



**T.C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ HASTANEYE GELİŞ  
SEMPTOMU VE MANYETİK REZONANS LEZYON YÜKÜ İLE  
3. YIL EDSS SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Murat GÜNTEL**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Taşkın DUMAN**

**HATAY – 2015**

**T.C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ HASTANEYE GELİŞ  
SEMPTOMU VE MANYETİK REZONANS LEZYON YÜKÜ İLE  
3. YIL EDSS SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Murat GÜNTEL**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Taşkın DUMAN**

**TEZ ONAY SAYFASI**  
T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Adı: MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ HASTANEYE  
GELİŞ SEMPTOMU VE MANYETİK REZONANS LEZYON  
YÜKÜ İLE 3. YIL EDSS SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Murat GÜNTEL**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....  
Prof.Dr Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....  
Prof. Dr. Taşkın DUMAN  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....  
Prof. Dr. Taşkın DUMAN  
Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

1. Prof. Dr. Taşkın DUMAN
2. Prof. Dr. İsmet Murat MELEK
3. Doç. Dr. İ. Arda YILMAZ
4. Doç. Dr. Esra OKUYUCU
5. Doç. Dr. Hakan KALEAĞASI

# I. İÇİNDEKİLER

II. TABLO LİSTESİ .....	II
III. ŞEKİL LİSTESİ .....	III
IV. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ .....	IVII
V. TEŞEKKÜR .....	VIII
VI. ÖZET .....	IX
VII. ABSTRACT .....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Multiple Skleroz .....	4
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji .....	4
2.1.2. Etyoloji .....	6
2.1.3. İmmunopatogenez .....	7
2.1.4. Klinik Özellikler .....	9
2.1.5. Tanı Kriterleri .....	16
2.1.6. Ayırıcı Tanı .....	21
2.1.7. Tedavi .....	23
2.1.8. Multipl Sklerozda Manyetik Rezonans Görüntülemenin Önemi .....	33
2.1.9. Expanded Disability Status Scale .....	36
2.1.10. Multipl Skleroz'da Doğal Seyir ve Prognostik Özellikler .....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	39
4. BULGULAR .....	40
5. TARTIŞMA .....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	50
7. KAYNAKLAR .....	51
8. ÖZGEÇMİŞ .....	67

## II. TABLO LİSTESİ

Tablo 1:Multipl Skleroz Başlangıcında Görülen Semptom Ve Bulgular. ....	15
Tablo 2:Schumacher Kriterleri.....	17
Tablo 3:Poser Kriterlerine Göre MS Sınıflaması (1983). ....	18
Tablo 4:Gözden Geçirilmiş McDonald Kriterleri 2005.....	19
Tablo 5:MRG Kriterleri (Alan İçinde Dağılım).....	20
Tablo 6:MRG Kriterleri (Zaman İçinde Dağılım). ....	20
Tablo 7:MS’te Kranyal Mr Lezyonlarının Özellikleri. ....	34
Tablo 8:MS’te Spinal Mr Lezyonlarının Özellikleri.....	34
Tablo 9:MS Standart Mr Protokolü. ....	35
Tablo 10:Çalışmaya Katılan Hastaların Cinsiyet Ve Başlangıç Semptomları.....	40
Tablo 11:Katılımcıların Yaş, Edss Ve Beyindeki Total Lezyon Sayıları. ....	42
Tablo 12:Katılımcıların Başlangıç Semptomları İle Edss Skorları Arasındaki İlişki.42	
Tablo 13:Katılımcıların Mr Lezyon Sayısı İle Edss Skorları Arasındaki İstatistiksel Analiz. ....	43
Tablo 14:Katılımcıların Mr Lezyon Sayısı İle Edss Skorları Arasındaki İlişki.....	44

### III. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımlı. ....	41
Şekil 2:Katılımcıların Başlangıç Semptomlarına Göre Dağılımlı.....	41
Şekil 3:Katılımcıların Başlangıç Semptom Ve Ortalama Edss Skorları Arasındaki İlişki.....	43
Şekil 4:Katılımcıların Toplam Lezyon Sayısı İle Edss Skorları Arasındaki İlişki. ...	44
Şekil 5:Katılımcıların Toplam Lezyon Sayısı İle Ortalama Edss Skorları Arasındaki İlişki.....	45

#### IV. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

<b>MS</b>	: Multipl Skleroz
<b>MRG</b>	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
<b>UP</b>	: Uyarılmış potansiyeller
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>RR</b>	: Relapsing- Remitting
<b>PP</b>	: Primer Progressif
<b>SP</b>	: Sekonder Progressif
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>KBB</b>	: Kan-beyin bariyeri
<b>Treg</b>	: T reglatuvar hücreler
<b>KİS</b>	: Klinik izole sendrom
<b>İ.V</b>	: İntravenöz
<b>IVIg</b>	: İntravenöz immünglobulin
<b>GA</b>	: Glatiramer Asetat
<b>IMT</b>	: İmmunmodulator Tedavi
<b>IFN- <math>\beta</math></b>	: İnterferon beta
<b>JCV</b>	: John Cunningham virüs
<b>PML</b>	: Progresif multifokal lökoensefalopati
<b>S1P</b>	: Sfingozin-1 fosfat
<b>TAK</b>	: Temiz aralıklı kateter
<b>MTI</b>	: Magnetization Transfer Imaging
<b>MRS</b>	: Manyetik rezonans spektroskopisi
<b>NAA</b>	: N-Asetil Aspartat
<b>DSS</b>	: Kurtzke Dizabilite Status Skalası
<b>EDSS</b>	: Expanded Disability Status Scale
<b>FS</b>	: Fonksiyonel Sistem

## V. TEŞEKKÜR

Nöroloji uzmanlık eğitimim boyunca engin klinik bilgi ve deneyimleriyle üzerimde büyük emekleri olan, mesleki etik anlayışından sürekli faydalandığım, bilgi ve tecrübelerini içtenlikle paylaşmaktan hiç vazgeçmeyen, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum ve her zaman örnek aldığım, tezimin her aşamasında büyük bir sabırla bana yardımcı olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Taşkın Duman'a,

Mesleki bilgilerini sonsuz sabır ve fedakarlıkla paylaşan, deneyimleriyle bana ışık tutan, nöroloji eğitimimde büyük katkıları olan ve beni her zaman destekleyen değerli hocam Prof. Dr. İsmet Melek'e

Eğitimimin her aşamasında bilgi, deneyim ve klinik yaklaşımlarını benimle paylaşan, hoşgörüsü ve yardımseverliği ile yanımda olan ve tavsiyeleri ile beni hep yönlendiren değerli hocam Doç. Dr. Esra Okuyucu'ya,

Beraber çalışma imkanı bulduğum ve kendisinden yararlandığım Yrd. Doç. Dr Fidan Sürgün'e

İstatistiksel testlerin yürütülmesinde yardımcı olan Dr Ersin Peker'e,

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimim süresince bana bir aile ortamı oluşturan klinik hemşire ve personeline,

Bu aşamaya gelmemde en büyük pay sahibi olan, bana her türlü imkanı sağlayan, karşılıksız gösterdikleri sevgi ve emekle beni bugünlere ulaştıran canım aileme; sevgili anneme, babama ve ablama

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım...

**Dr. Murat GÜNTEL**  
**Hatay 2015**



## VI. ÖZET

**Amaç:** Multiple Skleroz'da klinik seyrin öngörülebilmesine olanak sağlayan özelliklerin rolü çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Bu çalışmada 3 yıl ve üzerinde MS hastalığı olan kişilerde üçüncü yılsonundaki EDSS skorlarına, hastalığın başlangıç semptomu ve üçüncü yılsonundaki MRI lezyon yüklerinin katkısı araştırılmıştır.

Bu araştırmaya hastalık süresi 3 yıl ve daha fazla olan 153 MS hastası alınmıştır.

**Yöntem:** MS'da başlangıç tutulumu açısından 2 ya da daha fazla sistemin varlığının, kötü prognoz göstergesi olduğuna dair bulgular mevcuttur. Başlangıçta 2 veya 2'den fazla sistem tutulumuna sahip hastalar yüksek EDSS puanlarına diğer monosemptomatik başlangıçlı hastalara göre daha erken ulaşmaktadır (1-3). Bu çalışmada başlangıç semptomlarının EDSS değeri ile olan ilişkisi incelenmiş olup en yüksek skor polisemptomatik olanlarda ikinci sırada ise motor semptomları olanlarda görülmüştür. Başlangıç semptomları ile ortalama EDSS skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Polisemptomatik ve motor semptomları olanların ortalama EDSS skorları optik ve duyuşal semptomu olanlara göre daha yüksek olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır.

**Bulgular:** MS'in tanı ve takibinde Manyetik Rezonans Görüntüleme'nin (MRG) çok önemli rolü vardır. Ancak bunlara rağmen, MS'de klinik ile MRG bulguları arasındaki korelasyon zayıftır. Bazen fazla sayıda lezyona rağmen, minimal semptom görülürken, bazen de birkaç lezyon daha fazla özürüllüğe neden olabilmektedir (4-6).

**Sonuçlar:** Bu çalışmada MS hastalarının beyinlerindeki toplam lezyon sayısına bakılmış olup, lezyon sayısı ile EDSS skorları arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Multipl Skleroz, Başlangıç Semptomu, Manyetik Rezonans Görüntüleme, EDSS

## VII. ABSTRACT

**Background and aim:** The role of features that allows to predict the clinical course of multiple sclerosis has been examined in several studies. In this study, we investigate the effect of disease symptom onset and the end of the third year of the contribution of MRI lesion on EDSS.

153 patients who have disease duration of 3 years and more were enrolled in this study.

**Methods:** Initially the patients with 2 or more system involvement has evidence of poor prognosis. These patients can reach higher EDSS scores earlier than the patients with monosymptomatic onset(1-3). This study examined the relationship between EDSS and the initial symptoMS. The highest EDSS scores were seen in starting with polysymptomatic symptom, the second place were seen in starting with motor symptoMS. Statistically significant difference between the mean EDSS score with initial symptoMS were detected. Patients whom disease onset with polysymptomatic or motor symptoMS have higher mean EDSS score than patients starting with optical or sensory symptoMS. The difference between them was found to be statistically significant.

**Findings:** In the diagnosis and management of MS, Magnetic Resonance Imaging (MRI) has a very important role. However, despite this, the correlation between clinical and MRI findings in MS is weak. Sometimes Although many lesions, whereas the minimal symptoMS, and sometimes can cause several lesions more disability (4-6).

**Results:** In this study, we examined the total number of lesions in the brains of MS patients. It was found that there is a strong positive correlation between number of lesions and EDSS scores. And this relationship was found to be statistically significant.

**Key words:** Multiple Sclerosis, Semptom Onset, Magnetic Resonance Imaging, EDSS

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin; inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve astrogliozis ile karakterize, ön planda beyaz cevherin tutulduğu, ancak korteks ve derin gri cevherin de etkilenebildiği, fokal inflamatuvar-demyelinizan plaklarla karakterize kronik nörodejeneratif bir hastalıktır (7). MS'in etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, bir çok otoimmün mekanizmanın demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanmaya yol açtığı son yıllardaki çalışmalarla gösterilmiştir (8).

MS gelişmiş toplumlarda, genç erişkinlerde özür lülüğe en fazla yol açan, hasta ve hasta yakınlarının yaşam kalitesini bozabilen nörolojik bir hastalıktır. Yeni MS tanısı almış hastaların yaklaşık %50'sinin 10 yıl içerisinde tek taraflı desteğe gereksinim duyabileceği ve 30 yıl içerisinde tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelebileceği düşünülmektedir (9). Bu belirgin dizabileden aksonal kayıp sorumludur. Bir çok otoimmün hastalıkta olduğu gibi kadınlar erkeklere göre iki kat daha fazla etkilenirler (10). Hastaların yaklaşık 2/3'ünde, başlangıç yaşı 20 ila 40 yaş arasındadır. Dünya üzerinde hastalığın dağılımı incelendiğinde, düşük, orta ve yüksek riskli coğrafi bölgeler tarif edilmiştir. Beyaz ırkta hastalık siyah ve sarı ırka göre daha fazla görülmektedir. Diğer bir çok hastalıkta olduğu gibi genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörler de önem taşımaktadır. Özellikle 15 yaşından önce yüksek riskli bir bölgeden düşük riskli bir bölgeye göç edildiğinde MS riski azalmaktadır. Daha sonraki yaşlarda ise göç, riski etkilemez. Hastalığın etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte çevresel etkenlerin otoimmün mekanizmaları tetikleyerek hastalığın başlamasında ve tekrar eden atakların oluşmasında rol oynadığı kabul edilmektedir.

Histopatolojik olarak MS lezyonları incelendiğinde, fokal inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, demiyelinizasyon ve reaktif astrogliozis görülmektedir. Ön plandaki sürecin inflamasyon olduğu uzun yıllardır bilinse de son zamanlardaki çalışmalar erken evrede dahi aksonal kaybın başladığını göstermektedir (11).

MS tanısı diğer bütün olası nedenler dışlandığında, klinik veriler eşliğinde, zaman ve mekan içinde dağılmış beyaz cevher lezyonlarının görülmesine dayanır. Günümüzde MS tanısı tüm teknolojik gelişmelere karşın halen klinik verilere dayanmaktadır. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ,uyarılmış potansiyeller (UP) ve Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) incelemeleri klinik tanısı kesin olmayan olgularda tanıyı desteklemeye yardımcıdır.

MS hastalığının kliniği, merkezi sinir sisteminde tutulan bölgeye çok farklılıklar gösterebilmektedir. Görme bozuklukları ve somatosensoriel bulgularla sıklıkla karşılaşılsa bile hastalığın süresi, alt tipleri ve lezyon yerine bağlı olarak ekstremitelerde güçsüzlükleri, serebellar bulgular, kranyal sinir tutulumları, psikiyatrik, kognitif, otonom ve sfinkter bulguları da görülebilir.

Hastalığın seyri oldukça değişken olabilmektedir. Bununla birlikte 1996 yılında yayınlanan uluslararası bir çalışmanın sonuçları hastalığın 4 kategoride toplanabileceğini ortaya koymuştur (12). Bunlar: 1) Akut ataklar ve bunları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri ve ataklar arasında hastalığın stabil kalması ile karakterize olan Relapsing Remitting (RR) MS. 2) Genellikle iyileşmelerin kaydedilmediği, başlangıçtan itibaren hastalığın ilerlemesi ile karakterize olan Primer Progresif (PP) MS. 3) Relapsing remitting fazdan sonra oluşan, daha sonra arada iyileşme olmaksızın ilerleme gösteren formu olan Sekonder Progresif (SP) MS. 4) Hastalığın başlangıcından itibaren giderek ilerleyen ve arada akut relapsların da tabloya eklendiği form olan Progresif Relapsing MS.

En sık rastlanan formu relaps ve remisyonlarla seyreden formudur (%85). Relaps sıklığı hastadan hastaya değişiklik gösterir. Bu hastaların önemli bir kısmında sonradan progressif forma dönüşüm söz konusudur (SP form). Hastaların %50'sinde 10 yıl, %90'ında 25 yıl içerisinde SP MS gelişir. Hastaların %10 kadarında ise seyir başlangıçtan itibaren progresiftir. Geri kalan %5'inde ise progresif relapsing seyir söz konusudur.

Relaps sıklığı büyük farklılıklar göstermektedir. Bu farklılık hem yaş ve hem de hastalık süresi ile ilgili olup genç hastalarda ve hastalığın erken döneminde daha siktir (12).

MS'in genel ilerleyişi, coğrafi bölge ya da hastalık tipine bakılmaksızın, uzun vadeli kohort çalışmaları sayesinde tutarlı bir biçimde ortaya konmuştur(13, 14). Ancak hasta bazında incelendiğinde bireysel özürülülüğün ilerleyişini ön görmek halen çok mümkün görünmemektedir.

Kohort çalışmalarının ortak bir sonucu ise bir çok hastada, hastalığın uzun vadede iyi huylu seyrettiğidir. Özellikle özürülülük ilerleyişi konusunda değişikliklerin mütevazi olduğu gösterilmiştir (13). Bu veriler ışığında iyi huylu (benign) MS'den bahsedilmektedir (15). Benign MS ciddi sekel bırakmayan seyrek ataklar ile karakterize, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de düşük lezyon yükünün saptandığı retrospektif olarak konulan bir tanıdır. Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra EDSS skorları  $\leq 3$  olan hastalar benign MS olarak kabul edilir. Öte yandan yapılan ilaç çalışmaları sonucunda, özürülülük birikiminin engellenmesi için, uzun süreli immunmodulator tedavilere olabildiğince erken başlanması önerilmektedir (16). Üstelik Amerikan gıda ve ilaç dairesi, MRG bulguları MS'i düşündüren klinik izole sendrom hastalarının interferon tedavisi kullanmasını onaylamıştır (13). Uzun vadeli immunmodulator tedavi başlama kararını vermede en önemli nokta doğru ve güvenilir prognozu tahmin edebilmektir. Türkiye Multipl Skleroz Çalışma Grubu çalışmasının sonuçları da her 3 MS hastasından birinin 15 yıl sonra EDSS 3'ün altında olduğunu göstermektedir (17). İlaç çalışmalarının sürelerinin kısa olması ve plasebo grubundaki hastaların seçilme kriterleri de eleştirilen noktalar olup, tüm bu veriler ışığında erken tedavi kararının akılcılığı halen tartışılmaktadır (12).

Bu çalışmada, Multipl Skleroz hastalarının retrospektif olarak dosyaları incelenerek hastaneye ilk geliş semptomu ile beraber, manyetik rezonans görüntülemeledeki lezyon yüklerinin, 3. yıldaki EDSS skorunu nasıl etkilediği değerlendirilerek tartışılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Multipl Skleroz

#### 2.1.1.Tanım ve Epidemiyoloji

Multipl Skleroz, santral sinir sisteminde beyaz cevher ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri cevheri de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (7). Hastalığın çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık ilişkileri ile beraber, otoimmüniteyi tetiklemesi nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (18). MS inflamasyonu beyin, spinal kord veya optik sinirin herhangi bir yerinde ortaya çıkabildiğinden Santral Sinir Sistemi (SSS) ile ilişkili her semptomu yol açabilir. Genellikle relaps ve remisyon atakları ile karakterize olabilen ve histolojik olarak demyelinizasyon, inflamatuvar değişiklikler ile gliozisin belirgin olarak izlendiği, santral sinir sisteminde multifokal bozukluklara yol açan bir hastalıktır.

Hastalığın kesin nedeni bugünkü bilgiler ışığında tam olarak aydınlatılabilmemiş olamasa da, mevcut bilgiler genetik olarak yatkın bireylerin çevresel bir etkenin tetiklemesiyle hastalığa yakalandığı yönündedir. Bu veriler genetik etkenler yanında çevresel etkenlerin de araştırılmasına yol açmıştır.

MS'in görülme sıklığı genç erişkinlerde ve kadınlarda fazladır. Hastaların 2/3'ünde başlangıç yaşı 20 ila 40 arasındadır. Literatürdeki prevalans çalışmalarında kadın erkek oranı 2-3/1 olarak saptanmıştır. 16 yaşından önce hastalığın başlaması durumunda erken başlangıçlı MS'den söz edilebilir (19). Elli yaş sonrasında hastalık insidansı azalmakla birlikte altmış yaşından sonra bile başlayan hastalar bildirilmektedir. Bu hastaların geç tanı alıp almadıkları da tartışılmaktadır (20).

MS'in coğrafi dağılımı da dikkat çekmektedir. Ekvatora yakın sıcak bölgelerde hemen hemen hiç görülmeyen hastalığın, ekvator kuşağından uzaklaştıkça sıklığı artmaktadır. Akdeniz havzası ülkelerinden İtalya ve İspanya'da yüz binde 50 ila 60 kişide hastalık görülürken, bu oran Almanya'da yüz binde 80'e İngiltere ve

İskandinav ülkelerinde yüz binde 100 ila 120'ye, Amerika Birleşik Devletlerinin kuzeyi ve Kanada'da yüz binde 200'e ulaşmaktadır (21). Ülkemizde hastalık prevalansı ve insidansı net olarak bilinmemekle birlikte yapılan iki çalışmada MS prevalansı Edirne kent merkezinde yüz binde 34, İstanbul ili Maltepe ilçesinde yüz binde 101 olarak bulunmuştur (22). İki çalışma arasındaki farkın belirgin olması ülke çapında bir genellemeyi zorlaştırırsa da Türkiye'deki MS'li hasta sayısının yaklaşık kırk bin civarında olduğu tahmin edilmektedir.

Hastalığın prevalansının, aynı coğrafyada yaşasalar bile, değişik etnik gruplarda çarpıcı düzeyde farklı olduğu gösterilmiştir. Beyaz ırkta daha fazla görülen hastalığın, Afrika'da yaşayan siyahlarda nadir olarak görüldüğü, ABD'de yaşayan siyahlarda ise beyazların yarısı kadar görüldüğü saptanmıştır (23).

Klinik özellikler de, ırk ve etnik gruba göre farklılık gösterebilmektedir. Japonya gibi uzak doğu ve Asya ülkelerinde hastalık daha çok optik sinirlerle birlikte medulla spinalis'i tutarken, Avrupa ve ABD'de bu klinik seyir nadirdir (23).

Prevalansın, farklı coğrafi bölgelerdeki değişkenliği, çalışmaların göçmenler üzerine odaklanmasına neden olmuştur. Bu çalışmalar, genetik faktörler sabit iken, çevresel faktörlerin, MS riskine olan etkilerini göstermektedir. Yine bu çalışmalar ile elde edilen bir diğer sonuç ise göç yaşının önemidir. Yüksek riskli bölgelerde doğan bireyler 15 yaşından önce düşük riskli bölgelere göç eder ve burada yerleşirlerse, MS gelişimi açısından taşıdıkları risk azalmaktadır. Tersine, 15 yaşından önce yüksek riskli bir bölgeye göç ederlerse MS gelişme riski artar.

Araştırmacılar, viral veya bakteriyel enfeksiyonlar, çevresel toksinler, güneş ışığına maruziyet, beslenme alışkanlıkları ve iklim farklılıklarının MS gelişiminde veya hastalığın şiddetinde önemli olabileceğini öne sürmüş olsalar bile, bugüne kadar MS'in nedeni olarak tek bir çevresel neden ortaya konamamıştır.

Bazı viral enfeksiyonların insanlarda ve hayvanlarda merkezi sinir sisteminde demiyelinizasyona sebep olabileceği bilinmektedir. Basit viral enfeksiyonlardan sonra da MS atağı sıklığında artış görülür. Ancak bu enfeksiyonları izleyen hastalığın kliniğinin değişken olması ve MS'li hastaların beyinlerinden enfeksiyöz materyalin güvenli ve tutarlı bir şekilde elde edilememesi MS ile enfeksiyon (HHV-6, EBV, klamidya vb.) arasındaki ilişkinin net olarak ortaya konulamamasına neden olmuştur.

### **2.1.2. Etiyoloji**

MS etiyojisi henüz net olarak bilinmemesine rağmen genetik, çevresel, viral ve otoimmün etkenlerin rol aldığı otoimmün bir hastalık olarak düşünülmektedir (24).

MS'in bazı ırklarda daha yüksek oranda görülmesi, yapılan ikiz çalışmalarında konkordansın daha yüksek olması ve hastaların birinci derece yakınlarında daha sık oranda gözlenmesi nedeniyle genetik etkenler giderek daha fazla önem kazanmaktadır (16). Popülasyon tabanlı pek çok çalışmada monozigot ikizlerde konkordans %26, dizigotiklerde ise %2,4 olarak saptanmıştır (25).

Yeterli veri bulunmamasına rağmen bazı gıda maddeleri, infeksiyöz ajanlar, toksinler, psikolojik stres, anestezi, ameliyat ve travma dahil olmak üzere bir çok çevresel faktörün MS'i tetikleyebildiği belirtilmektedir (26).

MS sosyokültürel düzeyi yüksek kişilerde daha sık görülür (27). İsrail ve İngiltere'de yapılan çalışmalar MS hastalarının sosyokültürel düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır (28). Kanada ve Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda ise kırsal kesimde yaşayan hastalarda MS'in daha sık gözleendiği ileri sürülmektedir.

### **2.1.3. Immunopatogenez**

Etiyojisi net olarak ortaya konamamakla birlikte son yıllardaki çalışmalar birçok farklı immün mekanizmanın rol aldığını göstermiştir. Multipl sklerozda hasar ve tamir mekanizmaları birlikte rol almaktadır (8).

Hastalığın, akut inflamatuvar lezyonların oluşması ve kan-beyin bariyerinin (KBB) yıkılmasıyla başladığı kabul edilmektedir. Lezyonların merkezinde kan damarlarının gözlenmesi de bunu desteklemektedir. Lökositlerin KBB'yi geçiş mekanizmalarının anlaşılması da hastalığın patogenezi ve tedavisi açısından önem taşımaktadır (29).

Santral sinir sistemi enfeksiyonları ya da otoimmün saldırı durumunda T hücreleri, KBB yıkımına yol açan ve beyin parankimi içine çok fazla sayıda aktive lökosit girişini sağlayan inflamatuvar kaskadı başlatabilirler (30).



Selektinler ve onların ligandları, integrinler ve endotelial hücre adhezyon molekülleri, kemokinler ve reseptörleriyle matris metalloproteinazlar, lökositlerin SSS'ne girişini sağlarlar. Kan-beyin bariyeri yoluyla SSS içine hücre göçü sırasında matris metalloproteinazlar tarafından subendotelial bazal endotelial membran degradasyonu oluşmaktadır. Kan beyin bariyerinden monositlerin geçiş mekanizmalarında ise Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü (Vascular cell adhesion molecule, VCAM-1) / Çok Geç Antijen-4 (Very Late Antigen-4, VLA-4) yolağının; nötrofillerin geçişinde ise vasküler endotelial büyüme faktörünün (vascular endothelial growth factor, VEGF) rol aldığı düşünülmektedir (31).

Mikroglial hücreler SSS'de inflamatuvar ortamın oluşturulmasında; dentritik hücreler ise SSS'ye giren T lenfositlere antijen sunumunda rol alırlar. İmmün hücrelerin lezyona girişine paralel olarak lezyondan kaynaklanan antijenler periferde geçerler. SSS tarafından tanınan non-self antijenler kısa bir süre içerisinde servikal ve paraspinal lenf nodüllerinde saptanırlar. Lenf nodülünde dentritik hücreler antijeni işleyerek kazanılmış immün cevabı başlatırlar. Antijenik peptitleri yüzeylerinde bulunan MHC Class I, MHC Class II molekülüne bağlanarak T hücrelerine sunarlar. CD8+ T hücreleri MHC Class I ile sunulan peptid antijenleri, CD4+ T hücreleri ise MHC Class II moleküllerine bağlanan antijenleri tanırlar. Antijen sunan hücrelerin salgıladığı kostimüle edici moleküller T hücrelerinin aktivasyonuna ve klonotipik çoğalmasına yol açarlar. Bu antijen spesifik T hücreleri KBB'yi geçip lezyona infiltre olurlar.

B hücre cevapları da T hücre cevapları gibi dentritik hücreler tarafından lenf nodüllerinde başlatılır. B hücrelerinin aktivasyonu ve klonotipik çoğalması antijen spesifik T hücrelerinin yardımıyla B hücre reseptörlerinin 4 spesifik antijene bağlanmasıyla stimüle olur. Aktive B hücreleri KBB'yi geçerek perivasküler alanlar ve meninkslere infiltre olurlar.

Periferde aktive olan bu hücreler KBB'yi geçtikten sonra SSS içinde reaktif olurlar. CD4+ ve CD8+ T hücreleri SSS'deki hedefleri üzerinde antijen spesifik hasar oluştururlar. Otokaktif antikorlar ise kompleman fiksasyonu veya antikor aracılı sitotoksikite yoluyla antijen spesifik hasar oluştururlar.

Multipl sklerozun T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu konusunda görüş birliği olmasına rağmen otoreaktif T hücrelerinin nasıl reaktif olduğu ve inflamasyonun niçin tekrar ettiği henüz anlaşılamamıştır (32).

CD4+ T hücreleri pro ve antiinflamatuvar cevaplar arasındaki dengeyi sağlamaktan sorumlu hücrelerdir.

Günümüzde doğal T regülatuar hücreler (Treg) üzerinde yoğun çalışmalar sürdürülmektedir. Deneysel allerjik ensefalomyelitte CD4+ CD25+ foxp3+ T regülatuar hücrelerinin hem sekonder lenfoid organlar, hem de inflamasyonlu SSS'de rol oynadıkları gösterilmiştir (33). Deneysel allerjik ensefalomyelitte Treg hücrelerin otoimmüniteye karşı doğal koruyucu oldukları ve hastalığın spontan remisyonlarına katkıda buldukları gözlenmiştir. Multipl sklerozda ise sirküle CD4+ CD25+ T hücrelerinin defektli regülatuar özellikler gösterdiği dikkat çekmektedir (33).

Santral sinir sistemi içinde oluşan demiyelizan plakların patolojik özellikleri şunlardır:

1. T hücreler, B hücre ve makrofaj-mikroglia hücrelerinden oluşan inflamatuvar infiltrasyon,
2. Beyaz cevherde demiyelinizasyon, kronik dönemde oligodentrosit kaybı,
3. Belirgin aksonal kayıp,
4. Astrosit proliferasyonu ve gliozis.

Bunlara ek olarak özellikle erken dönemlerde demiyelinizasyon gerçekleşebilmektedir (34).

Aktif MS lezyonları yoğun makrofaj infiltrasyonunu gösterirler. Kronik MS lezyonu ise hücreden fakirdir, aktif miyelin yıkılım bulgusu gözlenmez ve demiyelinizasyon tam olmayıp inflamasyon değişen oranlarda hala saptanabilir (35).

Diğer yandan MS'de hem kronik hem de erken dönemde akut aksonal hasar gösterilmiştir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte erken dönemdeki inflamatuvar mediyatorların rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

Akut MS hastalarının tersine kronik hastalarda, daha az inflamasyon ve gliozis gözlenen kortikal demiyelinizan lezyonlar daha sıktır (36). Son yıllarda MS lezyonlarının patolojik analizi sonucunda dört farklı patern ortaya atılmıştır (37).

Tip I: Makrofaj ilişkili demiyelinizasyon

Tip II: Antikor aracılı demiyelinizasyon

Tip III: Distal oligodendriogliopati ve apoptoz

Tip IV: Primer oligodendrosit dejenerasyon

Ancak bu verilerle çelişen çalışmalar da bulunmaktadır (38). Sonuç olarak MS patogenezinin net olarak ortaya konması oldukça önemli olup yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

#### **2.1.4 Klinik Özellikler**

MS klinik prezentasyonunda; Hastaların % 70-75'i kadındır. Hastalık genelde genç ve orta yaşlarda baslar; %90 oranında 15-50 yaş arasında ve ortalama başlangıç yaşı; 30 yas olarak gözlenmektedir. Hastalığın, 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra görülmesi (%1'den az) nadirdir. 40 yaş üstünde başlarsa progresif seyredilme ihtimali yüksektir (23,39).

MS, asemptomatik (otopside fark edilebilen) tablodan, hafif semptomlar ve ağır dizabiliteye neden olan hastalığa kadar geniş bir spektrum gösterebilir. Klinik olarak iki form gözlenir: relapsing form (belirgin farklı ataklar ve aralarında klinik stabilite) yada progresif form (yavaş bir şekilde nörolojik defisitlerde artış). Etiyolojide genetik duyarlılık, çevre patojenlere maruz kalma ve SSS'e karşı immün cevabın gelişmesi olmak üzere multifaktöryel bir temel düşünülmektedir.

Klinik olarak MS, 4 alt grupta toplanmaktadır.

**1-Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RrMS) :** MS başlangıcında %85, bütün değerlendirmede %44 oranında gözlenip, en sık rastlanan MS formudur.

Ataklar arası çok uzun ve yıllar sonra minimal nörolojik bulgularla seyreden iyi huylu MS den bahsedilmektedir (40). 10 yıl içinde % 50, 25 yıl içinde % 90 SPMS 'e gidiş olur.

**2-Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SpMS) :** MS'in %30'unu içerir. SPMS, majör progresif alt sınıftır. Başlangıçta relapsing olup, yavaş kötüleşen faza dönen hastalarda ataklar, daha az sıklıkta olur ve sonunda durur. Ara sıra hastalık seyirinde stabil kalma, relaps veya minör remisyon evreleri eşlik edebilir. En çok otuzlu yaşların sonunda gelişir (40).

**3-Primer Progresif Multipl Skleroz (PpMS) :** MS'lerin %10'unu oluşturur. PPMS'de başlangıç yaşı daha ileridir ve eşit cinsiyet oranı vardır (23,41). Başlangıçtan itibaren hastalığın kliniğinde ilerleme olmaktadır. Buna ara sıra eslik edebilen plato çizmeler veya minör düzelmeler olabilir. İlerleme hızı farklıdır. Klinik bulgular daha çok myelopati seklindedir.

**4-Progresif Relapsing Multipl Skleroz:** Gerek sekonder progresif MS zemininde, gerekse başlangıçtan itibaren progresif seyir gösteren olguların az bir kısmında, süperimpoze ataklar gözlenebilir. Bu olgular progresif relapsing (ya da relapsing progresif) olarak isimlendirilebilmekle birlikte, bu tür gidiş aslında son iki temel profilin deviasyonu olarak da değerlendirilebilmektedir (42,43). Ancak ABD Ulusal Multipl Skleroz Derneği bunu da ayrı bir form olarak kabul etmiştir (12). Progresif tabir edilen olgulardaki nörolojik defisitlerde ilerleme durumu kalıcıdır ve bu ilerleme 6, hatta McDonald kriterlerine göre 1 yıllık süreci kapsamalıdır.

Bu grupları ayıracak biyolojik markırlar ne yazık ki bulunmamaktadır. Asemptomatik hastalık tanısı otopsi çalışmalarına dayanılarak konulup, vakaların %20'ine yakın bir kısmını oluşturabilir (41,44).

**Klinik Bulgular:** Hastalık sürecindeki klinik bulgular aşağıda özetlenmiştir.

**Duysal bulgular:** MS'in en sık görülen başlangıç semptomlarıdır ve hastalık süresince hastaların %50-90'ında görülür. Erken belirti olarak %21-55 oranında gözlenir. MS, hem dizestezi, allodini gibi pozitif, hem de hipoestezi gibi negatif duysal semptomlara neden olur. Vibrasyon ve pozisyon duyusunda bozulma olur. Bu

durum hekim ve hastanın en sık ihmal ettiği semptomlardandır. Lhermitte belirtisi (baş fleksiyonda iken boyundan aşağı ekstremiteye doğru yayılan elektriklenme hissi) oluşabilir. En sık nüks duysal spinal atak ve Oppenheim'in kullanılmayan el sendromudur (45).

**Motor bulgular:** Hastalarda %32 – 41 oranında ilk atakta kortikospinal yol tutulur. Hastalık seyri boyunca bu oran %62'ye kadar çıkabilmektedir. Bacaklar kollara göre daha fazla etkilenir. Piramidal yol tutulumuna bağlı olarak motor güç kaybı (monoparezi, hemiparezi, paraparezi, tetraparezi) görülebilir. Spastisite ile artmış kas tonusu, anormal gerilme refleksi, pasif hareketlere artmış direnç ortaya çıkar. Spastisite epizodik (ekstensör-fleksör spazmlar) ya da devamlı olabilir. Bazı durumlarda hayatı kolaylaştırırken, şiddetine bağlı olarak ağır disabilite nedeni de olabilmektedir (46).

Bacaklarda sertlik gibi spastisite belirtileri, yürüme ve dengeyi bozabilir ya da ekstansör ve fleksör spazmlar özür lülüğün diğer nedenleridir. Kas atrofisi genellikle kullanılmamaya bağlı gelişir.

#### **Kranial Sinir ve Beyin Sapı Belirtileri:**

- a) Bulber bulgular: Disfaji ve dizartri genellikle birlikte izlenirler. Pseudobulber palsy (bilateral kortikospinal yol tutulumu, supranükleer dizartri ve disfaji, hiperaktif öğürme refleksi, kontrol dışı gülme ve ağlama atakları) de izlenebilir. MS'de konuşma genellikle serebellar dizartri özelliği gösterir, 5-7 Hz'lik ses tremoru, pseudobulber konuşma özellikleri izlenebilir (47).
- b) İşitme kaybı: Sık olarak izlenen bir belirti değildir. Genellikle tek taraflı ve akut gelişir, geri dönüşlüdür. Tek başına ya da eşlik eden vertigo, diplopi ve ataksi gibi semptomlarla birlikte beyin sapına bağlı ataklarda izlenebilir (48,49).
- c) Fasiyal kuvvetsizlik: Lezyon lokalizasyonuna bağlı olarak üst ya da alt motor nöron tipi olabilir. Alt motor nöron tipi kuvvetsizlik insidansı %5'den azdır. Alt motor nöron tipi düzelirken, myokimi, aberran innervasyon ve intrafasial sinir sinkinezileri izlenebilir (50).

- d) Nistagmus: Farklı tipte nistagmus izlenebilir. En sık bakışla tetiklenen simetrik nistagmus izlenir ve beyin sapı lezyonlarından kaynaklanmaktadır. İnternükleer oftalmopleji de izlenebilmektedir (51).
- e) Okülomotor bulgular: İnternükleer oftalmopleji, VI. kranial sinir paralizisi, total bakış paralizileri, bir ve birbuçuk sendromu, izole III. ya da IV. kranial sinir paralizileri izlenebilir (51).
- f) Trigeminal Sensorial Nöropati: MS hastalarının %10'unda izlenebilmektedir. Ağız içi uyuşma ile kendini gösterir. Trigeminal nevralsi ile ilişki göstermez (52).
- g) Vertigo: Hastaların yaklaşık yarısında bulunmaktadır. Ataklar halinde izlenir (53).

**Görme Yolları İle İlgili Belirtiler:** Optik nörit MS'in en sık belirtilerinden biridir. Tutulan gözde ve o tarafta baş ağrısı ile karakterizedir. Göz hareketleri ile ağrı artar. Hastaların yaklaşık 1/4'üne yakınında görülebilmektedir. Ayrıca diplopi, nistagmus, oküler dismetri, internükleer oftalmopleji ve aferent pupil defekti de görülür. Hastalar genelde tek taraflı görme kaybı ile fotofobi ve göz hareketleri ile artan ağrı tanımlarlar. Sıcağa aşırı duyarlılık 'Uthoff Fenomeni' olarak bilinir ve artan vücut ısısının demiyelinize aksonda impuls iletimini bozması sonucunda olur. 'Pulfrich etkisi' ise düz çizgide ilerleyen cisimleri sanki eliptik aktivite yapıyor gibi algılama durumudur ve optik sinir demiyelinizasyonunda görülen bir olaydır (51,54-56).

**Serebellar Bulgular:** Serebellar bozukluk sık görülen ve yaşam kalitesini en çok bozan semptomlardandır. Hastalık sürecinde herhangi bir zaman diliminde oluşabilirler. MS atakları sırasında izlenebilecekleri gibi yavaş ve ilerleyici seyir de gösterebilirler. Yürüme ataksisi başlangıç şikayeti olarak görülebilir. Ataksi MS sürecinde özürüllüğe en fazla katkısı olan semptomdur. Genellikle titubasyon, intansiyonel tremor, dizartri, gövde ya da ekstremitate ataksisi gibi semptomlarla birlikte ortaya çıkar. Kronik hastalarda gövde ataksisi veya intansiyonel tremor %45–50 oranında bildirilmiştir. Hastalarda dismetri ve disdiadokokinezi de görülebilir (57).

**Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar:** Hiçbir semptomatik yakınması olmayan hastalarda bile hafif kognitif kayıp önemli bir bulgudur. Hastalığın başlangıcında %5 oranında iken süreç içinde hastaların %60'ında izlenebileceği bildirilmektedir. Hastalar yakınmadıkça saptanması da zordur (58,59). Hastalık ilerledikçe kognitif fonksiyonlardaki kaybın da ilerleyebileceği bildirilmiştir (60,61). Hastaların iş verimliliğini ve yaşam kalitesini etkilemektedir. Dikkat, sözel hafıza, kelime bulma, bilgiyi işleme hızı ve emosyonel labilite en çok etkilenen birimlerdir. MRG'de korpus kallozum, ventrikül çevresi beyaz cevher lezyonları, 3. ventrikülün genişliği ve T2 ağırlıklı kesitlerde lezyon yükü ile ilişkili olabildiği belirtilmiştir. Hastanın sosyal çevre içinde bulunarak izolasyonunun engellenmesi önerilmektedir (62).

MS hastalarında çok sayıda ve farklı şekillerde, hastalığın ilk tanımlanmasından bu yana davranış değişiklikleri bildirilmektedirler. 19. yüzyılın sonlarına doğru Charcot hastalık sürecinde hafızanın ve davranışların da etkilendiğini fark etmiştir. MS hastalarında izlenen psikolojik semptomlar ilk defa Cottrell ve Wilson tarafından 1926 yılında bir makale haline getirilmiştir (63). Bunlar depresyon, öfori, spontan ağlama ve gülme atakları, emosyonel hiperekspresyon ve kognitif bozukluklar şeklinde sınıflandırılabilir.

Depresyon, kronik hastalıklar sürecinde sıkça izlenen bir problemdir. Hastalığa bir reaksiyon olarak gelişebileceği gibi hastalık gelişiminin bir sonucu ya da verilen tedavilerin bir yan etkisi de olabilir. MS hastalarında izlenen depresyon prevalansı %25-55 arasında saptansa da bazı yayınlarda bu oran daha düşük olarak belirtilmektedir. MS hastalarında yapılan çalışmalarda izlenen depresyon orta-ağır derecede saptanmış ve kızgınlık, endişe ve irritabilitenin depresyonda izlenen diğer duygulara oranla daha hakim olduğu görülmüştür (64). MS hastalarında depresif episodların genel popülasyona oranla daha fazla izlenmesi, spinal kord tutulumlu olanlara göre primer santral sinir sistemi tutulumu ile giden hastalarda depresyon varlığının daha çok göze çarpması, atak sırasındaki MS hastalarının remisyon dönemindekilere oranla daha deprese olması ve bazı MS hastalarında depresyonun MS atağından önce izlenmesi bu durumun hastalık süreci ile ilişkili olduğunu vurgulayan gözlemlerdir. Ancak diğer taraftan, depresyon ve diğer emosyonel bozukluklar MS tipi, disabilite tipi ve ağırlığı ile ilişkisiz bulunmuştur. MS

hastalığında izlenen depresyonun çok sayıda etiyojolojiye bağlı olduğu düşünölmektedir (65).

Öfori, MS'de bipolar afektif bozukluğun bir parçası olmayan, ayrı bir semptom olarak değerlendirilmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde nadiren izlenir, hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu düşünölmektedir. Frontal lob ve bazal ganglia yerlesimli lezyon varlığı ve genişlemiş ventriküller ile birlikteliği izlenmiştir.

Patolojik ağlama-gölme atakları genellikle progresif süreçte olan hastalarda izlenir. Çoğu zaman hastanın duygu durumundan bağımsız olarak ortaya çıkar (66).

**Yorgunluk ve Uyku:** Yorgunluk hastaların en sık görölen üç semptomundan biridir. MS hastaların %84'ünde önemli bir yakınma olarak kendini gösterir. Uyku bozuklukları kontrollere göre 3 kat fazladır ve depresyonla ilişkili olabilmektedir. Suplementer motor alanı tutan lezyonların uykuyu bozan nokturnal spazma yol açtığı fikri ileri sürölmüştür (67, 68).

Genel popölasyona göre MS hastalarında uyku bozuklukları üç kat fazla izlenmektedir. Ağrı, depresyon, ağrılı gece spazmları, noktüri önemli nedenler arasında yer almaktadır. Uyku bozuklukları sağ insuler ve sağ-sol frontal lob lezyonları ile birliktelik göstermektedir (69).

**Mesane Bağırsak ve Cinsel Fonksiyon Bozuklukları:** Hastalık seyri boyunca hastaların %80'inde oluşur. Miksiyon bozukluğu MS hastalarının %5'inde başlangıç belirtisidir. Sık idrar yapma ve yetiştirememe şeklindedir. Medulla spinalis lezyonlarından ileri gelir. Konstipasyon %39–53 arasında bildirilmiştir. En sık görölen cinsel fonksiyon bozuklukları erkeklerde erektil disfonksiyon, kadınlarda vajinal kayganlıkta azalma ve her iki cinste de libido azalmasıdır (70-73).

**Paroksizmal Belirtiler:** Hastalık süreci sırasında tekrarlayıcı ve stereotipik olarak ortaya çıkan kısa motor ve sensoriyel fenomenlerdir. Diplopi, epizodik ataksi, epizodik dizartri, Lhermitte bulgusu, trigeminal nevralji, tonik spazmlar ve hemifasiyal spazmdır. Hastaların %15'inde epileptik nöbetler olur. Tüm bu



semptomları doğrudan MS'e bağlamak zor da olsa bazıları MS için oldukça karakteristiktir (74-76)

**Ekstrapiramidal Sistem Bozuklukları:** Bu güne kadar kinesijenik distoni, paroksizmal kinesijenik koreoatetoz, omurilik kaynaklı segmentel myoklonus, nadiren trismus ve Parkinson hastalarındakine benzer mikrografi rapor edilmiştir (77).

**Diğerleri:** Baş ağrısı normal popülasyondan daha siktir. Migrenöz karakterdedir. Epileptik nöbetler de 2 kat daha sık olarak görülür. İşitme kaybı, tinnitus, dizartri, konuşma bozuklukları, fasiyal miyokimi görülebilen diğer semptomlardır.

**Tablo 1:**Multipl Skleroz Başlangıcında Görülen Semptom ve Bulgular.

<b>Semptom-Bulgu</b>	<b>Oran%</b>
Duysal Kayıp	%30-50
Yorgunluk	%20
Nistagmus	%20
DTR artışı	%20
Yürüyüş bozukluğu	%18
İnternükleer oftalmopleji	%17
Optik nörit	%16
Vertigo	%4-14
Alt ekstremelerde güçsüzlük	%10
Spastisite	%10
Mesane İşlev Bozukluğu	%3-10

### 2.1.5 Tanı Kriterleri

Tüm teknolojik gelişmelere karşın günümüzde MS tanısı temelde klinik ve hastalık seyir özelliklerine dayanmaktadır ve halen klinik tablo tanıda ağırlığını korumaktadır. Manyetik Rezonans Görüntüleme, Beyin Omurilik Sıvısı incelemesi

ve uyarılmış potansiyeller tanıya ulaşmak için yardımcı yöntemlerdir ama hastalığın kesin tanısını koyduracak bir laboratuvar yöntemi henüz bulunmamaktadır.

MS tanısına yönelik ilk kriterler 1965 yılında Schumacher ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (78) (Tablo 3). 1983 yılında Poser ve arkadaşları tarafından hazırlanan yeni kriterlerde MS'de paraklinik testler (nörofizyolojik testler, BOS kriterleri: oligoklonal band pozitifliği ve IgG indexi) tanıya yardımcı olarak kullanılmaya başlanmıştır (79) (Tablo 4). 2001 yılında Londra'da, ABD Ulusal MS Derneği ve Uluslararası MS Dernekleri Federasyonları tarafından düzenlenen uluslar arası bir panelde MS'in yeni tanı kriterleri belirlenmiştir (80). Bu toplantıda eski kriterlerinin revizyonunun yanında bazı tanımlar netleştirilmiştir. Bunlar arasında 24 saat veya daha uzun süren yakınmalar atak olarak tanımlanmıştır. Tek paroksizmal epizotlar atak olarak kabul edilmemekte ve yeni bir ataktan söz edebilmek için iki epizod arasında en az 30 gün süre geçmiş olmalıdır. Mc Donald 2001 tanı kriterleri yanlış tanıdan uzaklaşmasını ve hastalığın tanısının daha erken konmasını sağlamıştır. Bu kriterlere göre daha yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip bir şekilde klinik olarak kesin MS tanısı konulabilmektedir. Ancak MS tanısında ana unsur olan lezyonların zaman ve mekanda dağılımının daha fazla vurgulanması, farklı görüntüleme kriterlerinin tanı şemasına dahil edilmesi, BOS analizinin değerinin güçlendirilmesi ve PPMS tanısını kolaylaştırılması amacıyla 2005 yılında AMsterdam'da yapılan uluslar arası panelde özgün ölçütler geliştirilmiş ve orijinal kriterlere bağlı kalınarak McDonald Kriterlerinin 2005 Revizyonu olarak sunulmuştur (81) (Tablo 5 ve 6). Revize edilmiş kriterler önceki kriterleri daha basitleştirmiş, netleştirmiştir ve görüntüleme kriterleri daha esnek bir şekilde kullanılmaya uygun hale getirilmiştir. Yeni kriterlerde özellikle MRG ile zamansal yayılım ve alansal yayılım açısından kriterler sadeleştirilmiş ve özellikle PPMS için tanı kriterleri basitleştirilmiştir. 2006 yılında Swanton ve arkadaşları tarafından daha duyarlı olduğu ileri sürülerek McDonald kriterleri modifiye edilmiş ve 90 Klinik izole sendromlu (KİS) olgunun değerlendirilmesinde aynı özgüllükte ancak daha duyarlı bulunmuştur (82). 2007 yılında yine bu alandaki yetkin isimlerin katıldığı çok merkezli çalışmada 2001, 2005 McDonald kriterleri ve yeni kriterler geniş bir kohortta KİS'li olgularda karşılaştırılmıştır (83). Her üçü de yüksek spesifitede bulunurken, yeni kriter daha duyarlı bulunmuştur. Swanton ve arkadaşları tarafından

yapılan bu çalışmalarda 2 veya daha fazla karakteristik lokalizasyonda (periventriküler, jukstakortikal, posterior fossa, spinal kord) en az bir lezyonun alansal dağılım kriterlerini, bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MRG'de yeni T2 lezyonunun ise, zamansal dağılım kriterlerini karşıladığı öne sürülmektedir (83). MS de alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri tablo 7 de verilmiştir.

**Tablo 2:**Schumacher kriterleri.

1. Hastalık başlama yaşı 10-50 arası olması
2. Nörolojik muayenede objektif bulguların tespit edilmesi.
3. Santral sinir sisteminde beyaz cevher tutulumunu gösteren semptom ve bulgular
4. Zaman içerisinde dağılım
a. En az 24 saat süren ve arası en az 1 ay olan iki veya daha fazla atak veya
b. En az 6 aydan beri devam etmekte olan ve progresyon gösteren klinik seyir
5. Alan içerisinde dağılım (yani lezyonların multifokal oluşu) iki veya daha fazla lezyon ile açıklanabilen semptom ve muayene bulguları
6. Tanı Yönünden MS'den daha iyi bir açıklamanın olmaması

**Tablo 3:**Poser Kriterlerine Göre MS Sınıflaması (1983).

<p><b>Kesin MS:</b></p> <p><b>Klinik olarak kesin MS</b></p> <p>A1: 2 atak, 2 ayrı lezyona ait muayene bulgusu</p> <p>A2: 2 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu, 1 başka lezyona ait paraklinik bulgu</p> <p><b>Laboratuvar destekli kesin MS</b></p> <p>B1: 2 atak,1 lezyona ait muayene bulgusu veya paraklinik bulgu ve BOS bulgusu</p> <p>B2: 1 atak, 2 ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu</p> <p>B3: 1 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu, 1 başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu</p>
<p><b>Olası MS</b></p> <p><b>Klinik olarak olası MS</b></p> <p>C1:2 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu</p> <p>C2:1 atak, 2 ayrı lezyona ait muayene bulgusu</p> <p>C3:1 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu, 1 başka lezyona ait paraklinik bulgu</p> <p><b>Laboratuvar destekli olası MS</b></p> <p>D1: 2 atak ve BOS bulgusu</p>

Paraklinik bulgu: MRG veya nörofizyolojik testlerle tespit edilen anormal bulgu. BOS bulgusu: İgG indeks artışı veya oligoklonal bant varlığı.

**Tablo 4:**Gözden Geçirilmiş McDonald Kriterleri 2005.

Klinik atak	Objektif lezyon	MS Tanısı için gerekli ilave testler
iki veya daha fazla	iki veya daha fazla	İlave test gerekmiyor
iki veya daha fazla	Bir	MRG bulguları veya iki veya daha fazla MRG bulgusu ile birlikte pozitif BOS bulguları veya Farklı tarafı tutan klinik atağı bekle
Bir atak	iki veya daha fazla	MRG takipleri veya ikinci klinik atak
Bir atak (Monosemptomatik)	Bir	MRG bulguları veya iki veya daha fazla MRG bulgusu ile birlikte pozitif BOS bulguları ve MRG takipleri veya ikinci klinik atak
Başlangıçtan itibaren progresyon	Bir	Bir yıl sürekli progresyon ve aşağıdaki kriterlerden ikisi; 1-MRG bulguları Beyinde dokuz veya daha fazla T2 lezyonu veya Anormal VEP bulgusu ile birlikte 4 veya daha fazla T2 lezyonu 2-Spinal kord bulguları (2 fokal T2 lezyonu) 3-Pozitif BOS bulguları

**Tablo 5:**MRG kriterleri (alan içinde dağılım).

Asağıdaki kriterlerden 3 tanesinin bulunması
1) 1 adet Gadolinium tutan lezyon veya 9 adet T2 ağırlıklı kesitte hiperintens lezyon
2) En az 1 adet infratentorial lezyon
3) En az 1 adet Juktakortikal lezyon
4) En az 3 adet periventriküler lezyon

**Tablo 6:**MRG kriterleri (zaman içinde dağılım).

1. İlk MRG'ın klinik tablonun başlamasından 3 ay ya da daha uzun bir süre sonra çekilmiş olması gerekmektedir. Eğer Gd tutan lezyon tespit edilmişse, bu yeterli bir bulgudur. Eğer kontrast tutan lezyon yoksa tetkik 3 ay sonra tekrar edilir. Kontrast tutan lezyon varsa veya T2 ağırlıklı kesitlerde yeni bir lezyon varsa zamansal dağılım için yeterli bir kriterdir.
2. Eğer ilk MRG klinik olaydan sonra 3 ay geçmeden çekilmişse olaydan 3 ay veya daha fazla süre sonra ikinci MRG çekilir. İkinci MRG'de Gd tutan lezyon varsa bu anlamlıdır. Eğer ikinci MRG negatif ise ikinci tetkikten 3 ay sonra MRG tekrar edilir. Gd tutan lezyon varsa veya T2 sekansında yeni bir lezyon varsa zamansal dağılım açısından yeterlidir. 1 adet Spinal kord lezyonu 1 adet beyin lezyonu yerine geçer.

### 2.1.6. Ayırıcı Tanı (84, 85)

#### A- Genetik hastalıklar

- Adult polyglusan body hastalığı
- Herediter serebro-retinal vaskülopati
- Herediter spastik paraparezi
- Lizozomal enzim hastalığı (Fabry hastalığı, globoid hücreli lökodistrofi, metakromatik lökodistrofi)
- Mitokondriyal sitopatiler
- Nutrisyonel eksiklik
- Organik asidemi (biyotinaz eksikliği)
- Peroksizomal hastalık (adrenolökodistrofi)
- Wilson hastalığı

Genetik hastalıklarda aile öyküsü pozitifdir. Hastalık çok erken yaşlarda başlar. İyileşme olmadan bilateral optik sinir tutulumu ve normal BOS bulgusu vardır.

#### B- Enfeksiyon hastalıkları

- Virüs (herpes, kızamık, retrovirüs, JC virüs)
- Bakteri (brusella, klamidya pnömoni, spiroket [ Lyme, sifiliz ] )

#### C- İnflamatuvar hastalıklar

- Behçet hastalığı
- Kollajen vasküler hastalıklar (SLE, sistemik skleroz, mikst tip konnektif doku hastalıkları)
- Myasteni
- Nörosarkoidoz

#### **D- Metabolik hastalıklar**

- Kobalamin eksikliği
- Folat eksikliği
- Vitamin eksikliği

#### **E- Tümörler**

#### **F- Psikiyatrik hastalıklar**

- Anksiyete, depresyon, konversif hastalıklar

#### **G- Toksik hastalıklar**

- Nitroz oksit toksisitesi, santral pontin myelinozis, radyasyon

#### **H- Vasküler olaylar**

- Antifosfolipit sendromu
- CADASIL
- Vaskülit

#### **I- Yapısal bozukluklar**

- Vasküler malformasyon, servikal spondiloz, Arnold Chiari malformasyonu

#### **İ- Diğerleri**

- Kronik yorgunluk sendromu
- Komplike migren
- Nöroretinitis
- Santral seroz koroidopati



### 2.1.7. Tedavi

MS hastalarının büyük çoğunluğunda hastalık seyrinde atak olarak adlandırılan akut / subakut nörolojik kötüleşme epizodları olur. Ataklar özellikle hastalığın erken dönemlerinde tam veya tama yakın düzelme gösterirken, hastalık ilerledikçe ataklar sonrası düzelme giderek azalmaya ve kalıcı defisitler ortaya çıkmaya başlar. Atak dönemlerinde nörolojik kötüleşme nedeniyle hastanın fonksiyonelliği ve yaşam kalitesi bozulurken, tekrarlayan ataklar kalıcı özürllülüğün gelişiminde rol oynar. Ayrıca RRMS olgularının yarıdan fazlası tekrarlayan ataklar sonrasında hastalık seyrinin bir noktasında SPMS'e dönüşüm gösterir ve progresif faza geçer. MS tedavisinde iki temel hedef vardır. Atak dönemlerinde hastalığın alevlenmesini baskılamak ve koruyucu tedaviler ile atak sıklığını ve özürllülük gelişimini azaltmaya çalışmak.

**Atak tedavisi:** Akut atak tedavisinde kortikostreoidler yer almaktadır. Steroidlerin kullanımı 1970 yılına kadar uzanmaktadır. Metilprednizolon doğal bir kortikosteroid olan hidrokortizonun kimyasal modifiye edilmiş sentetik halidir. Dokulara yayılımı fazladır, oral biyoyararlanımı yüksektir ve kan beyin bariyerini geçebilir. MS akut atak tedavisinde intravenöz (i.v.) ve oral yollardan kullanılmıştır. İ.V. uygulama SSS'de hızla yüksek miktarlara ulaşım sağlarken oral uygulamada ilk geçiş etkisi nedeniyle emilimde azalma saptanabilir. Metilprednizolon orta etki süreli glukokortikoidtir ve dolaşımında 12-36 saat kalır (86). Ayrıca çeşitli steroid uygulama protokolleri bulunmaktadır. Çeşitli merkezlerde 5 ile 10 gün arasında puls steroid tedavisi uygulanmaktadır.

Adrenokortikotropik hormon da MS hastalarında kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda ACTH'nin MS ataklarında etkinliğinin plaseboya göre üstünlüğü gösterilmiştir (86). Bu çalışmalarda ACTH intramusküler yolla ve 3-8 haftalık sürelerde azaltılarak kesilmiştir. ACTH ve MP tedavisine yanıt alınamayan hastalarda plazmaferez kullanımı da mevcuttur (87).

Intravenöz immünglobulinlerin RRMS hastalarında atak ve nüks sayısını azaltmada faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Ancak, tedaviye yanıt kadar tedavi protokolleri de çalışmalar arasında belirgin farklılık göstermekte ve IVIg'nin hastalık

etkinliği ile progresyon üzerine etkisi tartışmalı olmaya devam etmektedir. RRMS'de IVIg'in atak, disabilite ve MRG üzerine yararlı etkileri olduğu savunulmaktadır, fakat bu çalışmaların çoğu az sayıda olgu içermektedir. Ayrıca bu yararlı etkiler immunmodulatór ilaçlarla alınan yanıtlardan oldukça az olduğundan IVIg'i bu tedavilerle karşılaştırmak gútúr. Ayrıca MS hastalarında IVIg için ideal bir doz henüz belirlenememiştir. SPMS'de ise etkili bulunmamıştır. Gúnümüzde birçok tedavi yaklaşımı yanında IVIg tedavisinin etkinliği son derece sınırlı kalmaktadır (88).

**Uzun dónem tedavisi:** MS'in ilerlemesi/seyri üzerinde etkili olan uzun dónem tedaviler iki ana başlık altında toplanmaktadır.

A- İmmunmodulatuvar tedaviler:

İnterferonlar (İnterferon  $\beta$ -1a, İnterferon  $\beta$ -1b)

Glatiramer asetat

Natalizumab

Fingolimod

B- İmmunsupressif tedaviler:

Mitoxantrone

Siklofosfamid

Azatiyopürin

Metotreksat

**İmmunmodulatuvar Tedaviler:** MS seyrini yavaşlatan, özúrlülüđu geciktiren tedavilerdir. 1990 yılların başından itibaren interferonlar ve glatiramer asetat (GA) gibi hastalık seyrini değiştirebilen uzun süreli koruyucu tedavilerin uygulamaya girmesi ile MS'li hastaların tedavi yaklaşımında yeni bir dónem başlamıştır. Yapılan alışmalarda IMT'lerin özellikle ataklarla seyreden MS olgularında etkili olduğunu,

atak sayısını, MRG lezyon oranını azalttığını ve olasılıkla da özürüllüğü geciktirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle IMT'nin MS olgularında erken dönemde başlanması görüşü ağırlık kazanmıştır. Atak sıklığını ve MRG'de yeni lezyonların gelişimini azaltması nedeniyle INF beta ve GA, hastalık seyrini değiştiren ilk basamak tedaviler olarak kabul edilmektedir. Ataksız seyreden primer progresif MS olgularında IFN'lar ve GA'nın faydalı olduklarına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (89).

IFN $\beta$ -1b rekombinant DNA tekniğiyle üretilen liyofilize bir proteindir. IFN $\beta$ -1b'in MS'te etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, antiviral, anti-enflamatuar, anti-proliferatif ve immunmodulatuar etkileri olduğu bilinmektedir. IFN'lar etkilerini birden çok mekanizma ile göstermektedir. IFN'lar MS immünpatolojisinde hem santral hem de periferik olarak değişik düzeylerde etkili olur. Etkileri transmembran interferon reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla. IFN'lar böylece hücrel kaskad başlatarak anti-proliferatif, immünomodulatuar ve antiviral etki gösterirler. IFN $\beta$  antijen presente eden proteinlerin ekspresyonunu değiştirerek T hücre aktivasyonunu azaltır. Pro-enflamatuar Th1 hücrelerinin, anti-enflamatuar Th2 hücrelerine dönüşümünü uyarır. Böylece proenflamatuar sitokinlerin azalmasını, anti-enflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu sağlar. Enflamasyon alanında diğer immün hücrelerinde azalmasına yol açarak enflamasyonu azaltır. IFN $\beta$ 'lar, trofik kemokinlerin ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonuna etki ederek, Th1 hücrelerinin damar endoteline yapışmasını ve SSS'e girmesini engellerler (89,90).

GA MS'te immünomodulatuar etki gösteren polipeptid yapıda sentetik bir immünomodulatuardır. Glatiramer asetat 4 aminoasitten oluşan (L-glutamik asit, L-lisin, L-alanin, L-tirozin) bir polipeptittir. Antijene spesifik süpresör T hücrelerinin indüksiyonu, antijen sunumunun inhibisyonu, CD4 Thücrelerinden Th1'den Th2'ye geçişin sağlanması gibi immünolojik etki göstermektedir. Deneysel modellerde hastalık aktivitesini bastırdığı ya da seyrini modifiye ettiği gösterilmiştir (91)

**İnterferon beta 1b:** RRMS hastalarında kuzey Amerika'da ilk onaylanan ilaçtır. Subkutan olarak uygulanan interferon betanın (IFN- $\beta$ ) etkinliğini gösteren ilk çalışma çift kör plasebo kontrollü Kuzey Amerika İnterferon beta-1 $\beta$  çalışmasıdır. Çalışmaya RRMS tanılı, EDSS skoru 5'in altında ve son 2 yıl içinde 2'den fazla atak geçirmiş olan hastalar alınmıştır. 2 yılın sonunda çalışmanın sonuçlarına göre 8 mIU IFN alan hastaların yıllık atak sayısı plaseboya göre üçte bir oranında azalmıştır. Atak sayısında azalma şiddetli atak geçirenlerde %50'dir. Ataksız takip edilen hasta yüzdesinde de IFN yönünde anlamlı bir farklılık mevcuttur. İlk atağa kadar geçen ortalama süre anlamlı derecede uzamış olup, plasebo ile karşılaştırıldığında 8 mIU grubunda neredeyse iki kat daha uzundur. IFN 8 mIU ile tedavi edilen grupta MRG aktivitesi plaseboya göre %80 azalmıştır. T2 ağırlıklı görüntülerle ölçülen MRG lezyon yükü tedavi grubunun 2. yılında anlamlı derecede daha azdır. Çalışma sürecinde yer alan tüm hastaların MRG verileri IFN tedavisinden dramatik bir yanıt alınmaya devam edildiğini göstermiştir.

IFN- $\beta$ -1b SPMS hastalarında da denenmiştir. Avrupa'da 1998 'de yapılan çok merkezli, çift kör randomize bir klinik çalışmada IFN ile tedavi edilen grupta progresyonda %22 azalma gözlenmiş bu da benzer özürülük düzeyine ulaşmada 12 aylık bir gecikme sağlamıştır. Tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelme (EDSS 7 ve üzeri) de 9 ay gecikmiştir. IFN ile tedavi edilen hastaların nüks sıklığı ve gadolinyum tutan lezyonlarla ölçülen MRG aktivitesi de anlamlı derecede azalmıştır (92).

**İnterferon Beta-1a:** IFN- $\beta$ -1a'nın etkinliğini araştıran bir çalışma RRMS tanılı olan, son 3 yıl içinde en az 2 atak geçirmiş ve EDSS skoru 1-3,5 arasındaki 301 hastayı içermektedir. Hastalara haftada bir kez intramusküler 6 mIU IFN (30 mikrogram) veya plasebo uygulanmıştır. 6 ay içinde EDSS ile kanıtlanmış en az bir puanlık kötüleşme araştırılmıştır. IFN alan hastaların %22'sinde, plasebo alan hastaların %35'inde EDSS skorlarında kötüleşme gözlenmiştir. Özellikle 2 yıl boyunca sürekli tedavi almış hastalarda ise yıllık nüks sıklığında anlamlı bir azalma gözlenmiştir. MRG'de hastalık aktivitesinin bir göstergesi olan yıllık gadolinyum tutan lezyon sayısında anlamlı derecede bir azalma söz konusudur (93).

Çok merkezli, plasebo kontrollü bir başka IFN- $\beta$ -1a çalışması da PRISMS çalışmasıdır. RRMS tanılı ve EDSS skorları 0-5 arasındaki 560 hasta, plasebo, 6 mIU (22 mcg) IFN- $\beta$ -1a veya 12 mIU (44 mcg) IFN- $\beta$ -1a kollarına randomize edilmiştir. Uygulanan bu çalışmada, nüks sıklığının azaltılması ( 22 mcg ve 44 mcg grupları için, sırasıyla, %27 ve %33), relapssız hastaların yüzdesi, ilk nükse kadar geçen süre, orta ve ağır derecedeki atakların sayısı, steroid kullanımı ve hastaneye yatış açısından her iki tedavi grubundaki hastalar da plasebo grubundan daha iyi sonuçlar vermişlerdir. Gruplarda yapılan MRG analizleri IFN ile tedavi edilen hastaların hastalık aktivitesi ve lezyon yükünün azaldığını göstermiştir. Her ne kadar yüksek doz grubunun değerleri daha iyi olsa da her iki doz grubu arasında anlamlı derecede bir farklılık söz konusu değildir. Bu çalışmanın 2 yıl süren ve tamamen kör olarak yapılan kısmının ardından plasebo grubu da 22mcg veya 44 mcg gruplarına randomize edilerek 2 yıl daha izlenmişlerdir. 4 yılın sonunda IFN etkinliğinin devam ettiği kanıtlanmış ve yüksek dozların daha iyi sonuç verdiğini düşündüren kanıtlara ulaşılmıştır. En önemlisi de IFN'a baştan beri başlamış (4 yıl) grupların 2 yıl plasebo ardından 2 yıl IFN alan gruba göre çok daha iyi sonuçlara ulaşmış olması olup, bu bulgular tanı sonrasında en erken sürede tedaviye başlanması gerektiği görüşünü desteklemektedir (16).

**Glatiramer acetate (GA):** RRMS'nin uzun vadeli tedavisinde kabul görmüş bir diğer ajan, günlük subkutan glatiramer asetattır. Çalışmalarda GA grubunda nüks sıklığında %75'lik bir azalma gözlenmiştir. RRMS hastalarda glatiramer asetat klinik veya radyolojik olarak atak sıklığını azaltır. Glatiramer asetat ile tedavi, radyolojik olarak MRG'de T2 lezyonların azalmasını ve olasılıkla hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir. GA ile tedavi edilen hastalarda gözlenen nüks hızı anlamlı derecede azalmış olup %33 düzeyinde gerilemiştir (94). Progresif hastalarda da yararlı etkileri görülebilmekle birlikte, bu hipotezi kanıtlayarak veriler yeterli değildir (95).

**Natalizumab (Tysabri):** Bir monoklonal antikör olan natalizumab, multipl sklerozun aktif tekrarlayan tiplerinin tedavisinde monoterapi olarak kabul edilmiştir. Bu antikör, lökosit yüzeyindeki  $\alpha$ 4 integrini hedefler. Natalizumabın hedefi santral

sinir sisteminde otoreaktif lökosit birikimini engellemektir. T-hücre transmigrasyonunu ve B-hücre proliferasyonu üzeri olası etkileri bulunmaktadır.

RRMS'da Natalizumabın güvenlik ve etkinliğini (AFFIRM) araştıran çalışmada; son 6 ay içinde herhangi bir immünoterapi almamış 942 MS hastasına monoterapi olarak natalizumab (28 aya kadar her 28 günde bir 300 mg intravenöz natalizumab veya plasebo) uygulanmıştır. Tedavi alan hastaların %96'sında gadolinyum tutan yeni lezyon gözlenmezken, plasebo grubunda bu sayı %68'dir. 1 ve 2. yıldan sonra nüks sıklığı yaklaşık 2/3 azalmış olup natalizumab hastalık ilerlemesini anlamlı derecede geciktirmiştir (96). RRMS'da İnterferon- $\beta$ -1a ile beraber Natalizumab verilmesinin güvenlik ve etkinliği (SENTINEL) çalışmasında araştırılmıştır. Natalizumab-İnterferon- $\beta$ -1a kombinasyonunu tek başına İnterferon- $\beta$ -1a ile karşılaştırmıştır. Fakat 2 hastada John Cunningham virüs'ün (JCV) neden olduğu progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gelişmesi sebebiyle çalışma durdurulmuştur. Araştırmalar sonucunda Natalizumab, MS'te diğer immünomodulatörlerle hastalık aktivitesinin durdurulamadığı olgularda, monoterapi olarak tekrar kullanılmaya başlanmıştır (97).

Avrupa'da İnterferon- $\beta$  ile yeterli tedaviye rağmen yüksek hastalık aktivitesi devam eden ya da daha başlangıçta hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda monoterapi olarak natalizumabın kullanımı onaylanmıştır.

Multipl skleroz tedavisinde natalizumabın keşfi yeni bir immunolojik bakış açısı getirmiştir. Güvenlik profilinde soru işaretleri olan bu ilaçta PML gelişiminin JCV seropozitivitesi ve daha önceki immunsupresif ajan kullanımıyla ilişkili olduğu ortaya konmuştur (98). Halen JCV seropozitif hastalar daha önce immunsupresif tedavi almamışlarsa 24 aya kadar güvenle Natalizumab tedavisi alabilmektedir. Seronegatif hastaların ise 6 ayda bir JCV antikorları açısından tekrar kan testlerinin yapılması önerilmektedir (99).

**Fingolimod (Gilenya):** Uzun süreli tedaviler içerisinde en son onay alan ilaç olan Fingolimod, sfingozin-1 fosfat (S1P) reseptör agonistidir. Yeni bir ilaç grubundan olan bu molekül, ayrıca RRMS tedavisinde onay alan ilk oral tedavidir. S1P reseptörü lenfositlerde ve merkezi sinir sisteminde oligodendrositlerde bol miktarda eksprese edilmektedir. Periferik lenf nodlarındaki S1P reseptörlerine geri

dönüşüMSüz olarak bağlanan fingolimod lenfositlerin lenf nodlarından çıkışını engelleyerek kan sayımına da yansıyan relatif bir lökopeniye sebep olmaktadır. Ancak bu lökopeni aynı zamanda tedavi etkinliğini takip amacıyla da kullanılmaktadır (100). Diğer organlarda da yaygın bir şekilde bulunan S1P reseptörlerinin blokajı özellikle ilk dozda bradikardi gelişmesine neden olabilmektedir. İlacın etkinliğinin plasebo ve IFN- $\beta$ -1a ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, her iki gruba göre atak sıklığını yarıdan fazla azalttığı gösterilmiştir (101).

**İmmunsupressif tedaviler:** Multipl Skleroz hastalarında immunsupressif tedaviler 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmakla birlikte yan etki profilleri nedeniyle günümüzde yerini immunomodülatör ilaçlara bırakmıştır. Ancak bu tedaviler immunomodülatör tedavilere yeterli yanıt alınamayan hastalarda, sık atak geçiren RRMS'de, ataklı ilerleyici veya agresif gidişli MS'da ve SPMS'da kullanılmaktadırlar. Daha aktif seyreden yani klinik ve MR görüntülemelerle hastalığın sık atak ve sık lezyon ile seyrettiği, sekeller bıraktığı ve progresif forma dönüşme eğilimi gösteren olgularda daha güçlü anti-inflamatuar etkinin sağlanabilmesi amacıyla immunsupressif tedaviler düşünülmelidir.

Hastalarda yan etkiler gözleendiğinde, kullanılan immunsupressif ilacın etkisiz olduğuna karar verildiğinde veya tedavide maksimum doza ulaşıldığında tedavi kesilmelidir.

**Azatiopürin:** Azatiopürin, pürin analogu olan geniş spektrumlu bir immunsupressiftir. Nükleik asit metabolizmasını engelleyip hücre proliferasyonunu etkileyerek immün sistemde non-spesifik depresyona neden olur. T lenfositler üzerine daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca B lenfositlerin fonksiyonlarını zayıflatır ve Ig sentezini azaltır. İnflamatuar cevabın hücresel komponentinin inhibisyonunu sağlar. RRMS ve SPMS hastalarında nüks sıklığını azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte, özürülük derecesi üzerine etkisi net değildir. Tedavi dozu 2-3mg/kg/gün (150-200mg/gün) şeklindedir. Tedaviye 50mg/gün şeklinde başlanarak haftada birkez 50 mg artırılarak hedef doza çıkılır. Etkinin görülmesi 2-12 ay arasındadır.

Hastalarda miyelotoksisite, hepatotoksisite, diyare, bulantı, karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Tedavi başladıktan sonra sık aralıklarla tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri bakılmalıdır. Hastalarda azatiopürin kullanımı 10 yıldan uzun süreyi aşmamalıdır. 10 yıldan uzun süredir azatiopürin kullananlarda kullanım süresi ile kümülatif dozun 600g üzerinde olması malignite riskini artırmaktadır (102).

**Mitoksantron:** 1980 yılından bu yana MS tedavisinde kullanılmaktadır ve bazı ülkelerde sekonder progresif ve hızlı seyirli MS olgularında kullanım onayı almıştır. SPMS için ABD’de FDA onayı almış tek immunsupresiftir. Hızlı kötüleşme gösteren RR, SP veya PRMS hastalarında kullanımı önerilmektedir. PPMS olgularında kullanımına yönelik bir öneri yoktur. Temel immunomodülatör etkisini T ve B hücreleri üzerinden gerçekleştirir ve MS’da TNF $\alpha$ , IL-2, IL-2R- $\beta$ 1, IL-10 ve IFN- $\gamma$  düzeylerini azaltarak selektif immün supresif etki gösterir.

Mitoksantron 2 yıldan kısa bir süre toplam doz 120-140mg/m<sup>2</sup> aşmayacak şekilde 12 mg/m<sup>2</sup> dozunda 6 ay süre ile ayda bir indüksiyon tedavisi şeklinde, 2 yıl süre ile 3 aylık aralarla veya ilk 6 ay 6 haftada bir sonrasında 2 aylık aralarla toplam 4 kez şeklinde uygulanabilmektedir. Mitoksantron tedavi etkinliğinin görülmesi 1-2 ay ile en geç 6-12 ay arasında değişmektedir.

Faz II ve III çalışmalarına göre RRMS hastalarda Mitoksantron atak ve MR’da yeni lezyon sayısını azaltmaktadır. Bununla birlikte bu tedavi yaklaşımı birtakım ciddi riskleri de beraberinde getirmektedir. Mitoksantron tedavisi altındaki hastalar kardiyak miyopati, kardiyak ejeksiyon fraksiyonunda düşüş ve konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak toksisite yanısıra akut lösemi riski taşırlar. Ancak immunomodülatör tedavilere yeterli yanıt alınmadığında, sık ataklı veya RPMS olgularında, agresif gidişli olgular ve SPMS olgularında tek başına veya ek tedavi olarak kullanılabilir (103, 104).



**Siklofosfamid:** Alkilleyici tipte etkili bir immünosüpressiftir. DNA sentez ve fonksiyonlarını engeller. Özellikle proliferen hücreler üzerine etkilidir. Hem T hem de B lenfositler üzerine etkilidir. Fakat B lenfositler üzerine etkileri daha belirgindir. MS tedavisinde kullanılan ilk immünosüpressif ilaçtır. Hastalık süresi kısa olan sık ataklı ve hastalığın hızlı progrese olduğu RRMS ve SPMS olgularda kullanılmaktadır. Siklofosfamid pulse tedavi şeklinde 800mg/m<sup>2</sup> dozla başlanarak lökopeni ortaya çıkana kadar (2000mm<sup>3</sup>) doz artırılır ve sonrasında 4 haftada bir devam edilir. Bunun yanı sıra tek başına veya IVMP tedavisi ile birlikte 12-24 ay boyunca ayda 1 kez iv 1000mg veya indüksiyon tedavisi şeklinde 1., 2., 4., 6. ve 8. günlerde 600mg/m<sup>2</sup> dozunda verilebilir. Etkisinin ortaya çıkması haftalar sürebilir. Yan etkileri; alopesi, hemorajik sistit, miyokardit, pulmoner fibrozis, infertilite ve malignitedir (105).

**Metotreksat:** Metotreksat, dihidrofolat redüktaz inhibitörü bir immünosüpressiftir. Başlangıçta romatoid artrit hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarda kullanılan Metotreksat 1996 yılında MS olgularında 7,5 mg haftalık oral doz şeklinde denenmiştir. Metotreksat sık ataklı veya hızlı seyirli RRMS ve SPMS olgularında kullanımı uygun bulunmuştur. Progresif MS olgularında hastalık seyri üzerine olumlu etkileri mevcuttur. Hastalarda üst ekstremiten fonksiyonlarında az da olsa yarar sağlanmış olmakla birlikte ambulasyon üzerine etkisi gözlenmemiştir. Haftalık oral 10-20mg veya 0,4-0,8mg/kg İV dozlarda kullanılmaktadır. İlacın uzun süre kullanımı sonucunda pulmoner fibroz, hepatik fibroz, siroz, kemik iliği depresyonu riski akılda tutulmalıdır (106).

### **Semptomatik tedavi:**

**Spastisite:** Bazı hastalarda özellikle alt ekstremitelerde spastisite gelişmekte ve hastanın yaşamını ciddi şekilde kısıtlayan nedenlerden biri olabilmektedir. Bu hastalarda medikal tedavi olarak öncelikle baklofen ve/veya tizanidine kullanılmakta, ayrıca fizyoterapi ve diğer tedavilere yanıt alınamayan ağır spastisite olgularında intratekal baklofen pompası kullanılmaktadır. Fokal spastisite durumunda botulinum toksin uygulamaları denenebilmektedir (107).

**Üriner sfinkter disfonksiyonu:** Nadir değildir. Ürolojik konsültasyon, idrar kültür ve antibiyogramı ve ürodinamik incelemeler ile asıl problem ortaya konmalıdır. Mesanenin hiperaktif ya da hipoaktif olması veya sfinkter-detrusor dissinerjisinin saptanması uygun tedavi seçimini sağlayacaktır. Böylece sık idrara giden veya yetiştiremeyenlerde periferik etkili anti-kolinerjik etkili ilaçların (oxybutynin, probantine, imipramin, vb) kullanımı gündeme gelirken, retansiyonu olanlarda bethanecol gibi kolinerjik ajanlar ve/veya dissinerjik mesanesi olanlarda olduğu gibi aralıklı kendiliğinden temiz aralıklı kateter (TAK) uygulamaları söz konusu olacaktır. Genellikle bu hastalarda bir idrar antiseptiği de seçilmektedir. Son zamanlarda hiperaktif mesanenin tedavisinde mesaneye botulinum toksin enjeksiyonları da kullanılmaktadır (108).

**Cinsel sorunlar:** MS'li kişilerin bir bölümünde cinsel disfonksiyon gelişmektedir. Erkeklerde erektil disfonksiyon, kadınlarda kuruluk önde gelen sorunlar olarak sayılmaktadır. Semptomatik tedavide sildenafil ve benzerleri, kadınlarda lubrikanlar yararlı sonuçlar verebilmektedir (109).

**Paroksizmal ağrılar, kasılmalar ve epileptik nöbetler:** Son zamanlarda nöro-protektif olarak gündeme gelen lamotrijin ve topiramet, ayrıca gabapentin, sodium valproate veya levatiracetam MS'te ortaya çıkan paroksizmal durumların tedavisinde yararlı sonuç sağlayabilir (110).

**Fatigue:** MS'lilerin önemli bir kısmında depresyon veya güç kaybı ile ilişkisiz ve gün içinde dalgalanmalar gösteren aşırı bir halsizlik hissi ya da fiziksel aktiviteyi takiben hemen ortaya çıkan aşırı bir yorgunluk halidir. "Fatigue" olarak adlandırılan bu semptomun tedavisinde, hastaların yaklaşık % 60-70'inde kısmen de olsa iyi sonuç alınabilen Amantadin, ayrıca diğer seçenekler olarak narkolepsi ilacı olarak bilinen modafinil, düşük doz aspirin ve SSRI'lar kullanılabilir (111).

**Tremor:** MS tremoru tedaviye en dirençli semptomlardan biri olup, gabapentin, klonazepam, karbamazepin, INH, pirasetam, propranolol gibi ilaçlar denenebilir, ancak yararlı ve kalıcı bir sonuç alınabilmesi nadirdir. Buna karşılık stereotaksik talamotomi ve daha yeni olarak talamik elektrostimulasyon (DBS) ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir (112).

**Depresyon:** depresyon varlığında SSRI/SNRI gruplarındaki antidepresanlar öncelikli olarak seçilmektedir. Özellikle kognitif veya motor defisiti olan hastalarda antikolinergik yan etkili antidepresanlar bu belirtileri ağırlaştırabileceklerinden dolayı öncelik taşımazlar. Patolojik ağlama/gülme durumlarında da SSRI'lar ilk düşünülmelidir (113,114).

**Rehabilitasyon:** MS'e bağlı çeşitli nörolojik defisitler gelişen hastalarda rehabilitasyon uygulamaları ve özürli yaşamı kolaylaştıracak tekniklerin öğretilmesi büyük önem taşımaktadır.

### **2.1.8. Multipl Skleroz'da Manyetik Rezonans Görüntülemenin Önemi**

Radyolojik incelemeler günümüz laboratuvar incelemeleri arasında gerek tanı gerekse hastalık seyri için en iyi bilgi veren modalitelerdir. Girişim gerektirmemesi, güvenli oluşu, tekrarlanabilirliği, uygulanabilirliği açısından en önemli avantajlarıdır. MS'te MR görüntülemesi 3 temel bilgiyi sağlamaktadır:

1. Demiyelinizan lezyonların santral sinir sistemi boyunca yerleştiği alanlar (Alanda yayılım kriteri)
2. Tekrarlayan zamanlarda MRG incelemelerinde lezyonların zamansal değişimi (Zamanda dağılım kriteri)
3. Klinik görünümü taklit edebilecek olası farklı nedenlerin ayırıcı tanısında destek. (ayırıcı tanı kriterleri)

MRG günümüzde MS tanısı için en sık kullanılan testtir. Kranyal MR incelemesinde tipik MS görüntüsü multipl, yuvarlak veya oval, ventriküllere dik yerleşim gösteren T2 hiperintens lezyonlardır. T1 hipointens lezyonlar görülebilir

ancak sayıca T2 ağırlıklı çekimlerde görülen lezyon miktarı daima daha fazladır. Yeni gelişen lezyonların çoğu 4-6 hafta süresince kontrast tutulumu gösterir. Kranyal MR ile birlikte spinal MRG incelemesi de hastalık hakkında bilgi verir. Spinal kord incelemesinde görülen lezyon yükünün kranyal incelemeye göre daha az olmasına rağmen, kranyal MRG'de yaşa bağlı görülen ak madde değişikliklerinin spinal MR'da görülmemesi nedeniyle özgüllüğü yüksektir. Günümüzde MS'de MRG incelemelerinin standardizasyonu için standart bir protokol önerilmiştir.

**Tablo 7:**MS'te Kranyal MR Lezyonlarının Özellikleri.

<ul style="list-style-type: none"><li>-Lezyon Sayısı <math>\geq 4</math></li><li>-Lezyon Hacmi <math>&gt; 3</math> mm çap</li><li>-Lezyon Lokalizasyonu: Çoğunluğu ak maddede, asimetric, korpus kallosum tutulumu, periventriküler, infratentoryal lezyonlar, jukstakortikal lezyonlar,</li><li>-Lezyon şekli: ovoid ve ventriküle dik</li><li>-Kontrast tutan lezyonlar: Bir veya daha fazla kontrast tutulumu gösteren lezyonlar</li></ul>
---

**Tablo 8:**MS'te Spinal MR Lezyonlarının Özellikleri.

<ul style="list-style-type: none"><li>-Lezyon Uzunluğu : <math>\leq 2</math> vertebra korpusu</li><li>-Lezyon Alanı : Saggital alanın <math>\leq 50</math>'si (<math>\leq 15</math>mm)</li><li>-Lezyon Lokalizasyonu : Servikal, Torakal, Dorsal</li><li>-Lezyon Şekli : asimetric, multipl</li><li>-Lateral / dorsal <math>&gt;</math> anterior lokalizasyon</li><li>-Ödem ve kontrast tutulumu akut lezyonlarda,</li><li>-Fokal ve diffüz atrofi</li></ul>
--

**Tablo 9:**MS Standart MR protokolü.

<p><b>Kranial MR: Sagittal FLAIR</b></p> <p>Aksiyal T2, FLAIR</p> <p>Aksiyal T1</p> <p>Kontrast verilerek aksiyal ve koronal T1 çekimleri</p> <p>Kontrastlı inceleme (0,1 mmol/kg Gd 30 sn içinde verildikten en az 5-10 dakika sonra)</p> <p><b>Spinal MR: Sagittal T2 ve T1</b></p> <p>Kontrastlı inceleme (0,1 mmol/kg Gd 30 sn içinde verildikten en az 5-10 dk sonra)</p>
--

MRG incelemesi MS hastalığının klinik durağan haline rağmen aktif ve süregelen bir süreç olduğuna dair bilgiler edinmemizi sağlayan temel araştırma yöntemi olmuştur. Süregelen sessiz lezyon oluşumu beyin lezyon yükü artışı ile sonuçlanır. MRG çalışmaları hastalığın erken döneminde ve klinik tablosu hafif olan hastalarda bile serebral atrofi geliştiğini göstermiştir (115). Magnetization Transfer Imaging (MTI) metodunun gelişmesi ve MS araştırmalarında kullanılmaya başlaması ile hastalık seyrinde ve patogenezinde aksonal yıkım sürecinin önemi anlaşılmıştır (116). Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ve MTI ile yapılan çalışmalar klasik MRG ile normal görülen ak maddede de hastalık sürecinin aktif olarak süre geldiğini göstermiştir. Hastalığın erken dönemlerinde kontrast tutan lezyonların, inflamasyonun ve relapsların ön planda olduğunu, zaman içinde kontrast tutulumu ve inflamasyonun yerini aksonal yıkımın ve atrofünün aldığını da MR çalışmaları göstermiştir (117,118).

MRS çalışmalarında incelenen parametrelerden biri olan N-Asetil Aspartat (NAA), nöronlardaki metabolik aktivitenin göstergesidir. NAA seviyesi nöron kaybını tahmin etmekte kullanılmaktadır (119). PPMS'te NAWM'deki NAA oranı kontrol grubuna göre belirgin derecede düşüktür. Bu akson kaybının PPMS'te önemli

bir özellik olduğunu düşündürmektedir. MRS'te kreatin, gliozisin belirteci olup PPMS'te RRMS'e göre daha yüksek oranda bulunmaktadır (2,119).

MRG günümüz inceleme modaliteleri arasında hastalık gelişimi açısından en güçlü belirteçtir. Klinik İzole sendrom ile başvuran hastaların %65'inde serebral lezyonlar saptanır. 50 yaş altında açıklanamayan ak madde lezyonları olan hastalarda MS gelişme riski yüksektir. İlk atağında MRG ile ak madde lezyonu görülen hastaların ilk 1 yıl içerisinde %30'u, 5 yıl içerisinde %50'si, 10 yıl içerisinde %80'i MS'ye dönüşmektedir. İlk atakta MR bulguları normal olan olguların 14 yıllık takiplerinde sadece %19'u MS'e dönüşmektedir. Lezyon yükü ayrıca klinik özürülük gelişimi içinde belirteçtir. SSS atrofisi özürülükle ilişkili en iyi gösterilmiş MRG parametrelerinden biridir. Spinal kord atrofisi hem EDSS hem de hastalık süresi ile yakın ilişkilidir. Serebral atrofideki artış da klinik özürülükte artış ile korelasyon göstermektedir (120).

#### **2.1.9. Expanded Disability Status Scale (EDSS) :**

MS'de gözlenen klinik progresyon oranı hastalar arasında değişkenlik gösterir. Klinik dizabiliteyi değerlendirmek için kullanılan araçlar arasında en sık Kurtzke Dizabilite Status Skalası (DSS) yada genişletilmiş formu (EDSS) kullanılmaktadır (121). İlk kez 1955 yılında Kurtzke tarafından Dizability status scale (DSS) olarak sunulmuş, daha sonra 1983 yılında tekrar düzenlenerek EDSS olarak kullanıma geçmiştir (121,122). Bu skalada MS'te görülen nörolojik bozukluklarla özürülük birlikte değerlendirilebilmektedir. EDSS ordinal (sıralı) bir skaladır. 0 normal muayenede elde edilen nörolojik değerlendirme sonucu iken, 10 MS'e bağlı ölüm olarak değerlendirilmektedir. Bu skala ile özellikle 4 puanın üzerinde değerlendirilen durumlarda hastanın ambulasyon kapasitesi hakkında değerli bilgiler verir (123,124). EDSS skorlaması, sekiz adet fonksiyonel sistemin (FS) nörolojik muayenesine ve hastanın ambulasyon durumuna göre yapılmaktadır. FS'ler piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, mesane ve bağırsak, görsel, serebral ve diğerleri olarak sıralanmıştır. MS hastalarında yapılan değerlendirmelerde EDSS skorlarının bimodal dağılımı olduğu gözlenmiştir. Yapılan değerlendirmelerde, 1 ile 6. (unilateral destekle ambule hasta) skorlarda pik (tepe) saptanmaktadır. Bu

bilgilerin ışığında, MS hastalarının takibinde, hastalığın klinik gidisi ve progresyonun değerlendirilmesinde EDSS kullanımı hekime kolaylık sağlamakta ve çok kıymetli bilgiler sunmaktadır (121).

Bu çalışmamızda, hastaların klinik progresyonunu değerlendirmede EDSS skalası kullanılmıştır. EDSS MS çalışmalarında kolay kullanımı ve progresyonla ilgili kıymetli veriler sunduğu için kolaylıkla kullanılabilen bir yöntemdir. EDSS'in 4 ve üzerinde değerlendirildiği durumlarda, skorlar tam olarak yürüme kabiliyetine dayanmaktadır (123).

Hastanın özürülük derecesini özetlemek istersek;

2.0: Minimal özürülük.

4.0: Orta derecede özürülük, ancak hasta yardımsız yürüyebilmektedir.

6.0: Hastanın yürümeye yardımcı bir araç gereksinimi vardır.

8.0: Hasta tekerlekli sandalyeye bağımlıdır (124).

#### **EDSS'nin avantajları:**

1. En uzun süre ve en yaygın kullanılan (>40 yıl), en çok bilinen değerlendirmedir.
2. MS'te sık görülen semptomlara odaklanmış standardize bir yöntemdir.
3. 3.1-10'a kadar sıralı ve basit bir karşılaştırma sağlar.
4. MS ile ilgilenen nörologlar arasında ortak bir terminoloji sağlar
5. Uygulaması kolaydır ve herhangi bir maliyeti yoktur (121, 123).

#### **2.1.10. Multipl Skleroz'da Doğal Seyir ve Klinik Prognostik Özellikler**

Multipl skleroz (MS), farklı klinik seyir ve farklı prognoz özellikleri gösteren heterojen hastalık grupları içermektedir (125). Uzun süreli bir immunmodülatör

tedavi başlama aşamasında veya tedavi yararının belirlenmesinde doğal klinik seyir ve prognozun bilinmesi klinisyen için önem taşımaktadır.

Klinik olarak heterojen özellikler gösteren MS'de farklı epidemiyolojik gruplarda klinik seyir ve prognozun da farklı özellikler göstermesi beklenebilir (17, 126-128). Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda farklı hasta örnekleri ve farklı istatistiksel yöntemler, karşılaştırmayı güç kılmaktadır. Bu konuda Weinshenker ve arkadaşlarının MS doğal seyir çalışmalarına yaklaşımı içeren bir rehber çalışma yayınlamışlardır (17,125,129). Çoğu çalışmada erken başlangıç yaşı, kadın cinsiyeti, görsel ve duysal bulgularla başlangıç, relapsing remitting seyir, monosemptomatik başlangıç, ilk semptom süresinin kısa olması, birinci ve ikinci atak süresinin uzun olması, ilk 5 yıldaki düşük özürlülük derecesi iyi prognostik özellikler olarak vurgulanmıştır (23,130-133). Kötü prognozu düşündüren başlangıç özellikleri olarak geç başlangıç yaşı, erkek cinsiyeti, piramidal, serebellar veya sfinkter semptomlarla başlangıç, ilk ataktan kısmi düzelme, ilk iki atak arası sürenin kısa olması, ilk yıllardaki atak sıklığının fazla olması, bildirilmiştir (134-138).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma MS hastalarının, hastaneye ilk geliş semptomunun ve 3. yıldaki, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) lezyon yükünün 3. yıldaki EDSS skorunu nasıl etkilediğini araştırmak üzere planlanmıştır. Bu araştırmada Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran Mc Donald tanı kriterlerine göre MS tanısı alan hastaların, hastaneye ilk geliş semptomları hasta dosyalarından retrospektif olarak araştırılmıştır.

Hastaların, hastalık sürelerinin 3. yılında çekilen kranial MRI'ları retrospektif olarak, uzman bir radyolog ile beraber değerlendirilerek demyelinizan plak sayıları belirlendi. 3. yılında kranial MRI çekilmeyen ya da hastalık süreleri 3 yıldan daha kısa olan hastalar değerlendirmeye alınmadı.

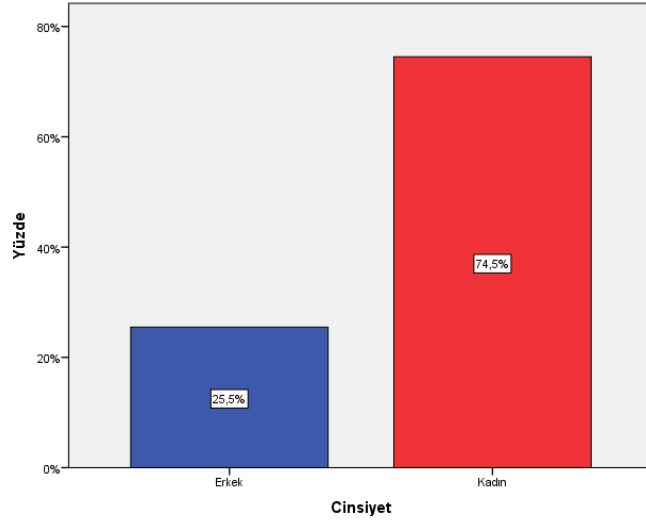
MS hastalarının özür lülük durumunu değerlendirmek için EDSS skora sistemi kullanıldı. EDSS, her bir basamağındaki artış ile işlevlerde kötüleşmeyi gösteren 10 basamaklı bir ölçektir. Puanlama, 6 farklı sistemdeki puanlarla ifade edilen, yürüyebilirlik ve çalışma yeteneğinin ölçülmesine dayanır. "Sıfır"ın anlamı belirti ve bulgu yok demektir; 1-3 hafif özür lülük ile hiç bulgu eşlik etmemesi ya da yürümede minimal bozulma ile birlikte dir. 3.5-5.5 orta derecede bir özür lülüğü gösterir ve yürümede bir bozukluk tabloya eşlik eder. 100m yürümek için bastona ihtiyaç olduğunda EDSS puanı 6.0 dır. EDSS: 8.0 tekerlekli sandalyeye mutlak bağımlılığı gösterir. EDSS: 10 ise multipl skleroz nedeniyle ölümü ifade eder.

#### 4. BULGULAR

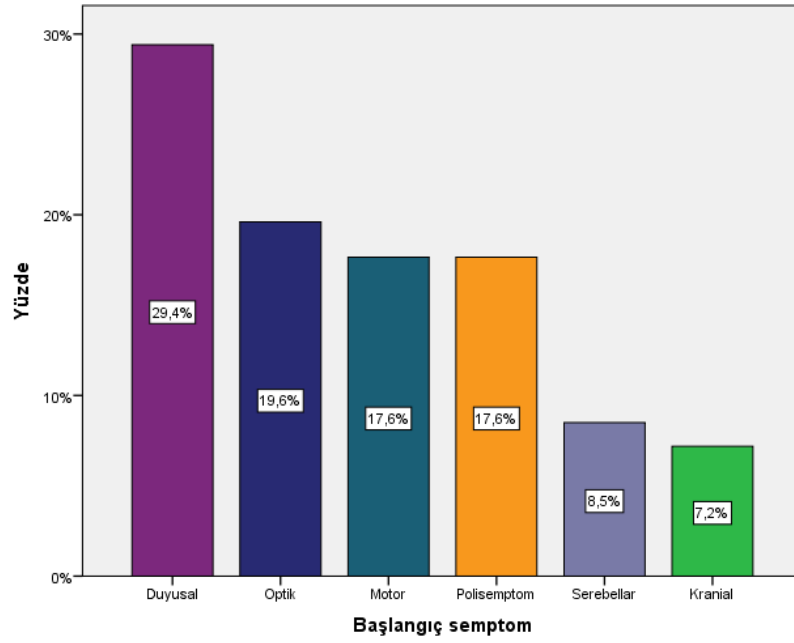
Çalışmaya katılanların %74,5'i kadın (114 kişi), %25,5'i erkekti (39 kişi). MS hastalarının başlangıç semptomlarına bakıldığında ilk üç sırada; duyuşal yakınmalar (%29,4), optik yakınmalar (%19,6), piramidal sistem yakınmaları ve polisemptomatik (%17,6) yer almaktaydı.

**Tablo 10:**Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet ve başlangıç semptomları.

		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	K	114	74,5
	E	39	25,5
Başlangıç semptom	Duyusal	45	29,4
	Optik	30	19,6
	Motor	27	17,6
	Polisemptomatik	27	17,6
	Serebellar	13	8,5
	Kranial	11	7,2



**Şekil 1:**Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımı.



**Şekil 2:**Katılımcıların Başlangıç Semptomlarına Göre Dağılımı.

Katılımcıların yaş ortalaması  $33,4 \pm 9,79$  iken en küçük yaş 17, en büyük yaş da 57 idi. Ortalama EDSS ise  $1,8 \pm 1,3$  olarak bulundu. Beyindeki toplam lezyon sayısına bakıldığında ise ortalama  $14,8 \pm 4,83$ , en az lezyon sayısı 9, en çok lezyon sayısı ise 30 idi.

**Tablo 11:**Katılımcıların yaş, EDSS ve beyindeki total lezyon sayıları.

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	33,4	9,79	17	57
EDSS	1,8	1,3	1	7
Toplam Lezyon Sayısı	14,8	4,83	9	30

Çalışmaya katılan hastaların başlangıç semptomlarına göre ortalama EDSS skorlarına bakıldığında; en yüksek skor polisemptomatik olanlarda (2,7), ikinci sırada ise motor atak yakınmaları olanlarda (2,5) görülmüştür.

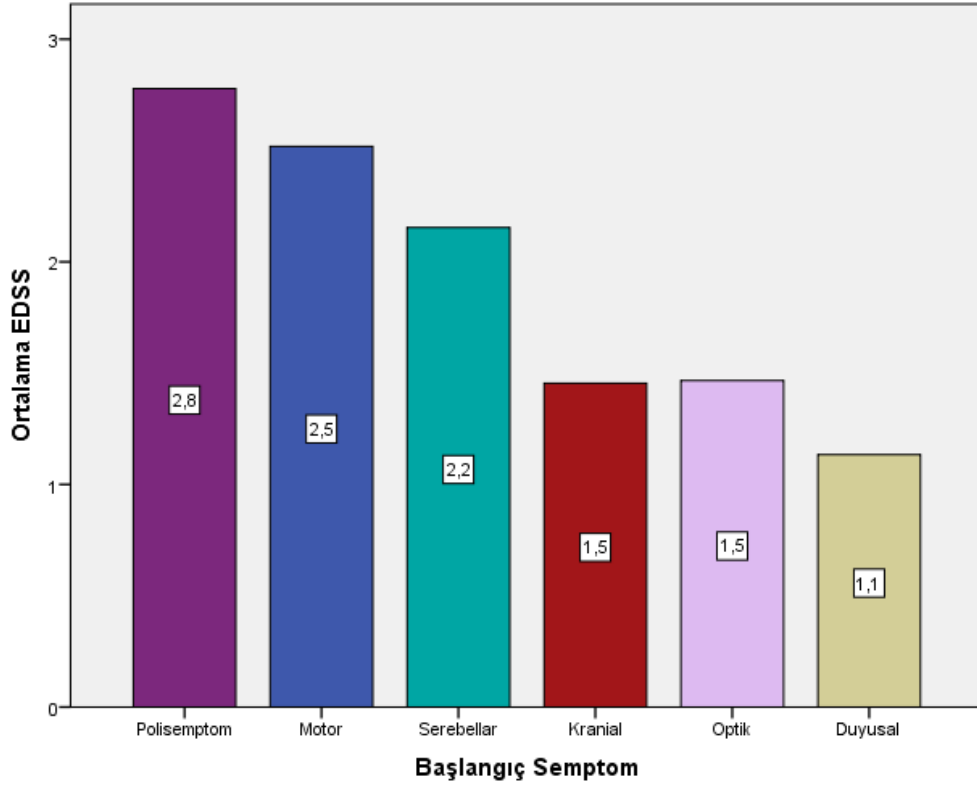
Başlangıç semptomları ile ortalama EDSS skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Polisemptomatik ve motor atak yakınmaları olanların ortalama EDSS skorları optik ve duyuşal semptomu olanlara göre daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Polisemptomatik başlangıç gösterenlerin ortalama EDSS skorları kranial sinir atağı başlangıçlı olanlara göre daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

**Tablo 12:**Katılımcıların Başlangıç Semptomları ile EDSS Skorları Arasındaki İlişki.

	EDSS					p
	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	
Polisemptomatik	27	2,7	1,71	1	7	<b>&lt;0,05</b>
Motor	27	2,5	1,45	1	6	<b>&lt;0,05</b>
Serebellar	13	2,1	1,90	1	7	0,05
Kranial sinir	11	1,4	0,82	1	3	<b>&lt;0,05</b>
Optik	30	1,4	0,86	1	4	<b>&lt;0,05</b>
Duyusal	45	1,1	0,40	1	3	<b>&lt;0,05</b>
Total	153	1,8	1,34	1	7	

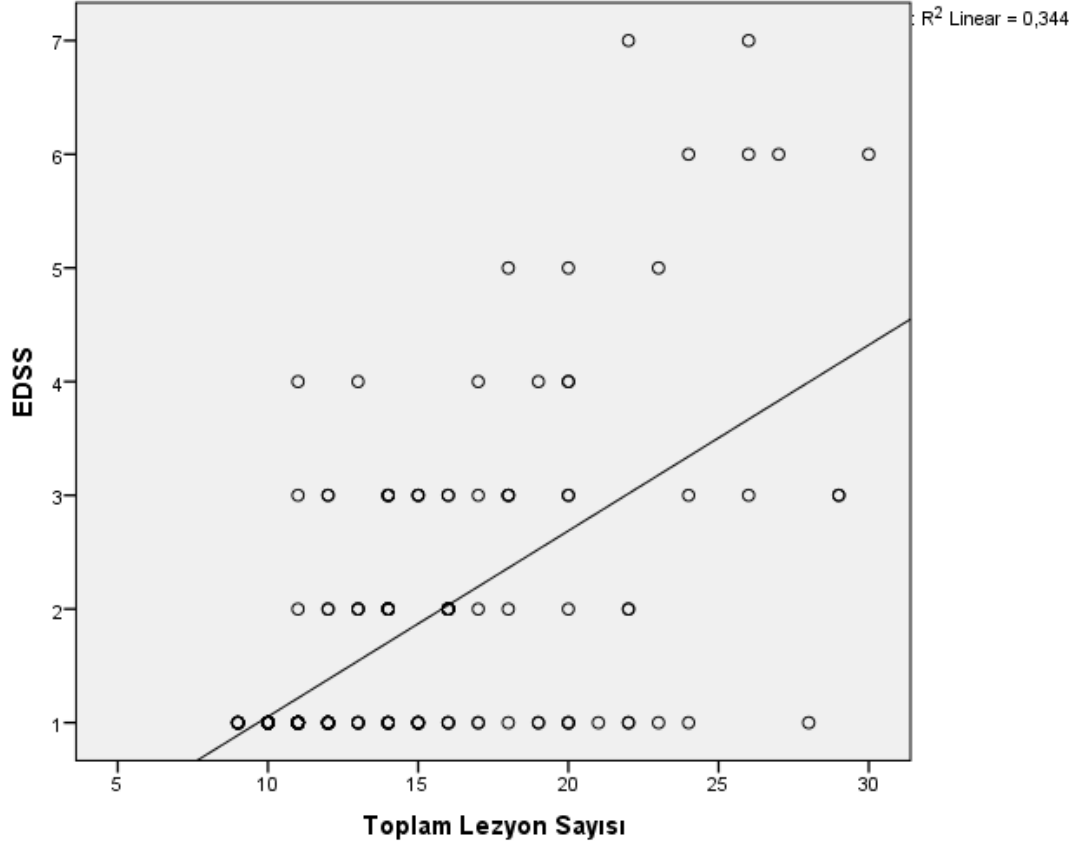


**Şekil 3:**Katılımcıların Başlangıç Semptom ve Ortalama EDSS Skorları Arasındaki İlişki.

MS hastalarının 3. yılın sonunda beyinlerindeki toplam lezyon sayısı ile EDSS skorları arasındaki ilişkiye baktığımızda aralarında pozitif yönde güçlü bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ,  $R = 0,586$ ).

**Tablo 13:**Katılımcıların MR Lezyon Sayısı ile EDSS Skorları Arasındaki İstatistiksel Analiz.

		Toplam Lezyon Sayısı
EDSS	Pearson Correlation	0,586
	p	0,001
	Sayı	153

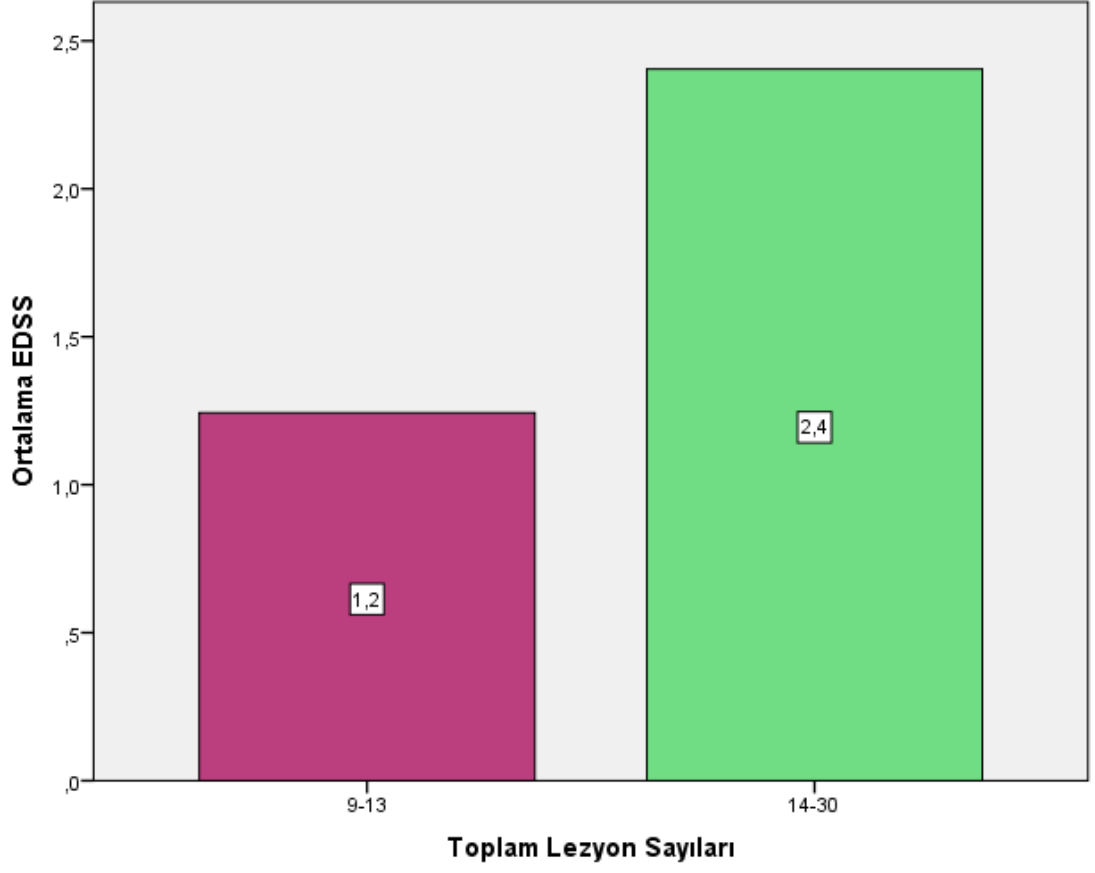


**Şekil 4:** Katılımcıların Toplam Lezyon Sayısı ile EDSS Skorları Arasındaki İlişki.

Çalışmadaki MS hastalarının beyinlerindeki lezyon sayısı çok olanların (14-30) ortalama EDSS skorları  $2,4 \pm 1,57$ , lezyon sayısı az olanların (9-13) ortalama EDSS skorları  $1,2 \pm 0,65$  olarak saptandı. Beyindeki lezyon sayısı çok olanların EDSS skoru, beyindeki lezyon sayısı az olanlara göre daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 14:** Katılımcıların MR Lezyon Sayısı ile EDSS Skorları Arasındaki İlişki.

	Toplam Lezyon Sayısı	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	p
EDSS	9-13	74	1,2	0,65	0,001
	14-30	79	2,4	1,57	



**Şekil 5:** Katılımcıların Toplam Lezyon Sayısı ile Ortalama EDSS Skorları Arasındaki İlişki.

## 5. TARTIŞMA

Multipl Skleroz, merkezi sinir sisteminin inflamatuvar, demiyelinizan bir hastalığıdır. Genç erişkinlerde merkezi sinir sistemi kaynaklı özür lülüğün en yaygın sebeplerinden birisidir. MSS’de inflamasyon ve demiyelinizasyon ile bunlara eşlik eden aksonal hasarlanma ile karakterizedir ve hastalık ilerledikçe aksonal hasarlanmanın rolü öne çıkmaktadır. Olguların çoğunda MS; 20 ile 40 yaş arasında, akut nörolojik disfonksiyon epizodları ile ortaya çıkmaktadır ve bunu kısmi veya tam düzelme ile şekillenen remisyon periyodları izlemektedir. Bu süreç, hastalığın relapsing-remitting fazını oluşturmaktadır ve bu faz genellikle süperimpoze atakların olduğu veya olmadığı tedrici ilerlemenin meydana geldiği progresif faz tarafından izlenmektedir. Ayrıca 1 yıl boyunca geri dönüşüMSüz, relapsların ve remisyonların olmadığı fonksiyon kaybı ile oluşan progresif tabloya Primer Progresif MS denmektedir (139).

Günümüzde MS hastalığının genel seyri iyi bilinmektedir. Hastalık seyri ambulasyonda geri dönüşüMSüz sınırlılık ile karakterizedir. Tekerlekli sandalyeye bağlı hale gelmek için geçmesi gereken süre yaklaşık 20 yıl kadardır; ancak yaşam beklentisinde belirgin değişiklik olmamaktadır. Hastalığın benign olgulardan, progresif seyirli olgulara kadar değişen klinik zenginliği ve etyopatogenetik çeşitliliği göz önünde bulundurulduğunda hastalığın bireysel seyri hakkında net bir yargıda bulunmak günümüzde tam olarak mümkün olmamaktadır.

MS ile ilgili ilk tanı kriterleri Schumacher tarafından 1965 yılında ileri sürülmüştür. Bu tanı kriterleri, halen güncel tanı kriterlerinin de temel prensibi olan hastalığın zaman ve mekanda yayılımını göstermeye dayanmaktadır. Ayrıca günümüzde halen kullanılmakta olan relaps tanımı da bu kriterler ile beraber ileri sürülmüştür. Schumacher kriterleri sonrasında elektrofizyolojik, beyin-omurilik sıvısı analizleri ve görüntüleme incelemelerini de dahil eden tanı kriterleri Poser’ın önderliğinde 1983 yılında ileri sürülmüştür. 2001 yılından itibaren uluslararası panelde kabul edilmiş olan “McDonald Kriterleri” kullanılmaktadır. McDonald



Kriterleri, 2005 ve 2010 yılında revize edilmiştir ve en son uygulanan tanı kriterlerdir. Bu araştırmamızda uluslararası araştırmalarda da geçerli olan McDonald kriterleri kullanılmıştır.

Multipl Skleroz hastalarında özür lülüğün klinik değ erlendirilmesinde kullanılan ölçütler arasında Expanded Disability Status Scale (EDSS), Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) ve Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) yer almaktadır. Kurtzke 1970 yılında Disability Status Scale (DSS) adlı skalayı yayınlamış ve daha sonra bu skalayı geliştirerek 1983 yılında Expanded Disability Status Scale (EDSS=Geliştirilmiş Ö zür lülük Durum Skalası) adlı skalayı yayınlamıştır. Bu skala birçok epidemiyolojik çalışmada ve ilaç çalışmalarında kullanılan özür lülük ölçütü olmuş ve genel kullanım kazanmıştır. MSFC ve MSSS'de MS'te özgündürler fakat yaygın kullanıma geçmemişlerdir. EDSS, MS merkezlerinin çoğunda poliklinik takiplerinde kullanılmaktadır. Bu araştırmada hastalığa bağı lı özür lülüğü değ erlendirmek için EDSS'den faydalanılmıştır ve tüm hastaların üçüncü yıl sonundaki EDSS skorlarına, hastalığın başlangıç semptomu ve üçüncü yıl sonundaki MRI lezyon yüklerinin katkısı araştırılmıştır.

MS'in doğ al seyri ve prognostik faktörleri hakkında bilgi sahibi olmak doktorlar ve yaşantılarını düzenlemek için hastalar açısından oldukça önem taşımaktadır. Çeşitli çalışmalarda hastalık başlangıcındaki sosyodemografik özellikler ve klinik özelliklerin prognostik rolü incelenmiştir. Bu çalışmada da 3 yıl ve üzerinde Multipl Skleroz hastalığı olan hastalarda üçüncü yıl sonundaki EDSS skorlarına, hastalığın başlangıç semptomu ve üçüncü yıl sonundaki MRI lezyon yüklerinin katkısı araştırılmıştır.

Bu araştırmaya hastalık süresi 3 yıl ve daha fazla olan 153 MS hastası alınmıştır. Literatürde kadın erkek oranı 2-3/1 olarak saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda ise bu oran 2,9/1 olarak saptanmıştır.

Londra kohortu incelendiğinde başlangıç semptomları %45 duyu sal, %17 optik nörit, %20 motor, %13 diplopi / vertigo ve yine %13 dengesizlik/ekstremitte ataksisi olarak sıralanmaktadır. Bizim çalışmamızda başlangıç semptomlarına bakıldığında duyu sal semptom (%29,4), optik semptom (%19,6), motor semptom ve polisemptomatik başlangıç (%17,6) yer almaktaydı.

Multipl Sklerozda başlangıç tutulumu açısından 2 ya da daha fazla sistemin varlığının, kötü prognoz göstergesi olduğuna dair bulgular mevcuttur. Başlangıçta 2 veya 2'den fazla sistem tutulumuna sahip hastalar yüksek EDSS puanlarına diğer monosemptomatik başlangıçlı hastalara göre daha erken ulaşmaktadır (1-3). Bu çalışmada başlangıç semptomlarının EDSS değeri ile olan ilişkisi incelenmiş olup en yüksek skor polisemptomatik olanlarda ikinci sırada ise motor semptomları olanlarda görülmüştür (8, 11, 140). Başlangıç semptomları ile ortalama EDSS skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Polisemptomatik ve motor semptomları olanların ortalama EDSS skorları optik ve duyuşal semptomu olanlara göre daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Polisemptomatik olanların ortalama EDSS skorları, başlangıç semptomu kranial sinir defisiti olanlara göre daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Sailer ve ark'nın yaptığı çalışmada, 10 yıl takip edilen MS olgularında, MRG'deki toplam lezyon yükünün EDSS ile belirgin ilişkili olduğu görülmüştür (141). Hastalığın erken dönemlerindeki MRG'de tespit edilen T2 ağırlıklı görüntülerdeki patolojik değişikliklerin miktarı, hastalığın klinik seyrinin ve ilerideki özürllülük derecesinin tahmin edilmesini sağlamaktadır. Grimaud ve ark'nın yaptığı bir MRG çalışmasında, 15 MS olgusundaki beyin lezyonları dokuz MRG parametresi ile incelenmiş ve EDSS'leri belirlenmiştir (4). Lezyonların büyüklüğünü ve patolojisini gösteren dört parametre (Proton Dansite toplam lezyon yükü, MTI, Hesaplanmış T1 ve T1 hipointens lezyon yükü) ile EDSS arasında kuvvetli ilişki olduğu görülmüştür. Bu tür parametreler MS'de tedavinin takibinde faydalı olabilir, ancak bu tekniklerin pratikte kullanılabilmesi için daha geniş çalışmalar yapılmalıdır.

Birden fazla MRG parametresinin beraber kullanılması, klinik durum hakkında muhtemelen daha fazla tahmini bilgi verecektir ve bu amaçla Difüzyon MRG ve MRS gibi yeni teknikleri içeren çalışmalar yapılmaktadır. Bu teknikler, miyelin ve akson bütünlüğü hakkında detaylı bilgiler vererek ve atrofının ölçülmesini sağlayarak, özürllülük hakkında daha objektif ipuçları sergilemektedir (4).

MS'in tanısında MRG'nin çok önemli rolü vardır ve klinik çalışmalarda tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde paraklinik ölçüm olarak kullanılmaktadır.

MRG takibinin klinik takibe iki üstünlüğü, daha objektif ve patolojik olaylara daha duyarlı olmasıdır. Ancak bunlara rağmen, MS'de klinik ile MRG bulguları arasındaki korelasyon zayıftır. Bazen fazla sayıda lezyona rağmen, minimal semptom görülürken, bazen de birkaç lezyon daha fazla özürllülüğe neden olabilmektedir. Bu nedenle, hastalık aktivitesini belirlemek ve hastalığın gelişimini daha iyi anlamak için, MRG sensitivitesini artıracak yeni MR teknikleri üzerinde çalışılmaktadır (4-6).

Bu çalışmada MRG bulguları ile EDSS direkt bir ilişkinin gösterilmesi çok zordur. Çünkü daha önce yapılan çalışmaların çoğunda, atak ve remisyon dönemlerinde kontrastlı MRG veya değişik zamanlarda MRG takipleri yada daha farklı görüntüleme teknikleri gibi MS görüntülenmesinde değerli bilgiler verebilecek yöntemler uygulanmıştır (4, 5, 141). Bu çalışmada ise, sadece toplam plak sayısı araştırılabılmıştır. Fakat, özürllülüğün SSS'de multipl fonksiyon kaybını gösteren toplam lezyon yükü ile ilişkili olduğu da söylenmektedir (142).

Bu çalışmada beyindeki toplam lezyon sayısına bakıldığında ortalama  $14,8 \pm 4,83$ , en az lezyon sayısı 9, en çok lezyon sayısı ise 30 idi. MS hastalarının beyinlerindeki toplam lezyon sayısı ile EDSS skorlarına baktığımızda aralarında pozitif yönde güçlü bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p < 0,05$ ,  $R = 0,586$ ). Ancak olguların izlem süresi, böyle bir ilişkinin kesin olarak varlığını kanıtlayabilmemiz için oldukça kısa görünmektedir. Çünkü MS'de özürllülük, aylardan ziyade yıllar içinde gelişen bir durumdur. Bu nedenle, bu çalışmada MRG anormalliği ile EDSS arasında kesin bir ilişki bulunduğunu söylemek, ileride tersi bir sonucun çıkmayacağı anlamını taşımamalıdır. Belki de bu olgular 10 yıl gibi daha uzun süreli olarak izlenirse, daha net sonuçlar elde edilebilecektir.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Multipl Skleroz hastalarının başlangıç semptomları ile ortalama EDSS skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Polisemptomatik ve motor semptomları olanların ortalama EDSS skorları, optik ve duysal semptomu olanlara göre daha yüksek olarak bulunmuş olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır. Polisemptomatik olanların ortalama EDSS skorları, başlangıç semptomu kranial sinir defisiti olanlara göre daha yüksekti ve aralarındaki fark yine istatistiksel olarak anlamlıydı.

Multipl Skleroz hastalarının beyinlerindeki toplam lezyon sayısı ile EDSS skorlarına bakıldığında aralarında pozitif yönde güçlü bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür. Ancak olguların izlem süresi, böyle bir ilişkinin kesin olarak varlığını kanıtlayabilmemiz için oldukça kısa görünmektedir. Çünkü MS'de özürlülük, aylardan ziyade yıllar içinde gelişen bir durumdur. Bu nedenle, bu çalışmada MRG anormalliği ile EDSS arasında kesin bir ilişki bulunduğunu söylemek, ileride tersi bir sonucun çıkmayacağı anlamını taşımamalıdır. Belki de bu olgular 10 yıl gibi daha uzun süreli olarak izlenirse, daha net sonuçlar elde edilebilecektir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ebers GC. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2004;10 Suppl 1:S8-13; discussion S-5.
2. McDonnell GV, Hawkins SA. Primary progressive multiple sclerosis: increasing clarity but many unanswered questions. *Journal of the neurological sciences*. 2002;199(1-2):1-15.
3. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 1999;122 ( Pt 4):625-39.
4. Grimaud J, Barker GJ, Wang L, Lai M, MacManus DG, Webb SL, et al. Correlation of magnetic resonance imaging parameters with clinical disability in multiple sclerosis: a preliminary study. *Journal of neurology*. 1999;246(10):961-7.
5. Filippi M, Mastronardo G, Rocca MA, Pereira C, Comi G. Quantitative volumetric analysis of brain magnetic resonance imaging from patients with multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 1998;158(2):148-53.
6. Comi G, Filippi M, Rovaris M, Leocani L, Medaglini S, Locatelli T. Clinical, neurophysiological, and magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1998;64 Suppl 1:S21-5.
7. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 2007;17(2):210-8.
8. Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2008;274(1-2):45-7.

9. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain : a journal of neurology*. 2003;126(Pt 4):770-82.
10. Vukusic S, Confavreux C. [Natural history of multiple sclerosis]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2010;39(3):359-62.
11. Stadelmann C. Multiple sclerosis as a neurodegenerative disease: pathology, mechanisms and therapeutic implications. *Current opinion in neurology*. 2011;24(3):224-9.
12. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46(4):907-11.
13. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH, et al. Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology*. 2004;62(4):601-6.
14. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*. 2006;66(2):172-7.
15. Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*. 2005;23(1):17-38, v.
16. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-504.
17. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, Karabudak R, Sutlas N, Agaoglu J, et al. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). *Neurology*. 1998;51(3):765-72.

18. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *The Lancet Neurology*. 2010;9(7):727-39.
19. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
20. Polliack ML, Barak Y, Achiron A. Late-onset multiple sclerosis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49(2):168-71.
21. Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2005;16(2):327-49.
22. Turk Boru U, Alp R, Sur H, Gul L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*. 2006;27(1):17-21.
23. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*. 1995;13(1):119-46.
24. Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O'Connor KC, De Jager P, Baecher-Allan C. Multiple sclerosis. *Immunological reviews*. 2005;204:208-31.
25. Bobowick AR, Kurtzke JF, Brody JA, Hrubec Z, Gillespie M. Twin study of multiple sclerosis: an epidemiologic inquiry. *Neurology*. 1978;28(10):978-87.
26. Coo H, Aronson KJ. A systematic review of several potential non-genetic risk factors for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2004;23(1-2):1-12.
27. Kurtzke JF, Page WF. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans: VII. Risk factors for MS. *Neurology*. 1997;48(1):204-13.
28. Zilber N, Kahana E. Risk factors for multiple sclerosis: a case-control study in Israel. *Acta neurologica Scandinavica*. 1996;94(6):395-403.
29. Man S, Ubogu EE, Ransohoff RM. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 2007;17(2):243-50.

30. Smorodchenko A, Wuerfel J, Pohl EE, Vogt J, Tysiak E, Glumm R, et al. CNS-irrelevant T-cells enter the brain, cause blood-brain barrier disruption but no glial pathology. *The European journal of neuroscience*. 2007;26(6):1387-98.
31. Correale J, Villa A. The blood-brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting. *Autoimmunity*. 2007;40(2):148-60.
32. Dittel BN. CD4 T cells: Balancing the coming and going of autoimmune-mediated inflammation in the CNS. *Brain, behavior, and immunity*. 2008;22(4):421-30.
33. Anderton SM, Liblau RS. Regulatory T cells in the control of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Current opinion in neurology*. 2008;21(3):248-54.
34. Stadelmann C, Bruck W. Lessons from the neuropathology of atypical forms of multiple sclerosis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2004;25 Suppl 4:S319-22.
35. Pittock SJ, Lucchinetti CF. The pathology of MS: new insights and potential clinical applications. *The neurologist*. 2007;13(2):45-56.
36. Stadelmann C, Albert M, Wegner C, Bruck W. Cortical pathology in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*. 2008;21(3):229-34.
37. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*. 2005;23(1):77-105, vi.
38. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Annals of neurology*. 2004;55(4):458-68.
39. Kurtzke JF. MS epidemiology world wide. One view of current status. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum*. 1995;161:23-33.



40. Thompson AJ. Symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*. 1998;11(4):305-9.
41. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi MMX, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 1997;120 ( Pt 6):1085-96.
42. Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain : a journal of neurology*. 1999;122 ( Pt 10):1941-50.
43. Weinshenker BG. Progressive form of MS: classification streamlined or consensus overturned? *Lancet*. 2000;355(9199):162-3.
44. Lycklama G, Thompson A, Filippi M, Miller D, Polman C, Fazekas F, et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2003;2(9):555-62.
45. Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Multiple sclerosis*. 1999;5(3):179-83.
46. Noth J. Trends in the pathophysiology and pharmacotherapy of spasticity. *Journal of neurology*. 1991;238(3):131-9.
47. Zaffaroni M, Baldini SM, Ghezzi A. Cranial nerve, brainstem and cerebellar syndromes in the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2001;22 Suppl 2:S74-8.
48. Lewis MS, Lilly DJ, Hutter MM, Bourdette DN, McMillan GP, Fitzpatrick MA, et al. Audiometric hearing status of individuals with and without multiple sclerosis. *Journal of rehabilitation research and development*. 2010;47(7):669-78.

49. Pula JH, Newman-Toker DE, Kattah JC. Multiple sclerosis as a cause of the acute vestibular syndrome. *Journal of neurology*. 2013;260(6):1649-54.
50. Fukazawa T, Moriwaka F, Hamada K, Hamada T, Tashiro K. Facial palsy in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 1997;244(10):631-3.
51. Niestroy A, Rucker JC, Leigh RJ. Neuro-ophthalmologic aspects of multiple sclerosis: Using eye movements as a clinical and experimental tool. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2007;1(3):267-72.
52. Meaney JF, Watt JW, Eldridge PR, Whitehouse GH, Wells JC, Miles JB. Association between trigeminal neuralgia and multiple sclerosis: role of magnetic resonance imaging. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1995;59(3):253-9.
53. Alpini D, Caputo D, Pugnetti L, Giuliano DA, Cesarani A. Vertigo and multiple sclerosis: aspects of differential diagnosis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2001;22 Suppl 2:S84-7.
54. Plant GT. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*. 2008;21(1):16-21.
55. Rushton D. Use of the Pulfrich pendulum for detecting abnormal delay in the visual pathway in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 1975;98(2):283-96.
56. Tsolaki F, Tagarakis GI, Karangelis D, Gogaki EG, Stojanovic N, Trantou V, et al. Uthoff phenomenon - a rare manifestation of a rare disease. *Journal of paediatrics and child health*. 2011;47(6):396.
57. Waxman SG. Cerebellar dysfunction in multiple sclerosis: evidence for an acquired channelopathy. *Progress in brain research*. 2005;148:353-65.
58. Schiffer RB. The spectrum of depression in multiple sclerosis. An approach for clinical management. *Archives of neurology*. 1987;44(6):596-9.

59. Rao SM, Bernardin L, Leo GJ, Ellington L, Ryan SB, Burg LS. Cerebral disconnection in multiple sclerosis. Relationship to atrophy of the corpus callosum. *Archives of neurology*. 1989;46(8):918-20.
60. Grant I, McDonald WI, Trimble MR, Smith E, Reed R. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1984;47(3):250-5.
61. Rao SM, Glatt S, Hammeke TA, McQuillen MP, Khatri BO, Rhodes AM, et al. Chronic progressive multiple sclerosis. Relationship between cerebral ventricular size and neuropsychological impairment. *Archives of neurology*. 1985;42(7):678-82.
62. Goretti B, Portaccio E, Zipoli V, Razzolini L, Amato MP. Coping strategies, cognitive impairment, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2010;31(Suppl 2):S227-30.
63. Cottrell SS, Wilson SA. Original Papers: THE AFFECTIVE SYMPTOMATOLOGY OF DISSEMINATED SCLEROSIS.: A STUDY OF 100 CASES. *The Journal of neurology and psychopathology*. 1926;7(25):1-30.
64. Whitlock FA, Siskind MM. Depression as a major symptom of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1980;43(10):861-5.
65. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76(4):469-75.
66. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, Koutsis G, Papadimitriou GN. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*. 2010;22(1):14-21.

67. Murray TJ. Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 1985;12(3):251-4.
68. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 1988;45(4):435-7.
69. Fleming WE, Pollak CP. Sleep disorders in multiple sclerosis. *Seminars in neurology*. 2005;25(1):64-8.
70. Betts CD, D'Mellow MT, Fowler CJ. Urinary symptoMS and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1993;56(3):245-50.
71. Betts CD, Jones SJ, Fowler CG, Fowler CJ. Erectile dysfunction in multiple sclerosis. Associated neurological and neurophysiological deficits, and treatment of the condition. *Brain : a journal of neurology*. 1994;117 ( Pt 6):1303-10.
72. Hinds JP, Eidelman BH, Wald A. Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis. A population survey. *Gastroenterology*. 1990;98(6):1538-42.
73. Chia YW, Fowler CJ, Kamm MA, Henry MM, Lemieux MC, Swash M. Prevalence of bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis and bladder dysfunction. *Journal of neurology*. 1995;242(2):105-8.
74. Ekbom KA, Westerberg CE, Osterman PO. Focal sensory-motor seizures of spinal origin. *Lancet*. 1968;1(7533):67.
75. Matthews WB. Paroxysmal symptoMS in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1975;38(6):617-23.
76. Twomey JA, Espir ML. Paroxysmal symptoMS as the first manifestations of multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1980;43(4):296-304.

77. Ozturk V, Idiman E, Sengun IS, Yuksel Z. Multiple sclerosis and parkinsonism: a case report. *Functional neurology*. 2002;17(3):145-7.
78. Schumacker GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. PROBLEMS OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS: REPORT BY THE PANEL ON THE EVALUATION OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1965;122:552-68.
79. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of neurology*. 1983;13(3):227-31.
80. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2001;50(1):121-7.
81. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology*. 2005;58(6):840-6.
82. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkiel KA, Thompson AJ, Plant GT, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2006;77(7):830-3.
83. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *The Lancet Neurology*. 2007;6(8):677-86.
84. Gelfand JM. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handbook of clinical neurology*. 2014;122:269-90.

85. Palace J. Guidelines for differential diagnosis of suspected multiple sclerosis. *Nature clinical practice Neurology*. 2009;5(3):134-5.
86. Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *Journal of the neurological sciences*. 1998;160(1):16-25.
87. Rodriguez M, Karnes WE, Bartleson JD, Pineda AA. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. *Neurology*. 1993;43(6):1100-4.
88. Soelberg Sorensen P. Intravenous polyclonal human immunoglobulins in multiple sclerosis. *Neuro-degenerative diseases*. 2008;5(1):8-15.
89. Kieseier BC, Wiendl H, Leussink VI, Stuve O. Immunomodulatory treatment strategies in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2008;255 Suppl 6:15-21.
90. Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacology & therapeutics*. 2006;110(1):35-56.
91. Weber MS, Hohlfeld R, Zamvil SS. Mechanism of action of glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2007;4(4):647-53.
92. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet*. 1998;352(9139):1491-7.
93. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology*. 1997;49(2):358-63.

94. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. 1998 [classical article]. *Neurology*. 2001;57(12 Suppl 5):S46-53.
95. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of neurology*. 2007;61(1):14-24.
96. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *The Lancet Neurology*. 2009;8(3):254-60.
97. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *Journal of neurology*. 2009;256(3):405-15.
98. Derfuss T, Kuhle J, Lindberg R, Kappos L. Natalizumab therapy for multiple sclerosis. *Seminars in neurology*. 2013;33(1):26-36.
99. Sorensen PS, Bertolotto A, Edan G, Giovannoni G, Gold R, Havrdova E, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Multiple sclerosis*. 2012;18(2):143-52.
100. Khoshnam M, Freedman MS. Disease-specific therapy of idiopathic inflammatory demyelinating disorders. *Expert review of neurotherapeutics*. 2012;12(9):1113-24.
101. Singer BA. Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics*. 2013;13(6):589-602.

102. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(4):Cd003982.
103. Morrissey SP, Le Page E, Edan G. Mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *International MS journal / MS Forum*. 2005;12(3):74-87.
104. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;5:Cd002127.
105. Rinaldi L, Perini P, Calabrese M, Gallo P. Cyclophosphamide as second-line therapy in multiple sclerosis: benefits and risks. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2009;30 Suppl 2:S171-3.
106. Gray OM, McDonnell GV, Forbes RB. A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2006;12(4):507-10.
107. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis*. 2004;10(5):589-95.
108. Fowler CJ, van Kerrebroeck PE, Nordenbo A, Van Poppel H. Treatment of lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. Committee of the European Study Group of SUDIMS (Sexual and Urological Disorders in Multiple Sclerosis). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1992;55(11):986-9.
109. Kessler TM, Fowler CJ, Panicker JN. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics*. 2009;9(3):341-50.
110. Eriksson M, Ben-Menachem E, Andersen O. Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2002;8(6):495-9.



111. Zifko UA. Management of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Drugs*. 2004;64(12):1295-304.
112. Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2007;254(2):133-45.
113. Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2005;4(10):643-52.
114. Schwendimann RN. Treatment of symptoMS in multiple sclerosis. *Neurological research*. 2006;28(3):306-15.
115. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology*. 1999;53(8):1698-704.
116. van Walderveen MA, Lycklama ANGJ, Ader HJ, Jongen PJ, Polman CH, Castelijns JA, et al. Hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance imaging: relation to clinical characteristics in subgroups of patients with multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 2001;58(1):76-81.
117. Barkhof F, Karas GB, van Walderveen MA. T1 hypointensities and axonal loss. *Neuroimaging clinics of North America*. 2000;10(4):739-52 ,ix.
118. Filippi M, Agosta F. Magnetic resonance techniques to quantify tissue damage, tissue repair, and functional cortical reorganization in multiple sclerosis. *Progress in brain research*. 2009;175:465-82.
119. Harris VK, Sadiq SA. Disease biomarkers in multiple sclerosis: potential for use in therapeutic decision making. *Molecular diagnosis & therapy*. 2009;13(4):225-44.
120. Fox NC, Jenkins R, Leary SM, Stevenson VL, Losseff NA, Crum WR, et al. Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology*. 2000;54(4):807-12.

121. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
122. Nortvedt MW, Riise T. The use of quality of life measures in multiple sclerosis research. *Multiple sclerosis*. 2003;9(1):63-72.
123. Willoughby EW, Paty DW. Scales for rating impairment in multiple sclerosis: a critique. *Neurology*. 1988;38(11):1793-8.
124. Kurtzke JF. The Disability Status Scale for multiple sclerosis: apologia pro DSS sua. *Neurology*. 1989;39(2 Pt 1):291-302.
125. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain : a journal of neurology*. 2006;129(Pt 3):606-16.
126. Ebers GC. Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies. *Journal of neurology*. 2005;252 Suppl 3:iii15-iii20.
127. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain : a journal of neurology*. 1989;112 ( Pt 6):1419-28.
128. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain : a journal of neurology*. 1989;112 ( Pt 1):133-46.
129. Bergamaschi R, Berzuini C, Romani A, Cosi V. Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *Journal of the neurological sciences*. 2001;189(1-2):13-21.
130. Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain : a journal of neurology*. 1980;103(2):281-300.

131. Amato MP, Ponziani G, Bartolozzi ML, Siracusa G. A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: clues to the conduct and interpretation of clinical trials. *Journal of the neurological sciences*. 1999;168(2):96-106.
132. Wolfson C, Confavreux C. Improvements to a simple Markov model of the natural history of multiple sclerosis. I. Short-term prognosis. *Neuroepidemiology*. 1987;6(3):101-15.
133. Hawkins SA, McDonnell GV. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1999;67(2):148-52.
134. Trojano M, Avolio C, Manzari C, Calo A, De Robertis F, Serio G, et al. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1995;58(3):300-6.
135. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain : a journal of neurology*. 1991;114 ( Pt 2):1045-56.
136. Levic ZM, Dujmovic I, Pekmezovic T, Jarebinski M, Marinkovic J, Stojisavljevic N, et al. Prognostic factors for survival in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 1999;5(3):171-8.
137. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain : a journal of neurology*. 1993;116 ( Pt 1):117-34.
138. Hartard C, Spitzer K, Kunze K, Brinkhus A, Laubach R. Prognostic relevance of initial clinical and paraclinical parameters for the course of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 1988;20(2-3):247-50.

139. Kremenchutzky M. Primary progressive MS. *International MS journal / MS Forum*. 2003;10(3):89-95.
140. Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V. Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities. *Journal of neurology*. 2009;256(3):374-81.
141. Sailer M, O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, McDonald WI, et al. Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination. *Neurology*. 1999;52(3):599-606.
142. Link J, Soderstrom M, Olsson T, Hojeberg B, Ljungdahl A, Link H. Increased transforming growth factor-beta, interleukin-4, and interferon-gamma in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 1994;36(3):379-86.

## **8.ÖZGEÇMİŞ**

30.04.1984'de Mersin'de doğdum. İlköğrenimimi İleri İlköğretim Okulu'nda, orta ve lise öğrenimimi İçel Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2003 yılında bir yıl Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenim gördükten sonra Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne yatay geçiş yaptım. 2011 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım ve halen devam etmekteyim.