

# Multiple Sklerozlu Hastalarda Beyin Omurilik Sıvısı Oligoklonal IgG Bantları

CEREBROSPINAL FLUID OIGOCLONAL IgG BANDS IN MULTIPLE SCLEROSIS

Dr.Nezih YÜCEMEN, Dr.Erdeniz KILICI, Dr. Adil ÇULCUOĞLU

A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

## ÖZET

Yaşlan 18-46 arasında değişen Rose'un kriterlerine göre sınıflandırılan 38 hastada beyin omurilik sıvısı (BOS) IgG oligoklonal (OK) bant oluşumu araştırıldı . 18 kesin multiple skleroz (MS) vakasından 16'sında (% 88.14), 13 muhtemel MS'lu hastanın 10 tanesinde (% 75.14), 7 şüpheli MS'ludan Tünde (% 42) OK bant oluştu.

Kurtzke'nin yeti kaybı skorlamasına göre hastaların nörolojik defisitleri saplanmış olup, OK bant oluşan grupla ortalama skor 4.55 olarak bulunurken, OK bant oluşmayan grupta bu, 1.67 olarak bulunmuştur.Yine OK bant oluşmayan grupta yeti kaybı skoru 4'ün üstünde hasla yokken, oluşan grupta vakaların 12'si (% 41.4) 4'ün üstünde idi. Bu iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olduğu tesbit edilmiştir.

Yukandaki bilgiler ışığında BOS OK IgG bant oluşumunun MS teşhisinde ve klasifikasyonunda önemli laboratuvar yöntemi olduğu ve bunun prognoz tayininde rolü olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Multiple skleroz, Oligoklonal bant, Beyin omurilik sıvısı.

T Klin Araştırma 1991,9:173-177

Geliş Tarihi: 14.3.1990

Kabul Tarihi: 7.4.1990

Yazışma Adresi: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji ABD,  
ANKARA

## SUMMARY

Oligoklonal (OC) bands in cerebrospinal fluid (CSF) are examined, in 38 patients whose ages range between 18-46, classified according to the Rose's criteria. OC bands were detected in 16 (88.8 %) of 18 definite multiple sclerosis (MS) patients, in 10 (76.14 %) of 13 probable MS patients and in 3 (42 %) of 7 possible MS patients.

Neurological deficits of patients are scored according to the Kurtzke disability status scale. While the mean score of the group with OC band was 4.55, it was 1.67 in the group without OC band. All the patients in the group without OC band had disability status scale below 4 and 12 patients (14.4 %) in the group with OC band were above 4. There was a statistically significant difference between these two groups.

In the view of the above findings it is suggested that CSF IgG OC band formation is an important laboratory method for MS diagnosis and classification and may have a role in estimation of prognosis.

**KeyWords:** Multiple Sclerosis, Oligoclonal band, Cerebrospinal fluid.

Turk J Resc Med Sci 1991, 9:173-177

İlk kez Kabar ve arkadaşları multiple sklerozlu (MS) hastalarda beyin omurilik sıvısında (BOS) gamma-globulin fraksiyonunun selektif olarak arttığını göstermişlerdir (5). MS'lu hastalarda 1950 yılından

itibaren BOS elektroforezi ile multipl homojen immunoglobulin bantları oluştuğu tesbit edilmiştir (9). Lowenthal 1960 yılında agarose gel elektroforez, 1971'de Delmont izoelektrik fokus, 1976 yılında Cawley immunofiksasyon yöntemleri ile BOS IgG oligoklonal (OK) bant oluşumunu farklı yöntemlerle göstermeye çalışan ilk araştırmacılarıdır.

Normalde immunoglobulinler poliklonaldır. Bunlar elektroforezde geniş bantlar şeklinde görülürler ve farklı immunoglobulin çeşitlerini yansıtır. Lenfoproliferatif bozukluklarda sıklıkla monoklonal immunoglobulinler bulunur, elektroforezde homojen bant şeklinde görülürler. Tek bir immunoglobulinin fazla miktarda proliferasyonla neoplastik hücrelerden salındığı kabul edilir. Bazı nörolojik hastalıklarda, özellikle MS'da BOS'da OK immunoglobulin örneği görülebilir, bu da elektroforezde gamma globulin bölgesinde görülen birkaç homojen banttan ibarettir.

Tourtelotte ve arkadaşları radyoaktif olarak işaretlenmiş albumin ve IgG ile yaptıkları çalışmada MS'lu hastalarda BOS IgG artışının intratekal sentez sonucu oluştuğunu göstermişlerdir (22). Farel MS'lu hastalarda bu senzetin kaynağının plazma hücreleri olduğunu ortaya koymuştur ve bu hücrelerin MS plakları, venüllerin çevresinde ve leptomeninklerde yerleştikleri gösterilmiştir (3). Yine MS'lu hastalarda BOS immunoglobulinin OK karakterde olduğu, serum immunoglobulinin ise bu karakterde olmadığı, BOS'dan izole edilen lenfositlerin invitro olarak, invivo gibi OK immunoglobulin sentezlediği gösterilmiştir (18).

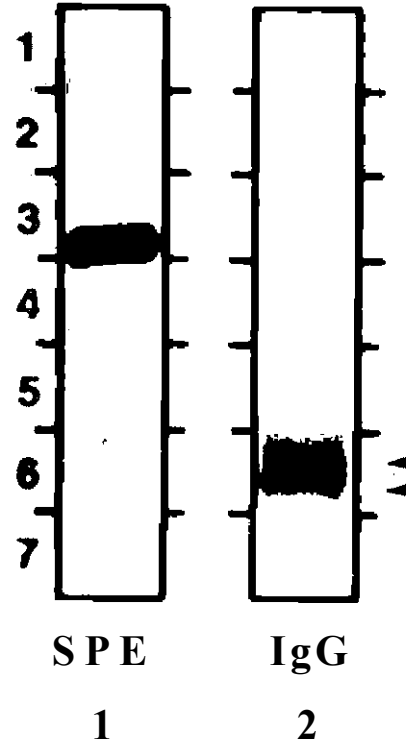
Bu çalışmada MS tanısı olan 38 hastada BOS OK IgG bant oluşumunun tanı değeri, ayrıca Kurtzke disability status scale (Kurtzke yeli kaybı skoru) ile hastaların değerlendirilmesi yapılarak, bu nöroimmunolojik bulgu ile yeti kaybı skorunun korelasyonu araştırılmıştır (7).

### MATERYAL VE METOD

A.Ü. Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Nöroloji Kliniğine 1988 Mayıs ayı ile 1989 Aralık sonuna kadar başvuran 38 MS'lu hasta çalışma grubunu teşkil etmektedir. Bu hastalar Rose'un Kriterlerine göre İS kesin, 13 muhtemel, 7 şüpheli MS vakası olarak değerlendirilmiştir (17). Ayrıca OK bant oluşumu kullanılarak muhtemel ve şüpheli MS vakaları Poser'in Kriterlerine göre tekrar sınıflandırıldı (16).

Hastaların 20'si kadın, 18 tanesi erkekti, yaşları 18-46 arasında olup, yaş ortalaması 31 olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinde serum IgG düzeyi normal değerler içinde idi.

Hastalardan alınan 5 cc. BOS 40 kez Sephadex 25 ile konsantre edildi. Konsantre edilen BOS'tan 5 ml. özel selluloz asetatlı elektroforez preparatına (Beckman Paragon SPE-II Gel) aplik edildi ve 5 dk. BOS'un diffuse olması için beklendi. 45 ml. B-2 barbital tampon solüsyonunda (PH: 8.6) 100 voltta 30 dk. süreyle elektroforez yapıldı. Süre bitiminde çıkarılan elektroforez preparatının ince uzun kesitlerinin içinde 80 ml. Antiscrum M, G, A, 80 ml. IFE



Şekil 1. Multipl sklerozlu bir hastanın beyin omurilik sıvısı selluloz asetat elektroforezi ve immunofiksasyon preparatı.  
1- BOS protein elektroforezi  
2- BOS IgG Oligoklonal bant örneği oklarla gösterilmiştir.

protein fikstatif konup, 45 C°'de 30 dk. inkübe edildi. Sonra preparat 10'ar dk. şaline solüsyonu I ve ü'ye konarak, her defasında 10'ar dk. kurutuldu. Kurutulmuş olan preparat 3 dk. Paragon Blue ile boyandıktan sonra % 5 Asetik Asit I ve II solüsyonlarında sırayla 2'şer dk. bekletildi ve özel kurutma kafesi üzerine alınıp kurutuldu.

Hastalardan simültane olarak 10 cc. kan alındı ve serum IgG ölçümleri radial immunodiffüzyon yöntemiyle Myland firmasının özel hazırlanmış gel plaklarında yapıldı.

Hastalar aynı nörolog tarafından klinik muayene ile Kurtzke yeti kaybı skorlamasına göre değerlendirilerek skorlanmışlardır.

### SONUÇLAR

Rose'un kriterlerine göre klinik olarak kesin MS şeklinde değerlendirilen 18 hastanın 16'sında (% 88.8) BOS OK IgG bant oluşumu tesbit edildi, diğer 2 hastada bant oluşmadı. Bu gruptaki hastalar gerek Schumacher'in gerekse Poser'in klinik olarak kesin MS kriterlerine uymaktadırlar. Bu gruptaki hastalar Kurtzke'nin yeti kaybı skorlamasına göre değerlendirildiklerinde: 2 hasta 3.6 hasta 4.1 hasta 5.4 hasta 6.2 hasta 7.1 hastanın skoru ise 8 idi. Bant oluşmayan hastaların 1 tanesi 3, diğerinin skoru ise 4 idi.

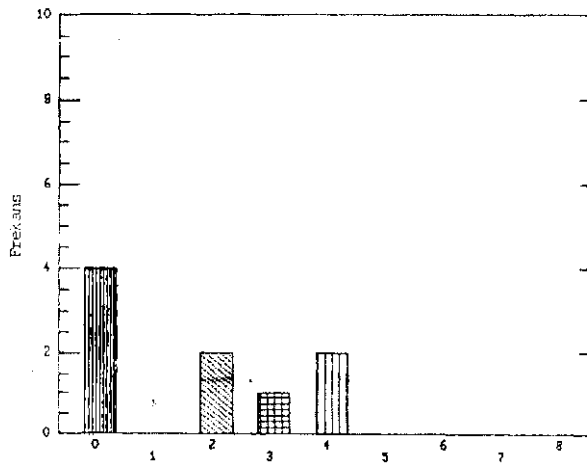
Rose'un kriterlerine göre muhtemel MS olarak değerlendirilen 13 hastanın 10 tanesinde (% 76.14) BOS OK IgG bant oluşurken 3 tanesinde bant oluşmadı. OK bant kullanılması ile Poser'in

sınıflamasına göre bu hastaların 3 tanesi B-1, 7 ianesi B-2, 1 tanesi C-1 ve 2'si C-2 şeklinde sınıflandırılmıştır. Bu gruptaki hastalar yeti kaybı skoruna göre değerlendirildiklerinde OK oluşmayan 2 hastada 2 ve bir hasta 4 idi. OK bant oluşan hastalarda: 3 hastada 3,3 hastada 4,2 hastada 5, bir hastada 7, bir hastada ise 8 olarak değerlendirildi.

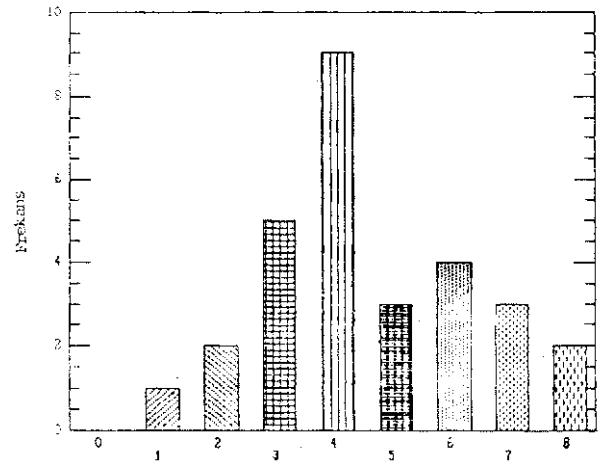
Şüpheli MS grubundaki 7 hastadan 3 tanesinde % 42 BOS OK IgG bant oluşumu tesbit edildi. OK bant oluşması ile bu hastalarda Poser'in klasifikasyonundaki B-1'e uyuyorlardı. Bu grupta yeti kaybı skorlarının değerlendirilmesinde; OK bant oluşan 1 hastada skor 1, 2 hastada 2, OK bant oluşmayan 4 hastada ise skor 0 olarak bulundu.

1.5 senelik süre içinde muhtemel veya şüpheli MS olarak takip edilen, ilk atakta BOS OK IgG bant oluşmayıp, yeni akut bir atakla gelen 6 hastada OK bant müspet olarak bulunmuştur.

Çalışmada 29 hastada BOS OK IgG bant oluşurken 9 hastada oluşmadı. Bu iki gruba ait yeti kaybı skor dağılımları Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil 3'de görülmektedir. OK bant oluşan grupta yeti kaybı skoru ortalama değeri 4.55 olarak bulunurken, bant oluşmayan grupta 1.67 idi. Şekil 2'de görüldüğü gibi OK bant oluşmayan hastalarda yeti kaybı skoru 4'ün üstünde değerlendirilen vaka yokken, OK bant oluşan hastalardan 12'si (% 41.4) 4'ün üstünde skor gösteriyordu. Bu iki grup arasındaki farklılık Şekil 4'de görülmektedir. Ortalamalar arasında farklılık testi ve t istatistiği kullanılarak (Anlamlılık düzeyi \*

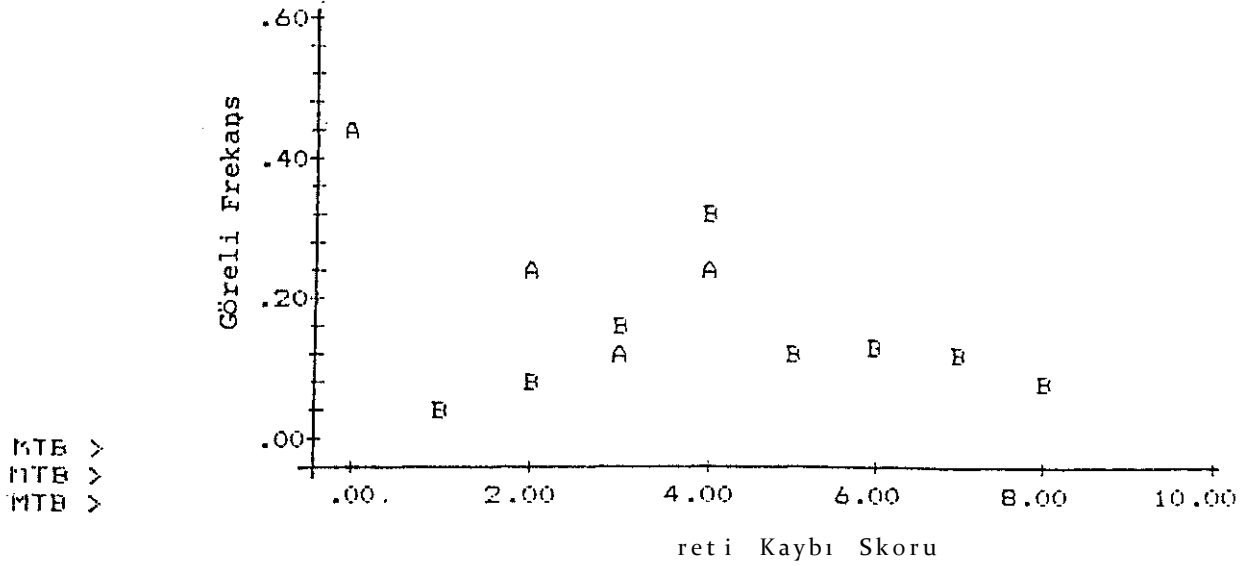


Şekil 2: BOS Ok IgG bant oluşmayan h.-u-ınlınlı yeti kaybı skordağılımları.



Şekil 3. BOS OK IgG bant oluşan hastalarda yeti kaybı skordağılımları.

MTR &gt; MFL0T C5 C1 C4 C1



Şekil 4. BOS OK IgG bant oluşturan ve oluşmayan hastaların yeti kaybı skor görelî dağılımları gösterilmiş olup, OK IgG bant oluşumu gözlenmeyen grupta yeti kaybı skoru en fazla 4'e çıkarken, OK IgG bant oluşumu tesbit edilen grupta 8'e kadar yükselmektedir.

A: BOS OK IgG bant oluşmayan hastalar (9 hasta).

B: BOS OK IgG bant oluşturan hastalar (29 hasta).

= 0.01) bu iki grup hastanın yeti kaybı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tesbit edilmiştir.

#### TARTIŞMA

Günümüzde halen kan beyin bariyerindeki IgG sentezi MS'da görülen major immünolojik anormallik olarak bilinmekte olup, bunun da en iyi manifestasyonu BOS OK IgG bant oluşumudur (6). Bu OK bant oluşmasının santral sinir sistemindeki bir antijene karşı özel bir cevabımı olduğu, yoksa immun sistemin non spesifik bir cevabımı olduğu halen anlaşılamamıştır (6).

Çalışmamızdaki klinik olarak kesin MS vakalarında %88.8 oranında BOS OK IgG bantı oluştu, bu oran Lattre ve arkadaşlarınca (1970) %86.9, Olsson ve Pettersson tarafından (1976) %85, Thompson ve arkadaşlarınca (1979) %94, Sun ve arkadaşlarınca (1981) %75, Perkin ve arkadaşlarınca (1983) %56, Ebers tarafından (1984) %90, Ganes ve arkadaşlarınca (1986) %90 olarak bildirilmiştir (8,14,21,20,15,2,4). Muhtemel MS olarak değerlendirilen hastaların %76.14'ünde BOS OK IgG bantı oluştu, bu oran Lattre ve arkadaşlarınca (1970) %76.3, Thompson ve arkadaşlarınca (1979) %86.2, Sun ve arkadaşlarınca (1981) %83, Perkin ve arkadaşlarınca (1983) %47.1 olarak bildirilmiştir

(8,21,20,15). Yine çalışmamızda şüpheli MS olarak değerlendirilen hastaların %42'sinde OK bant oluştu, bu oran Lattre ve arkadaşlarınca (1970) %75.2, Olsson ve Pettersson (1976) tarafından %29, Thompson ve arkadaşlarınca (1979) %68.4, Sun ve arkadaşlarınca (1981) %73, Perkin ve arkadaşlarınca (1983) %29.1, Ebers (1984) tarafından %31.1 olarak bildirilmiştir (8,14,21,15,2).

Çalışmamızda elde edilen değerlerin yukarıdaki literatür bilgileri ile uyumlu olduğu görülmektedir. Fakat literatürde çalışma gruplarının bildirdiği OK bant görülme oranları oldukça farklılık göstermektedir. Bu muhtemelen hastaların klasifikasyonunun araştırmacılar arasında farklılık göstermesi ve BOS OK IgG bant çalışma yöntemlerinin farklı olması şeklinde düşünülebilir. Biz çalışmamızda hassas bir yöntem olan immünifikasyon yöntemi kullandık ve hastalarımızı Rose Kriterlerine göre gruplandırdık. OK bant neticelerine göre tekrar Poser'in sınıflanmasına göre tasnif ettik.

Olsson ve arkadaşları 1973 ve 1979 yıllarında iki ayrı çalışmada hastalığın seyri esnasında BOS OK IgG bant patterninde değişme olmadığını bunun her hasta için spesifik olduğunu ve hastalığın süresi ile ilgili olmadığını bildirdi (12,13). Diğer yandan Mattson 1981 yılında yaptığı çalışmada OK bant

oluşumu ile hastalığın süresi arasında belirgin korelasyon bulunduğunu, süre arttıkça OK bant tesbit edilme yüzdesinde artma olacağını göstermiştir (10). Çalışmamızda ilk atakta OK bant tesbit edilmeyen fakat, ikinci defa yeni bir atakla gelerek BOS OK IgG bandı oluşan 6 hasta tespit ettik, bu bulgu Mattson'un çalışmasıyla paralellik göstermekte olup, OK bant oluşmasının hastalığın süresi ile orantılı olduğunu telkin etmiştir.

Şekil 4'te görüldüğü gibi çalışmamızda BOS OK IgG bandı oluşan MS'lu hastalarda yeti kaybı skoru, bant oluşmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur ve bu iki grup arasındaki farklılık istatistikî olarak tesbit edilmiştir.

Olsson ve arkadaşları 1976 yılında ciddi yeti kaybı gösteren vakalarda IgG'nin BOS'da yüksek olduğunu göstermişler ve 1983 yılında Perkin ve arkadaşları da benzer görüşler öne sürmüşlerdir (14,15). Christensen yüksek yeti kaybı gösteren vakalarda BOS OK IgG bant oluşma eğiliminin fazla olduğunu bildirmiştir (1). Stendahl ve arkadaşları 1980 yılında klinik olarak kesin MS olup, BOS OK IgG bant oluşmayan hastalarda klinik seyirin OK bant oluşanlara nazaran daha benign olduğunu öne sürmüşlerdir (19).

Bu literatür bilgileri çalışmamızla aynı doğrultuda olmasına rağmen bu görüşlere karşı çıkan araştırma grupları da mevcuttur. Müller ve arkadaşları OK bant oluşumu ile hastalığın süresi ve ciddiyeti arasında yani diğer bir deyimle yeti kaybı skoru arasında lineer bir bağlantı kurulamadığını bildirmişlerdir (11).

Sonuç olarak bu çalışma bize MS'lu hastalarda BOS OK IgG bandı oluşmasının hastalığın süresi ve hastaların yeti kaybı skorları ile doğru orantılı olarak, prognoz tayinine yardım edebilecek, hastalığın teşhis ve klasifikasyonunda etkin, destekleyici bir laboratuvar metodu olduğunu telkin etmiştir.

## KAYNAKLAR

- Christensen O, Clausen J, Fog T: Relation ship between abnormal IgG index, oligoclonal bands, acute phase reactants and some clinical data in multiple sclerosis. *J Neurol* 1978, 218: 237-44.
- Fbers GC: Cerebrospinal fluid electrophoresis in multiple sclerosis. *New York Thieme* 1984, 179-84.
- Farrell MA, Kaufmann JCE, Gilbert JJ: Oligoclonal bands in multiple sclerosis: Clinical-pathologic Correlation. *Neurol* 1985,35: 212-8.
- Ganes T, Brautasct NS, Vandık B: Multimodal evoked responses and cerebrospinal fluid oligoclonal immunoglobulin in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand* 1986, 73: 472-6.
- Kabat FA, F'rcedman DA: A study of the crystalline albumin gamma globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of one hundred cases of multiple sclerosis and in other diseases. *Amer .IM Sei* 1950, 219: 55-64.
- Kostulas VK: Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid. *Acta Neurol Scand* 1985, (Suppl), 103:1-112.
- Kurtzke JF: Further notes on disability evolution in multiple sclerosis, with scale modifications. *Neurol* 1965, 15: 654-61.
- Laterre EC, Callcwact A, Heremans JF: FJectrophoretic morphology of gamma globulins in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis and oter diseases of nervous system. *Neurol* 1970, 20: 982-90.
- Kiwenenthal A, Karcher D: The differential diagnosis of neurological diseases by fractionating electrophoretically CSF gama globulins. *J \cur> .cheni* 1960,6:51-6.
- Maltson IID, Roos RI\ Arnason BGW: Comparison of agar gel electrophoresis and isoelectric focusing in multiple sclerosis and subacule sclerosing panencephalitis. *Ann Neurol* 1981,9:34-11.
- Müller FA, Ilanny PE, Wichmann W: Cerebrospinal fluid Immunoglobulins and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989, 46:367-71.
- Olsson JE, Link II: Immunoglobulin abnormaliles in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1973, 28:392-9.
- Olsson JE, Nilsson K: Ciamma globulins of CSF and serum in multiple sclerosis. *Neurol* 1979, 29:1383-91.
- Olsson JE, Pelterson B: A comparison between agar gel electrophoresis an CSF serum quantienls of IgG and albumin in neurological diseases. *Acta Neurol Scand* 1976, 53:308-22.
- Perkin DG, Sethi K, Müller RB: IgG ratios and oligoclonal IgG in multiple sclerosis and other neurological disorders. *J neurol Sei* 1983, 60: 325-36.
- Poser CM, Patty DW, Scheinberg E: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guide lines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983,13: 227-31
- Rose AS, Ellison GW, Tourtellotte WW: Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol* 1976, 26:20-2.
- Sandberg-Wollheim M: Immunoglobulin synthesis invitro by cerebrospinal fluid ceils in patients with multiple sclerosis. *Scand J Immunol* 1974. 3:717-30.
- Stendahl-Brodin E, Link II: Relation between benign course of multiple sclerosis and low grade humoral immune response in cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Pyschiat* 1980,43:102-5.
- Sun T, Fleming JO, Beresford II: Synthesis of immunoglobulin with in the central nervous system in multiple seien six and othet n. uu .L igital diseases. *Amer J Clin Path* 1981, 76: 458-561.
- Thompson EJ, Kaufmann P, Sportman RC: Oligoclonal Immunoglobulins and plasma cells in spinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Brit Med J* 1979, 1:16-7.
- Tourtellotte WW, Ma BI: Multiple sclerosis: The blood-brain barrier and the measurement of central nervous system IgG snythesis. *Neurol* 1978, 28:76-83.