stern JN, Keskin DB. Strategies for the identification of loci responsible for the pathogenesis of multiple sclerosis. *Cell Mol Biol Lett* 2008;13(4):656-66.
- Direskenli GS, Kurt BB, Ömek İ, Esin S, Eraksoy M. [The distribution of HLA class II in health controls and multiple sclerosis patients of the population in Turkey: a serological study]. *Archives of Neuropsychiatry* 1995;32(1):17-23.
- Archelos JJ, Storch MK, Hartung HP. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000;47(6):694-706.
- Antel J, Bar-Or A. Roles of immunoglobulins and B cells in multiple sclerosis: from pathogenesis to treatment. *J Neuroimmunol* 2006;180(1-2):3-8.
- McLaughlin KA, Wucherpfennig KW. B cells and autoantibodies in the pathogenesis of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. *Adv Immunol* 2008;98:121-49.
- Graber DJ, Levy M, Kerr D, Wade WF. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *J Neuroinflammation* 2008;5:22.
- Reindl M, Khalil M, Berger T. Antibodies as biological markers for pathophysiological processes in MS. *J Neuroimmunol* 2006;180(1-2):50-62.
- Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996;347(8998):369-71.
- Luostarinen L, Pirttilä T, Collin P. Coeliac disease presenting with neurological disorders. *Eur Neurol* 1999;42(3):132-5.
- Bürk K, Bösch S, Müller CA, Melms A, Zühlke C, Stern M, et al. Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Brain* 2001;124(Pt 5):1013-9.
- Luostarinen L, Pirttilä T, Collin P. Coeliac disease presenting with neurological disorders. *Eur Neurol* 1999;42(3):132-5.
- Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, Sanders D, Lobo A, Williamson C, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003;126(Pt 3):685-91.
- Finelli PF, McEntee WJ, Ambler M, Kestenbaum D. Adult celiac disease presenting as cerebellar syndrome. *Neurology* 1980;30(3):245-9.
- Ghezzi A, Zaffaroni M. Neurological manifestations of gastrointestinal disorders, with particular reference to the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001;22(Suppl 2):S117-22.

22. Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, Collin P, Pirttilä T. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(4):490-4.
23. Reindl M, Khalil M, Berger T. Antibodies as biological markers for pathophysiological processes in MS. *J Neuroimmunol* 2006;180(1-2):50-62.
24. Salvatore S, Finazzi S, Ghezzi A, Tosi A, Barassi A, Luini C, et al. Multiple sclerosis and celiac disease: is there an increased risk? *Mult Scler* 2004;10(6):711-2.
25. Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, Sciacca A, La Lisa P, Liberto A, et al. Frequency of celiac disease is not increased among multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2008;14(5):698-700.
26. Borhani Haghighi A, Ansari N, Mokhtari M, Geramizadeh B, Lankarani KB. Multiple sclerosis and gluten sensitivity. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109(8):651-3.
27. Jacob S, Zarei M, Kenton A, Allroggen H. Gluten sensitivity and neuromyelitis optica: two case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(7):1028-30.
28. Jarius S, Jacob S, Waters P, Jacob A, Littleton E, Vincent A. Neuromyelitis optica in patients with gluten sensitivity associated with antibodies to aquaporin-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(9):1084.
29. Pengiran Tengah CD, Lock RJ, Unsworth DJ, Wills AJ. Multiple sclerosis and occult gluten sensitivity. *Neurology* 2005;64(5):933-4.
30. Ferrò MT, Franciotta D, Riccardi T, D'Adda E, Mainardi E, Montanelli A. A case of multiple sclerosis with atypical onset associated with autoimmune hepatitis and silent coeliac disease. *Neurol Sci* 2008;29(1):29-31.
31. Ludwin SK. The pathogenesis of multiple sclerosis: relating human pathology to experimental studies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65(4):305-18.
32. Kristiansen OP, Larsen ZM, Pociot F. CTLA-4 in autoimmune diseases--a general susceptibility gene to autoimmunity? *Genes Immun* 2000;1(3):170-84.
33. Vaidya B, Pearce S. The emerging role of the CTLA-4 gene in autoimmune endocrinopathies. *Eur J Endocrinol* 2004;150(5):619-26.
34. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(1):1-19.
35. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362(9381):383-91.
36. Rujner J, Wisniewski A, Gregorek H, Wozniwicz B, Młynarski W, Witas HW. Coeliac disease and HLA-DQ 2 (DQA1* 0501 and DQB1* 0201) in patients with Turner syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32(1):114-5.
37. Pengiran Tengah CD, Lock RJ, Unsworth DJ, Wills AJ. Multiple sclerosis and occult gluten sensitivity. *Neurology* 2004;62(12):2326-7.
38. Niederwieser G, Buchinger W, Bonelli RM, Berghold A, Reisecker F, Kõltringer P, et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250(6):672-5.
39. Martinelli V, Gironi M, Rodegher M, Martino G, Comi G. Occurrence of thyroid autoimmunity in relapsing remitting multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta treatment. *Ital J Neurol Sci* 1998;19(2):65-7.
40. McDonald ND, Pender MP. Autoimmune hypothyroidism associated with interferon beta-1b treatment in two patients with multiple sclerosis. *Aust N Z J Med* 2000;30(2):278-9.
41. Monzani F, Caraccio N, Meucci G, Lombardo F, Moscato G, Casolaro A, et al. Effect of 1-year treatment with interferon-beta 1b on thyroid function and autoimmunity in patients with multiple sclerosis. *Eur J Endocrinol* 1999;141(4):325-31.
42. Monzani F, Caraccio N, Casolaro A, Lombardo F, Moscato G, Murri L, et al. Long-term interferon beta-1b therapy for MS: is routine thyroid assessment always useful? *Neurology* 2000;55(4):549-52.
43. Monzani F, Caraccio N, Dardano A, Ferrannini E. Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. *Clin Exp Med* 2004;3(4):199-210.
44. Prahalad S, Shear ES, Thompson SD, Gianini EH, Glass DN. Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(7):1851-6.
45. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis* 2004;63(9):1159-61.
46. Çoban Ş, Palabıyıkçoğlu M, Örmeci N. [Assessment of patients with gluten sensitive enteropathy]. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 2003;14(3):147-50.
47. Turhan İyidir Ö, Erten Ş. [Clinical evaluation of autoantibodies in connective tissue disorders: medical education]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(2):236-46.