



# Nöroimmünolojik Hastalıklar ve Uyku

Prof. Dr. Serhan Sevim

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin

Organizmanın kendine ait antijenleri tanıyarak onlara karşı immünolojik reaksiyon oluşturmamasına immünolojik tolerans adı verilir. Bu toleransın kaybolduğu durumlarda organizma kendi antijenlerine karşı bağışıklık yanıtı gösterir, sistemik dolaşımda ya da bazı dokularda otoantikorlar oluşur. Bu anormal bağışıklık yanıtı "otoimmünite", otoimmünite sonucu oluşan doku hasarı ya da organ veya sistemlerin fonksiyonlarında artma veya azalmayla giden klinik tablolar ise "otoimmün hastalıklar" olarak tanımlanır. Bazılarının nedeni halen bilinmese de otoimmün hastalıkların birçoğunun etiyolojisinde genetik ve endojen faktörlerin yanında mikroorganizmalar, toksinler, ilaçlar, kimyasallar ve radyasyon gibi çevresel faktörlerin rol oynadığı ortaya konmuştur.

Otoimmün bir hastalık birincil olarak santral ya da periferik sinir sistemlerinde bozukluğa yol açıyorsa "nöroimmünolojik hastalık" olarak tanımlanır. Bu tür hastalıklar arasında multipl skleroz (MS), nöromiyelitis optika spektrum hastalıkları (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD), miyastenia gravis, Guillian-Barre sendromu (GBS), kronik enflamatuar demiyelinizan polinöropati (KEDP), nörolupus, nörobeğçet, nöroSjögren ve paraneoplastik nörolojik hastalıklar bulunmaktadır. Bu bölümde MS başta olmak üzere NMOSD, GBS ve bu hastalıklarda uyku bozukluklarından söz edilecektir. Uyku bozukluklarının oldukça nadir ve çok büyük çoğunluğunun olgu sunumu şeklinde bildirildiği paraneoplastik nörolojik hastalıklar, miyastenia gravis, KEDP, nörolupus, nörobeğçet ve nöroSjögren sendromlarına yer verilmeyecektir.

## MULTİPL SKLEROZ

Demiyelinizan hastalıklar normal miyelinin sonradan oluşan yıkımıyla giden hastalıklardır ve en sık görülen tipi MS'dir. Multipl skleroz santral sinir sisteminin kronik, enflamatuar ve demiyelinizan hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde 40 yaş altında en sık nörolojik engellilik yapan nedendi (Koch-Henriksen ve Sorensen, 2010; Apostolopoulos ve Matsoukas, 2020).

İlk kez 1868'de modern nörolojinin kurucusu olarak kabul edilen ünlü Fransız nörolog Jean-Martin Charcot (1825–1893) tarafından 'sclérose en plaques' (plak sklerozu) olarak tanımlanmış ve ayrı bir hastalık olarak görülmüştür. Charcot bugün bilinen fakat o zamana kadar keşfedilememiş hastalık bulgularıyla otopsi örneklerinde görülen patolojik değişimler arasında bağlantılar kurmuştur. Evinde çalışan yardımcısının aslında MS değil Freidreich ataksisi hastası olduğunu düşünenler olsa da bu hastada gözlediği ve "Charcot triadı" olarak bilinen diplopi, ataksi ve dizatriyi hastalık belirtileri olarak tanımlamıştır. Böylece MS tanı ölçütlerinin ilk temelleri atılmış olmuştur. Ayrıca patolojik olarak miyelin kaybı ve glial hücre artışı gibi bugün MS için iyi bildiğimiz birçok özelliği de göstermiştir (Zalc, 2018).

## Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Multipl skleroz kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla görülür. Her yaşta başlayabilmekle birlikte 10 yaş altı ve 50 yaş üstünde başlangıç çok nadirdir, atak ve düzelmelerle giden (relapsing-remitting MS, RRMS) formunun başlangıcı en sık 20-35 yaşlar arasında iken, birincil ilerleyici (primer progresif MS, PPMS) formunun ortalama başlangıç yaşı 40'dır. Bundan 15 yıl kadar önce yaşam beklentisi tanıdan itibaren ortalama 20 yıl kadarken, son yıllarda

MS izlem ve tedavisindeki önemli gelişmeler sonucunda ortalama ömür normal insanlardan sadece 7-8 yıl kadar kısa hale gelmiştir. Beyaz ırkta siyah ve sarı ırka göre çok daha sıktır. Prevalansı Kuzey Avrupa, Yeni Zelanda ve Kuzey Amerika'da 100-200/100,000; Güney Amerika ve Güney Avrupa'da 20-70/100,000, ekvatora yakın ülkelerde 1/100,000 kadardır. Ülkemizde prevalansı 50-60/100,000 kadardır. Türkiye'de yaklaşık her 1500 kişiden biri MS hastasıdır. Buradan yola çıkarak ülkemizde 50,000-60,000 civarında MS hastası olduğu düşünülebilir. Ancak bunların yaklaşık %80 kadarı uygun şekilde izlenmekte ve tedavi almaktadır. Dünyada toplam MS hastası sayısı 2,5 milyon kadardır. Afrika'dan Kuzey Amerika'ya göç eden siyah ırkta prevalans Afrika'daki soydaşlarına göre en az birkaç kat daha fazladır. Bu da MS prevalansını genetik özellikler yanında çevresel faktörlerin de etkilediğini gösterir. Sigara kullanımının hem MS hastalığının ortaya çıkmasında hem de kötü gidişinde rolü vardır. İçilen süre ve miktar arttıkça bu eğilim daha da belirginleşir. Adölesan dönemde obezite, rafine yiyecekler, aşırı tuz tüketimi, doğumdan adölesan dönemin sonuna kadar Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu geçirmiş olmak, sigara içmek, rakımı yüksek bölgelerde yaşamak, D vitamini eksikliği ve güneş ışığına maruziyetin az olması da MS için risk faktörleridir. Epstein-Barr virüsü miyelin bazik proteine (MBP) benzer bir molekül dizisi içerir. Moleküller benzerlik yanında erken yaşta EBV ile karşılaşmanın B lenfositlerinin gelişim sürecinde MS'ye yakınlığı artırdığı gösterilmiştir. Dünyada MS prevalansı giderek artmaktadır (Bölük ve ark., 2020; Almasi-Hashiani ve ark., 2020; Walton ve ark., 2020).

## Patofizyoloji

Multipl sklerozda postkapiller venüler bölgelerde yerleşen multifokal demiyelinizan plaklar, oligodendrosit kaybı ve astroglial skar dokusu patolojik sürecin temelini oluşturur. Aksonal dejenerasyon başlangıç döneminde genellikle hafiftir ancak hastaların çoğunluğunda ilk semptomun görüldüğü anda dahi vardır. Multipl sklerozda klinik bulguların büyük çoğunluğu demiyelinize aksonal fonksiyonel bozukluğu ve aksonal dejenerasyonun klinik yansımaları olarak ortaya çıkar (Sevim, 2016).

Normal miyelin kılıfı oligodendrositlerin lipitten zengin plazma zarlarının oluşturduğu bir yapıdır. Bu yapı aksonlar yoluyla iletilen elektriksel iletinin yalıtımını sağlar. Miyelinli aksonlar sinir iletilerini sıçrayıcı olarak hızlı şekilde yayarlar. Akım Ranvier düğümlerinde bulunan voltaj bağımlı sodyum kanallarının açılmasıyla tetiklenir. İki Ranvier düğümü arasındaki bölge miyelinli olduğundan akım bu bölgede dışarı çıkamaz. Sonuçta sodyumun hücre içine girişiyle akım sonraki Ranvier düğümüne ulaşır. Potasyum kanallarının açılmasıyla elektriksel akım sonlanır ve repolarizasyon gerçekleşir. Bir veya iki internodal segment arasındaki demiyelinizasyon yüksek güvenlik faktörü nedeniyle sinir işlevinde bozukluğa yol açmaz. Ancak daha uzun bir segmentte, elektrik akımının sürekliliği gerekli olduğundan elektriksel akışta aksamaya neden olur. Demiyelinizasyonun erken döneminde internodal sodyum kanallarının azalmasıyla iletinin yayılımı engellenebilir. Eğer ileti varsa hız normal hızdan yaklaşık %10 daha yavaştır. Demiyelinize aksonların dirençli (refrakter) periyodu normal aksonlarınkinden uzun olduğundan ardı sıra gelen akımlarda bloklanma oluşabilir.