

Multipl skleroz ve otoimmünite üzerine cinsiyet faktörünün etkisi

The effect of the gender factor on multiple sclerosis and autoimmunity

Bilge Piri Çınar,¹ Halil Güllüoğlu,² Yüksel Güven Yorgun³

¹Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Samsun, Türkiye
²İzmir Üniversitesi Hastanesi, Medikal Park, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye
³Bergama Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Otoimmün bir hastalık olan multipl sklerozun (MS) etyopatogenezi tam aydınlatılmamış olsa da T ve B lenfositlerin, doğal öldürücü (NK) hücrelerin, makrofajların ve sitokinlerin atak-remisyon dönemlerinde ve progresyonda önemli rolü olduğu bilinmektedir. Kadınlarda otoimmün hastalık gelişme riski erkeklere oranla daha fazladır. Multipl sklerozda yardımcı T 1 hücre (Th1) aktivitesi ön plandadır ve kadınlarda Th1 hücre yanıtı erkeklerden daha baskındır. Bu durum MS gibi diğer otoimmün hastalıkların kadınlarda neden daha sık olduğunu kısmen açıklamaktadır. Düşük östrojen düzeyleri Th1 tipi proenflamatuar yanıtı artırırken, yüksek östrojen ve progesteron düzeyleri Th2 tipi yanıtı artırır. Kadınlarda menstrüasyon döneminden önce MS ataklarında alevlenme olduğu ve östrojen ve progesteron düzeylerinin çok düşük olduğu saptanmıştır. Progesteron ve östrojenin çok yüksek olduğu gebeliğin son trimesterinde atak oranı anlamlı olarak azalırken, doğum sonrası dönemde atak sıklığı ve şiddeti artmaktadır. Progesteronun reaktif gliozisi düşürür, remiyelinizasyonu artırır ve mikroglial enflamatuar aktivasyonu azaltır. Östrojen proenflamatuar sinyalleri azaltmaktadır. Kadınlarda, tekrarlayan ve düzelen MS tipi daha sık görülmeyle birlikte, erkeklerde daha ciddi düzeyde disabilite ve daha kısa sürede progresif forma geçiş saptanmaktadır. Manyetik rezonans görüntülemelerde erkeklerde daha az enflamatuar aktivite gözlenirken, aksonal kayıp ve nörodejenerasyonun göstergesi olan kara delik görüntüsüne daha sık rastlanmaktadır. Bu klinik ve radyolojik farklılıklar, seks hormonlarının MS patolojisi üzerine olan etkisi olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: Autoimmunity; gender; multiple sclerosis.

ABSTRACT

Although the etiopathogenesis of multiple sclerosis (MS), as an autoimmune disease, is still unclear, T and B lymphocytes, natural killer (NK) cells, macrophages and cytokines are known to play an important role in attack-remission periods and in progression. The risk of developing an autoimmune disease is greater in women than in men. T helper 1 (Th1) cell activity is in the forefront in MS, and Th1 cell response in women is more dominant than in men. This partly explains why MS and the like autoimmune diseases are more prevalent in women. Low estrogen levels increase Th1-type pro-inflammatory response, while high estrogen and progesterone levels increase Th2-type response. Flare-ups in MS attacks before menstruation and very low estrogen and progesterone levels have been determined in women. The level of attacks decreases significantly in the third trimester of pregnancy during which the progesterone and estrogen are very high, while the incidence and severity of attacks increase in the postnatal period. Progesterone reduces reactive gliosis, increases remyelination and lowers microglial inflammatory activation. Estrogen reduces pro-inflammatory signals. Relapsing remitting MS is more common in women, while more serious disability and a more rapid transition to the progressive form are observed in men. Less inflammatory activity is observed at magnetic resonance imaging in men, while black hole, an indicator of axonal loss and neurodegeneration, more frequently, is more commonly encountered. These clinical and radiological variations support the idea of sex hormones to have an effect on the pathology of MS.

Keywords: Autoimmunity; gender; multiple sclerosis.

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin (SSS) kronik, enflamatuar, demiyelizasyon ve aksonal dejenerasyonla seyreden bir hastalıktır. Batı ülkelerinde erken-orta yaş grubunda nörolojik yeti kaybının travmadan sonra en sık nede-

ni olan ve otoimmün bir hastalık olan MS'de viral, bakteriyel ya da çevresel bir uyarıcı ile bu immün yanıt tetiklenebilir. Multipl sklerozun etyopatogenezi dört farklı lezyon paterni bulunmaktadır; (i) Patern 1'de makrofaj bağlantılı

Geliş tarihi: 15 Mart 2016 **Kabul tarihi:** 09 Nisan 2016

İletişim adresi: Dr. Bilge Piri Çınar, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, 55090 İlkadım, Samsun, Türkiye.
Tel: 0505 - 653 99 74 e-posta: bilge.cinarpiri@gmail.com

demiyelinizasyon ve aktive makrofajların toksik ürünlerine bağlı miyelin yıkımı vardır.^[1,2] (ii) Patern 2; miyelin oligodendrosit glikoproteine karşı sensitize edilerek oluşturulan experimental alerjik ensefalomyelit (EAE) modelinde görülen ve miyelin yıkımının olduğu bölgelerde aktive kompleman ve immünoglobulin birikimi saptanan paterndir.^[3] (iii) Patern 3'te T lenfositleri, makrofaj ve aktive mikrogliaların olduğu bir enflamasyon vardır ve oligodendrositlerin ve miyelin ilişkili glikoprotein kaybı ve minimal remiyelinizasyon eşlik eder.^[4] (iv) Patern 4'te primer oligodendrosit dejenerasyonu vardır. Makrofaj, aktif mikroglia ve T lenfositlerinden oluşan enflamasyon söz konusudur. Oligodendrositlerdeki metabolik bozukluğa bağlı olarak enflamasyonun toksik hasarına karşı hassaslaşması olası mekanizmadır.^[4] Otoimmün bir hastalık olan MS'nin etyopatogenezi tam aydınlatılamamış olsa da T ve B lenfositlerin, doğal öldürücü (NK) hücrelerin, makrofajların ve sitokinlerin atak-remisyon dönemlerinde ve progresyonda önemli rolü olduğu bilinmektedir.

Multipl skleroz etyopatogenesinde oldukça önemli yer tutan T lenfositlerin enflamatuar ve antienflamatuar özellikleri olan alt grupları bulunmaktadır. Sitotoksik T lenfositler; HLA sınıf 1 ile sunulan enfekte hücreyi parçalarken, yardımcı T hücreler (Th) ise HLA sınıf 2 ile sunulan yabancı antijeni tanır ve B hücre proliferasyonunu uyarır. Antijen sunan hücreler antijenlerini periferde yer alan CD4 + T lenfositlere sunarlar. T lenfositleri, SSS venüllerinin endotellerindeki adezyon molekülleri ile kemokin ve proteazlar aracılığı ile kan-beyin bariyeri üzerinden monositler ve antikorlarla etkileşir. Santral sinir sistemindeki hedef antijenler tanınır. Bu hedef antijenler arasında miyelin basic protein (MBP), miyelin ilişkili glikoprotein, miyelinoligodendrosit glikoproteini, proteolipid proteini, fosfodiesterazlar, S-100 proteini gibi yapılar sayılabilir. Yardımcı T hücreleri proliferasyonundan sonra B lenfositleri antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşür ve monositler aktive makrofajlara dönüşür. Bu reaksiyonların sonucunda oluşan enflamatuar sitokinler, interferon gama, proteazlar, antikorlar, serbest radikaller, nitrik oksit gibi faktörlerle miyelin ve oligodendrosit hasarı meydana gelir. Bu hasarın şiddeti ve yerleşimine göre demiyelinizasyona bağlı olarak sinir iletimi bloke olabilir, nörolojik belirtiler ortaya çıkabilir.

Kan-beyin bariyeri herhangi bir nedenle yıkıldığında; T hücreleri SSS'ye geçer ve interlekin 1 (IL-1) β , astrositleri uyararak geçirgenliğin artmasına katkıda bulunacak olan endotelial büyüme faktörlerin ortaya çıkmasını sağlar.^[5] Ayrıca tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), *in vitro* demiyelinizasyonu tetikler ve ortamda mikroglia ve makrofaj varlığında bu tetiklenme oligodendrosit apoptozu ile sonuçlanır.^[6] Burada ilginç olan, TNF- α 'nın enflamatuar yanıtı artırmasının yanı sıra, TNF- α defisitli sıçanlarda yapılan çalışmalarda şiddetli EAE gelişmesi ve insanlarda anti TNF- α tedavilerinin hastalığı alevlendirmesi TNF- α 'nın aynı zamanda antienflamatuar özelliği olduğunu da düşündürmektedir.^[7]

İmmatür CD4+ T hücreler, çeşitli sitokinleri sekrete edebilme yeteneğinde olan immün sistemin en önemli düzenleyicilerinden olan Th1 ve Th2 hücrelerine farklılaşırlar.^[8] Th1; IL2, interferon gama (IFN- γ), IL12 ve TNF- α gibi proenflamatuar sitokinleri salgılayan, Th2 ise IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) gibi antienflamatuar sitokinleri salgılar. Yapılan birçok çalışmada, MS plaklarında; IFN- γ , TNF- α ve IL-12 gibi proenflamatuar sitokinlerin varlığı gösterilmiştir.^[9-11] Sitokinler; polipeptid yapıda olup başlıca antijen sunan hücreler; monosit ve makrofajlar, langerhans hücreleri, dendritik hücreler, endotelial hücreler, T lenfositleri, doğal öldürücü hücreler (NK), astrositler ve keratinositler olmak üzere tüm çekirdekli hücrelerden sentezlenebilir.^[12-14]

Sitokinlerin kendi başlarına etkileri olmakla birlikte sıklıkla karşılıklı etkileşim içinde bulunarak da etki gösterirler. Örneğin, TGF- β ve IL-6 birlikteliği, CD4+ T hücreyi Th17 yönünde farklılaştırır. Th17; IL-17, TNF- α , IL-6, IL-21, IL-22 ve IL-26 üretme kapasitesine sahiptir.^[15] İnterlekin 17 ailesi ILA, ILB, ILC, ILD ve ILE üyelerinden oluşur ve direkt proenflamatuar etkisi olmakla birlikte, immün olmayan hücrelerden proenflamatuar sitokinlerin ve antimikrobiyal peptidlerin salınımını artırıcı etkisi de bulunmaktadır.^[16,17] Yardımcı T 17 hücrelerin işlevlerinin devam etmesinde belirli transkripsiyon faktörleri bulunmaktadır. Bunlardan en bilineni, retinoik asid reseptör ilişkili orphan reseptör (Ror)'dür. Bu reseptör eksikliğinde EAE modellerinde Th17 düzeylerinde belirgin azalma olmaktadır.^[18] Multipl skleroz ile IL17 arasındaki bağıntı bilinmektedir^[19] ve IL17 varlığında matriks metalloproteinaz ekspresyonu

artar ve bu durum kan-beyin bariyerinde bozulmaya ve nöronal apoptozise yol açar.^[20] Bu bilgiler, MS patogeneğinde sitokinlerin çok yönlü etkisine kanıt oluşturmaktadır.

Son yıllarda MS patogeneğine yönelik birçok çalışmanın konusu Treg hücreler'dir. Bu hücre grupları; CD4⁺ T hücrelerin yaklaşık %5-15'inden olur ve timus kaynaklı Treg hücreler (tTreg) ve perifer kaynaklı Treg hücreler (pTreg) olmak üzere iki alt grubu bulunmaktadır. Perifer kaynaklı Treg hücreler periferde IL-2 ve TGF- β varlığında naive T hücrelerden dönüşür. Timus kaynaklı Treg hücrelerin immün toleransta ve modülasyonda rolü bulunmaktadır. Treg hücreler tarafından salgılanan antiinflamatuvar sitokinler immün toleransı artırılmasına katkı sağlar.^[21,22] Son yıllarda yapılan çalışmalar enflamatuvar sitokinler ve T hücre reseptörleri (TCR) sinyalleri tarafından regüle edilen Treg hücrelerdeki forkhead box P3 (FOXP3)'ün aktivitesi ve stabilitesinin anlaşılmasına olanak sağlamıştır.^[23] FOXP3 genindeki delesyon ve Treg hücrelerinin desteklenmesindeki kayıp birçok otoimmün hastalığın gelişmesinde rol oynar.^[24,25] Otoimmün hastalıkların temelinde, efektör T hücreler ile Treg hücreler arasında bulunan dengenin bozulmasının rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca Treg hücrelerin sayı ve fonksiyonunu, X-linked FOXP3 ve hormonal değişikliklerden etkilenir ve bu durum otoimmün hastalıklardaki seyir üzerine cinsiyet farklılığının nasıl etki ettiğini hücresele düzeyde açıklamaya katkı sağlayabilir.

T hücrelerin yanı sıra, beyin omurilik sıvısında (BOS) saptanan ve oldukça değerli olan artmış immünooglobulin G (IgG) değeri ve oligoklonal band varlığı, B hücrelerinin, MS etyopatogeneğinde önemli rolü olduğunu kanıtlar niteliktedir. B lenfositlerin yüzeyinde immünooglobulin molekülleri bulunur ve B hücre stimülasyonu ile hücre matürasyonu, ardından da B lenfositlerin plazmositlere dönüşümü gerçekleşir. Böylece antijen spesifik antikor üretimi başlar. Beyin omurilik sıvısında B hücrelerin moleküler analizi ve MS lezyonları, sadece klonal ekspansiyonu değil, aynı zamanda somatik hipermutasyon (karşılaşılan antijene en uygun antikorun yapılabilmesi için birçok kez yinelenen antikor oluşturma süreci) ve antijen odaklı stimülasyonu işaret etmektedir.^[26,27] Daha önce de bahsedildiği gibi MS lezyon paternlerinden B hücre aracılı immün yanıtın hakim olduğu tip 2'nin tanımlanması ve progresif MS'de meninkslerde B hücre folikül benzeri yapıların

gösterilmesi MS etyopatogeneğinde B hücrelerin önemini vurgulamaktadır.^[28,29] Ayrıca sıçanlarda yapılan bir çalışmada regülatör B hücre aktivitesinin, CD40/CD40L aracılığıyla T hücre etkileşimi ve IL-21 varlığına bağlı olduğu gösterilmiştir.^[30]

MULTİPL SKLEROZ HASTALIĞI KADINLARDA VE ERKEKLERDE FARKLI SEYİR GÖSTERİR

Cinsiyet farkı, birçok hastalıkta önem taşımakla birlikte bu durumun en çarpıcı örneği otoimmün hastalıklardır. Kadınlarda otoimmün hastalık gelişme riski erkeklere oranla daha fazladır (2.7/1, K/E). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda dişi sıçanlar erkeklere oranla daha fazla antikor ve hücresele immün yanıt vermişlerdir,^[31,32] CD4/CD8 oranı dişilerde daha yüksektir ancak CD8 oranları iki cinsiyet arasında benzer saptanmıştır.^[33] Multipl skleroz, sıklıkla 20-40 yaş arasında başlar ve bilindiği gibi kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat fazla görülür. Türkiye'de yapılan bir çalışmada MS hastalarında kadın hastaların oranı %68.8 olarak saptanmıştır.^[34] Multipl skleroz, kadınlarda daha sık görülürken daha iyi prognoza sahiptir.^[35] Cinsiyetin immünite üzerinde etkisi iyi bilinmekle birlikte^[36] bu konu üzerinde çalışılmalar halen devam edilmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi MS'de Th1 aktivitesi ön plandadır ve kadınlarda Th1 hücre yanıtı erkeklerden daha baskındır, bu durum MS gibi diğer otoimmün hastalıkların kadınlarda neden daha sık olduğunu kısmen açıklamaktadır.^[36,37] Ayrıca, MS ve kadın cinsiyeti arasındaki doğrudan ilişkide hormonlar, cinsiyetle ilişkili genler ve nöroendokrin yollar önem taşımaktadır ve MS'de hastalık şiddeti ve cinsiyet hormonları arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Erkeklerin aksine kadınlarda hormon düzeyleri yaşla, gebelikte, menstrüal siklusun farklı dönemlerinde değişkenlik gösterir. Östradiol, östrojenin alt gruplarından en fazla salgılanan steroid yapıda hormondur. Kolesterol ve asetil-CoA'dan progesteron ve testosteron sentezlendikten sonra bunlardan da östrojen sentezlenir. Östradiol varlığında CD4 T hücrelerde IL-10 ve IFN- γ üretimi artar.^[38] ve T hücre bağımlı enflamasyonu baskılar. Ancak T hücrelerin üzerinde östrojen reseptörü yoktur ve immün sistem üzerindeki etkisini stromal hücreler, fibroblastlar ve makrofajlar yoluyla gösteriyor olabilir.^[39] Düşük östrojen düzeyleri Th1 tipi proenflamatuvar yanıtı artırırken, yüksek östrojen ve progesteron düzeyleri Th2 tipi yanıtı

artırır. Kadınlarda menstürasyon döneminden önce MS ataklarında alevlenme olduğu ve östrojen ve progesteron düzeylerinin çok düşük olduğu saptanmıştır. Progesteron ve östrojenin çok yüksek olduğu gebeliğin son trimestrinde atak oranı belirgin azalırken, doğum sonrası dönem atak sıklığı ve şiddetinin arttığı bilinmektedir.^[40,41] Çok yüksek olan östrojen ve progesteron düzeyleri, nitrik oksit ve TNF- α üretimini inhibe ederek mikrogial aktiviteyi düşürür. Östrojen düzeylerinin düşmesi Th1 tipi enflamatuvar yanıtı artırarak hastalık aktivasyonuna neden olabilir. Gebelikte MS gibi otoimmün hastalıklarda immünosupresyon, fetal-plasental-maternal faktörlerle ilişkilidir. Fetal supresör hücreler Th1'den Th2'ye dönüşümü sağlar.^[42,43] Multipl skleroz, temel olarak Th1 hücre aktivitesi ilişkili olduğundan gebede Th2 hücrelerin artması, olasılıkla hastalık aktivitesini baskılar. Postpartum dönemde Th1 hücrelere dönüşüm artınca hastalıkla alevlenme olasılığı artar.^[44]

Yapılan bazı çalışmalarda foliküler ve luteal fazda dehidroepiandrosterone sülfat (DHEA-S), testosteron ve prolaktin düzeyleri normal bireylere göre daha düşük saptanırken, östradiol düzeyi sadece foliküler fazda düşük saptanmıştır.^[45,46] Testosteron düzeyinin azalması ile sonuçlanan hipotalamik-over-adrenal yolağın aşırı aktivasyonu ile enflamasyon arasında bir bağlantı vardır.^[47] ve testosteronun, remyelinizasyonda rolü olduğu ve görece koruyucu olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.^[48] Östradiol, luteal fazda granüloza hücrelerinde testesterondan üretilir ve düşük testesteron düzeyi, düşük östrojen düzeyi olarak tanımlanabilir. Ayrıca testosteronun metaboliti olan dehidroepiandrosterone (DHEA), aromataz enzimi ile östrojene dönüşür. DHEA'nın antiinflamatuvar etkisi vardır ve MS'de DHEA verilmesinin olumlu sonuçları olduğunu düşündürecek bazı çalışmalar vardır.^[49] Ancak, testosteron ve östrojenin reaktif gliozisi azaltmakla birlikte aksonal rejenerasyon halen bir sorun olarak görülmektedir.^[50]

Kadınlarda, tekrarlayan ve düzelen MS tipi daha sık görülmekle birlikte, erkeklerde daha ciddi düzeyde disabilite ve daha kısa sürede progresif forma geçiş saptanmaktadır.^[51-53] Manyetik rezonans görüntülemelerde (MRG) erkeklerde daha az enflamatuvar aktivite gözlenirken, aksonal kayıp ve nörodejenerasyonun göstergesi olan kara delik (black hole) görüntüsüne daha fazla

rastlanmaktadır.^[54] Bu klinik ve radyolojik farklılıklar, seks hormonlarının MS patolojisi üzerine olan etkisi olduğu düşüncesini desteklemektedir. Luchetti ve ark.^[55] yaptıkları bir çalışmada, ilk defa MS hastalarında hormon reseptör ekspresyon farklılıklarını kanıtlamışlardır. Hollanda Beyin Bankasının postmortem verilerini kullanarak yaptıkları çalışmada; patolojik incelemeler ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) çalışması; kronik aktif plaklar, kronik inaktif plaklar, plak çevresindeki normal görünümü beyaz cevher ve normal kişilerdeki beyaz cevher biyopsileri değerlendirilmiştir. Her iki cinsiyette, kronik aktif ve kronik inaktif plak incelemelerinde gen ekspresyonlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak MS tanısı olan kadınlarda, androjen reseptör-östrojen reseptör-progesteron reseptör m-RNA ekspresyonlarında, kontrol grubunun beyaz cevher incelemesiyle karşılaştırıldığında; MS plaklarında anlamlı derecede artışın varlığı gösterilmiştir.^[55] Çalışmada ayrıca erkek MS hastalarında bulunan plaklarda östrojen sentezinin arttığı bulunurken, kadın hastalardaki plaklarda progesteron sentezi artmıştır. Beyinde MS patofizyolojik değişikliklerine yanıt olarak erkek MS hastalarında östrojen yolunun aktif, kadın MS hastalarında progesteron yolunun aktif olduğu düşünülmektedir. Ayrıca östrojen sentezinde anahtar rol üstlenen aromataz enzim aktivitesinin erkek hastalardaki artmış ekspresyonu da bu düşüncüyü destekler niteliktedir.^[55] Östrojen ve testosteronun daha az aktif öncüllerinden dönüşümünü artıran alfa-keto redüktaz enzimi de MS lezyonlarında artmıştır. Bu bilgiler ışığında, erkek MS hastalarının SSS'de östradiolün lokal sentezinin arttığı artık kabul edilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda östrojenin proenflamatuvar sinyalleri azalttığı saptanmıştır.^[56] Progesteronun reaktif gliozisi azalttığı, remyelinizasyonu artırdığı, mikrogial enflamatuvar aktivasyonu azalttığı bilgisi, daha önceki cinsiyetler arasındaki hormonal farklılık ve hastalık seyri farklılıkları ile birleştirildiğinde otoimmün hastalıkların kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülmesine rağmen daha iyi prognoz ve daha iyi klinik seyrin nedeni daha anlaşılabilir. Son yıllardaki çalışmalarda tespit edilen; tekrarlayan ve düzelen MS hastalarındaki; kadınlarda östrojen, erkeklerde testosteron tedavisinin MRG takiplerinin MS plak sayısı ve volümetrik yükünün azalttığına gösterilmesi de bu çalışmadaki elde edilen sonuçları destekler niteliktedir.^[57]

Ayrıca, MS'li kadın hastalarda; mitokondriye kolesterol transportunda görev alan steroidogenez regülatör protein olan diazepam binding inhibitör m-RNA ekspresyonu; kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; MS plaklarında 2.2 kat, normal görünümlü beyaz cevherde ise 1.6 kat anlamlı derecede artmış olarak saptanmıştır.^[55] Ayrıca cinsiyet hormonlarının, enzim aktivitesi düzeyinden başlayıp birçok basamakta MS'de farklılıklar yaratmasının yanı sıra sitokinlerin de hastalık patogenezinde cinsiyetler arasında farklılığa yol açtığı düşünülmektedir. Erkek MS hastaların plaklarında IL-1B gen ekspresyonu, normal görünümlü beyaz cevher ile karşılaştırıldığında daha düşük düzeyde saptanmıştır. Ancak, kontrol grubunun beyaz cevheri ile MS hastalarının normal görünümlü beyaz cevher incelemeleri karşılaştırıldığında; IL-1B gen ekspresyonu; erkeklerde 8.4 kat, kadınlarda 4.6 kat fazla olarak tespit edilirken, IL-6 mRNA ekspresyonu kadın ve erkek gruplarında benzer olarak saptanmıştır. TNF gen ekspresyonu ise, erkek MS hastaların plaklarında; kontrol grubu beyaz cevher değerlerine göre 2.4 kat, kadın MS plaklarındakine göre 2.8 kat artmış olarak gözlenmiştir.^[55] Cinsiyet steroidogenik enzim ekspresyonu, sitokinler ve hormon reseptörlerinin MS plaklarında, normal görünümlü beyaz cevhere göre farklılık göstermesi ve bu farklılığın cinsiyetler arasında da olması, MS'nin her iki cinsiyette de neden farklı seyrettiği gerçeğine ışık tutmaktadır.

Tomassini ve ark.nın^[46] seks hormonlarının kan düzeyi ile MS'de beyin hasarlanması arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada tekrarlayan ve düzelen MS'li kadın hastalarda follikül stimülant edici hormon, luteinizan hormon, 17-B östradiol, testosteron, DHEA-S, progesteron serum düzeyleri değerlendirilmiş ve eş zamanlı 1.5 Tesla manyetik rezonans görüntülemeleri yapılmıştır. Kadın hastalarda, kontrol grubuna kıyasla kontrast tutan lezyon sayısında anlamlı derecede fazla saptanmıştır. Bununla birlikte T₂ ve T₁ lezyon volümleri benzer saptanmıştır. Kadın hastalarda, lüteal ve foliküler fazlar arasında, kontrast tutan lezyon volümü ile T₂ lezyon volümü açısından farklılık gözlenmemiştir. Ortalama serum cinsiyet hormon konsantrasyonları değerlendirildiğinde; erkek hastalarla kontrol grubu arasında fark gözlenmezken, kadın hastalarda lüteal faz ile karşılaştırıldığında folliküler fazda, kontrol grubuna kıyasla daha düşük konsantrasyonda testosteron düzeyleri saptanmıştır. Normal testosteron

düzeyi olan kadın hastalarla karşılaştırıldığında, düzeyi çok düşük saptanan yedi kadın hastada anlamlı derecede fazla sayıda kontrastlanan lezyonun varlığı gözlenmiştir. Serum östradiol konsantrasyonu ile MRG bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Erkek hastalarda östradiol konsantrasyonu ile T₁ lezyon volümü ve T₂ lezyon volümü arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Bunlara ek olarak; diğer seks hormonlarıyla, MRG bulguları arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.^[46]

Sonuç olarak, bilindiği gibi MS patogenezini aynı alt tipinde olsa bile hastadan hastaya değişmektedir ve kadın hastalarda cinsiyet hormonları; yaşla, menstrüasyon döneminin farklı fazlarında, gebelikte ve menopozda olmak üzere oldukça değişkendir. Bu değişkenlik aynı kişide bile farklıyken farklı hastalarda da oldukça farklı seyretmektedir. Kadın ve erkek arasındaki MS'nin görülme sıklığı, hastalık alt tipi gibi farklılıklar birçok araştırmacı tarafından son yıllarda merak konusu olmuş ve hücresel düzeyde bu alanda yapılan çalışmalar hız kazanmaya başlamıştır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Probert L, Akassoglou K, Pasparakis M, Kontogeorgos G, Kollias G. Spontaneous inflammatory demyelinating disease in transgenic mice showing central nervous system-specific expression of tumor necrosis factor alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:11294-8.
2. Griot C, Vandeveld M, Richard A, Peterhans E, Stocker R. Selective degeneration of oligodendrocytes mediated by reactive oxygen species. *Free Radic Res Commun* 1990;11:181-93.
3. Lington C, Bradl M, Lassmann H, Brunner C, Vass K. Augmentation of demyelination in rat acute allergic encephalomyelitis by circulating mouse monoclonal antibodies directed against a myelin/oligodendrocyte glycoprotein. *Am J Pathol* 1988;130:443-54.
4. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005;23:77-105.
5. Argaw AT, Zhang Y, Snyder BJ, Zhao ML, Kopp N, Lee SC, et al. IL-1beta regulates blood-brain barrier permeability via reactivation of the hypoxia-angiogenesis program. *J Immunol* 2006;177:5574-84.

6. D'Souza S, Alinauskas K, McCrea E, Goodyer C, Antel JP. Differential susceptibility of human CNS-derived cell populations to TNF-dependent and independent immune-mediated injury. *J Neurosci* 1995;15:7293-300.
7. Brosnan CF, Raine CS. Mechanisms of immune injury in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 1996;6:243-57.
8. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996;17:138-46.
9. Podojil JR, Miller SD. Immunopathological mechanisms in multiple sclerosis. *Drug Discov Today Dis Mech* 2006;3:177-84.
10. Panitch HS. Interferons in multiple sclerosis. A review of the evidence. *Drugs* 1992;44:946-62.
11. Sharief MK, Hentges R. Association between tumor necrosis factor-alpha and disease progression in patients with multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1991;325:467-72.
12. Drenth JP, Van Uum SH, Van Deuren M, Pesman GJ, Van der Ven-Jongekrijg J, Van der Meer JW. Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ra but downregulates ex vivo TNF-alpha and IL-1 beta production. *J Appl Physiol* (1985) 1995;79:1497-503.
13. Gardner RV, McKinnon E, Poretta C, Leiva L. Hemopoietic function after use of IL-1 with chemotherapy or irradiation. *J Immunol* 2003;171:1202-6.
14. Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:1-13.
15. Crome SQ, Wang AY, Levings MK. Translational mini-review series on Th17 cells: function and regulation of human T helper 17 cells in health and disease. *Clin Exp Immunol* 2010;159:109-19.
16. Toy D, Kugler D, Wolfson M, Vanden Bos T, Gurgel J, Derry J, et al. Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. *J Immunol* 2006;177:36-9.
17. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* 1996;183:2593-603.
18. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, et al. The orphan nuclear receptor RORgamma directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell* 2006;126:1121-33.
19. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev* 2008;223:87-113.
20. Fainardi E, Castellazzi M, Bellini T, Manfrinato MC, Baldi E, Casetta I, et al. Cerebrospinal fluid and serum levels and intrathecal production of active matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as markers of disease activity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:294-301.
21. Collison LW, Pillai MR, Chaturvedi V, Vignali DA. Regulatory T cell suppression is potentiated by target T cells in a cell contact, IL-35- and IL-10-dependent manner. *J Immunol* 2009;182:6121-8.
22. Beissert S, Schwarz A, Schwarz T. Regulatory T cells. *J Invest Dermatol* 2006;126:15-24.
23. Nie J, Li YY, Zheng SG, Tsun A, Li B. FOXP3(+) Treg Cells and Gender Bias in Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 2015;6:493.
24. Khattry R, Cox T, Yasayko SA, Ramsdell F. An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nat Immunol* 2003;4:337-42.
25. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003;299:1057-61.
26. Qin Y, Duquette P, Zhang Y, Talbot P, Poole R, Antel J. Clonal expansion and somatic hypermutation of V(H) genes of B cells from cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Clin Invest* 1998;102:1045-50.
27. Owens GP, Ritchie AM, Burgoon MP, Williamson RA, Corboy JR, Gilden DH. Single-cell repertoire analysis demonstrates that clonal expansion is a prominent feature of the B cell response in multiple sclerosis cerebrospinal fluid. *J Immunol* 2003;171:2725-33.
28. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2004;14:164-74.
29. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, Carassiti D, Radotra B, Gentleman SM, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain* 2011;134:2755-71.
30. Yoshizaki A, Miyagaki T, DiLillo DJ, Matsushita T, Horikawa M, Kountikov EI, et al. Regulatory B cells control T-cell autoimmunity through IL-21-dependent cognate interactions. *Nature* 2012;491:264-8.
31. Eidinger D, Garrett TJ. Studies of the regulatory effects of the sex hormones on antibody formation and stem cell differentiation. *J Exp Med* 1972;136:1098-116.
32. Weinstein Y, Ran S, Segal S. Sex-associated differences in the regulation of immune responses controlled by the MHC of the mouse. *J Immunol* 1984;132:656-61.
33. Amadori A, Zamarchi R, De Silvestro G, Forza G, Cavatton G, Danieli GA, et al. Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans. *Nat Med* 1995;1:1279-83.
34. Özakbaş S, İdiman E, Paköz B, Uysal U. Multipl sklerozda seyir özellikleri: 420 olgunun klinik özellikleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;17:205-11.
35. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK, editors. *Multiple sclerosis in clinical practice*. London: Martin Dunitz; 2003.
36. Kim S, Liva SM, Dalal MA, Verity MA, Voskuhl RR. Estriol ameliorates autoimmune demyelinating disease: implications for multiple sclerosis. *Neurology* 1999;52:1230-8.

37. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:938-52.
38. Gilmore W, Weiner LP, Correale J. Effect of estradiol on cytokine secretion by proteolipid protein-specific T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects. *J Immunol* 1997;158:446-51.
39. Villard-Mackintosh L, Vessey MP. Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence. *Contraception* 1993;47:161-8.
40. Smith R, Studd JW. A pilot study of the effect upon multiple sclerosis of the menopause, hormone replacement therapy and the menstrual cycle. *J R Soc Med* 1992;85:612-3.
41. Argyriou AA, Makris N. Multiple sclerosis and reproductive risks in women. *Reprod Sci* 2008;15:755-64.
42. Damek Shuster EA. Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997;72:977-89.
43. Jansson L, Holmdahl R. Estrogen-mediated immunosuppression in autoimmune diseases. *Inflamm Res* 1998;47:290-301.
44. Whitaker JN. Effects of pregnancy and delivery on disease activity in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;339:339-40.
45. Foroughipour A, Norbakhsh V, Najafabadi SH, Meamar R. Evaluating sex hormone levels in reproductive age women with multiple sclerosis and their relationship with disease severity. *J Res Med Sci* 2012;17:882-5.
46. Tomassini V, Onesti E, Mainero C, Giugni E, Paolillo A, Salvetti M, et al. Sex hormones modulate brain damage in multiple sclerosis: MRI evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:272-5.
47. Wei T, Lightman SL. The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:1067-76.
48. Dalal M, Kim S, Voskuhl RR. Testosterone therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces a T helper 2 bias in the autoantigen-specific T lymphocyte response. *J Immunol* 1997;159:3-6.
49. Roberts E, Fauble TJ. Oral DHEA in multiple sclerosis: results of a phase one, open study. In: Kalimi M, Regelson W, editors. *The Biologic Role of DHEA*. New York: Walter De Gruyter; 1990. p. 81-93.
50. Bovolenta P, Wandosell F, Nieto-Sampedro M. CNS glial scar tissue: a source of molecules which inhibit central neurite outgrowth. *Prog Brain Res* 1992;94:367-79.
51. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008;71:129-35.
52. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126:770-82.
53. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 4. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials. *Brain* 1991;114:1057-67.
54. Pozzilli C, Tomassini V, Marinelli F, Paolillo A, Gasperini C, Bastianello S. 'Gender gap' in multiple sclerosis: magnetic resonance imaging evidence. *Eur J Neurol* 2003;10:95-7.
55. Luchetti S, van Eden CG, Schuurman K, van Strien ME, Swaab DF, Huitinga I. Gender differences in multiple sclerosis: induction of estrogen signaling in male and progesterone signaling in female lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014;73:123-35.
56. Spence RD, Voskuhl RR. Neuroprotective effects of estrogens and androgens in CNS inflammation and neurodegeneration. *Front Neuroendocrinol* 2012;33:105-15.
57. Gold SM, Voskuhl RR. Estrogen and testosterone therapies in multiple sclerosis. *Prog Brain Res* 2009;175:239-51.