



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZUN PERİFERİK SINIRLER ÜZERİNE  
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökhan GÖKPINAR

TEZ DANIŞMANI

Dr.Öğr.Üyesi AYDIN ÇAĞAÇ

VAN - 2019



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZUN PERİFERİK SINIRLER ÜZERİNE  
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökhan GÖKPINAR

TEZ DANIŞMANI

Dr.Öğr.Üyesi AYDIN ÇAĞAÇ

VAN - 2019

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, yardımını esirgemeyen, tez yazımı sürecinde yardımcı olan, değerli hocam Dr.Öğr.Üyesi Aydın ÇAĞAÇ'a,

Bilgi ve tecrübesini aktarma hususunda cömert davranan, zor zamanımda desteğini esirgemeyen hocalarım Doç.Dr. Aysel MİLANLIOĞLU, Dr.Öğr.Üyesi Vedat ÇİLİNGİR'e ,

Bu zor ve ciddi sabır gerektiren süreçte benden desteğini esirgemeyen, güler yüzü ile moral ve dualarıyla manevi güç veren, hayat arkadaşım Kübra GÖKPINAR'a ve her daim yüzümü güldüren biricik kızım Elif Duru'ma,

Bu günlere gelmemde hem maddi hem manevi her türlü zorluğa göğüs gererek, her sıkıntımı gideren, dualarını eksik etmeyen, her zaman yanımda varlıklarını hissettiğim annem Fatma GÖKPINAR ve sürekli arkamda bir dağ gibi duran, babam Mustafa GÖKPINAR'a ve tüm aileme,

Dostlukları ve kardeşlikleri ile bu zor süreçte elele verdiğim mesai arkadaşlarım, kliniğimizin değerli asistan doktoru arkadaşlarıma,

Sonsuz saygı, sevgi ve hürmetlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>III</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>IV</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>VI</b>
<b>ŞEKİLLER</b>	<b>IX</b>
<b>TABLolar</b>	<b>X</b>
<b>ÖZET</b>	<b>XI</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>XII</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>13</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>15</b>
<b>2.1.MULTİPL SKLEROZ</b>	<b>15</b>
2.1.1.Epidemiyoloji	17
2.1.2.Patofizyoloji	19
2.1.3.Patogenez	20
2.1.4.Tanı Kriterleri	22
2.1.5.Klinik Özellikler	26
2.1.6.Seyir ve Prognoz	28
2.1.7.Ms Spektrumu	30
2.1.8.MS Ayırıcı Tanısına Giren Hastalıklardan Bazıları	33
2.1.9.MS'in Tanısında ve Ayırıcı Tanısında Kullanılan Tetkikler	34
2.1.10.Multipl Skleroz Tedavisi	37
<b>2.2.NÖROPATİLER</b>	<b>41</b>
2.2.1.Periferik Sinirlere Etki Eden Patolojik Süreçler	42
2.2.2.Periferik Nöropatilerde Muayene Bulguları	43
2.2.3.Periferik Nöropatilerde Sınıflama	44
2.2.4.Motor, Duysal ve Otonom Sinir Liflerinin Tutulumu	45

2.2.5. Tutulum lokalizasyonu, kuvvetsizlik varlığı, duysal semptomların varlığı, simetrik-asimetrik tutulum bulgularına göre, ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardan bazıları	51
2.2.6. Polinöropatilerde Laboratuvar İncelemeleri	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM	54
3.1 Genişletilmiş Multipl Skleroz Özürülük Skalası (Expanded Disability Status Scale/EDSS)	54
3.2 İstatistiksel Analiz	55
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇ	75
7. KAYNAKLAR	76
8. Ek – 1	90

## KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

ADEM: Akut dissemine ensefalomyelit

BAEP: Brainstem Auditory Evoked Potentials (Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyel)

BG-12 : Dimetil fumarat

BOS : Beyin omurilik sıvısı

DAG : Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

DNA : Deoksiribo nükleik asit

EBV : Epstein barr virüs

EDSS : Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürülük Durum Ölçeği)

EKG: Elektrokardiyografi

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (U.S. Food and Drug Administration)

GA : Glatiramer asetat

GBS:Guillain barre sendromu

HHV-6 : Human herpes virüs-6

HIV : Human immunodeficiency virüs

HLA : Human lenfosit antijen

HTLV-1 : Human T lenfosit virüs-1

IFN : İnterferon

IFNB1a : İnterferon beta 1a

IFNB1b : İnterferon beta 1b

IFN $\gamma$  : İnterferon gama

Ig : İmmünglobülin

IL : İnterlökin

IVMP : İntravenöz metilprednizolon

İMT : İmmünmodülatuar tedavi

İNO : İntranükleer oftalmopleji

İNOS : İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

İV : İntravenöz

İVİG : İntaravenöz immünglobülin

JCV : John Cunningham virüs

KBB : Kan beyin bariyeri

KİS : Klinik izole sendrom

MAG : Miyelin ilişkili glikoprotein

MGUS: Önemı belirlenememiş immunglobulin M monoklonal gamopatisi

MIB:Meninks İrritasyon bulguları

MLF : Medial longitudinal fasikül

MR : Magnetik rezonans

MRS : Magnetik rezonans spektroskopi

MS : Multipl skleroz

MTX : Metotreksat

NMO-IgG: Nöromiyelitis optica immünglobulin G

NMOSD: Nöromiyelitis optica spektrum hastalıkları

Nrf2 : Nükleer faktör E-2 related factor 2

OKB : Oligoklonal bant

ON : Optik nörit

PML : Progresif multifokal lökoensefalopati

PNP:Polinöropati

PPMS : Primer progresif multipl skleroz

PSS:Periferik sinir sistemi

RİS : Radyolojik izole sendrom

RRMS : Relapsing remitting multipl skleroz

S1P : Sfingozin1fosfat

SEP : Somatosensorial evoked potantials

SLE : Sistemik lupus eritamatozus

SPMS : Sekonder progresif multipl skleroz

SSPE : Subakut sklerozan panensefalit

SSRI : Selektif serotonin reuptake inhibitörü

SPSS : Statistical Packages for the Social Sciences

SSS : Santral sinir sistemi

VEP : Vizuel evoked potantials(görsel uyarılmış potansiyel)

VZV : Varisella zoster virüs



## ŞEKİLLER

Şekil 1. Çalışmadaki Bireylerin Cinsiyete Göre Dağılımı	56
Şekil 2. Hastaların EMG Sonuçlarına Göre Pölinöropati Dağılımı	57
Şekil 3. Atak Sayısına Göre Polinöropati Tiplerinin Dağılımı	59
Şekil 4. Polinöropati Tiplerinin yaş gruplarına göre dağılımı	62
Şekil 5. Polinöropati Tiplerinin Cinsiyete Göre Dağılımı	64
Şekil 6. Hastaların Radyolojik Sonuçlara Göre Beyin Tutulum Bölgelerinin Dağılımı	65
Şekil 7. Polinöropati Tiplerine Göre Beyinde Tutulan Bölge Dağılımları	65
Şekil 8. Polinöropati Tiplerine Göre Genişletilmiş Multipl Skleroz Özürlülük Skalası (EDDS) Puan Dağılımı	67
Şekil 9. Polinöropati Tiplerinin Multipl Skleroz Tanılarına Göre Dağılımı	68

## TABLolar

Tablo 1. Poser Tanı Kriterleri	23
Tablo 2. Revize (2010) Mc Donald Kriterleri	24
Tablo 3. Hastaların EMG Sonuçlarına İlişkin Verilerin Dağılımı	57
Tablo 4. Polinöropati Durumu ve Atak Sayısının Değerlendirilmesi	58
Tablo 5. Kullandığı İlaça Göre Polinöropati Tiplerinin Dağılımı	61
Tablo 6. Polinöropati Durumu ve Yaş Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	62
Tablo 7. Polinöropati Durumu ile Yaş Gruplarının Karşılaştırılması	63
Tablo 8. Polinöropati Durumu İle Cinsiyetin Karşılaştırılması	64
Tablo 9. Polinöropati Durumu ile Radyolojik Tutulumlarının Karşılaştırılması	66
Tablo 10. Polinöropati Durumu ile EDSS Puanının Karşılaştırılması	67
Tablo 11. Polinöropati Durumu ile Multipl Skleroz Tiplerinin Karşılaştırılması	68
Tablo 12. Polinöropati Durumu ve Hastalık Gelişme Süresinin Karşılaştırılması	69
Tablo 13. Çalışmaya Alınan Hastaların EMG Sonuçları	70

## ÖZET

Multipl skleroz enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün bir santral sinir sistemi hastalığıdır. Multipl Skleroz'un farklı kliniklerle seyreden relapsing remitting, sekonder ilerleyici ve primer progresif olmak üzere üç alt tipi vardır. Bu çalışmada multipl skleroz hastalarında periferik sinir tutulumu ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza katılan hastaların 35'i (%70,0) Relapsing Remitting Multipl Skleroz ve 15'i (%30,0) Sekonder Progresif Multipl Skleroz hastasıydı. Hastaların semptomlarının başlangıç yaş ortalaması  $30.44 \pm 1.06$  yıl, Genişletilmiş Multipl Skleroz Özürlülük Skalası (EDDS) puan ortalaması  $2.97 \pm 2.58$  puan ve çalışmaya katılan hastaların 12'sinin (%24,0) polinöropatisi mevcuttu. Kontrol grubunda 3 kişide (%6,0) polinöropati tespit edildi. Çalışmamızda erkek hastalarda periferik sinir tutulumunun kadın hastalara göre daha yüksek olduğu belirlendi. Hastalık gelişme süresi ile Genişletilmiş Multipl Skleroz Özürlülük Skala puanı arasında pozitif yönlü çok güçlü bir korelasyon olduğu tespit edildi.

Çalışmada multipl skleroz hastalarının literatürle uyumlu olarak daha çok kadınlarda görüldüğü, hastalık süresi arttıkça EDDS puanlarında artış olduğu ve erkeklerde polinöropati sıklığının kadınlara göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca çalışmada kontrol grubunda polinöropati sıklığının beklenenin üzerinde olduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler: Multip skleroz, periferik sinirler, polinöropati**

## ABSTRACT

Multiple sclerosis is an autoimmune central nervous system disease characterized by inflammation, demyelination and axon damage. There are three subtypes of multiple sclerosis with different clinics.: relapsing remitting, secondary progressive and primary progressive. The aim of this study was to determine peripheral nerve involvement and related factors in patients with multiple sclerosis.

In our study, 35 (70.0%) of the patients were Relapsing Remitting Multiple Sclerosis and 15 (30.0%) with Secondary Progressive Multiple Sclerosis. The mean age of the symptom onset of the patients was  $30.44 \pm 1.06$  years, the mean score of the Multiple Sclerosis Disability Scale (EDDS) was  $2.97 \pm 2.58$  points and polyneuropatia was detected in 12 (24.0%) patients. Polyneuropathy was detected in 3 patients (6.0%) in the control group. In our study, peripheral nerve involvement was higher in male patients than female patients. There was a very strong positive correlation between the duration of disease development and the Extended Multiple Sclerosis Disability Scale scores.

In the study, it was determined that patients with multiple sclerosis were more seen in women in accordance with the literature, EDDS scores increased as the disease duration increased, and the frequency of polyneuropathy in men was higher than in women. In addition, the frequency of polyneuropathy in the control group was higher than expected.

**Keywords: Multiple sclerosis, peripheral nerves, polyneuropathies**

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin (MSS), demiyelinizan, inflamatuvar, astrogliazis ve aksonal dejenerasyonu ile karakterize, öncelikle beyaz maddenin tutulduğu, derin gri maddeyi ve korteksi de etkileyebilen kronik nörodejeneratif bir hastalıktır[1]. Etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte, etyopatogenezinde bir çok otoimmün mekanizmaların olduğu ve bunların aksonal hasar ve demiyelinizasyona neden olduğu son zamanlarda yapılan araştırmalarla kanıtlanmıştır[2]. Multipl Skleroz(MS) görülme yaşı genellikle 15-50 yaş aralığıdır. Erkek cinsiyete göre kadın cinsiyette iki kat daha fazla görülmektedir[3]. Fakat ileri yaşlarda bu oranın birbirine yakın olduğu görülmektedir.

19. yüzyılda tanımlanan MS'in etiyolojisi hala net olarak aydınlatılamamıştır. MS'in gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. MS hastalığının beyazlarda, siyah ve sarı ırka oranla daha sık görüldüğü tespit edilmiştir[4]. Türkiye, MS'in sık görülen Kuzey Avrupa ile seyrek görülen Asya arasında geçiş bölgesinde bulunmaktadır. Ülkemizde sıklığının 1/2000-2500 oranında olduğu tahmin edilmektedir[5].

MS'in radyolojik görüntülerinin histopatolojik incelemelerinde demiyelinizasyon, fokal inflamasyon, oligodendrosit kaybı, reaktif astrogliazis ve demiyelinizasyon bulgularının olduğu görülmektedir. İlk çalışmalarda sürecin inflamasyon ile seyrettiği ortaya konmuştu. Son yıllarda yapılan araştırmalarda hastalığın ilk yıllarında bile aksonal kaybın başladığını gösteren bulgular ortaya konmuştur[6].

MS hastalığının kliniği, MSS'inin tutulum yerine göre farklılık göstermektedir. Kranial sinir tutulumları, kognitif bozukluk, sensoriel bulgular, ekstremitelerde güçsüzlük, görsel bozukluklar, serebellar bulgular, psikiyatrik bulgular, otonom bulgular ve sfinkter bozuklukları gibi birçok farklı klinik bulgu ile karşımıza çıkabilir.

Multipl Skleroz'un 3 farklı tipi tanımlanmıştır.

- 1- Relapsing remitting MS(RRMS)
- 2- Hastalık süresince atak olup olmamasına bakılmaksızın sekonder ilerleyici MS (SPMS)
- 3- Başlangıçtan itibaren ilerleyici bir seyri olan primer progresif MS (PPMS)[7].

Oldukça kompleks immunopatogenezi olan ve hala net olarak aydınlatılamayan Multipl Skleroz hastalığı her ne kadar öncelikle Merkezi Sinir Sistemi'nin beyaz cevheri başta olmak üzere gri cevheri ve korteksi tutsa da periferik sinirlerin tutulumuna uyan fizik muayene bulguları da görülebilmektedir. Duyu kaybı, DTR kaybı ve kas atrofileri gibi periferik sinir sistemi tutulumunu düşündüren olgular bazı araştırmalarda rapor edilmiştir[8-9].

Biz bu çalışmamızı kliniğimiz tarafından takip edilen 35 Relapsing Remitting Multiple Skleroz ve 15 Sekonder Progresif Multiple Skleroz hastasında periferik sinir tutulumuna ait herhangi bir klinik yakınması olmayan, muhtemel periferik sinir etkilenimini tetkik etmek ve periferik sinirlerde hasarı olan hastalarımızı yaş, cinsiyet, hastalık süresi, atak sıklığı, radyolojik tutulum bölgesi, kullandığı ilaçlar ve Expanded Disability Status Scala(EDSS, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği)'ne göre sınıflandırarak ve bu bulguları kliniğimize başvuran herhangi bir periferik sinir tutulumu bulgusu ve yakınması olmayan 50 gönüllü ile kıyaslayarak analiz etmek, anlamlı derecede bir etkilenme olup olmadığını tespit etmek amacıyla planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MULTİPL SKLEROZ

Multipl skleroz(MS), MSS'inin, inflamatuvar, demiyelinizan, astrogliozis ve aksonal dejenerasyonu ile karakterize, öncelikle beyaz maddenin tutulduğu, derin gri maddeyi ve korteksi de etkileyebilen kronik nörodejeneratif hastalığıdır[1]. Etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte, etyopatogenezinde bir çok otoimmün mekanizmaların olduğu ve bunların aksonal hasar ve demiyelinizasyona neden olduğu son zamanlarda yapılan araştırmalarla kanıtlanmıştır[2]. Multipl Skleroz (MS) görülme yaşı genellikle 15-50 yaş aralığıdır. Erkek cinsiyete göre kadın cinsiyette iki kat daha fazla görülmektedir[3].

Multipl Skleroz hastalığı ile ilgili ilk tanımlamalar 1800'lü yılların sonlarında olmuştur. Daha önce de yineleyici nörolojik hastalıklar ile ilgili bildirimler mevcut olmakla birlikte, 1800'lü yıllarda bu bildirimlerin çoğalması ve detaylandırılması MS hastalığının daha iyi tanımlanmasını sağlamıştır. 1824'de Olivier'in bildirisi yayınlanmış ve bundan kısa süre sonra Carswell, anatomi atlasında bir MS olgusu rapor etmiş ve devamında da Cruveilhier klinik vaka sunumlarıyla MS'in patolojik tanımını yapmıştır. Frerichs, Valentiner, Turck, Rokitansky ve Rindfleisch MS hastalığının tanımlanmasına ciddi katkılar sunan bilim insanları olmuşlardır. 1866'da Vulpian, tanımlanan bu patolojik duruma 'sclérose en plaque' ismini vermiştir. Jean Martin Charcot da, Multipl Skleroz'un farklı ve özgün bir hastalık olduğunu belirtmiş ve hastalığın histopatolojik görünümü üzerine de detaylı çalışmalarda bulunmuştur. Pierre Marie 1884'te Multipl Skleroz'un infeksiyöz nedenlere bağlı olabileceğini belirtmiştir. 1935'te Rivers'in deneysel olarak alerjik ensefalomyeliti tanımlamasıyla demiyelinizan hastalıkların tanımlanması konusunda önemli gelişmeler olmuştur. Bu gelişmeleri, devam eden yıllarda farklı tiplerde demiyelinizan hastalıklar tanımlaması yapılmıştır[10].

MS hastalığının gelişiminde çevresel ve genetik etkenlerin birarada olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. MS'in tanımı dünya üzerinde bölgeler bazında değerlendirildiğinde, düşük, orta ve yüksek riskli coğrafi bölgeler tarif edilmiş ve hastalığın siyah ve sarı ırka oranla beyaz ırkta daha sık görüldüğü tespit

edilmiştir[4]. Türkiye, hastalığın daha yoğun olarak görülen Kuzey Avrupa ile daha nadir görülen Asya arasında geçiş bölgesinde yer almaktadır[5].

MS lezyonlarının histopatolojik değerlendirmesinde demiyelinizasyon, fokal inflamasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon ve reaktif astrogliazis bulguları görülmektedir. Öncelikle sürecin inflamasyonla başladığı yıllardır bilinse de son yıllarda yapılan çalışmalar hastalığın ilk zamanlarında bile aksonal kaybın olduğunu göstermektedir[6]. Yani hastalığın ilk evrelerinde dahi inflamasyonla birlikte aksonal dejenerasyon varlığı gösterilmiştir[11].

MS hastalığının tanısını koyabilmek için demiyelinizan sürecin mekanda ve zamanda yayılımını göstermek gerekmektedir. MS'in tipik özelliği olan demiyelinizan plaklar, MSS'de tuttıkları lokalizasyona göre, farklı nörolojik tablolara neden olmaktadır. Görme problemleri ve somatosensoriel bulgular, lokalizasyon yerine göre değişen ekstremitte güçsüzlükleri, serebellar bulgular, kranial sinir tutulumları, psikiyatrik, kognitif, otonom ve sfinkter bozuklukları ile karşılaşılabılır.

Klinik olarak farklı bulguları olan MS'in son zamanlarda patofizyolojik olarak daha fazla anlaşılması sonucu tek formda bir MS hastalığı mı yoksa bir hastalık grubu mu olduğu daha fazla sorulmaya başlanmıştır[12].

MS'in dört klinik alt tipi tanımlanmıştır ancak 2010 yılında gözden geçirilen tanı kriterlerinde alt tipler üçe düşürülmüştür[13]. 1- Relapsing remitting MS(RRMS) %85, 2-Hastalık süresince atak olup olmamasına bakılmaksızın sekonder ilerleyici MS(SPMS), 3- Başlangıçtan itibaren ilerleyici bir seyri olan primer progresif MS(PPMS)'dir[7].

RRMS'in %75'i doğal seyrine bırakıldığı zaman SPMS'e dönüşmektedir ve bu evrede ataklar görülmekle birlikte, klinikte ataklardan ayrı olarak devam eden bir kötüleşme seyri olabilmektedir. Progresyon gözlenen MS hastalarında EDSS skorunun zaman içerisinde olumsuz yönde seyir gösterdiği görülmektedir. Primer Progresif Multipl Skleroz'da klinik, hastalığın ilk zamanlarından itibaren kötüleşmeye başlar, Sekonder Progresif Multipl Skleroz'da ise RRMS'den farklı olarak yıllar sonra klinik kötüleşme görülür.



### 2.1.1.Epidemiyoloji

MS hastalığı dünya üzerinde yaklaşık olarak 2,3 milyondan fazla insanı etkilemektedir[14]. MS'in ortalama prevalansı 30/100.000 ve insidans 2.5/100.000'dir, fakat bu prevalans ve insidans bölgesel olarak bakıldığında farklılıklar gösterebilir[15]. En sık görülme yaşı 15-50 yaş aralığıdır. Kadınlarda, erkeklere oranla 2 kat daha sık olduğu bilinmektedir. Hastalık 5. Dekattan sonra ve erkek cinsiyette ortaya çıktığında daha kötü prognozlu olma oranı artmaktadır. Multipl Skleroz çevre, immünoloji ve genetik etmenlerin etkileşimi ile oluşan hastalıktır. Genetik etkinliği gösteren birçok çalışma bulunmaktadır[16]. Bölgelere göre farklılık gösteren Multipl Skleroz çevresel nedenleri de düşündürmektedir. Ekvator bölgesinden uzaklaştıkça hastalığın görülme sıklığında artış olmaktadır[17].

Yapılan çalışmalar enfeksiyonlar, toksik maddeler, beslenme farklılıkları ve iklim farklılıklarının hastalığın ortaya çıkmasında ve hastalığın progresyonunda önemli olabileceğini göstermiştir. İnsanlarda ve hayvanlarda birtakım viral enfeksiyonların santral sinir sisteminde demiyelinizasyona neden olduğu bilinmektedir. Enfeksiyonlardan sonra da MS atağı sıklığında artış görülebilmektedir. Fakat enfeksiyonlarda, hastalığın kliniğinin değişken olması ve enfeksiyöz ajanın beyin de net olarak tespit edilememesi Multipl Skleroz ile enfeksiyon arasında ki ilişkinin net olarak değerlendirilememesine sebebiyet vermektedir. İleri dönem progressif MS hastalarında yapılan incelemelerde gözlenen meningeal inflamatuvar infiltratların Epstein Barre Virüsü(EBV) için immün reaktif olduğu ve bu enfeksiyöz ajanın kronikleşme döneminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür[18].

MS üzerinde etkin olabileceği düşünülen diğer faktörler arasında, vitamin D düzeyi, sigara kullanımı, tuz kullanım miktarı, alkol, erken erişkinlik döneminde obezite, ağır metallerle maruziyet yer almaktadır. Multipl Skleroz hastalarında vitamin D seviyeleri, sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında, düşük bulunmuştur[19]. 25 OH vitamin D, güneş ışığıyla deriden sentezlenmektedir. Vitamin D'yi aktif forma

dönüştüren enzim CYP27B1'dir. Ramagopalan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, bu genin varyantlarının Multipl Skleroz'la alakalı olduğu belirtilmiştir[20]. Bu çalışmanın sonuçları, MS insidansının ekvatorдан uzaklaştıkça artması ile paralel bir sonuç ortaya koymuştur. Ayrıca bazı çalışmalarda vitamin D desteğinin hastalığın riskini ve hastalık aktivitesini azalttığı gösterilmiştir[21-22-23]. Gebelikte Multipl Skleroz hastalarının atak sıklığında azalma olmakla birlikte, postpartum döneminde gelişen atakların daha ciddi ve ağır ataklar olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[24].

**Genetik;** Multipl Skleroz etyopatogenezinde çevresel nedenler kadar genetik nedenlerinde rol aldığı düşünülmektedir[25]. MS'de ilk genetik birliktelik human leucocyte antigen (HLA) için 1972'de tespit edilmiştir[26,27]. HLA antijenlerine MS hastalarında sağlıklı insanlara göre daha fazla rastlanmıştır. Multipl Skleroz tanılı hastaların ailelerinde MS görülme sıklığı artmaktadır. Ayrıca MS'lilerin yaklaşık %20'sinin yakınlarında en az bir MS tanılı hasta bulunmaktadır. Dizigot ikizlerde oran %3.3-4.7 iken monozigot ikizlerde oran %20-30 civarında olmaktadır. İkiz çalışmalarında bazı monozigotlarda, herhangi biri MS'li olduğunda, diğerinin klinik olarak herhangi bir bulgusu, atağı olmamasına rağmen radyolojik değerlendirmesinde MS ile uyumlu lezyonların olduğu gösterilmiştir. Hastaların 1. derece yakınlarında %3-5, ikinci derece yakınlarında %1.5-2.5 oranında MS görülmektedir[28].

Şu ana kadar ki MS'in genetik ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda en güçlü ilişki 6. kromozomun DR kısmında tespit edilmiştir[29]. MS'lilerde sağlıklı insanlara göre daha sık görülen birtakım HLA haplotiplerinin (HLA-DR2,DR15, DR3, B7, A3, DQ6, DW2) MS'e yatkınlık geni göstergeleri olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu göstergelerin herhangi birinin bulunması bile hastalığın görülme oranını, 3-5 kat artırmaktadır[29]. Fakat bu çalışmalarda HLA ön plana çıkarılmış olsa da MS ile ilgili net bir genetik bölge tespit edilememiştir.

### 2.1.2. Patofizyoloji

MS'in etyolojisi net olarak aydınlatılamamakla birlikte, birçok çalışmadan ortaya çıkan sonuç immün sistemin patogeneizde çok etkin rol oynadığı yönündedir, ayrıca genetik yatkınlığı olan hastalarda geçirilen enfeksiyonların ve çevresel etkilerin, MS ataklarının tetiklenmesinde etkili olduğu da bilinmektedir[30].

Hastalığı oluşturan lezyonların histopatolojisine bakıldığında fokal inflamasyon, demiyelinizasyon, nörodejenerasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon ve reaktif astrogliazis bulgularının olduğu görülmektedir. MS, ataklar ve progresyon ile giden bir hastalıktır. SSS'de akut olarak ortaya çıkan demiyelinizan hasarın bulgusu atak olarak tanımlanırken, progresyon mevcut hasarın devamlı olduğu, demiyelinizasyona aksonal kaybın ve nörodejenerasyonun da eşlik ettiği kronik bir süreci gösterir.

Yakın zamana kadar MS'nin patolojisinin inflamasyon hakimiyetinde olduğu düşünülse de son yıllarda inflamasyonla eş zamanlı olarak aksonal kaybın da patolojide rol oynadığı gösterilmiştir. Hastalığın erken dönemini temsil eden akut plaklarda, lezyon çevresinde perivenüler ağırlıklı T hücre hakimiyetinde lenfosit, monosit ve makrofajlardan oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu, miyelin kaybı ve parankimal ödemin görüldüğü ve bir miktar aksonal yıkımın olduğu saptanmıştır[14].

Radyolojik görüntülerde MS lezyonlarının en yoğun görüldüğü yerler periventriküler beyaz madde, lateral ventrikül çevresi ve 4. ventrikül tabanı, sonrasında yoğun görülen yerler optik sinirler, deep beyaz madde, beyin sapı, serebellum ve spinal kord bölgeleridir[31]. Hastalık tutulum lokalizasyonları subkortikal, periventriküler, infratentorial, spinal kord ve optik sinirlerdir. Aktif kontrast tutan plaklarda myelin kaybı, inflamasyon, ve ödem bulunmaktadır. Aksonal kayıp ön planda görülmemekle birlikte nadir olgularda ileri derecede gözlenmektedir. İnflamasyonda T hücrelerinin olduğu lenfositler, monosit ve makrofajlar bulunmaktadır. Yıkıma uğrayan miyelin ürünleri makrofajlar tarafından fagositoza uğratılırlar[32]. MS hastalarının kronik dönem histopatolojik incelemelerinde aşırı miyelin kaybı ve gliozisin olduğu görülmektedir[25].

Lucchinetti ve arkadaşları yaptıkları araştırmalar sonucunda patolojik bulguları dört grupta incelemişlerdir. Bu dört paternden en sık görüleni patern II dir. Patern I de ve pattern II de aktif olan demiyelinizan plağın T hücreleri ve makrofajlarla ilişkili olması, plakların sınırlarının net olması ve lokalizasyon olarak periventriküler yerleşimli olmalarıyla birbirlerine benzedikleri görülmektedir. Patern I ve patern II de miyelin harabiyeti sonrasında, remiyelinizasyon görülmektedir. Bu iki patern hastalığın aktif döneminde görülmektedir. Aktif lezyonlarda oligodendrosit kaybı mevcutken, inaktif lezyonlarda oligodendrositler tespit edilmiştir. Patern III de ise inflamasyonda, lenfosit, makrofaj ve mikroglialar tespit edilmiştir, ayrıca kompleman birikimleri görülmemiş ve demiyelinizasyon perivasküler alanda tespit edilmemiştir. Patern III'ün en belirgin özelliklerinden biri miyelin ilişkili glikoprotein(myelin associated glikoprotein-MAG) spesifik olarak yıkımıdır[33,34]. Son olarak Patern IV'te ise T hücrelerinden ve makrofajlardan kaynaklanan inflamatuvar yanıt mevcuttur, fakat immunglobulin ve kompleman birikimi mevcut değildir. Plakta demiyelinizasyon ve oligodendrosit kaybına ait bulgular mevcut olmakla birlikte apoptoz tespit edilmemiştir. Miyelin proteinlerinin tamamının benzer düzeyde kaybı vardır ve Patern IV yalnızca PPMS'de görülür. Aktif olan ve olmayan lezyonların her ikisinde de belirgin düzeyde oligodendrosit kaybı bulunmaktadır[35].

Hastalıkta gözlenen demiyelinizan plaklar fokal olarak görülse de çalışmalarda normal olarak değerlendirilen beyaz maddenin de hem yapısal, hem fonksiyonel olarak etkilendiği görülmüştür[34]. Bu aksonal yıkımın fokal lezyonlardan izole geliştiği düşünölmektedir[36].

### **2.1.3. Patogenez**

MS plaklarının histopatolojik incelemesinde fokal inflamasyon, demiyelinizasyon, remiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı ve reaktif astrogliozis tespit edilmiştir. Önceki çalışmalarda erken evrede inflamasyonun olduğu biliniyordu fakat son yıllarda yapılan araştırmalarda erken evrede dahi aksonal harabiyetin olduğu tespit edilmiştir[6].

İnflamasyon durumunda T hücreleri kan beyin bariyeri yıkımına neden olur ve beyin parankimine aktif lökosit girişini sağlayarak kaskadı başlatırlar.

Lökositlerin santral sinir sistemine bir diğer giriş yolu da ‘koroid pleksustan, beyin-omurilik sıvısı içine geçiş’ şeklinde olmaktadır. Üçüncü giriş yolu da ‘pial yüzde bulunan post-kapiller venüller yoluyla subaraknoid ve Virchow-Robin perivasküler alanlarına geçiş’ biçiminde olmaktadır.

Kan beyin bariyerini geçen lökositlerin transendotelial yönlenimleri, selektinler, onların ligandları, kemokinler, integrinler, endotelial hücre adhezyon molekülleri ve matrix metalloproteazlarla olur[37]. Lökositlerin endotele tutunması ve endotelyal bariyerden sonraki yolu, bazal membranların tekrardan biçimlendirilmesine aracılık yapan proteazların ekspresyonudur. Bu evrede özellikle MMP-9 görev almaktadır[38-39].

Hastalık patogenezinde B hücrelerinin önemi yapılan araştırmalarda vurgulanmıştır. Hastalık ve B hücrelerinin ilişkisi 1950’lerde Kabat’ın hastalarda intratekal immunglobulin sentezini belirtmesi ile ortaya konmuştur[40]. Hastalığa özel olmasa da intratekal immunglobulin, Multipl Skleroz’luların %90’ından fazlasında tespit edilmektedir. Yapılan çalışmalar B hücrelerinin; antijen tutma ve bu antijenin T hücrelerine sunulması, sitokin sentezleme, demiyelinizasyon, doku harabiyeti ve remiyelinizasyon da görevlerinin olduğunu düşündürmektedir[41].

Multipl Skleroz’un yapılan çalışmalarda beyaz madde hastalığı olduğu düşünülüyorken son yıllarda yapılan çalışmalar lezyonların %5 kadarının kortikal olduğunu göstermiştir ve kortikal tutulumun fiziksel fonksiyonların, kognitif fonksiyonların etkileniminin de ve epileptik nöbetlerin ortaya çıkmasında etkin rol oynadığı belirtilmiştir. Yapılan araştırmalar da gri maddenin etkileniminin beyaz maddeden bağımsız olduğu ortaya konmuştur[42]. Klinik izole sendrom olgularında da yapılan çalışmalarda olguların yaklaşık %40’ında gri madde tutulumu tespit edilmiştir[43].

Primer Progresif Multipl Skleroz’da devam eden immun haraplanma, remiyelinizasyon oluşumuna mani olarak özürülüğün artmasına sebep olmaktadır ve bu durumun ana mekanizmasının Anti-GM3 antikor düzeyinin yüksekliğinin neden olduğu düşünülmektedir[44].

Hastalığın patolojisinde erken dönemde demiyelinizasyon olsa da aksonal hasarında erken dönemde ortaya çıktığı görülmüştür[45]. Kronik dönemde ki

plaklarda aksonal kayıp oldukça belirgindir ve bu dönemde normal görünen ak maddede dahi aksonal kaybın olduğu görülmektedir[46].

#### **2.1.4. Tanı Kriterleri**

Hastalığın tanısında fizik muayene ve anamnez çok önemlidir. Fakat ayrıca tanı açısından birtakım laboratuvar ve radyolojik testler önemlidir. MS, MR'da zamanda ve mekanda yayılım ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın tanısında kranyal ve spinal MR değerlendirmelerinin yanında uyarılmış potansiyeller ve BOS tetkiki de önemlidir.

İlk olarak 1956 yılında, MS için shumacher tanı kriterleri yayınlanmış [47] ve bunu sonrasında poser kriterleri takip etmiştir[48].

**Tablo 1:Poser tanı kriterleri(1983);**

**Klinik olarak kesin MS;**

**A1;**iki atak ve iki lezyona ait muayene bulgusu

**A2;**iki atak ve bir lezyona ait muayene bulgusu ile başka bir lezyona ait paraklinik bulgu

**Laboratuvar destekli kesin MS;**

**B1;** iki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ya da paraklinik bulgu ve bir BOS bulgusu

**B2;** bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu ile BOS bulgusu

**B3;** bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu, bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ile BOS bulgusu

**Klinik olarak olası MS;**

**C1;**iki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu

**C2;** bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu

**C3;** bir atak, bir ayrı lezyona ait muayene bulgusu ile başka bir lezyona ait paraklinik bulgu

**Laboratuvar destekli olası MS;**

**D1;**iki atak ve BOS bulgusu

Not: paraklinik bulgu: MR veya nörofizyolojik test. BOS bulgusu: OKB pozitifliği veya Ig (immünglobülin) G indeksi.

Poser kriterleri sonrasında, McDonald kriterleri ilk defa 2001 yılında yayınlanmıştır ve 2005 ve 2010 yıllarında tekrardan revize edilmiştir[49].

Mc Donald kriterleri tanı ve uygulanabilirlik açısından olumlu olmasına rağmen, erken tanı için duyarlılığı artırmak maksadıyla, zamansal ve mekansal dağılımın esnetilmesi açısından birtakım öneriler olmuş ve ayırıcı tanıda spinal lezyonların duyarlılığının artırılabilceği vurgulanmıştır. Bu öneriler doğrultusunda 2005 de McDonald kriterleri revize edilmiştir[50-51-52]. 2010'da erken tanı ve tedavi amacıyla tekrar revize edilen McDonald Kriterleri son olarak 2017'de gözden geçirilmiştir.

Demyelinizan özellikte bir atak geçiren fakat zaman ve mekanda dağılım kriterlerini tam olarak karşılamayan tabloya klinik izole sendrom(KİS) denir. Radyolojik incelemelerde tespit edilen ve klinik karşılığı bulunmayan demiyelinizan lezyonlar ise radyolojik izole sendrom(RİS) ismini alır. Yapılan çalışmalar sonucunda, RİS ve KİS'in takiplerde klasik MS'e dönebileceği bilinmektedir.

**Tablo 2: Revize (2010) Mc Donald kriterleri:**

<b>Mevcut Klinik Bulgu;</b>	<b>Tanı İçin Ek Bilgi</b>
$\geq 2$ atak; $\geq 2$ lezyona ait objektif klinik kanıt	Gerekli değil
$\geq 2$ atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	Alanda yayılım (MR ile) VEYA MR'de $\geq 2$ adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS VEYA Farklı bölgeyi tutan yeni atak beklenmeli <b>Yeni Kriter:</b> Alanda yayılım; 4 alandan ikisinde (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kord) 1 veya daha fazla T2 lezyonun varlığı kanıtlanmalı.
1 atak; $\geq 2$ lezyona ait objektif klinik kanıt	Zamanda yayılım (MR ile) VEYA İkinci klinik atak beklenmeli



**Yeni Kriter:** Zamanda yayılım; Herhangi bir zamanda kontrast tutan veya tutmayan asemptomatik lezyon veya kontrast tutan yeni T2 lezyon veya İkinci bir klinik atak beklenmeli

1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (monosemptomatik başlangıç; KİS)

Alanda yayılım (MR ile)

VEYA

MR'de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS

VE

Zamanda yayılım (MR ile)

VEYA

İkinci klinik atak beklenmeli

**Yeni Kriter:** Zamanda ve alanda yayılım kanıtlanmalı; Alanda yayılım için; 4 alandan ikisinde 1 ya da daha fazla T2 lezyon veya farklı bir alanda ikinci bir klinik atak beklenmeli.

Zamanda yayılım için; herhangi bir zamanda kontrast tutan ya da tutmayan lezyon varlığı veya kontrast tutan yeni T2 lezyon veya

İkinci bir klinik atak beklenmeli

PPMS

**Yeni Kriter:** 1 yıllık hastalık progresyonu ve aşağıdakilerden en az ikisi;

1-Periventriküler, juktakortikal veya infratentorial bölgede 1 ya da daha fazla T2 lezyon

2-Spinal kordda 2 ya da daha fazla T2 lezyon

3-Pozitif BOS bulguları (OKB pozitifliği ve/veya artmış IgG indeksi)

2017 McDonald kriterleri tekrar değerlendirildi ve birtakım revizyonlar yapıldı. Semptomatik/aseptomatik ayırımı olmadan tüm plakların sayısının önemli olduğu vurgulandı. Merkezi sinir sistemindeki dört bölgeden biri olan juktakortikal plaklara kortikal plaklarda ilave edildi. Periventriküler bölgede en az 1 tane olması

gereken plak adeti tekrar üç olarak düzenlendi. Beyin omurilik sıvısında incelenen OKB pozitifliği zamanda yayılım kriterlerine ilave edildi. Tek atak geçiren hastalarda son 2017 McDonald kriterleri ile hastalığın kesin tanısının koyulmasına olanak sağlandı ayrıca hastalığın tanı ve takip sürecinde fenotiplendirilmesinin belirlenmesi gerektiği vurgulandı.

### **2.1.5. Klinik Özellikler**

Multipl Skleroz genel olarak genç erişkin yaşta başlayan, santral sinir sisteminde beyaz maddeyi etkileyen, relapslarla-remisyonlarla süren bir hastalık şeklinde tanımlansa da klinik heterojeniteye sahiptir. Herhangi bir nörolojik bulgu hastalığın ilk semptomu olabilir. Hastaların çoğunda bu klinik günler içinde artış gösterir ve 2 ila 6 hafta içerisinde düzelme görülür. Bu klinik bulguların farklılığı multifokal SSS tutulumu olduğunun kanıtıdır[53].

#### **2.1.5.1. Somatosensoryal Semptomlar**

Hastalığın en sık belirtisi duysal semptomlardır ve dizestezi, allodini veya hipoestezi şeklinde görülür[54]. Duysal semptomlar haftalarca, aylarca devam edebilir. Uyuşma, iğnelenme, yanma olabilir. Boyun fleksiyonda iken omuz bölgesinden sırt kısmına doğru, elektriklenme şeklinde kısa süreli bir his olabilir ve bu muayene bulgusuna Lhermitte bulgusu denir[55].

Bazı hastalarda ağrı olabilir ve bu ağrılar genellikle kronik zeminde gelişmekle birlikte kısa süreli ağrılarda görülebilir[56]. Bu ağrılara örnek olarak trigeminal nevralji verilebilir hatta bilateral trigeminal nevraljiler hastalık için patognomik kabul edilmektedir[57]. Hastalığın ileri ki dönemlerinde spastisiteye bağlı sekonder ağrılar da görülmektedir.

#### **2.1.5.2. Motor Semptomlar**

Kortikobulber ve kortikospinal yolların tutulumu sonucu görülür. Monoparezi, hemiparezi, kuadriparezi veya pleji görülebilir. Hastalar da alt ekstremitelerde ki güç kaybı, üst ekstremitelerde ki güç kaybına göre daha sık görülür[58]. MS'in ilerleyen dönemlerinde spastisiteler görülebilir ve bu spastisite stres atak dönemlerinde artabilir[59].

### **2.1.5.3. Serebellar Semptomlar**

Serebellar sendromlar başlangıç semptomu olarak nadir görülür. Tremor, ataksi, nistagmus, dizartri en sık saptanan serebellar semptomlardır. Yapılan nörolojik muayenede intansiyonel tremor, dizartri, dismetri, disdiyakinezi tespit edilebilir. Erken dönemde görülen serebellar yakınmalar hastalığın kötü prognozlu olabileceğini gösterir[60].

### **2.1.5.4. Beyin sapı semptomları**

Nistagmus sık görülen beyin sapı sendromlarından biridir. En sık görülen nistagmus bakışla uyarılan, horizontal yönde sıçrayıcı nistagmustur.

Medial longitudinal fasikülüs(MLF) etkilenimine bağlı internükleer oftalmopleji(İNO) bulguları görülür. İki taraflı olan internükleer oftalmoplejinin Multipl Skleroz için patognomonik bir bulgu olduğu söylenebilir. Internükleer oftalmoplejiye göre daha az olmakla birlikte 'Fisher'in birbuçuk sendromu'da Multipl Skleroz'lularda görülebilir[61]. MS'in beyin sapı tutulumu sonucu, vertigo, dizartri, santral ve perifeik fasial paralizi, blefarospazm, fasial miyokimi, hıçkırık, psodobulbar paralizi görülebilir.

### **2.1.5.5. Görsel Semptomlar**

Optik nörit, hastalığın en sık görülen ilk bulgularından biridir. Tüm MS olgularının %25'inin başlangıç bulgusudur. Hastalar bulanık görme-ağrılı göz hareketlerinden yakınır ve genelde bu yakınmalar tek taraflı olur. Yapılan ayrıntılı göz dibi incelemeleri genellikle normaldir(Retrobulber Nörit). Optik nörit atakları genelde tam veya tama yakın bir şekilde düzelir[62].

MS'liler, sıcak durumlarında veya egzersiz yaptıkları zamanlarda görme kaybında artış olduğunu belirtirler ve bu olaya 'Uhthoff fenomeni' denir fakat optik sinirin demiyelinizasyonuna özel bir bulgu değildir. Optik sinir tutulumları vizüel uyandırılmış potansiyeller(VEP) de uzama ile tespit edilebilir.

#### **2.1.5.6. Mesane, barsak ve cinsel işlev bozuklukları**

Hastalarda idrarını yapmada zorlanma, sıkışma hali, poliüri ve inkontinans bulguları olabilir. Erkeklerde impotans görülebilir. Hem erkek hem bayanlarda libido kaybı mevcuttur. Kabızlık, sık görülen bulgulardandır[25,63].

#### **2.1.5.7. Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar**

Hastalıkta kognitif bozukluklardan en sık görüleni depresyon ve sonrasında bipolar bozukluktur. Ayrıca öfori, disfori ve emosyonel dalgalanmalarda görülür. Hastalığın ileri dönemlerinde Alzheimer da gelişebilir[64]. Normal popülasyona göre epilepsi görülme sıklığı fazladır.

#### **2.1.5.8. Diğer Belirti ve Bulgular**

Yorgunluk(fatigue), hastalarda en sık görülen semptomlardan biridir. Fatigue, atak dönemlerinde belirgindir ve tek başına bile atak olarak kabul edilebilir. Fatiquenin dinlenmekle azaldığı görülür. Yorgunluk sıcak ve nemli havalarda artış gösterir[65].

Yakın zamandaki çalışmalarda MS hastalarında uyku bozukluklarının da sık görüldüğü dikkati çekmektedir. Hastalarda uyku bozukluğu normal popülasyona oranla 3 kat daha fazla görülmektedir[66]. Hastalarda ani başlangıçlı, kısa süreli ve tekrarlayan nörolojik defisit atakları görülebilir[29].

#### **2.1.6. Seyir ve Prognoz**

Hastalığın prognozu her hasta için farklılık gösterir. Lublin ve Reingold'un 1996 da yaptıkları araştırma sonucunda hastalığın seyri dört grupta ele alınmış ve bunların alt grupları oluşturulmuştur. Hastalığın kliniği, radyolojik tutulum bölgesine göre birçok farklı şekillerde karşımıza çıkabilir.

Hastalığın üç alt tipi vardır. Bunlar RRMS, PPMS ve SPMS'tir.

##### **2.1.6.1. Ataklı-yineleyici MS: (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis, RRMS)**

En sık görülen MS tipidir, %80-90 kadarında görülür. Ataklar, akut-subakut başlangıçlı 24 saatten uzun, günler-haftalar süren ve tam-kısmi iyileşmenin olduğu, tutulum bölgesine göre farklı nörolojik bulgular gösterebilen şekilde olur. Her

ataktan sonra iyileşme göstermeyen sekel bulgular ciddi engelliliğe neden olabilir. RRMS'de 10 yıldan uzun sürede EDSS<3'ün altında olduğu hastalar benign multipl skleroz olarak kabul edilir, bir kısımda sekonder progresif multipl skleroz'a dönüşürler[67].

### **2.1.6.2. Primer progresif MS(PPMS)**

Hastaların %10-15'inde atak görülmeden progressif kötüleşmenin olduğu bir tablodur[68]. Erkek-kadın oranı eşittir. Beyindeki lezyon yükü daha azdır. Piramidal irritasyon semptomları tabloya hakimdir, ayrıca seksüel ve sfinkter disfonksiyon bozuklukları da görülür.

### **2.1.6.3. Sekonder Progresif MS(SPMS)**

SPMS'de, nörodejenerasyon ön planda görülür. RRMS hastaları tedavisiz kalıp doğal seyrine bırakıldığında bunların yaklaşık %75'i sekonder progresif MS'e ilerlerler[69]. Hastalık ataklardan izole bir şekilde devam eden bir kötüleşme sürecindedir ve bu yüzden retrospektif olarak tanısı konulur.

**EDSS:** Hastanın klinik değerlendirmesinde kullanılan skala EDSS(Kurtzke' s Expanded Disability Status Scale)'dir ve sekiz aktif sistemdeki yetersizliği değerlendirir. 0-10 arasında bir puanlama kullanılır '0' olması nörolojik muayenede patoloji bulunmadığını '10' ise hastalığa bağlı ölümün olduğunu belirtir[70,71]. Aktif MS terimi hastalığın klinik veya radyolojik olarak aktif olduğunu, inaktif MS ise hem klinik hem de radyolojik değerlendirmede aktivitenin olmadığını gösterir[70].

MS'lilerde ilk atak tamamen veya tama yakın düzelir, semptomlar saatler günler içerisinde başlar ve haftalar aylar içerisinde düzelir, radyolojik görüntülemeindeki kontrast tutulumu ise 4-6 hafta süresince devam edebilir[70].

RRMS başlangıç yaşı PPMS'e göre daha erkendir. RRMS de kadınlarda görülme oranı daha yüksek iken PPMS de bu oran birbirine yakındır[70].

Motor bulgularla giden ataklar, sıklıkla daha geç yaşta başlayan hastalarda görülür. Optik nörit ve duysal bulgularla giden ataklar ise sıklıkla daha erken yaş başlangıçlı hastalarda görülür. Viral enfeksiyonlar, vücut sıcaklık artışı, stres durumları MS'i kötüleştirir. Gebelik sürecinde MS'in benign seyrettiği, atak

sayısının azaldığı belirtilmekle birlikte gebelik sonrası postpartum dönemde atak sıklığında artış olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir[72].

## **2.1.7. MS Spektrumu**

### **2.1.7.1. Klinik izole sendrom (KİS)**

MSS'nin enflamatuvar-demyelinizan doğada etkileniminin olduğu ilk nörolojik tablo KİS olarak adlandırılmaktadır. İzole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu, daha nadir hemisferik tutulum şeklinde klinik bulgu vererek ortaya çıkar. KİS olgularının Multipl Skleroz'a dönüşme riskini arttıran durumlar:KİS yaşı, OKB pozitifliği ve MR'da T2 lezyon yüküdür[73,74]. İnterferon beta1-A ve 1-B tedavileri Klinik İzole Sendrom hastalarında, MS'e dönüşüm riski yüksek olan hastalarda erken evrede tedavi başlanması gerekliliği tartışılmaktadır[75-77].

### **2.1.7.2. Radyolojik izole sendrom(RİS)**

Herhangi bir nedenle yapılan MR görüntülemesinde MS benzeri görüntüler saptanması ve hastanın MS ait herhangi bir klinik bulgusunun olmaması durumuna denir. Yapılan çalışmalarda RİS'li hastaların 5 yıllık takiplerinde %34-45 oranında MS'e dönüştüğü gösterilmiştir[78-80].

### **2.1.7.3. Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu(NMOSD, Devic Hastalığı)**

Nöromiyelitis Optika(NMO), nadir görülen, sıklıkla optik sinirler ve/veya spinal kordun akut ya da tekrarlayan demiyelinizasyonu ve aksonal hasarı ile karakterize olmuş, enflamatuvar hastalığıdır. Aquaporin-4(AQP4) kanallarına bağlanan NMO-IgG antikorunun saptanması NMO'nun patofizyolojisi ve klinik seyrinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. NMO, çalışmalardan ortaya çıkan sonuçlarla birlikte MS spektrumundan ayrılmıştır. Erkeklerle göre kadınlarda 9 kat daha fazla görülür. Ortalama başlangıç yaşı 40'dır. Optik tutulum iki taraflı olabilir ve prognozu MS'in optik nöropati tutulumuna kıyasla daha ağır seyirli olur. Üç veya daha fazla vertebra segmenti tutulumu olan, omuriliğin tüm transvers hattını veya santral gri cevherini tutan spinal kord tutulumu NMO için tipiktir. BOS'da OKB pozitifliği %15-30 civarındadır. Optik sinirler ve spinal kordun dışında,

merkezi sinir sistemi tutulumu da gözlenebilir. Dirençli hıçkırık, bulantı, kusma, gündüz aşırı uykululuk hali, narkolepsi, nöroendokrin bozukluklar ve nöbetler(özellikle çocuklarda) gözlenebilir. Klinik değerlendirme, MR görüntüleme ve antikor varlığına göre NMO spektrum hastalıklarından söz edilebilmektedir. 2015 yılında yeni sınıflama yayınlanmış ve kriterlerde “NMO” terimi kaldırılmış sadece “NMO-Spektrum bozuklukları” terimi kullanılması uygun bulunmuştur. Yeni kriterlere göre NMOSD, AQP4 antikorlarının saptanmış olması veya olmamasına göre iki gruba ayrılmıştır.

Yeni sınıflamada NMOSD için 6 ana klinik bulgu tanımlanmıştır:

1. Optik nörit,
2. Akut miyelit,
3. Başka şekilde açıklanamayan hıçkırık veya bulantı-kusmanın olduğu area postrema sendromu,
4. Akut beyin sapı sendromu,
5. Semptomatik narkolepsi veya NMOSD için tipik diensefalik MR lezyonları olan akut diensefalik sendrom,
6. NMOSD için tipik beyin lezyonları olan semptomatik serebral sendrom[81-84].

Atak tedavisinde 7-10 gün intravenöz metilprednizolon verilir. Tedavi yanıtı olmayan hastalarda plazma değişimi, IVIG(intravenöz immünglobülin) ve sitostatik ilaçlar verilebilir[85]. Uzun dönem tedavide B lenfositlere karşı monoklonal antikor olan rituksimab, azathioprin, mikofenalat mofetil, siklofosamid, tocilizumab ve eculizumab gibi ajanlar verilebilir[86].

#### **2.1.7.4. Akut Disemine Ensefalomyelit(ADEM)**

Akut enflamatuvar, monofazik, demiyelinizan bir tablodur. Genellikle çocuklarda ve gençlerde izlenir. Spontan gelişebildiği gibi hastalık öncesinde aşılama veya enfeksiyon öyküsü de olabilir. Multipl Skleroz’a benzeyen bulgularla birlikte sefalji, bulantı-kusma, bilinç bozuklukları, miy, ensefalit bulgularıda görülebilir. MR görüntülemelerinde beyin ve omurilikte multipl, diffüz-büyük, tamamına yakını kontrast tutan(aynı yaşta) lezyonlar bulunur ve klinik düzelme ile eş zamanlı bir

şekilde lezyonlarda da belirgin boyutta düzelme görülür. Klinik hızlı progres gösterir fakat mortalite %20 civarındadır. Tedavi de kortikosteroidler kullanılmakla birlikte farklı tedavi yöntemleride bildirilmiştir[87].

#### **2.1.7.5. Balo'nun Konsantrik Sklerozu**

Çocuk ve genç yaş grubunu daha sık etkileyen nadir görülen bir hastalıktır ve fulminan seyirlidir. Genelde sefalji, kognisyon bozuklukları, davranışsal patolojiler, afazi, epileptik nöbetler ile karşımıza çıkar[88]. Histopatolojik inceleme ile tanı konur ve bu incelemede konsantrik, lamelli tarzda demiyelinizan alanlar ve bunun yanında remiyelinizan alanlar görülür[89]. Fakat son zamanlarda MR görüntüleri ile de tanı koyulan olgular mevcuttur[90-92]. MR görüntülemesinde konsantrik halkalar veya T2 ağırlıklı incelemede helezon şekilli lezyonlar görülür. Genelde hemisferik ve kitle etkisi olan tek lezyon görülmesine karşın serebellum, beyin sapı, spinal kord ve optik kiazma tutulumu olan vakalarda mevcuttur. Tedavi olarak ilk tercih IVMP, bu tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda plazmaferez denenmektedir[93].

#### **2.1.7.6. Marburg Hastalığı**

1906 da Otto Marburg tarafından tanımlanmış hızlı progresyon ve ağır seyirli hastalıktır. Serebral, serebellar ve spinal kord bulguları birlikte bulunur. Hastalar bir iki yıl içersinde kaybedilir. Otopside aynı yaşta, oldukça büyük MS plakları gözlenir. BOS incelemesinde hücre görülür fakat OKB +'liği saptanmaz[94].

#### **2.1.7.7. Schilder Hastalığı**

1912'de Schilder tarafından tanımlanmıştır, MS varyantıdır, korpus kallosumun etrafında geniş, asimetric myelin yıkımı şeklinde görünüm mevcuttur. Her iki hemisferin simetric şekilde tutulumu da olabilir[95]. En sık çocukluk çağında görülür[96]. Afazi, bilinç bozukluğu, irritabilite, konfüzyon, davranış bozukluğu, psikoz, vertigo, nistagmus, fasyal güçsüzlük, dizartri, disfaji ve bakış paralizileri gibi bulgular görülebilir. Sağırılık, kortikal körlük, optik sinir tutulumu görülebilir[97]. MR görüntülemesinde geniş, bilateral, sentrum semiovaleye kadar uzanan ak madde lezyonları mevcuttur, kontrast tutar, kitle etkisi gösterir[95]. Yapılan BOS incelemesinde hafif protein artışı görülebilir, az sayıda hücre olabilir veya normal de



bulunabilir. BOS' da IgG (immünglobülin G) düzeyinin yüksekliği görülebilir[96]. MS ile benzer tedavi uygulanır[96]. Steroidlere tedavi yanıtı iyidir. Prognoz değişkendir ve remisyon sık görülür, fatal seyirli de olabilir[95].

### **2.1.8. MS Ayırıcı Tanısına Giren Hastalıklardan Bazıları[98]**

- Sistemik lupus eritematozis
- Antifosfolipid antikor sendromu
- Primer Sjögren sendromu
- Behçet hastalığı
- Vitamin B12 eksikliği
- SSS vaskülitleri
  - Sistemik vaskülitte sekonder
  - İzole SSS vaskülit
  - Sistemik skleroz
  - Susac sendromu
- Non-enflamatuvar vasküler hastalıklar
  - CADASIL (serebral otozomal dominant subkortikal iskemik lezyonlar)
- Sarkoidoz
- Primer SSS lenfoması
- Mitokondrial hastalıklar
- Hereditör ataksiler ve parapareziler
- Lökodistrofiler
  - Adrenolökodistrofi
  - Metakromatik lökodistrofi
  - Globoid(Krabbe) lökodistrofi
  - Adult başlangıçlı dominant lökodistrofi
  - Hereditör adult başlangıçlı Alexander hastalığı
- Kronik enfeksiyonlar
  - Lyme hastalığı
  - Meningovasküler sifiliz
  - HIV ensefaliti
  - Progresif multifokal lökoensefalopati(PML)

Subakut sklerozan panensefalit

Whipple hastalığı

- Paraneoplastik sendromlar
- Çölyak hastalığı

MS hastalığının ayırıcı tanısında bu hastalıklar gözden geçirilmelidir. MS'e benzeyen bu hastalıkların birçoğu öykü, muayene, görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri ile dışlanabilir[98].

### **2.1.9. MS'in Tanısında ve Ayırıcı Tanısında Kullanılan Tetkikler**

#### **Primer testler;**

Kan tetkikleri

MRG

BOS analizleri

#### **Sekonder Testler;**

Uyandırılmış Potansiyeller (Görsel, somatosensoryal)

Optik Koherens Tomografi

Ürodinami

Nörokognitif testler

#### **Diğer testler;**

Biopsi (Deri, Lenf nodülü, beyin-leptomeningeal, diğerleri)

Angiografi (serebral, fluorescein, MR)

Elektrofizyoloji (Sinir iletimleri, EMG)

Akciğer grafisi (hiler adenopati)

Diğerleri (Schirmer testi, tükürük bezi sintigrafisi, SPECT, Kveim testi, Gallium scan gibi)

#### **2.1.9.1.Kan Tetkikleri**

MS'in ayırıcı tanısında ekartasyon için kullanılır. Kan tetkiklerinden bazıları; Vaskülit ve enfeksiyon markırları, hormonlar, vitamin değerleri ve birtakım spesifik antikordardır[99].

### 2.1.9.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MS tanısı için klinikten sonra MR görüntüleme çok önemlidir. MS hastalarının %95'inde merkezi sinir sisteminde MR anormalliği tespit edilir. Bu lezyonlar MS'e için spesifik olmasa da MS de görülen özellikler ve lokasyonlar taşır. McDonald kriterlerinde yer alan tipik yerleşim alanları periventriküler, juxtakortikal, infratentoryal ve spinal kord bölümleridir. Bu lezyonlar genelde oval veya mum alevi şeklinde, ventriküle dik yerleşim gösterir. Korpus kallosum bu bölgeler içerisinde bulunursa da MS'de sıklıkla tutulur. Lezyonlar, asimetrik yerleşimli, ventriküle dik yerleşir. Spinal kordda spesifik olmayan lezyon belirleme olasılığı düşüktür. Çekimler hem kontrastlı hem kontrastsız olarak yapılmalıdır. T2 ağırlıklı görüntülerde lezyonlar hiperintens, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens görülür, T1 de ki bu hipointens lezyonlar kara delik(black hole) olarak adlandırılır ve demiyelinizasyonun yanında, aksonal hasarında olduğunu gösterir. Kötü prognoz bulgusudur[100].

MR görüntülemelerinde tespit edilen lezyon yükü klinik özürülülüğün önemli bir göstergesidir. Atrofi, özürülülüğün en iyi tespit edilmiş MR değerlendirmelerinden biridir. Optik sinirler, hastalığa ait lezyonların görüldüğü bölgelerden biridir[101].

### 2.1.9.3.Beyin Omurilik Sıvısı İncelemeleri

MS'li hastaların BOS'u berrak renkli, normal basınçlı ve glukoz değeri de normal sınırlarda bulunur. Hücre sıklıkla görülmez. Görülen nadir vakalarda da 10-20 lenfosit/cm<sup>3</sup> görülür. Özellikle >50 lenfosit/cm<sup>3</sup> gözleendiği durumlarda MS tanısı tekrardan değerlendirilmeli, ayırıcı tanılar tekrardan gözden geçirilmelidir. BOS protein seviyesi 2/3 hastada normal sınırlarda, 1/3 olguda da ılımlı derecede yüksek seyredir. BOS proteininin 100 mg/dl üstünde olduğu durumlarda da hastalık tekrar gözden geçirilmelidir.

MS'liler de intratekal immunoglobulin G (IgG) sentezi olur ve bu sentezin laboratuvar bulgusu olarak OKB varlığı ve immunoglobulin G indeksi yüksek oranda tespit edilir. Hastaların %95'inden fazlasında OKB pozitif saptanır fakat hastalığın erken döneminde OKB negatif saptanabilir, bu nedenle

ileriki dönemlerde yeniden BOS da OKB varlığı değerlendirilebilir.

IgG indeksi, BOS ve serum IgG oranının, BOS ve serumdaki albümin oranına bölünmesi ile saptanır. İndeks 0,66 ve fazlası ise artmış kabul edilir. Multipl skleroz hastalarında artmış IgG indeksi görülmektedir[102].

#### **OKB beş paternde değerlendirilir:**

**Patern 1:** Serum ve BOS örneklerinde bant bulunmaz

**Patern 2:** BOS'ta izole bantlar vardır, serumda bant bulunmaz(MS'de sık )

**Patern 3:** BOS'ta izole bantlar yanı sıra, BOS ve serumda eş bantlar bulunur

**Patern 4:** BOS'ta ve serumda aynı bantlar bulunur

**Patern 5:** BOS ve serumda monoklonal bantlar bulunur[103].

#### **2.1.9.4.Uyarılmış Potansiyeller**

Uyarılmış potansiyeller afferent ve efferent santral sinir sistemi yollarının fonksiyonlarını incelemek ve değerlendirmek için kullanılır[104]. Afferent-Eferent yollarda tutulumun tespit edilmesinde kayda değer bilgiler verir.

Uyarılmış potansiyeller dört şekilde uygulanıp değerlendirilebilir;

1-Görsel uyarılmış potansiyeller(VEP: Visually evoked potentials)

2-Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller(BAEP:Brain stem auditory evoked potentials)

3-Somatosensoriyal uyarılmış potansiyeller(SEP:Somatosensory evoked potentials).

4-Motor Uyandırılmış Potansiyel(MEP:Motor Evoked Potentials)[105-108].

#### **2.1.9.5.Nörokognitif Değerlendirme**

MS'de psikiyatrik bozukluklar sık görülür ve bunların başında depresyon vardır[109]. Depresyonun görülme oranı %22-54 arasındadır[110]. Kognitif fonksiyon bozukluğu görülme oranı %40-65 oranındadır[111].

### **2.1.10. Multipl Skleroz Tedavisi**

Hastalığın akut dönemde atak tedavisi, atak sıklığını ve özürülülüğü engellemek için koruyucu tedavi olmak üzere iki şekilde yapılır.

#### **2.1.10.1. MS Atak Tedavisi**

Hastalıkta yeni klinik semptomların görüldüğü veya mevcut semptomların arttığı, 24 saatten uzun süren, herhangi bir enfeksiyon, ateşin tespit edilmediği durumlar atak olarak kabul edilir. Bazı ataklara tedavi verilmeyebilir. Fonksiyonel kayıplara neden olan, günlük yaşamı etkileyecek boyutta olan ataklar tedavi edilmelidir.

Atak tedavisi olarak metil prednizolon(MP) kullanılır. MP hidrokortizonun sentetik halidir, oral biyoyararlanımı yüksektir ve kan-beyin bariyerini geçerek etkinlik gösterir. İntravenöz(İV) kullanım, merkezi sinir sisteminde hızlı bir şekilde yüksek miktarlara ulaşırken, oral kullanımında ilk geçiş etkisi dolayısıyla emilimde azalma gözlenebilir[112]. Atak tedavisi olarak 1000 mg/gün İVMP, 3-10 günlük değişen sürelerde uygulanır. Bu İVMP tedavisi sonrası bazı klinikler belirli bir dönem oral steroid tedavisi de vermektedirler.

Ayrıca İVMP dan farklı olarak yüksek dozlarda (500-1000 mg) oral prednizolon veya sentetik ACTH da kullanılabilir[113]. Kortikosteroidlere yanıtız ağır vakalarda, nöromiyelitis optika/nöromyelitis optika spektrum hastalıkları (NMO/NMOSD)'nda plazmaferez tedavisi yapılmaktadır. İVIG tedavisi için ise yeterli kanıt bulunmamaktadır[114].

#### **2.1.10.2. MS Koruyucu Tedavileri**

MS'lilerde atağı engellemek ve/veya hastanın atak geçirdikten sonra özürülülüğünü sınırlamak amacı ile koruyucu tedavi verilmektedir. KİS tanılı hastalarda kesin MS'e dönüşü engellemek için koruyucu tedaviler bazı ülkelerde uygulanmakla birlikte, ülkemizde KİS'li hastalarda böyle bir koruyucu tedavi uygulanmamaktadır. RİS'li hasta grubunda da koruyucu tedavi hala tartışmalı olup bu hastalara şu an ki mevcut durumda tedavi verilmemektedir.

MS ilaçlarından birinci basamak tedavide kullanılanlar:İnterferon

beta1b, interferon beta1a, glatiramer asetat, teriflunamid, dimetil fumarat. İkinci basamak tedavisinde kullanılanlar:Natalizumab ve fingolimod. Üçüncü basamak tedavide kullanılanlar:Mitoksantron ve siklofosfamid gibi kemoterapi ajanlarıdır.

#### **2.1.10.2.1.Birinci Basamak Tedaviler(İmmün Modölatör Tedaviler, İMT)**

**İnterferon beta'lar (IFN-β):** RRMS'de koruyucu tedavi olarak kullanılmaktadırlar. Etkileri hem görülen atakların sıklık-şiddetini, hem de radyolojik olarak lezyon gelişimini önlemeye yöneliktir. Yapılan çalışmalarda IFN-β'ların atakları üçte bir, radyolojik aktiviteyi ise %70-90 civarında azalttığı tespit edilmiştir[115].

**Glatiramer Asetat(GA):**Glatiramer asetat, polipeptid yapısında L-glutamik asit, L-alanin, L-tirozin, L-lizinin sentetik bileşiminden oluşur. Antijen sunumunun inhibisyonu, antijene spesifik T süpresör hücre indüksiyonu ve CD4-T'lerin, Th1'den Th2'ye dönüşmesini aktive eder. Hem immünmodulätör hem de nöroprotektif etkinliği ile atakların sayısında-şiddetinde, radyolojik olarak yeni oluşacak plakların engellenmesinde etkindir[116-118].

**Teriflunomid:**Pirimidinin de novo sentezinde görevli olan dihidro-orotat dehidrogenaz adlı enzimini inhibe ederek etkinlik gösterir. Lenfositler pirimidine ihtiyaç duyarlar. Teriflunamid, bu mekanizma ile pirimidin oluşumunu engeller ve T-B lenfositlerini engellemiş olur[119]. Teriflunomidin ciddi olabilecek yan etkileri KCFT yüksekliği, nötropeni, trigeminal nevralji ve rabdomiyolizdir. Sık görülen ve ciddi olmayan yan etkileri arasında alopesi, bulantı, diare, ekstremitte ağrıları, nötropeni görülmektedir[120].

**Dimetil fumarat:**Hücre içinde antioksidatif etkinliği vardır. İn vivo araştırmalarda faktör 2'nin proinflamatuvar uyarılarını baskıladığı gösterilmiştir. Nrf2 hücre çekirdeğine etki ederek transkripsyon mekanizması ile sitoprotektif ve detoksifikasyon mekanizmasında rol oynarlar. Bu etkinliklerinin yanında kan beyin bariyeri üzerinde etkinlik göstererek, proinflamatuvar sitokin seviyesini azaltıp, antiinflamatuvar sitokin seviyesini artırır, nöroprotektif etkileri de mevcuttur. Oral olarak uygulanır[121-122]. Sık görülen yan etkileri arasında gastrointestinal sistem yakınmaları, baş ağrısı, ciltte kızarıklıklar, lenfopeni görülür.

Multipl Skleroz, tamamen iyilik halinin olmadığı bir hastalıktır, bu nedenle immün modulator tedaviye yanıt alınan hastalarda tedavi, uzun dönem devam ettirilmelidir. İmmunmodulator tedavinin klinik cevabı devam ederse ve ciddi anlamda yan etki görülmediği durumlarda tedaviye devam edilmelidir.

#### 2.1.10.2.2. İkinci basamak tedaviler

**Natalizumab:** Monoklonal antikor olan natalizumab, santral sinir sisteminde bulunan inflamasyon alanlarına lökosit migrasyonunu önler[123]. Aktif relapsing remitting multip skleroz hastalarında kullanılır. Yapılan çalışmalarda yıllık relapsı %68 oranında engellediği, yapılan üç aylık takiplerde ise özürüllüğü %42 miktarında azalttığı, ikinci yılda kontrast tutan lezyon sayısını ise %92 miktarında azalttığı, iki yıllık sürede yeni gelişen veya genişleyen T2'de ki lezyon miktarını %83 oranında azalttığı gösterilmiştir[124]. Uzun dönem kullanıldığında, immün süpresif hastalarda, JC virüs +'liği olanlarda PML gelişme riskinde artış görülür[125].

**Fingolimod:** Sfingozin-1-fosfat(S1P) reseptörlerinden 1-3-4-5'e yüksek afinite ile bağlanır. Fingolimod etkinliğini, lenfositler üzerinde bulunan S1P1 reseptörleri üstünden gösterir. Fingolimod S1P reseptörlerinin internalizasyonu, reseptörü irreversibl olarak kaldırır ve işlevsel olarak antagonizma yapar. S1P1 antagonisti olarak reseptörün parçalanımını uyarır ve lenfositlerin, lenf düğümleri ve dalakta kalmasına neden olarak lenfopeniye neden olur ve SSS'ne geçen T lenfosit miktarını azaltır. Oral yolla alınır. İlaç başlanmadan önce VZV IgG, bradikardi açısından EKG ve maküler ödem açısından göz muayenesi yapılmalıdır. VZV IgG '-liği olan hastalar aşılmalıdır. Hasta ilk dozunu hastanede almalı ve 6 saat bradikardi açısından takip edilmelidir. Fingolimodun olası yan etkileri bradikardi, KCFT yüksekliği, maküler ödem, lenfosit düşüklüğü, enfeksiyonlara yatkınlık, kardiyak yan etkiler, sefalji, öksürük ve PML'dir[126-129].

### 2.1.10.2.3. Üçüncü basamak tedaviler

**Mitoksantron:**Önceki yıllarda immünmodülatuvar ilaçlara yanıtız, hızlı progres gösteren hastalarda önerilmekte iken, son yıllarda ki çalışmalarda lösemi ve kardiyak yan etkiler nedeniyle ve daha etkin, güvenilir ilaçların çıkmasıyla tercih edilmemeye başlanmıştır[130].

**Metotreksat :** Dihidrofolat redüktaz inhibitörü, pürin ve timidilat biyosentezini inhibe eder. Nükleik asit sentezinin inhibisyonunu sağlayarak, T süpressör hücrelerinin fonksiyonunu arttırır ayrıca sitotoksik T hücrelerine etkisi ile IFN ve HLA-2 DR ekspresyonunu azaltmada etkindir. EDSS'ye ve atak sayısına etkisi minimaldir. Etkinliği tartışmalı olmakla birlikte, metotreksatın progresif multipl sklerozlularda süreci etkileme olasılığı vardır. Oral yolla verilir. Sık görülen yan etkileri ÜSYE, üriner sistem yan etkileri, bulantı, sefalji, kas ağrılarıdır. Nadir görülen yan etkileri arasında hepatik-pulmoner fibrozis, kemik iliği süpresyonu bulunur[131-132].

**Siklofosfamid:** DNA da mitoz ve hücre replikasyonunu engelleyerek etki eden, hücrenel ve humoral immün sistemi etkileyen immün süpresif bir ajandır. Tedavi yanıtı olmayan ve hızlı progresyon gösteren multipl sklerozlu hastalarda ve ayrıca RRMS'den SPMS'e geçişin erken döneminde tercih edilebilir. Fakat PPMS ve SPMS geç döneminde yeri yoktur. Siklofosfamid kullanımına bağlı görülen yan etkiler arasında bulantı, kusma, mens düzensizlikleri, alopesi, infertilite ve doz ilişkili hemorajik sistit, yaygın ekstremitte ağrıları ve bunların yanında nadir görülen malignite riskinde artış, lösemi, vasküler KC hastalıkları, kardiyopulmoner toksisite de görülür[133,134].

**Alemtuzumab:** Hem T hem B lenfositlerde bulunan CD52 proteinini hedef alan humanize monoklonal antikordur. T ve B lenfositler kompleman bağımlı, antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksisite ve apopitoz yoluyla yok edilirler, uygulama sonrasında lenfositler en düşük düzeylerine bir ay sonra gelirler, eski düzeylerine ulaşmaları B lenfositler için 3-8 ay T lenfositler için 1 yıldır. Avrupa da ki uygulama, aktif olduğu klinik ve radyolojik olarak gösterilen relapsing remittin multipl sklerozlularda, Amerika da ise iki veya fazlası modifiye edici ajan kullanan ancak tedavi yanıtı olmayan hastalarda tercih edilmektedir. Tedavi bir yıl ara ile iki kür



olarak uygulanır. Alemtuzumab kullanımına bağlı yan etkiler arasında, enfeksiyonlara yatkınlık, otoimmün hastalık görülme sıklığında artış, infüzyon sonrası alerjik reaksiyonlar bulunmaktadır[135-136].

**Ritüksimab:** B hücreleri üzerindeki CD20 molekülüne karşı etkinlik gösteren monoklonal antikordur ve bu etkinliğini kan da ve BOS da göstererek B hücre miktarını selektif olarak azaltır. Bunun yanında Th17 yanıtını inhibe eder ve bu yolla enflamasyonu da baskılar. Yapılan faz 2 çalışmasında; RRMS'lilerde, ritüksimab uygulaması ile gadolinyum tutan lezyon miktarında ve klinik relaps görülme miktarında yapılan kısa süreli izlemlerde azalma olduğu tespit edilmiştir. PPMS'liler de yapılan başka bir faz 3 çalışmada ki bu çalışma sadece genç yaş hasta grubunda yapılmıştır; radyolojik olarak aktif hasta gurubunda progresyonu önlemede etkinliği bildirilmiştir. Ritüksimab kullanımına bağlı yan etkiler arasında infüzyona bağlı gelişen reaksiyonlar, sinüzit, enfeksiyonlar, nazofarenjit bulunmaktadır. Multipl Skleroz hastalığına bağlı ritüksimab kullanan vakalarda PML vakası bildirilmemiştir[137,138].

**Ocrelizumab:** B hücreleri üzerindeki CD20 molekülüne karşı etkinlik gösteren monoklonal antikordur. Ritüksimaba göre daha az infüzyona bağlı reaksiyon görülür. Dolaşımında ki B hücrelerini apopitoza uğratarak azaltır. 2011 de yapılan faz 2 çalışmasında 2 hafta aralıklarla uygulanan iv ocrelizumabın plaseboyla karşılaştırıldığında yıllık atak oranını %80 civarında azalttığı görülmüştür. Bir diğer faz 3 çalışmada relapsing remitting multipl sklerozda atak sıklığında ve radyolojik aktivitede azalma olduğu görülmüştür. Primer Progresif Multipl Sklerozda etkinliği kanıtlanmış ilk ilaç okrelizumabdır. Okrelizumaba bağlı görülen yan etkiler arasında infüzyona bağlı reaksiyonlar, enfeksiyonlar bulunmaktadır. Şimdiye kadar bildirilmiş PML vakası bulunmamaktadır[139-141].

## 2.2.NÖROPATİLER

**Periferik sinir sistemi(PSS):** Kranial, spinal ve periferik sinirler ile otonomik sinir sisteminin periferik komponentlerini içerir. Anatomik olarak değerlendirildiğinde, birçok sinir lifinden oluştuğu görülmektedir. Her bir lif aksonlardan oluşmuştur ve aksonların yapısında; aksoplazma, endoplazmik

rerikulum, golgi organı, mitokondri ve nörofilamentlerden oluşan kompleks bir yapı bulunur. Periferik sinirlerde miyelin kılıfı, schwann hücre sitoplazmasından yapılar ve aksonları çepeçevre sarar. Miyelin kılıfı aralıklıdır, miyelin kılıfı olmayan aralıklara ranvier boğumu adı verilmiştir. Miyelinli liflerde depolarizasyon-repolarizasyon sırasında ki elektriki impulslar, ranvier boğumlarında boğumdan boğuma atlayarak devam eder ve buna saltatory ileti denir. Miyelinli sinirlerde ki ileti hızı, miyelinsiz sinirlere göre daha hızlıdır[142-143].

**Polinöropati tanımı:** Periferik sinirlerin benzer-aynı sebeplerden ve fizyopatolojik süreçlerle ilintili olarak birlikte ve yaygın şekilde hasarlanmasıyla meydana gelen klinik durumdur. Öncelikle hücre gövdesi etkileniyorsa nöronopati, öncelikle akson hasarı varsa aksonopati ve öncelikle sinir liflerindeki miyelin kılıf hasarı varsa miyelinopatiden bahsedilir.

Polinöropatilerde tanı, hastada polinöropati varlığının tespit edilmesi ve sonrasında etyolojiye yönelik taramanın yapılması ile olur. Burada ki asıl amaç tedavisi mümkün olan polinöropatilerin tespitidir ve bu amaçla hastada polinöropatiyi tespit ettikten sonra klinik ve laboratuvar yöntemlerini kullanarak etyolojiyi tespit etmek gerekir. Sık olarak görülen tanı grupları; herediter, inflamatuvar demiyelinizan ve diğer hastalıklara bağlı polinöropatilerdir(dişabet ve diğer metabolik hastalıklar, nutrisyonel yetersizlik, toksinler ve kanser).

## **2.2.1.Periferik Sinirlere Etki Eden Patolojik Süreçler**

### **2.2.1.1. Wallerian Dejenerasyon**

Aksonun kesilmesine neden olan herhangi bir mekanik hasar sonrası görülür. Kesinin distal kısmında, aksonda ve miyelin kılıfta, dejenerasyon meydana gelir, akson çapı küçülür ve hücre gövdesinde kromatoliz görülür. Olay sonrasında motor ve duyu kaybı gelişir fakat ileti bloğu 3-5 gün sonra tespit edilir.

### **2.2.1.2.Aksonal Dejenerasyon**

Genellikle metabolik ve toksik nedenlere bağlı olarak aksonların distalden başlayan harabiyetidir. Bu akson hasarına miyelin kılıf harabiyeti de eşlik eder ve bu harabiyet proksimalde hücre gövdesine kadar devam edebilir.

Klinikte akson kaybının olduğu nöropatilerde simetrik, duysal-motor bulgular alt ekstremitelerde daha belirgin olmakla birlikte, ekstremitelerin distal kısımlarında semptom verir. Kliniğın ağırlığı sinir lif uzunluğu ile doğru orantılıdır.

### **2.2.1.3.Nöronal Dejenerasyon**

Hücre gövdesinin kaybı-harabiyeti görülür, ayrıca bunun yanında hem periferik hem de santral uzantılar da etkilenir. Kalıtsal hastalıklarda, toksinlerin etkisi(civa vb) ve piridoksin hipervitaminozunda görülebilir.

### **2.2.1.4.Segmental Demiyelinizasyon**

Miyelin kılıf ve shwann hücrelerinin harabiyetidir. Aksonlar genellikle korunur. Klinikte en sık görülme durumu inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiler veya herediter miyelin bozukluklardır. Demiyelinizasyonu, remiyelinizasyon evresi takip eder ve bu durum sürekli tekrarlandığından miyelin kılıfın kalınlığında artış görülür[144].

### **2.2.2.Periferik Nöropatilerde Muayene Bulguları**

Periferik sinirlerin birçok fonksiyonu olduğu için, periferik sinir hasarlarında ortaya çıkan semptomlar, tutulum bölgesine göre farklı kliniklerle karşımıza çıkabilir.

Plejiye kadar gidebilen kas güçsüzlükleri-atrofiler, duysal semptomlar (iğnenleme, yanma, karıncalanma, uyuşma, batma), derin tendon reflekslerinin alınamaması veya azalması, kaslarda kramplar, miyokloniler, fasikülasyonlar ve ağrılar görülebilir[145].

### **2.2.3.Periferik Nöropatilerde Sınıflama**

#### **2.2.3.1.Edinsel Polinöropatiler**

##### **2.2.3.1.1. Metabolik Bozukluklar**

- Diabet
- Üremi
- Vitamin yetersizlikleri
- Amiloidoz

##### **2.2.3.1.2.İmmün Bozuklukla İlişkili**

- Guillain-Barre sendromu (GBS)
- Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP)
- Vaskülit
- Monoklonal antikorlarla birlikte nöropati
- Pleksopatiler (servikal ve lumbosakral)
- Multifokal motor nöropati

##### **2.2.3.1.3.İnfeksiyona Bağlı**

- Herpes zoster
- Lepre, Lyme, HIV ve Sarkoidoza bağlı

##### **2.2.3.1.4. Kanserle ilişkili**

- Lenfoma, myeloma ve kanserle ilişkili
- Paraneoplastik subakut duyusal

nöronopati

##### **2.2.3.1.5. İlaçlar veya toksinler**

- Kemoterapiye bağlı
- Diğer ilaçlar

##### **2.2.3.1.6.Ağır metaller ve endüstriyel toksinler**

##### **2.2.3.1.7.Mekanik/kompresif**

- Radikülopati
- Mononöropati

##### **2.2.3.1.8.Etyolojisi bilinmeyen**

### 2.2.3.2.Herediter Polinöropatiler

- Hereditör motor-duyusal nöropati(Charcot-Marie-Tooth hastalığı)
- Hereditör basınca duyarlılık nöropatisi
- Ailesel brakial pleksopati
- Ailesel amiloidoz
- Porfiri
- Friedreich ataksisi
- Morvan hastalığı(HSN TİP II)
- Dejenere sottom nöropatisi(HSMN TİP III)
- Diğer nadir polinöropatiler (Fabry hastalığı, metakromatik lökodistrofi, adrenolökodistrofi, Refsum hastalığı vb.)[146].

Polinöropatilerde klinik, genelde simetrik seyredir. Çoğu polinöropati tipinde aksonal dejenerasyon seyri, periferik sinirlerdeki aksonların, distalden proksimale doğru ilerleyici hasarıyla seyredir(distal aksonopati). Bu durum aksonal transport sisteminden kaynaklı patolojiden veya hücre gövdesinin akson distaline gerekli olan enzim-proteinleri üretememesinden kaynaklı olabilir.

Polinöropatilerde, duyuusal belirtiler, distal kısımlarda parestezi ve ağrılarla başlayarak proksimallere doğru yayılır. Yapılan muayenede, eldiven-çorap tarzı duyu kusuru vardır. Kas zaafıda genelde distallerde ortaya çıkar. Derin tendon reflekslerinde azalma izlenir.

### 2.2.4.Motor, Duyusal ve Otonom Sinir Liflerinin Tutulması

Bazı nöropati tiplerinde duyuusal-motor-otonom fonksiyonlardan sadece bir tanesi tutulabilir veya biri daha baskın olarak tutulabilir. Örneğin motor belirtilerle(kas kuvvetsizliği, atrofi, fasikülasyonlar) seyreden, duyuusal ve otonomik bulguları olmayan bir klinik tabloda motor nöron hastalığı, multifokal motor nöropati gibi hastalıklar akılda tutulmalıdır.

#### 2.2.4.1.Ön Planda Motor Belirtilerle Seyreden Nöronopati ve Nöropatiler

- Motor nöron hastalığı
- Multifokal motor nöropati
- Guillain-Barré Sendromu\*
- Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati(CIDP)\*
- Osteosklerotik miyeloma\*

-Kurşun entoksikasyonu\*

-Akut porfiri\*

-Hereditör motor-duyusal nöropati (Charcot-Marie-Tooth hastalığı)\*[146].

\*(bu hastalıklarda motor belirtiler ağır olmakla birlikte duysal belirtiler de genelde bulunur.)

Bazı polinöropati tiplerinde ise otonomik tutulum daha ön planda olur ve otonomik bulgular daha belirgin olabilir. Baş dönmeleri, terleme, üriner bozukluklar, seksüel bozukluklar görülebilir. DM, bulunmayan hastada otonomik polinöropati bulguları varsa amiloid nöropatisini düşünmek gerekir.

#### **2.2.4.2.Otonom Sinir Sistemi Tutulumu ile Seyreden Polinöropatiler**

Akut

Akut panotonomik nöropati(idyopatik, paraneoplastik)

Guillain-Barré sendromu

Porfiri

Toksik: Vinkristin, Vakor

Kronik Diabetes mellitus

Paraneoplastik duysal nöronopati(malign inflamatuvar duysal poliganglionopati)

Amiloid nöropatisi (ailesel ve primer)[146].

HIV ile ilişkili otonomik nöropati

Hereditör duysal-otonom nöropati

Çoğu duysal veya hem duysal, hem motor polinöropatilerde uyuşukluk, ağrı, parestezi yakınmaları görülmektedir. Bu polinöropati tipleri arasında diyabet, kanser, sjögren sendromu, disproteinemiler, AIDS, B12 vitamini yetersizliği,

sisplatin ve pridoksin intoksikasyonuna bağlı polinöropatiler ile, herediter ve idyopatik duysal polinöropatiler yer alır.

#### **2.2.4.3.Ağrılı Polinöropatiler**

Kriptojenik duysal veya duysal-motor polinöropati

Diabetes mellitus

Vaskülitler

Guillain-Barré sendromu

Amiloidoz

Toksik (arsenik, talyum)

HIV le ilişkili distal simetrik polinöropati

Fabry hastalığı[146].

#### **2.2.4.4.Duysal Ataksik Polinöropatiler**

Duysal nöronopatiler(poliganglionopatiler);

Paraneoplastik duysal nöronopati (malign inflamatuvar duysal poliganglionopati)

Sjögren sendromu

İdyopatik

Toksik polinöropatiler;

Cisplatin ve analogları

Vitamin B6 toksikasyonu

Demyelinizan poliradikülönöropatiler;

Guillain-Barre sendromu

İmmünoglobulin M monoklonal gamopati[146].

Hastalarda polinöropatinin, etyolojiye yönelik tespitini yapmada ayırıcı tanı açısından kalın ve ince lif nöropatileri şeklinde ayırım yaparak tanı listesini daraltılabilir. Kalın miyelinli liflerle, vibrasyon, derin duyular ve tendon reflekslerin afferent kısmı, ince miyelinli liflerle ve miyelinsiz liflerle ise ağrı-ısı duyusu taşınır. İnce dokunma duyusu hem kalın, hem ince miyelinli lifler tarafından santral sinir sistemine taşınır.

Kalın miyelinli lif tutulumunda muayenede arefleksi, duysal ataksi, pozisyon duyu kaybı, psödoatetoz, vibrasyon görülür ve duysal ataksi bulgusu olarak yapılan muayenede romberg pozitif saptanır. İnce sinir lif tutulumunda, altta ekstremitelerde daha belirgin ağrı- ısı duyu kaybı, pareteziler otonomik bozukluklar görülür.

#### **2.2.4.5. İnce Lif Nöropatileri**

Amiloid nöropatisi (ailesel ve primer)

Diabetes mellitus (nadir)

İdyopatik

Hereditör duysal-otonom nöropatiler

Fabry hastalığı

Tangier hastalığı[146].

Periferik nöropatilerde kinik, ayırıcı tanıya gitmede çok yardımcıdır. Polinöropatiler, genellikle ekstremitelerin distal kısımlarında ve simetrik dağılım gösterirler, fakat bazı farklı klinik ile gelen hasta grubunda vardır ve bunlar tanıya yardımcı olur. Kuvvetsizlik ekstremitelerin distal kısımlarına ek olarak proksimalde etkilemişse veya sadece proksimal kısmı etkilemişse öncelikle inflamatuvar demiyelinizan polinöropatileri ayırıcı tanıda düşünmek gerekir. Kliniğin asimetrik gelişimi, duysal belirtilerin olmayışı ve atrofi varlığı motor nöron veya multifokal motor nöropatiyi düşündürmelidir. Duyusal- motor bulguların multifokal, asimetrik olarak görülmesi vaskülitler, mononöropati multipleks gibi hastalıkların varlığını ön planda düşündürür.



#### **2.2.4.6.Fokal Asimetrik Bulgulara Yol Açan Nöropatiler**

Motor nöron hastalığı

Amiyotrofik lateral skleroz

Radikülopati- servikal veya lumbosakral

Radiks kompresyonu-disk fitiklanması veya osteoartropatiye bağlı

Herpes zoster infeksiyonu(zona)

Meningeal karsinomatöz ve lenfomatöz

Pleksopati - brakial veya lumbosakral

İmmün/idyopatik(akut brakial pleksopati)

Neoplastik infiltrasyon

Diyabetik radikülopleksopati

Ailesel brakial pleksopati

Hereditör basınca duyarlılık nöropatisi [146].

#### **2.2.4.6.1.Mononöropati Multipleks**

Vaskülit

Multifokal motor nöropati (MMN)

Multifokal edinsel demiyelinizan duysal ve motor nöropati (MADSAM)

Lyme hastalığı /Sarkoidoz

Lepra

HIV infeksiyonu

Hereditör basınca duyarlılık nöropatisi

Kriyoglobulinemi

Lenfomatoid granülomatoz

Kompresyon/Tuzak nöropatileri[146].

Klinik bulgular, başlangıç, progresyon hızı, ayırıcı tanıya gitme açısından çok önemlidir. Akut-subakut-kronik ayrımı, monofazik mi?, progresif mi?, tekrarlayıcı mı? bunlar, muhakkak değerlendirilmelidir.

Akut-subakut seyir gösterenler;

Guillain-Barre sendromu

Porfirik nöropati

Vaskülitler

Bazı toksik polinöropatiler

Diyabetik lumbosakral radikülopleksopatiler

Tekrarlayıcı klinik seyir;

CIDP

Akut porfiri

Refsum hastalığı

Hereditör basınca duyarlılık nöropatisi

Ailesel brakial pleksus nöropatisi

Bazı toksinler

Kronik progresyon gösterenler;

Hereditör nöropatilerde

Metabolik/toksik/nutrisyonel eksikliklerde kronik progresyon görülebilir.

Hereditör nöropatiler, sık görülen polinöropati tiplerindedir. Yavaş seyir gösterirler. Duysal yakınmalar, ön planda olmadığı için uzun dönem

farkedilmeyebilir. Başvuran hastalarda ve yakınlarında nörolojik muayene ayrıntılı yapılmalı, çekiç parmak gibi deformitelerin varlığı araştırılmalı, sinir ileti çalışmaları yapılmalıdır. Sürekli tekrar eden kompresyon mononöropatili hasta grubunda, herediter basınca duyarlılık nöropatisini ayırıcı tanıda düşünmek gerekir.

Polinöropatilerin bir kısmı herhangi bir sistemik hastalığa bağlı gelişebilir. Diyabet, hipotiroidizm, kronik böbrek yetersizliği, karaciğer hastalığı, intestinal malabsorbsiyon, malign hastalıklar, konnektif doku hastalıkları, HIV seropozitifliği, ilaç kullanımı, alkol ve beslenme alışkanlıkları, toksik maddelere maruz kalma, geçirilmiş enfeksiyonlar bunlardan bazılarıdır.

Nörolojik muayenenin yanında sistemik muayenede ayırıcı tanıda yardımcı olur. Örneğin, bazı deri belirtileri; Talyum toksikasyonunda görülen alopesi, arsenik ve talyum toksikasyonunda gözlenen transvers tırnak çizgileri(Mees çizgileri), Fabry de abdomen ve kalça kısımlarında gözlenen telenjiektazik bulgular, POEMS sendromunda görülen hiperpigmentasyon ve hipertrikoz bunlardan bazılarıdır.

#### **2.2.5.Tutulmuş lokalizasyonu, kuvvetsizlik varlığı, duysal semptomların varlığı, simetrik-asimetrik tutulum bulgularına göre ayırıcı tanıda ön planda düşünmemiz gereken hastalıklardan bazıları**

-Duyu kaybı-simetrik-proksimal-distal kuvvetsizlik: İnflamatuvar demiyelinizan polinöropati(GBS ve CIDP)

- Duyu kaybı-simetrik-distal kuvvetsizlik: Metabolik hastalıklar, ilaçlar, toksinler, herediter(Charcot-Marie-Tooth, amiloidoz vb.).

-Duyu kaybının görülmediği distalde asimetrik kuvvetsizlik:

Üst motor nöron bulguları varsa: Motor nöron hastalığı

Üst motor nöron bulguları yoksa: Multifokal motor nöropati

-Duyu kaybı-proksimal ve distal de asimetrik gelişen güçsüzlük:Diyabete bağlı poliradikülopati ve pleksopati, meningeal karsinomatöz veya lenfomatöz

-Güçsüzlük olmadan gelişen simetrik duyu kaybı: Kriptojenik duyuusal polinöropati, metabolik(diyabet vb.), ilaçlar, toksinler

-Üst motor nöron tutulum bulguları – distal reflekslerde kayıp-simetrik gelişen duyu kaybı: B12 yetersizliği ve diğer kombine sistem dejenerasyonu nedenleri.

## **2.2.6.Polinöropatilerde Laboratuvar İncelemeleri**

### **2.2.6.1.Elektrofizyolojik Testler**

Sinir ileti çalışmaları(SİÇ) ve iğne elektromiyelografisi(EMG) polinöropati tanısı açısından çok önemli bir yere sahiptir[147].

Yapılan bu incelemeler sonrasında polinöropati varlığı objektif olarak ortaya konur. Hastalığın akut-subakut-kronik ayrımında aksonal-demyelinizan ayrımında, hangi nöromusküler hastalık grubuna dâhil olduğunu belirlemede yardımcı olur.

Aksonal polinöropatilerde sinir ileti hızları normal veya hafif düzeyde yavaş, duyuusal ve bileşik kas aksiyon potansiyeli(BKAP) amplitüdüleri düşük tespit edilir. Demyelinizan polinöropatilerde, sinir ileti hızları önemli derecede yavaş bulunur. Sinir ileti çalışmaları(SİÇ), herediter ve edinsel demiyelinizan polinöropati ayrımında değerli sonuçlar verir. Herediter polinöropatilerde sinir iletilerinde yavaşlama homojen olurken, edinsel demiyelinizan polinöropatilerde(GBS, CIDP gibi) sinir ileti hızları aynı ekstremitelerin segmentlerinde bulunan farklı sinirlerde, her bir sinirin farklı segmentlerinde ve farklı ekstremitelerde ki aynı traseyi inerve eden sinirler arasında belirgin derecede farklılıklar gösterebilir. Demyelinizan nöropatilerde incelemelerde, sinirlerde ileti blokları görülebilir, Guillain barre sendromu (GBS)'nun erken safhasında F yanıtları alınamayabilir[148-149-150].

### **2.2.6.2.Sinir Biyopsisi**

Sinir biyopsileri bazı nöropati tiplerinin tanısı için gereklidir.

Sinir biyopsisi yapılmasının endike olduğu bazı nöropati tipleri;

Vaskülit\*

Amiloidoz\*

Sarkoidoz\*

Lepra

Hereditör basınca duyarlılık nöropatisi (tomaküler nöropati)

Paraproteinemik nöropati (Anti-MAG antikorla birlikte IgM monoklonal gamopati)

Metakromatik lökodistrofi

Dev aksonal nöropati

Poliglukozan cisimciği hastalığı

Sinirde tümör infiltrasyonu [151].

\*(kas biyopsisi yapılması gerekebilecek hastalıklar)

### **2.2.6.3.Deri Biyopsisi**

İntraepidermal sinir liflerini incelemek için uygulanır. Deri biyopsisi, elektrofizyolojik değerlendirmelerin yetersiz kaldığı, ince sinir lifleri tutan durumlarda yapılabilir[152].

### **2.2.6.4.Diğer Laboratuvar İncelemeleri**

Klinik değerlendirme, elektrofizyolojik incelemeler(SİÇ ve EMG), sinir ve deri biyopsilerinin yanında, tarama amaçlı kullanılacak diğer laboratuvar testlerinden bazıları; Tam kan sayımı, sedimentasyon, açlık kan şekeri, hemogloblinA1C, kreatinin, T4 ve TSH, vaskülit markerları, B12, serum protein elektroforezidir. Ayrıca 60 yaşını geçmiş ve nöropati bulguları olan hastalarda monoklonal proteinlerin de değerlendirilmesi gerekmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, 20.08.2018 – 20.12.2018 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Nöroloji Polikliniğine başvuran 19 - 68 yaş arası, Multipl Skleroz tanılı 50 hasta ve kontrol grubu için 50 sağlıklı birey dâhil edilmiştir. Çalışmaya katılanlar bilgilendirilmiş ve gönüllü olur formu doldurulmuştur. Bu çalışma için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01.08.2018 tarih ve 02 no' lu karar ile izin alınmıştır (EK-1).

Çalışmaya polikliniğimize başvuran ancak kronik böbrek yetmezliği, b12 vitamini eksikliği, diyabetes mellitus hastalığı, d vitamini eksikliği, onkolojik hastalığı ve MS-like hastalığı olan bireyler dâhil edilmemiştir.

Çalışma kapsamında bireylerin cinsiyet, yaş, genişletilmiş multipl skleroz özürülük skalası değerleri (EDSS), MS tipi, kaç yıldır MS oldukları, MS lezyonlarının radyolojik tutulum lokalizasyonları, geçirdikleri atak sayıları, son kullandıkları ilaçlar, duysal median amplitüd (DMA), duysal median hız (DMH), duysal ulnar amplitüd (DUA), duysal ulnar hız (DUH), duysal sural amplitüd (DSA), duysal sural hız (DSH), duysal supponeal amplitüd (DSPA), duysal supponeal hız (DSPH), median motor amplitüd 1-2 (MMA1-2), median motor hız (MMH), motor ulnar amplitüd 1-2 (MUA1-2), motor ulnar hız (MUH), motor common peroneal amplitüd 1-2 (MCPA1-2), motor common peroneal hız (MCPH), motor tibial amplitüd 1-2 (MTA 1-2) ve motor tibial hız (MTH) değişkenlerine ilişkin verileri toplanmıştır.

#### 3.1 Genişletilmiş Multipl Skleroz Özürülük Skalası (Expanded Disability Status Scale/EDSS)

Genişletilmiş Multipl Skleroz Özürülük Skalası (EDSS) Multipl sklerozda klinik seyirin değerlendirilmesinde oldukça yaygın kullanılmaktadır (Ek 2). EDSS beyin sapı, duysal, pramidal, serebellar, vizuel, serebral, barsak ve mesane fonksiyonlardaki bozulmayı belirlemek ve hastalıkla ilişkili varsa başka nörolojik durumu tespit etmek için Kurtzke tarafından 1983 yılında tasarlanmıştır (Kurtzke, 1983). Genişletilmiş Multipl Skleroz Özürülük Skalası, '0' ile '10' puan arasında

olup puan arttıkça özürlülük durumu artmaktadır. ‘0’ puan normal bireyleri, ‘10’ puan ise ölüm durumunu yansıtmaktadır.

### **3.2 İstatistiksel Analiz**

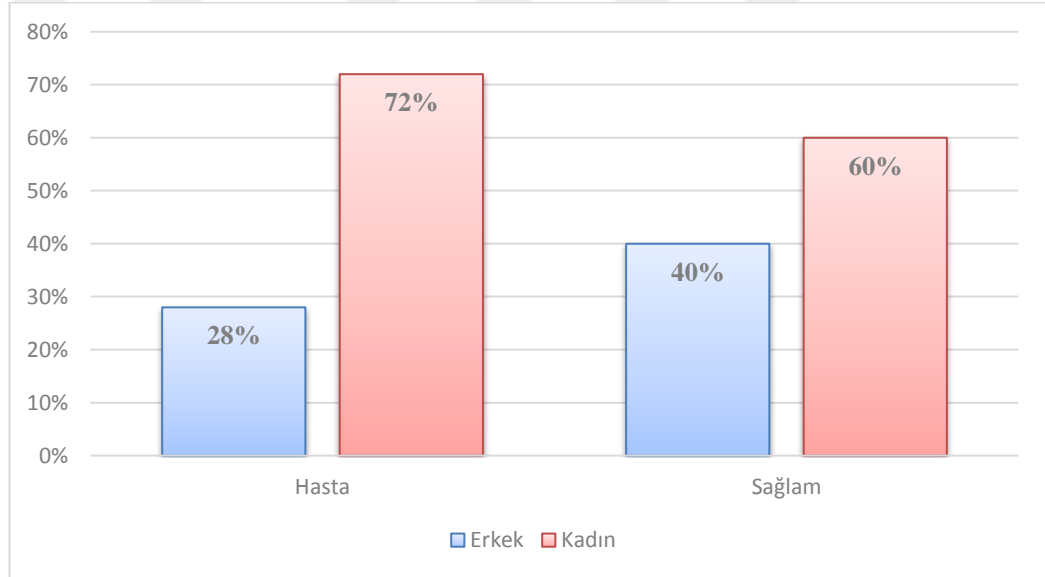
Çalışma kapsamında elde edilen verilerin analizi SPSS (Statistical Packages for the Social Sciences) versiyon 22.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler için uygun tanımlayıcı istatistikler; sayı ve yüzde dağılımları, ortalama, ortanca, standart sapma, pasta ve sütun grafikleri ile verilmiştir.

Çalışmada sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov - Smirnov Testi ile değerlendirildi. Çalışmada kategorik değişkenlerin normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerle karşılaştırmasında nonparametrik testlerden Mann Whitney U Testi, normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerle karşılaştırmasında ise parametrik testlerden Student T Testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin, kategorik değişkenlerle karşılaştırılmasında, Pearson Ki-kare Testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki, Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirildi. Korelasyonun gücünü değerlendirmek için; “ $r= 0.00 - 0.24$ ” ise zayıf, “ $r= 0.25 - 0.49$ ” ise orta, “ $r= 0.50 - 0.74$ ” ise güçlü, “ $r= 0.75 - 1.00$ ” ise çok güçlü kesim noktaları kullanıldı. Çalışmada istatistiksel önemlilik düzeyi  $p \leq 0.05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza 20.08.2018 – 20.12.2018 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Nöroloji Polikliniğine başvuran 19 - 68 yaş arası, Multipl Skleroz tanılı 50 hasta ve kontrol grubu için 50 sağlıklı birey dâhil edilmiştir ve bu bireylerden elde edilen veriler değerlendirmeye alınmıştır.

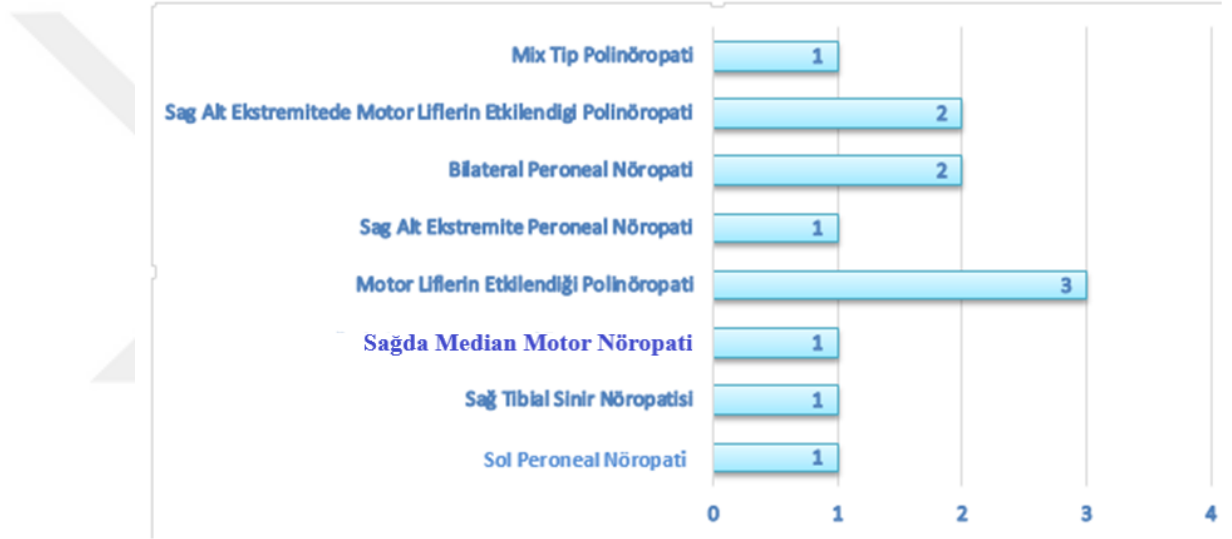
Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalamasının  $39.02 \pm 9.61$  yıl olduğu, kadınların yaş ortalamasının  $38.15 \pm 9.23$  yıl ve erkeklerin yaş ortalamasının ise  $40.70 \pm 10.24$  yıl olduğu belirlendi. Çalışmaya dâhil edilen hasta grubunun 36'sının (%72.0) kadın, 14'ünün (%28.0) erkek olduğu, sağlam grubun ise 30'unun (%60.0) kadın, 20'sinin (%40.0) erkek olduğu belirlendi (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmadaki Bireylerin Cinsiyete Göre Dağılımı



Çalışmaya alınan vakaların 35'i (%70.0) Relapsing Remitting Multipl Skleroz ve 15'i (%30.0) Sekonder Progresif Multipl Skleroz hastasıydı (Şekil 2). Çalışmaya katılan hastaların semptom başlangıç yaş ortalaması  $30.44 \pm 1.06$  yıl, multipl skleroz tanı süresi ortalama  $8.70 \pm 7.40$  yıl, multipl skleroz atak sayısı ortalama  $3.52 \pm 2.99$  atak, Genişletilmiş Multipl Skleroz Özürülük Skalası (EDDS) puan ortalaması  $2.97 \pm 2.58$  puandı. Bunlardan 12'sinin (%24.0) polinöropatisi olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda ise 3 kişide (%6.0) polinöropati tespit edildi. Hastaların EMG sonuçlarına göre periferik sinir tutulumlarının dağılımı Şekil 2'de belirtilmiştir.



**Şekil 2. Hastaların EMG Sonuçlarına Göre Pölinöropati Dağılımı**

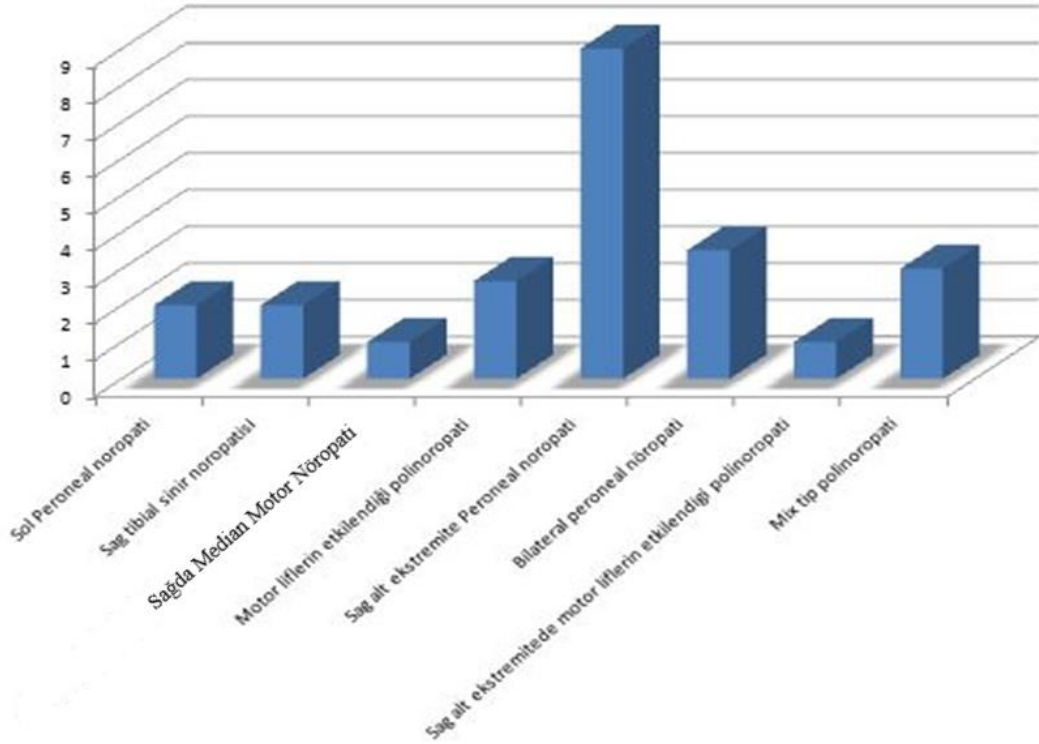
Çalışmaya alınan hastaların duysal median amplitüd (DMA), duysal median hız (DMH), duysal ulnar amplitüd (DUA), duysal ulnar hız (DUH), duysal sural amplitüd (DSA), duysal sural hız (DSH), duysal supperoneal amplitüd (DSPA), duysal supperoneal hız (DSPH), median motor amplitüd 1-2 (MMA1-2), median motor hız (MMH), motor ulnar amplitüd 1-2 (MUA1-2), motor ulnar hız (MUH), motor common peroneal amplitüd 1-2 (MCPA1-2), motor common peroneal hız (MCPH), motor tibial amplitüd 1-2 (MTA 1-2) ve motor tibial hız (MTH) değişkenlerine ilişkin EMG sonuçlarının dağılımı Tablo 3’de yer almaktadır.

**Tablo 3. Hastaların EMG Sonuçlarına İlişkin Verilerin Dağılımı**

<b>EMG Sonuçları</b>	<b>Ortalama±Std.S</b>
Duysal median amplitüd (DMA)	21,88±6,69
Duysal median hız (DMH)	63,13±67,89
Duysal ulnar amplitüd (DUA)	23,45±10,02
Duysal ulnar hız (DUH)	57,59±5,20
Duysal sural amplitüd (DSA)	14,44±4,03
Duysal sural hız (DSH)	52,70±6,16
Duysal supperoneal amplitüd (DSPA)	12,38±3,66
Duysal supperoneal hız (DSPH)	49,95±7,76
Median motor amplitüd 1 (MMA1)	6,17±1,58
Median motor amplitüd 2 (MMA 2)	5,52±1,58
Median motor hız (MMH)	59,66±5,09
Motor ulnar amplitüd 1 (MUA 1)	6,46±1,36
Motor ulnar amplitüd 2 (MUA 2)	5,86±1,40
Motor ulnar hız (MUH)	63,12±4,89

Motor common peroneal amplitüd 1 (MCPA 1)	2,34±1,10
Motor common peroneal amplitüd 2 (MCPA 2)	2,12±1,01
Motor common peroneal hız (MCPH)	50,37±5,70
Motor tibial amplitüd 1 (Mta 1)	4,62±1,43
Motor tibial amplitüd 2 (Mta 2)	4,00±1,34
Motor tibial hız (MTH)	44,76±3,19

Çalışmaya alınan hastaların atak sayısına göre polinöropati tiplerinin dağılımı sağda motor liflerin etkilendiği karpal tünel sendromu olanlarda 1.0 ve sağ alt ekstremitte peroneal nöropati olanlarda ise 9.0 olmak üzere 1.0-9.0 arasında değişmektedir (Şekil 3).



**Şekil 3. Atak Sayısına Göre Polinöropati Tiplerinin Dağılımı**

Çalışmaya alınan hastaların atak sayısına göre polinöropati durumu değerlendirildiğinde; polinöropatisi olan hastaların atak sayısı ortalamasının  $2.83 \pm 2.65$  ve polinöropatisi olmayan hastaların atak sayısı ortalamasının ise  $3.77 \pm 3.09$  olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ( $p=0.149$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4. Polinöropati Durumu ve Atak Sayısının Değerlendirilmesi**

Değişken	Pölinöropati +	Polinöropati -	z	p*
Atak sayısı	$2.83 \pm 2.65$	$3.77 \pm 3.09$	-1.442	0.149

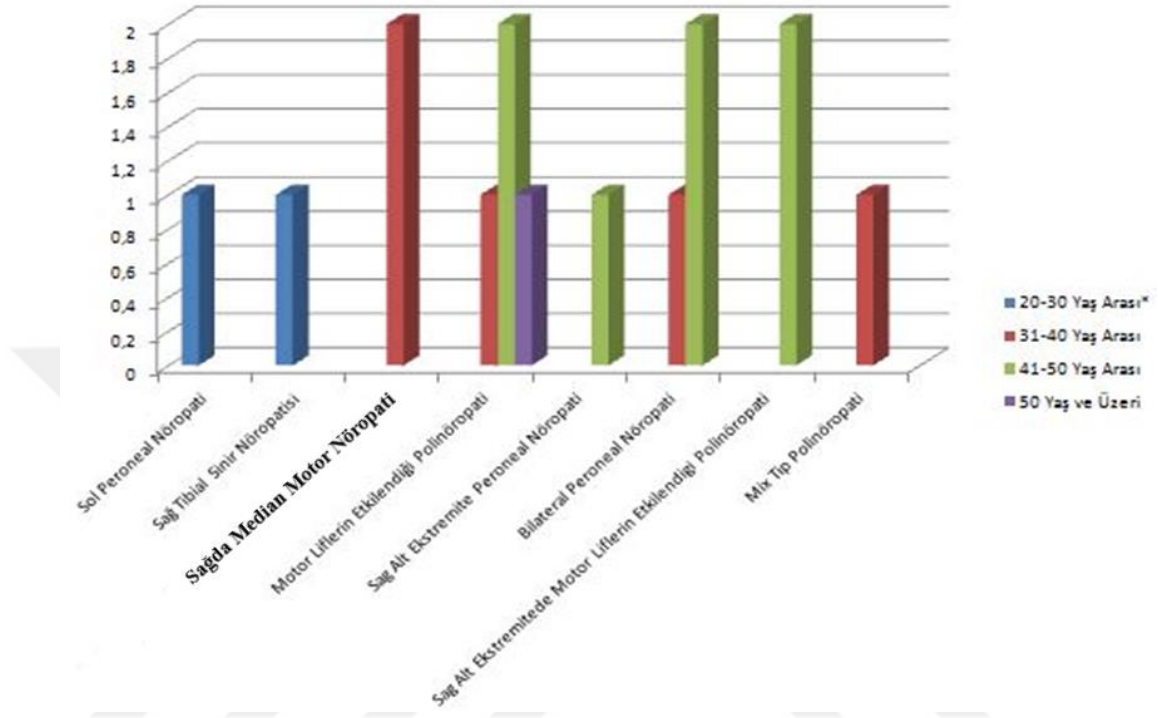
\*Mann Whitney U Testi

Çalışmaya alınan hastaların kullandığı ilaca göre polinöropati tiplerinin dağılımı Tablo 5’de belirtilmiştir.

**Tablo 5. Kullandığı İlaça Göre Polinöropati Tiplerinin Dağılımı**

İlaç	Kullanılan	İlacı Kullanan Hasta Sayısı										
		Glatiramer Asetat	Interferon beta 1 b	Fingolimod	Natalizumab	Teriflunamid	Interferon beta 1a	Dimetil Fumarat	Azatiopürin	Mitoksantron	Metotreksat	Okrelizumab
<b>Polinöropati</b>												
Sol Peroneal Nöropati			1									
Sağ Tibial Sinir Nöropatisi			1									
Sağda Median Motor Nöropati			1									
Motor Liflerin Etkilendiği Polinöropati		1	1	1		1	2		1			
Sağ Alt Ekstremitte Peroneal Nöropati		1	1	1	1		1					
Bilateral Peroneal Nöropati				1	1		2					
Sağ Alt Ekstremitede Motor Liflerin Etkilendiği Polinöropati		1		1					1			1
Mix Tip Polinöropati		1					1		1		1	
<b>Toplam</b>		4	5	4	2	1	6	0	3	0	1	1

Çalışmaya alınan hastaların polinöropati tiplerinin yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 4’de gösterilmiştir.



**Şekil 4. Polinöropati Tiplerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı**

Çalışmaya alınan hastaların polinöropati durumu ile yaş arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; polinöropatisi olan hastaların yaş ortalamasının  $39.58 \pm 7.63$  ve polinöropatisi olmayan hastaların yaş ortalamasının ise  $38.97 \pm 9.99$  olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ( $p=0.847$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6. Polinöropati Durumu ve Yaş Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

Değişken	Pölinöropati +	Polinöropati -	t	p*
Yaş	$39.58 \pm 7.63$	$38.97 \pm 9.99$	0.194	0.847

\*Student T Testi

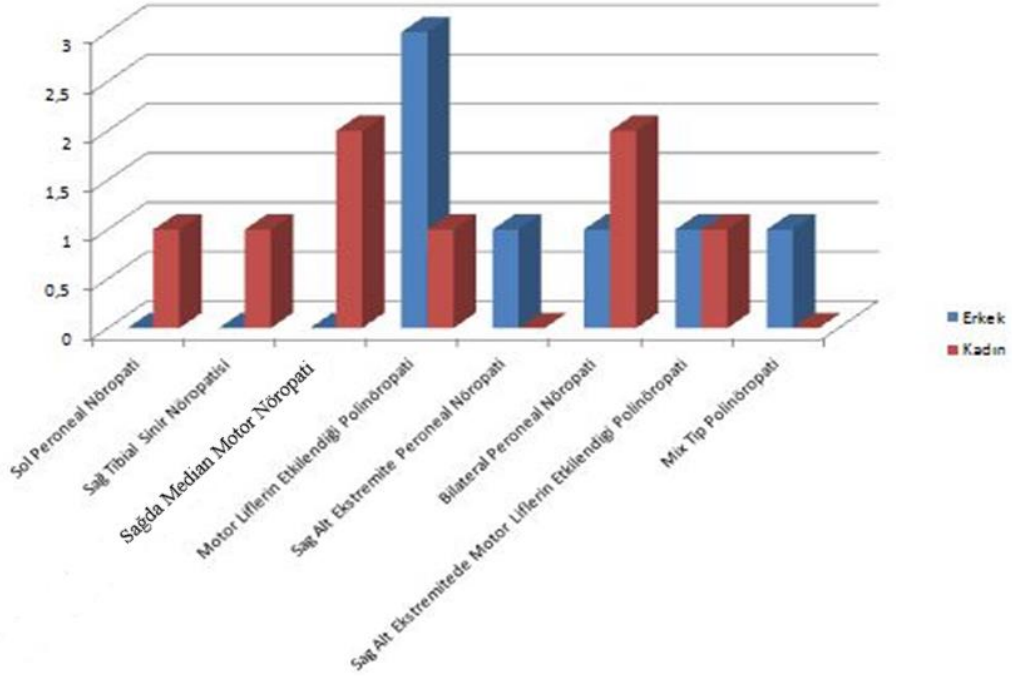
Çalışmaya alınan hastaların polinöropati durumu ile yaş grupları, dekadlar halinde değerlendirildiğinde; 20-30 yaş aralığındaki hastaların %18.2'sinin, 31-40 yaş aralığındaki hastaların %23.5'inin, 41-50 yaş aralığındaki hastaların %29.4'ünün ve 51-60 yaş aralığındaki hastaların %24.0'ının polinöropatisi olduğu ve yaş grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p=0.914$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7. Polinöropati Durumu ile Yaş Gruplarının Karşılaştırılması**

<b>Değişken</b>	<b>Pölinöropati + Sayı(%)</b>	<b>Polinöropati – Sayı (%)</b>	<b>p*</b>
20-30 yaş	2 (%18.2)	9 (%81.8)	0.914
31-40 yaş	4 (%23.5)	13 (%76.5)	
41-50 yaş	5 (%29.4)	12 (%70.6)	
51-60 yaş	1 (%20.0)	4 (%80.0)	

\*Pearson Ki-kare Testi

Çalışmaya katılanların polinöropati tiplerinin cinsiyete göre dağılımı Şekil 5’de gösterilmiştir.



**Şekil 5. Polinöropati Tiplerinin Cinsiyete Göre Dağılımı**

Çalışmaya alınan hastaların polinöropati durumu ile cinsiyete arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; kadın hastaların %16.7’sinin erkek hastaların ise %42.9’unun polinöropatisi olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ( $p=0.05$ ) (Tablo 8).

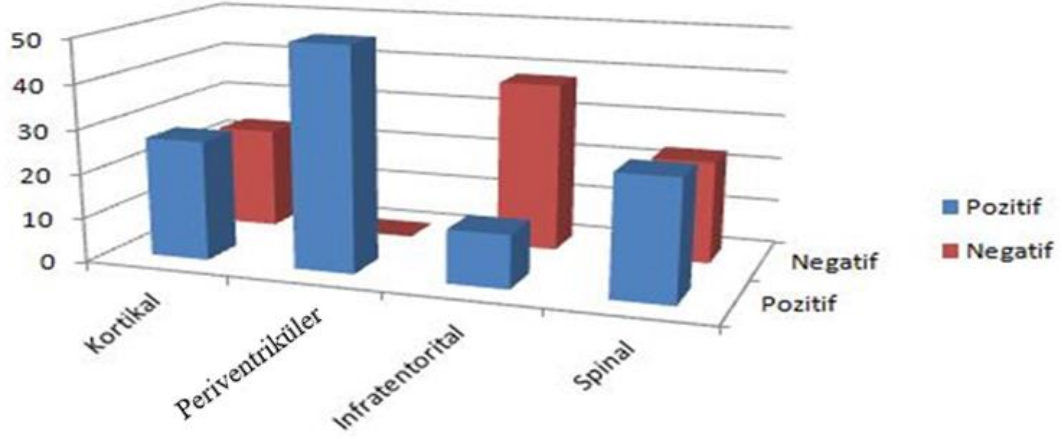
**Tablo 8. Polinöropati Durumu İle Cinsiyetin Karşılaştırılması**

Değişken	Pölinöropati + Sayı(%)	Polinöropati – Sayı (%)	p*
Kadın	6 (%16.7)	30 (%83.3)	<b>0.05</b>
Erkek	6 (%42.9)	8 (%57.1)	

\*Pearson Ki-kare Testi

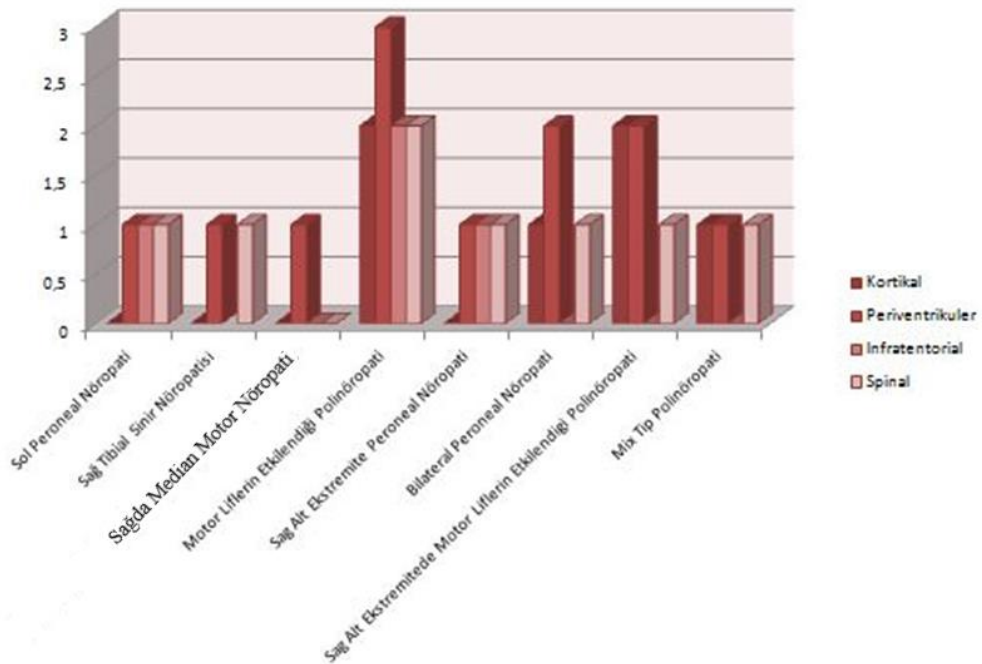


Çalışmaya alınan hastaların radyolojik değerlendirme sonuçlarına göre tutulumların dağılımı Şekil 6’da gösterilmiştir.



**Şekil 6. Hastaların Radyolojik Sonuçlara Göre Tutulum Bölgelerinin Dağılımı**

Çalışmaya alınan hastaların radyolojik değerlendirme sonuçlarına göre, tutulumlarının dağılımı Şekil 7’de gösterilmiştir.



**Şekil 7. Polinöropati Tiplerine Göre Radyolojik Tutulum Bölge Dağılımları**

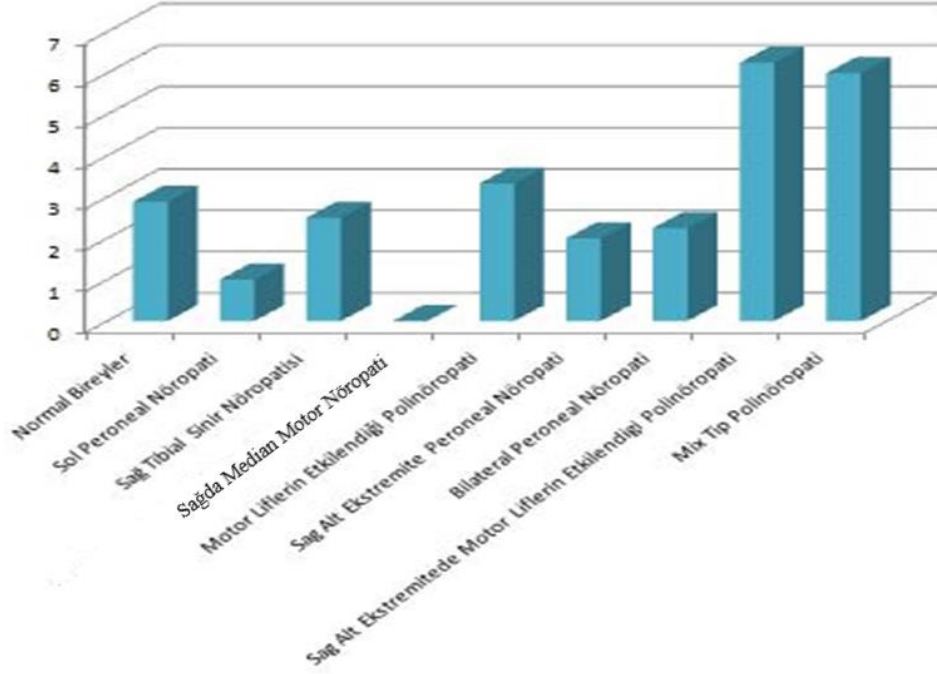
Çalışmaya alınan hastaların polinöropati durumu ile radyolojik tutulumları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; 20-30 yaş aralığındaki hastaların %18.2'sinin, 31-40 yaş aralığındaki hastaların %23.5'inin, 41-50 yaş aralığındaki hastaların %29.4'ünün ve 51-60 yaş aralığındaki hastaların %24.0'nın polinöropatisi olduğu ve yaş grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0.914) (Tablo 9).

**Tablo 9. Polinöropati Durumu ile Radyolojik Tutulumlarının Karşılaştırılması**

<b>Değişken</b>	<b>Pölinöropati + Sayı(%)</b>	<b>Polinöropati – Sayı (%)</b>	<b>p*</b>
Kortikal +	6 (%22.2)	21 (%77.8)	0.750
Kortikal -	6 (%26.1)	17 (%73.9)	
İnfratentorial +	4 (%33.3)	8 (%66.7)	0.385
İnfratentorial -	8 (%21.1)	30 (%78.9)	
Spinal +	8 (%29.6)	19 (%70.4)	0.313
Spinal -	4 (%17.4)	19 (%82.6)	

\*Pearson Ki-kare Testi

Çalışmaya alınan hastaların polinöropati tiplerine göre Genişletilmiş Multipl Skleroz Özürlülük Skalası (EDDS) puan dağılımı Şekil 8’de gösterilmiştir.



**Şekil 8. Polinöropati Tiplerine Göre Genişletilmiş Multipl Skleroz Özürlülük Skalası (EDDS) Puan Dağılımı**

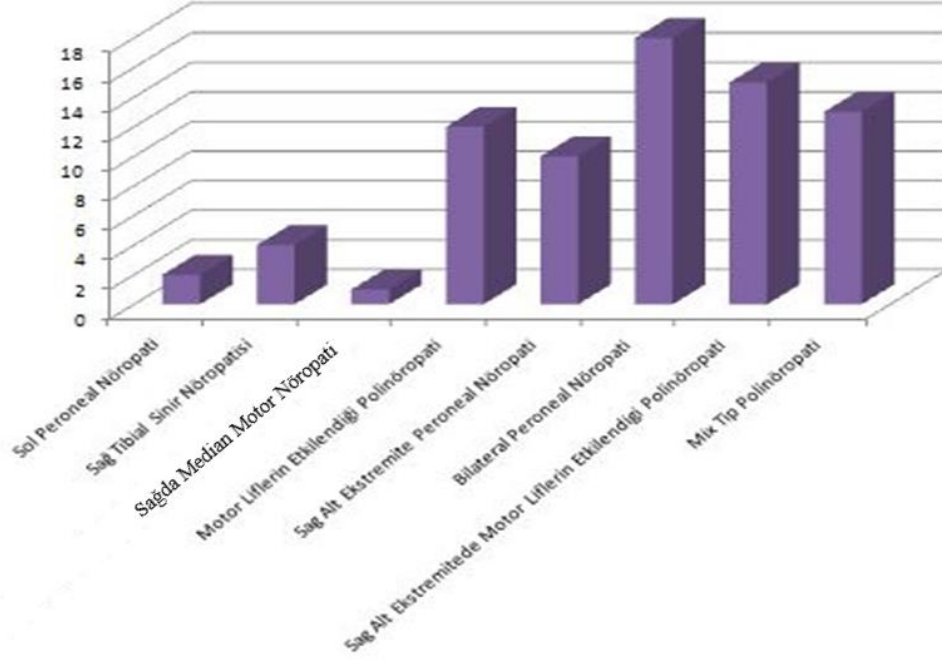
Çalışmaya alınan hastaların polinöropati durumu ile Genişletilmiş Multipl Skleroz Özürlülük Skalası (EDDS) puanları değerlendirildiğinde; polinöropatisi olan hastaların Genişletilmiş Multipl Skleroz Özürlülük Skalası (EDDS) puan ortalamasının  $3.20 \pm 2.50$ , polinöropatisi olmayan hastaların Genişletilmiş Multipl Skleroz Özürlülük Skalası (EDDS) puan ortalamasının ise  $2.89 \pm 2.64$  olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ( $p=0.661$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10. Polinöropati Durumu ile EDSS Puanının Karşılaştırılması**

Değişken	Pölinöropati +	Polinöropati -	z	p*
EDSS puanı	$3.20 \pm 2.50$	$2.89 \pm 2.64$	-0.438	0.661

\*Mann Whitney U Testi

Çalışmaya alınan hastaların polinöropati tiplerinin Multipl Skleroz tanılarına göre dağılımı Şekil 9’da gösterilmiştir



**Şekil 9. Polinöropati Tiplerinin Multipl Skleroz Tanılarına Göre Dağılımı**

Çalışmaya alınan hastaların polinöropati durumu ile Multipl Skleroz tanıları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; RRMS hastalarının %22.9’unun, SPMS hastalarının ise %26.7’sinin polinöropatisi olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ( $p=0.773$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11. Polinöropati Durumu ile Multipl Skleroz Tiplerinin Karşılaştırılması**

Değişken	Pölinöropati + Sayı(%)	Pölinöropati – Sayı (%)	p*
RRMS	8 (%22.9)	27 (%77.1)	0.773
SPMS	4 (%26.7)	11 (%73.3)	

\*Pearson Ki-kare Testi

Çalışmaya alınan hastaların polinöropati durumu ile hastalık gelişme süreleri değerlendirildiğinde; polinöropatisi olan hastaların MS hastalık sürelerinin  $11.0 \pm 1.79$  yıl ve polinöropatisi olmayan hastaların MS hastalık sürelerinin ise  $7.97 \pm 1.24$  yıl olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ( $p=0.100$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12. Polinöropati Durumu ve Hastalık Gelişme Süresinin Karşılaştırılması**

Değişken	Pölinöropati +	Polinöropati -	z	p*
Hastalık süresi	$11.0 \pm 1.79$	$7.97 \pm 1.24$	-1.645	0.100

\*Mann Whitney U Testi

Çalışmaya alınan hastalardaki hastalık süresi ile EDDS puanı arasında pozitif yönlü çok güçlü düzeyde bir korelasyon olduğu ve bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.784$ ).

Çalışmaya alınan hastaların EMG sonuçları Tablo 13’de gösterilmiştir.

**Tablo 13. Çalışmaya Alınan Hastaların EMG Sonuçları**

Ad soyad	dma	dmh	dua	dud	dsua	dsuh	dspa	dsph	mma1	mma2	mmh	mua1	mua2	muh	mcpa1	mcpa2	mcp	mta1	mta2	mt	EMG sonucu
1 H.Ç.	30	53	28	58	19,8	50	14	55	5	3,1	50	5,8	5	68	2,5	2,1	50	5,5	3,6	43	Normal
2 N.D.	14	53	35	52	10,1	48	17	60	5,3	5	52	7,2	6,8	64	0,6	0,4	56	4,1	3,4	43,9	Peroneal nöropati
3 E.D.	19	53,3	29	65	12,3	58	17	55	5	4,4	67,7	6,9	6,6	62	2,3	2	55,5	5,2	4,7	51,6	Normal
4 G.S.	16	52	16	52	10	58	17	59	9,1	8,1	64,8	8,4	7,6	65	3,1	2,7	51,5	4,3	3,7	45	Normal
5 M.A.	28	63,9	20	57	15,6	54	16	56	7,6	7,6	64,7	7,5	7,4	65	3,3	3,2	50,9	6,7	5,3	48	Normal
6 B.Ş.	13	53,8	10	57	10,6	65	11	69	6,1	5	53,2	5,1	4	50	2	1,9	54	4,5	2,6	45	Normal
7 G.T.	22	50,9	12	50	10,1	57	10	42	5,2	4,4	65,8	7,4	6,9	67	2,9	2,7	52	2,7	1,6	47,7	Sağ tibial sinir nöropatisi
8 B.Ö.	25	52,8	18	57	12,4	52	12	56	5,2	4,9	64	5,4	5,3	68	2,1	2	52,1	4	3,9	50,9	Normal
9 N.O.	22	52,4	17	55	22,4	50	12	58	3,3	2,8	57,9	4,5	4	67	5,1	4,6	64	4,1	3,1	45,4	Sağda median motor nöropati
10 S.Ç.	17	58,3	30	60	17,7	59	14	51	5,1	5	64,9	5,3	5,2	64	1,2	1,1	48	2,8	2,6	40	Motor liflerin etkilendiği polinöropati
11 F.D.	18	53,8	23	54	18,1	58	8,5	40	5,2	4,1	52,4	8,8	7,6	65	2,4	2,3	52,7	5,6	5	48,3	Normal
12 Z.Ç.	24	51,8	12	65	12,7	48	7,3	55	5,1	5	52,5	5	4	67	2,9	2,8	51,4	4,1	3,5	40,4	Normal
13 Ö.K.	38	60	41	65	14,8	49	11	44	5,9	5,8	63,8	6	5,6	64	2,9	2	45,5	4,2	3,2	53	Normal
14 H.U.	18	59,1	24	59	12,7	47	10	55	7,6	5,5	51,1	5,5	4,1	64	2,3	2,2	42	4	3,2	42,6	Normal
15 E.E.	30	51	28	58	19,1	49	12	43	8,6	6,8	61,2	7,4	6,3	56	2,2	2,1	51,8	4,8	3,5	48	Normal
16 B.Y.	24	50	26	56	14,8	53	16	42	6,3	5,1	60	6,6	5,6	62	2,5	2,5	49,6	6,9	5,8	43,8	Normal
17 A.K.	16	50	26	63	26,3	50	7,7	49	6,3	5	66,7	5,8	5	67	2,1	2	41,5	4,5	4	45,9	Normal
18 M.A.	26	55	26	65	18,9	56	8,6	48	5,3	5,3	61,5	6,8	5,2	69	2,1	2	50,5	4	4	46,6	Normal
19 N.D.	19	50,9	30	63	21,5	55	17	40	9,2	8,7	66,7	7,9	7,3	69	2	2	51,7	4,1	4	42,1	Normal
20 M.G.	22	55,3	25	54	10	48	20	52	6,6	6,6	59,5	6,1	5,9	64	5,3	5,1	55,5	6,8	6	46,4	Normal
21 M.S.	18	50	15	50	10,7	45	6,7	55	4	2,1	50	5	5	61	2,2	1,3	40,3	2,2	1,4	40	Motor liflerin etkilendiği polinöropati
22 B.A.	15	50	15	57	10,2	54	7	67	9,8	9,3	56,5	6,4	5,8	64	1	0,8	52,1	8,7	7,9	46	Sağ alt ekstremitte peroneal nöropati
23 H.Y.	25	51,7	34	50	10,2	68	11	59	6,2	6,1	60,5	6,4	5,2	66	2,3	2,1	53,6	4,2	4	46,8	Normal
24 Ö.G.	23	55,3	35	59	13,6	62	12	44	5,4	5,1	64,9	5,8	4,8	66	3,4	3	54,4	6,8	6,6	44,7	Normal
25 N.K.	26	50,9	21	56	11,8	58	10	57	6,1	5,9	57,8	6	5,9	54	0,8	0,8	49,6	4,9	4,6	40,8	Bilateral peroneal nöropati

26 S.Ç.	18	50,9	18	52	11,8	51	20	40	5,2	5,1	58,1	6,1	5,6	68	2,6	2,4	53,3	4,1	4	49,6	Normal
27 S.Ç.	16	50	11	56	14,4	47	15	41	5,3	5	58,7	7,8	6,7	68	2	2	41,1	4	4	48,1	Normal
28 Ş.Ö.	13	50,9	21	54	14,6	44	11	59	5,2	5	60,8	8,6	7,5	65	2,3	2	55,9	4,2	4	49,4	Normal
29 S.Y.	18	56	24	57	13,3	51	14	54	5,9	5,8	63	7,1	6,3	57	2,4	2	49,3	4,1	4,1	44,4	Normal
30 D.Ö.	35	50	21	54	11,3	49	11	44	7,5	5,7	67,6	6,3	6,2	55	2,4	2,4	59,5	5,3	4,5	41,4	Normal
31 K.Y.	32	54,9	30	54	22	47	12	46	9,5	8,9	63,8	8	7,2	66	2,1	2	41,6	6,4	4,6	42,5	Normal
32 S.N.	32	50,8	25	59	12,4	64	14	53	5,2	5,1	54,2	5,8	5,2	65	2,4	2	56,5	4,2	4	45	Normal
33 M.M.	40	54,5	52	69	21,1	55	14	55	9	8	63,5	7	6,6	69	3	2,7	54,2	4,2	4	47,1	Normal
34 S.Y.	16	57,7	12	55	15,6	61	5,8	42	5,6	5	62,9	5,2	5	61	2	2	42,6	4,5	4	45,9	Normal
35 İ.Y.	22	59,1	16	54	11,3	59	5,7	49	8,2	7	52,2	9	8,5	68	0,6	0,6	49,6	0,2	0,2	40,3	Sağ alt ekstremitte motor liflerin etkilendiği polinöropati
36 V.A.	22	56	26	67	15,2	58	8,8	56	5	5	61	7,4	7	66	0,4	0,4	40,2	7,6	6,3	40,9	Bilateral peroneal nöropati
37 N.A.	23	50,9	48	57	10,7	53	9	43	6,6	5,3	62,9	6	6	61	3,7	3,7	48,6	4,1	4	41,5	Normal
38 B.A.	37	50	23	54	17,7	45	15	42	9,1	8,5	58,8	7,2	7,2	64	2,6	2,1	51,3	5,8	5,1	41,3	Normal
39 M.K.	16	51,9	19	58	11,1	48	17	55	5,6	5	63,2	8,9	8,8	63	3,6	3,2	58,6	4,8	4,4	44,2	Normal
40 R.Z.	16	60,5	14	63	10,3	59	14	42	5,1	5	54,5	5,7	5	53	3,6	3,2	58,6	4,8	4,4	44,2	Normal
41 N.A.	13	50	19	50	18,6	51	13	41	5,6	5	51,5	5,2	5	52	2,1	2	49,3	4,6	4,2	43	Normal
42 H.Ç.	22	53,1	13	59	14,2	45	9,3	42	5	5	58,1	6,2	5,2	62	2,1	2	40,7	4,8	4	43,1	Normal
43 M.A.	16	51	15	62	11,8	53	11	42	5	5	62,3	5,9	5,2	69	2	2	52,2	4,1	4	43,8	Normal
44 M.Y.	24	57,8	28	63	10,5	61	12	65	3,6	2,3	63,3	3	2	65	0,7	0,7	48,8	4,2	3,1	43,7	Mix tip polinöropati
45 S.E.	14	50	15	68	16,4	43	11	41	7	6,1	61,7	8,5	7,7	67	2,1	2	42,6	6,1	5,6	41,8	Normal
46 D.E.	22	50,9	19	54	11,3	53	15	57	4,2	3	57,8	3,3	2,4	63	0,4	0,2	60,2	2	1	46,9	Motor liflerin etkilendiği polinöropati
47 M.A.	20	55,3	55	69	14,6	53	15	46	7,2	7,2	54,5	8	7,5	66	4,9	4	48,1	5,6	4,4	44,7	Normal
48 G.B.	16	56,6	20	55	14,8	42	13	41	5	5	65,8	5,4	5,2	62	3	2,5	50,4	4,3	4	40,6	Normal
49 A.K.	21	57,1	20	54	11	46	11	48	7,1	6,2	56,1	7,5	7,2	58	0,3	0,3	47,1	3,2	2,7	41,5	Sağ alt ekstremitte motor liflerin etkilendiği polinöropati
50 İ.E.	24	52,8	18	52	19,7	46	21	48	6,5	5,3	56,8	5	5	52	2,5	2,3	42	4,4	4,4	47,6	Normal

## 5.TARTIŞMA

Çalışmada 20.08.2018 – 20.12.2018 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Nöroloji Polikliniğine başvuran 19 - 68 yaş arası, Multipl Skleroz tanılı 50 hasta ve kontrol grubu için 50 sağlıklı birey dâhil edilmiştir ve bu bireylerden elde edilen veriler değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmaya polikliniğine başvuran, ancak kronik böbrek yetmezliği, b12 vitamin eksikliği, diyabetes mellitus hastalığı, d vitamini eksikliği, onkolojik hastalığı olan ve MS-like hastalığı olan bireyler dâhil edilmemiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalamasının  $39.02 \pm 9.61$  yıl olduğu, hasta grubunun 36'sının (%72.0) kadın, 14'ünün (%28.0) erkek olduğu, hastaların 35'inin (%70.0) Relapsing Remitting Multipl Skleroz ve 15'inin (%30.0) Sekonder Progresif Multipl Skleroz tanılı olduğu belirlendi.

Vukusic ve ark.'nın yaptığı çalışmada multipl sklerozda cinsiyet dağılımı açısından kadın-erkek oranı 2.0 olduğu ve Atilla ve arkadaşlarının çalışmasında ise SPMS hastalarında kadın erkek oranının 1.1 olduğu belirtilmektedir[3,153]. Millefiorini ve ark.'nın yaptığı prevalans çalışmasında multipl sklerozlu hastalarda kadın-erkek oranının 2.6 olduğu tespit edilmiştir[154]. Çalışmamızda ise tüm hastalarda kadın erkek oranı 2.6 ve SPMS hastalarında ise 1.1 olduğu tespit edilmiştir. Çalışma bulguların Atilla'nın ve Millefiorini ve ark.'nın çalışma bulguları ile uyumlu iken Vukusic ve ark.'nın çalışma bulguları ile uyumlu bulunmamıştır[153,154,3]. Çalışma bulgularının Vukusic ve ark.'nın çalışma bulguları ile uyumlu olmaması örneklem sayılarındaki farklılıktan kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir[3].

Kister ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalamasının 37.3, Baklacioğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 42.1 olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda ise hastaların yaş ortalamasının 39.1 olduğu belirlendi[155,156]. Vukusic ve ark.'nın yaptığı çalışmada semptom başlangıç yaşının 30 olduğu, Kister ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 31 olduğu, Atilla'nın yaptığı çalışmada 29.5 olduğu belirtilmektedir[3,155,153]. Çalışmamızda ise semptom başlangıç yaşının 30.4

olduğu belirlendi. Çalışma bulgularımızın yapılan çalışmalarla benzer olduğu tespit edilmiştir.

Brola ve ark.'nın ve Millefiorini ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda multipl sklerozlu hastaların yaş grupları açısından en sık 35-44 yaş aralığında olduğu belirtilmektedir[154,157]. Çalışmamızda da yapılan çalışmalarla benzer şekilde multipl skleroz hastalarının en sık görüldüğu yaş grubu 35-44 yaş grubu (%36.0) olduğu tespit edildi.

Baklacioğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %56.6'sının Relapsing Remitting Multipl Skleroz hastası olduğu ve %23.3'ünün Sekonder Progresif Multipl Skleroz hastası olduğu belirtilmektedir[156]. Confavreux ve Vukusic'in yaptığı araştırmada hastalarının %58'inin Relapsing Remitting Multipl Skleroz hastası, %27'sinin Sekonder Progresif Multipl Skleroz olduğu tespit edilmiştir[7]. Çalışmamızda ise hastaların %70.0'i Relapsing Remitting Multipl Skleroz ve %30.0'u Sekonder Progresif Multipl Skleroz hastası mevcuttu. Sekonder Progresif Multipl Skleroz hasta yüzdesinin Confavreux ve Vukusic'in yaptığı araştırma bulguları ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Kaya Aygünoğlu ve ark.'nın multipl sklerozlu hastalarda yaptığı çalışmada EDSS puan ortalamasının 2.86, Baklacioğlu'nun yaptığı araştırmada EDSS puan ortalamasının 3.91 olduğu belirtilmektedir[156,158]. Brola ve ark.'nın yaptığı prevalans çalışmasında EDSS puan ortalamasının 3.40 olduğu tespit edilmiştir[157]. Çalışmamızda ise hastaların EDSS puan ortalamasının 2.97 olduğu ve EDSS puanı olarak Kaya Aygünoğlu ve ark.'nın çalışmasından daha yüksek tartışılan diğer iki çalışmadan ise düşük olduğu görülmektedir[158]. Çalışmalar arasındaki farkların örneklem gruplarından kaynaklanmış olabileceği düşünölmüştür.

Pittock ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastalık süresi arttikça EDSS puanının arttığı belirtilmektedir[159]. Atila'nın yaptığı çalışmada da hastalık süresi arttikça EDSS puanının arttığı tespit edilmiştir[153]. Çalışmamızda EDSS puanı ile hastalık süresi arasında yapılan çalışmalarla benzer şekilde pozitif yönlü çok güçlü düzeyde bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Hastalık süresi arttikça EDSS puanı artışının



nedeni hastalığın süre artışı ile birlikte prognozunun kötüye gitmesinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda polinöropati gelişen hastalarda hastalık süresinin ve EDSS puanının polinöropati gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiş ancak yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonucun örneklem grubunun küçük olmasından kaynaklanabileceği ve daha geniş örneklem grupları ile yapılabilecek çalışmalarda bu bulguların dikkatle değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Sarova-Pinhas ve ark.'nın yaptığı çalışmada multipl skleroz hastalarının %14.7'sinin polinöropatisi olduğu belirlenmiştir[160]. Çalışmamızda ise hastaların %24.0'ünde polinöropati olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda polinöropati sıklığının daha yüksek olması örneklemin farklı olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda en sık görülen polinöropati türünün motor liflerin etkilendiği polinöropati, bilateral peroneal nöropati ve sağ alt ekstremitte motor liflerin etkilendiği polinöropati olduğu belirlenmiştir. Çalışmada en sık atak görülen polinöropati türleri sağ alt ekstremitte peroneal nöropati, bilateral peroneal nöropati ve mix tip polinöropati olduğu tespit edilmiştir. Polinöropatisi olan hastaların en çok interferon beta 1b ve 1a ilaçlarını kullandığı saptanmıştır.

Hanewinckel ve ark.'nın yaptığı çalışmada 29 araştırma incelenmiş ve bu çalışmalarda polinöropati sıklığının %0.1-3.3 aralığında değiştiği belirtilmektedir[161]. Burns ve Mauermann'ın yaptığı çalışmada ise polinöropati sıklığının %2-3 aralığında değiştiği belirtilmektedir[162]. Çalışmamızda ise kontrol grubunda polinöropati sıklığının %6.0 olduğu tespit edilmiştir ve mevcut prevalansın beklenen sonuçların üzerinde olduğu görülmektedir. Çalışmamızda kontrol grubunda polinöropati sıklığının beklenen sonuçların üzerinde olması araştırma bölgesinde polinöropati sıklığı ve ilişkili faktörleri değerlendirmek için yeni çalışmalar planlanmasının uygun olacağını düşündürmüştür.

Emad ve ark.'nın yaptığı çalışmada multiple sklerozlu hastalarda median ve tibial sinir tutulumları arasında hasta ve kontrol grupları arasında fark olduğu belirtilmektedir [163]. Çalışmamızda ise yapılan değerlendirmeler sonucunda polinöropati açısından sekiz ayrı periferik sinir tutulumu tanımlanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bu sonuçta örneklem sayısına göre çok sayıda farklı bölgede periferik sinir tutulumu tespit edilmiş olmasının etkili olduğu söylenebilir. Bu konuda daha büyük örneklem grupları ile planlanacak araştırmalar ile bölgesel periferik sinir tutulumları ve multiple skleroz ilişkisinin daha net ortaya konulabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda polinöropati gelişen hastalarda atak sayısının polinöropati gelişmeyen hastalara göre daha az olduğu tespit edilmiştir. Literatürde yapılan araştırmada bu bulgu ile karşılaştırmak için veriye rastlanmamış olup konu hakkında daha kapsamlı araştırmalar için planlama yapılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda polinöropatisi olan hastaların yaş ortalamasının ( $39.58 \pm 7.63$ ) polinöropatisi olmayan hastaların yaş ortalamasından ( $38.97 \pm 9.99$ ) yüksek olduğu saptanmıştır. Misawa ve ark.'nın yaptığı çalışmada multiple sklerozda gelişen polinöropati patogeneğinde multiple sklerozun uzun pronozu sırasında oluşan epitop yayılmasının rol oynayabileceği belirtilmektedir [164]. Çalışmamızda da hastalık süresi daha uzun olanların EDSS puanının daha yüksek olması ve Misawa ve ark.'nın yaptığı çalışmada belirtilen hastalık prognoz süreci kaynaklı olarak polinöropatisi olan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek bulunduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda polinöropati gelişen hastaların çoğunun (%41.6) 41-50 yaş aralığında olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda hastalık süresi ve EDSS puanı arasındaki pozitif yönlü korelasyon düşünüldüğünde ileri yaşlara doğru polinöropati görülme sıklığının artacağı öngörülmektedir. Çalışma bulgularımız doğrultusunda en riskli yaş aralığının 40 yaş ve üzeri olduğu söylenebilir.

Multiple skleroz hastalığında kadın erkek oranı, kadınlarda hastalığın daha sık görülmesi nedeniyle belirgin şekilde artış göstermektedir [165]. Çalışmamızda ise multiple sklerozun kadınlarda daha çok görüldüğü ancak polinöropati görülme

sıklığının erkeklerde, kadınlara göre daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiki olarak da anlamlı olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu multipl sklerozlu hastalarda polinöropati açısından, erkek olmanın belirleyici bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda multiple sklerozlu hastalarda polinöropati görülme sıklığı ve kontrol grubunda polinöropati görülme sıklığı yapılan çalışmalara göre yüksek olduğu belirlenmiştir [160,161,162]. Bu durum multiple skleroz hastalığının nedenleri arasında çevresel, genetik ve epigenetik faktörler, D vitamini seviyesi, sigara kullanımı ve obezite gibi değiştirilebilir risk faktörleriyle ilişkili olabilir [165]. Bununla birlikte Misawa ve ark. yaptığı çalışmada multiple sklerozda polinöropati görülme sıklığının %5 civarında olduğu, sık görülen bir durum olmadığı ve tedavi edilebilir bir durum olduğu belirtilmektedir.

## 6.SONUÇ

Çalışma sonucunda multipl skleroz hastalarının literatürle uyumlu olarak, daha çok kadınlarda görüldüğü, hastalık süresi arttıkça EDSS puanlarında artış olduğu ve erkeklerde polinöropati sıklığının kadınlara göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca çalışmada kontrol grubunda polinöropati sıklığının beklenenin üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya katılan hasta sayısının az olması yapılan diğer çalışmalarla kıyaslama açısından yorumlamada sınırlılık oluşturmaktadır. Çok merkezli çalışmalarla D vitamini seviyesi, sigara kullanımı ve obezite gibi multiple skleroza neden olan değiştirilebilir faktörleri de içeren konu hakkında verilerin değerlendirilmesi açısından örneklemin artırılması ile daha ileri sonuçlar elde edilebilir. Çalışmamızın çarpıcı sonuçlarından birisi olarak kontrol grubunda polinöropati sıklığının yüksek çıkması da ayrı bir araştırma konusu olarak çalışılmasının ve ilişkili faktörlerin belirlenmesinin önemli olduğu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- [1] Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)* 2007;17:210–8.
- [2] Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2008;274:45–7.
- [3] Vukusic S, Confavreux C. [Natural history of multiple sclerosis]. *Presse Médicale (Paris, France : 1983)* 2010;39:359–62.
- [4] Christian Confavreux, Hans Lassmann, Ian Mc Donald, David Miller, John Noseworthy, Kenneth Smith HW. *Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. n.d.
- [5] McAlpine D, Compston A. *McAlpine's multiple sclerosis: Elsevier Health Sciences*; 2005.
- [6] Stadelmann C. Multiple sclerosis as a neurodegenerative disease: pathology, mechanisms and therapeutic implications. *Current Opinion in Neurology* 2011 ;24:224-9.
- [7] Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain : a Journal of Neurology* 2006;129:606–16.
- [8] N. Melzer and S. G. Meuth Department of Neurology, University of Münster, Münster, Germany
- [9] *Biomed Res Int.*2013;2013:847670. doi:10.1155/2013/847670.Epub2013 Nov7.Abnormal nerve conduction study findings indicating the existence of peripheral neuropathy in multiple sclerosis and neuromyelitis optica.Warabi
- [10] Lublin F, Miller A. Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Pocket Companion to Neurology in Clinical Practice 5th ed.*ü.
- [11] Compston A. *McAlpine's multiple sclerosis*. 2005.
- [12] Siva A. The spectrum of multiple sclerosis and treatment decisions. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2006;108:333–8.
- [13] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen J a, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* 2011;69:292–302.
- [14] Karabudak R. Temel ve Klinik Nöroimmünoloji. 2013:205-18.

- [15] Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals of neurology*. 2007;61 (6):504-13.
- [16] Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature* . 1995 Oct 14;377(6545):150-1.
- [17] Hammond SR, English DR, McLeod JG. The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. *Brain* . 2000 May;123 ( Pt 5:968-74.
- [18] Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol* . 2004 May;14(2):164-74.
- [19] Soilu-Hänninen M, Airas L, Mononen I, Heikkilä A, Viljanen M, Hänninen A. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler* . 2005 Jul;11(3):266-71.
- [20] Ramagopalan S V, Dyment DA, Cader MZ, Morrison KM, Disanto G, Morahan JM, et al. Rare variants in the CYP27B1 gene are associated with multiple sclerosis. *Ann Neurol* . 2011 Dec;70(6):881-6.
- [21] Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* . 2004 Jan 13;62(1):60-5.
- [22] Runia TF, Hop WCJ, de Rijke YB, Buljevac D, Hintzen RQ. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology* . 2012 Jul 17;79(3):261-6.
- [23] Stewart N, Simpson S, van der Mei I, Ponsonby A-L, Blizzard L, Dwyer T, et al. Interferon- $\beta$  and serum 25-hydroxyvitamin D interact to modulate relapse risk in MS. *Neurology* . 2012 Jul 17;79(3):254-60.
- [24] Altıntaş, A., Uygunoğlu, U., Zeydan, B., Coşkun, T. (2013). Özel Durumlarda Multipl Sklerozlu Hastaya Yaklaşım. *Türk Nöroloji Dergisi*, 19, 77-84.
- [25] Karabudak R (çeviri edt). Multipl Skleroz. *Basic Neurology*. Güneş Kitabevi, Ankara 2002, s.199-223.
- [26] Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple Sclerosis. *Ann Rev Med* 2002; 53: 285-302.

- [27] Compston DAS, Ebers GC, Lassman H.. Mc Alphine's Multiple Sclerosis. Churchill Livingstone, London, 1998.
- [28] İdiman E, Turan ÖF. Demiyelinize Hastalıklar. Oğul E (edt). Klinik Nöroloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002, s. 159-85.
- [29] Demir GA (çeviri). Multipl Skleroz ve İlişkili Demiyelinizan Hastalıklar. Emre M (çeviri edt). Adams and Victor's Principles of Neurology. Güneş Kitabevi, İstanbul 2006, s. 771-96.
- [30] Allen I, Brankin B. Pathogenesis of multiple sclerosis the immune diathesis and the role of viruses. J Neuropathol Exp Neurol 1993; 52: 95-02.
- [31] Sobel R., Moore GR. Demyelinating diseases. In: Love S, Louis D, Ellison D, editors. Greenfield's Neuropathology. New York: Oxford Univ. Press; 2008. p. 1513–608.
- [32] Wu G., Alvarez E. The immuno-pathophysiology of multiple sclerosis. Neurol Clin. 2011;29(2):257–78.
- [33] Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. Neurologic Clinics 2005;23:77–105, vi.
- [34] Lucchinetti CF, Bruck W, Lassmann H. Evidence for pathogenic heterogeneity in multiple sclerosis. Annals of Neurology 2004;56:308.
- [35] Brück W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. Journal of Neurology 2005;252 Suppl :v3–9.
- [36] Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Bru W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. 2005;2705–12.
- [37] Lucchinetti CF, Brück W, Lassmann H. Pathology and Pathogenesis of Multiple Sclerosis: In McDonald WI, Nosewothy JH. Blue Books of Practical Neurology Series. Multiple Sclerosis 2. USA: Elsevier Science, 2003; 93-115.
- [38] Yong VW, Power C, Forsyth P, Edwards DR. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. Nat Rev Neurosci. 2001;2:502-511.
- [39] Chandler S, Miller KM, Clements JM et al. Matrix metalloproteinases, tumour necrosis factor and multiple sclerosis: an overview. J Neuroimmunol. 1997;72:155-161.

- [40] Kabat EA, Freedman DA. A study of the crystalline albumin, gammaglobulin and total protein in the cerebrospinal fluid of 100 cases of multiple sclerosis and in other diseases. *Am J Med Sci.* 1950; 219(1): 55-64.
- [41] Racke MK. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell targeted therapies. *Curr Opin Neurol.* 2008; 21(suppl 1): 9-18.
- [42] Bö L, Geurts JJG, van der Valk P, Polman C, Barkhof F. Lack of correlation between cortical demyelination and white matter pathologic changes in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2007 Jan;64(1):76–80
- [43] Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, Bernardi V, Mattisi I, Barachino L, et al. Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2007 Oct;64(10):1416–22.
- [44] Jurewicz A, Matysiak M, Tybor K, Kilianek L, Raine CS, Selmaj K. Tumour necrosis factor-induced death of adult human oligodendrocytes is mediated by apoptosis inducing factor. *Brain.* 2005 Nov;128(Pt 11):2675–88.
- [45] Pender MP. The pathogenesis of primary progressive multiple sclerosis: antibody-mediated attack and no repair? *Journal of Clinical Neuroscience : Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2004;11:689–92.
- [46] Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain.* 2000 Jun;123 ( Pt 6):1174–83.
- [47] Schumacher GA. Multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1966;14:571–3.
- [48] 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;13:227–31.
- [49] McDonald W<sup>1</sup>, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-7.
- [50] Miller DH, Filippi M, Fazekas F, Frederiksen JL, Matthews PM. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2004; 56(2): 273-8.

- [51] Nielsen JM, Korteweg T, Barkof F, Uitdehaag B, Polman CH. Overdiagnosis of multiple sclerosis and magnetic resonance imaging criteria. *Ann Neurol*. 2005;58: 781-3.
- [52] Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. 2005 revisions to the “Mc Donald Criteria ”. *Ann Neurol*. 2005; 58(6): 840-6.
- [53] Prosperini L, Kouleridou A, Petsas N, Leonardi L, Tona F, Pantano P, ve ark. The relationship between infratentorial lesions, balance deficit and accidental falls in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2011;304 (1):55-60
- [54] Lublin FD, Miller AE. Multipl skleroz ve santral sinir sisteminin diğerk demiyelinizan hastalıkları: In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM. *Neurology in Clinical Practice*. Çeviri editörü: Tan E, Özdamar SE. Beşinci edisyon. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008; 1583-1615.
- [55] Kurne A. (çeviri). Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğerk Demiyelinizan Hastalıkları. Tan E (çeviri edt). *Neurology in Clinical Practice*. Veri Medikal Yayıncılık, İstanbul 2008, s.1583-613
- [56] Moulin DE. Pain in multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 1989;7:321–31.
- [57] Gass A, Kitchen N, MacManus DG, Moseley IF, Hennerici MG, Miller DH. Trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis: lesion localization with magnetic resonance imaging. *Neurology* 1997;49:1142–4.
- [58] Garner DJP, Widrick JJ. Cross-bridge mechanisms of muscle weakness in multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 2003;27:456–64.
- [59] Noseworthy JH. Multiple sclerosis clinical trials: old and new challenges. *Seminars in Neurology* 1998;18:377–88.
- [60] Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz’da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, 2004; 2: 237-43.
- [61] Keane JR. Internuclear ophthalmoplegia: unusual causes in 114 of 410 patients. *Archives of Neurology* 2005;62:714–7.
- [62] Shams PN, Plant GT. Optic neuritis: a review. *International MS Journal / MS Forum* 2009;16:82–9.
- [63] Sadiq SA. Multiple Sclerosis. In: Rowland LP (edt), *Merrit’s Textbook of Neurology* (11th ed) Williams&Wilkins, Philadelphia 2005, pp. 941-67.



- [64] Habek M, Brinar M, Brinar VV. Psychiatric manifestations of multiple sclerosis and acute disseminate encephalomyelitis. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 290-4.
- [65] Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2000;343:938–52.
- [66] Kaynak H, Altıntaş A, Kaynak D, Uyanik O, Saip S, Ağaoğlu J, et al. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology : the Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 2006;13:1333–9.
- [67] Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* . 2005 Feb;23(1):17–38, v.
- [68] 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.
- [69] 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;53:1698–704.
- [70] O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology*, 2002;59:1-33.
- [71] İdiman E, Özakbaş S, Yozbatıran N, ve ark. Expanded Disability Status Scale' in işlevsel sistemleri ile sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin ilişkisi: 183 Multipl skleroz hastasının analizi. *Türk Nöroloji Dergisi*, 2004; 10(5): 407-11.
- [72] Vukusic S, Confavreux C. [Multiple sclerosis and pregnancy]. *Revue Neurologique* 2006;162:299–309.
- [73] Thouvenot É. Update on clinically isolated syndrome. *Press médicale (Paris, Fr 1983)* . 2015 Apr;44(4 Pt 2):e121–36.
- [74] Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiutori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler* . 2015 Jul;21(8):1013–24.
- [75] Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2000;343:1430–8.

- [76] Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576–82.
- [77] Beck RW, Chandler DL, Cole SR, Simon JH, Jacobs LD, Kinkel RP, et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Annals of Neurology* 2002;51:481–90.
- [78] Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* . 2009 Mar 3;72(9):800–5.
- [79] Siva A, Saip S, Altintas A, Jacob A, Keegan BM, Kantarci OH. Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease. *Mult Scler* . 2009 Aug;15(8):918–27.
- [80] Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One* . 2014 Jan;9(3):e90509.
- [81] Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1019-32.
- [82] Akman Demir G. Nöromiyelitis optika: Klinik ve İmmünolojik Özellikler. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009; 4: 37-40
- [83] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177-89.
- [84] Saikali P, Cayrol R, Vincent T. Anti-aquaporin-4 autoantibodies orchestrate the pathogenesis in neuromyelitis optica. *Autoimmun Rev* 2009; 9: 132-5. [CrossRef] 5. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, [118]Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202: 473-7.
- [85] Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patient. *Arch Neurol* 2009; 66: 1128-33.

- [86] Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 2008; 65: 1443-8.
- [87] Young NP, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Acute disseminated encephalomyelitis: current understanding and controversies. *Seminars in Neurology* 2008;28:84–94.
- [88] Weinshenker BG, Miller D. Multiple sclerosis: one disease or many? In: Siva A, Kesselring J, Thompson AJ, Eds. *Frontiers in Multiple Sclerosis*. Vol 2. London: Martin Dunitz Ltd; 1999; 37-46.
- [89] Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Acute leukoencephalopathies: differential diagnosis and investigation. *Neurologist* 1998; 4: 148- 166.
- [90] Spiegel M, Kruger H, Hoffmann E. MRI study of Baló's concentric sclerosis before and after immunosuppressive therapy. *J Neurol* 1989; 236: 487-488. 6. Bolay H, Karabudak R, Tacal T, Onal B,
- [91] Selekler K, Saribaş O. Baló's concentric sclerosis. Report of two patients with magnetic resonance imaging follow-up. *J Neuroimag* 1996; 6: 98-103.
- [92] Ng SH, Ko SF, Cheung YC, Wong HF, Wan YL. MRI features of Baló's concentric sclerosis. *Br J Radiol* 1999; 72: 400-403.
- [93] Pohl D, Rostasy K, Krone B, Hanefeld F. Baló's concentric sclerosis associated with primary human herpesvirus 6 infection. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2005;76:1723–5.
- [94] Simon JH, Kleinschmidt-DeMasters BK. Variants of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clinics of North America* 2008;18:703–16, xi.
- [95] Çabalar M, Aslan H, Yağız O, Yıldırım S, Tekeşin A: Schilder Hastalığı: İki Olgu Sunumu. *İstanbul Tıp Dergisi*. 2: 26-29, 2004.
- [96] Bonsack A.T, Robertson R, Lacson A, Casadonte J, Buonomo C: Pediatric Case of the Day. *RadioGraphics*.16: 1509- 1511, 1996
- [97] Kurul S, Cakmakçi H, Dirik E, Kovanlıkaya A: Schilder's disease: case study with serial neuroimaging. *J Child Neurol*. 18:58-61, 2003.
- [98] Riley C.S, Tullman M.J: Multipl sklerosis : Merrit's Neurology. Page:913, 2010.

- [99] Tournette Ww, Walsh Mj, Baumhefner Rw, Staugaitis Sm, Shapshak P. The Current Status Of Multiple Sclerosis İntra Blood Brain Barrier Igg Synthesis. Ann N Y Acad Sci 1984; 436(1): 52-67. but many unanswered questions. Journal of the Neurological Sciences 2002;199:1–15.
- [100] Kurne A. (çeviri). Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. Tan E (çeviri edt). Neurology in Clinical Practice. Veri Medikal Yayıncılık, İstanbul 2008, s.1583-613
- [101] Diren HB. Manyetik Rezonans Görüntüleme: Kranyum II: Nörodejeneratif hastalıklar (2.Baskı). Ajansmat, Ankara 2000.
- [102] Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu İstanbul.CEVİK İ(Ed.) Galenos Yayınevi.2013:15-57
- [103] McDonnell G V, Hawkins SA. Primary progressive multiple sclerosis: increasing clarity
- [104] Kurne A. (çeviri). Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. Tan E (çeviri edt). Neurology in Clinical Practice. Veri Medikal Yayıncılık, İstanbul 2008, s.1583-613
- [105] Misulis KE, Head TC. Essentials of Clinical Neurophysiology, 3th ed. Butterworth Heinemann, 2003.
- [106] Aminoff MJ. Electrodiagnosis in Clinical Neurology, 4th ed. Churcill Livingston, 1999.
- [107] Chiappa KH. Evoked Potentials in Clinical Medicine. Lippincott, 1997. 49
- [108] Kurokawa T, Kira J, Tobimatus. Electrophysiological diagnosis for multiple sclerosis. Nippon Ringsho 2003; 61(8): 1347-54.
- [109] Feinstein A, Feinstein K. Depression associated with multiple sclerosis looking beyond diagnosis to symptom expression. J Affect Disord 2001;66:193-198.
- [110] Whitlock FA, Siskind MM. Depression as a major symptom of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980;43:861-865.
- [111] Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. Curr Opin Neurol 1995;8:216-220.
- [112] Frohman, E.M., Et Al., Corticosteroids For Multiple Sclerosis: I. Application For Treating Exacerbations. Neurotherapeutics, 2007. 4(4): P. 618-26.

- [113] Calabresi, P.A., Diagnosis And Management Of Multiple Sclerosis. *Am Fam Physician*, 2004. 70(10): P. 1935-44.
- [114] Kirby S, Brown MG, Murray TJ, et al. Progression of multiple sclerosis in patients with other autoimmune diseases. *Mult Scler* 2005;11:S28–S29.
- [115] Kieseier BC, Wiendl H, Leussink VI, Stüve O. Immunomodulatory treatment strategies in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2008;255 Suppl :15–21.
- [116] Clerico M, Rivoiro C, Contessa G, Viglietti D, Durelli L. The therapy of multiple sclerosis with immune-modulating or immunosuppressive drug A critical evaluation based upon evidence based parameters and published systematic reviews. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 110 (2008) 878–885.
- [117] Freedman MS. Long-term follow up of clinical trials of multiple sclerosis therapies. *Neurol* 2011;76(Suppl 1): 26-34.
- [118] Ford C, Johnson KP, Lisac RP, Panitch HS, Shifroni G, Wolinski JS. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult.Scler.* 2006;12:309-320.
- [119] Cherwinski HM, Cohn RG, Cheung P et al. The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting pyrimidine biosynthesis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275:1043-9.
- [120] Fukushima R, Kanamori S, Hirashiba M et al. Teratogenicity study of the dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor and protein tyrosine kinase inhibitor Leflunomide in mice. *Reprod Toxicol* 2007; 24:310-6.
- [121] Linker RA, Lee DH, Ryan S et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain* 2011; 134:678-92.
- [122] Lee DH, Linker RA, Gold R. Spotlight on fumarates. *Int MS J* 2008; 15:12-8
- [123] Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against  $\alpha 4\beta 1$  integrin. *Nature* 1992; 356: 63–66.
- [124] Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.

- [125] Brooks BR, Walker DL. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin* 1984; 2: 299–313.
- [126] Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, Heining P, Schmouder R, Francis G, Aradhye S, Burtin P. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(11):883–897.
- [127] Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. (2010) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 362(5), 402-15.
- [128] Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, ZhangAuberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 362(5), 387-401.
- [129] Singer BA. Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2013;13:589–602.
- [130] Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G, Mitoxantrone for Multiple Sclerosis( Review) *The Cochrane library*, Issue 4, 2005.
- [131] Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. *The Cochrane Collaboration* . Methotrexate for Multiple Sclerosis (Review) *The Cochrane Library* 2006, Issue 2.
- [132] Gray O , McDonnell GV, Forbes RB ET AL. A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis. *Mult. Scler* 2006 Aug;12(4):507-10.Review.
- [133] Patti F, Lo Fermo S. Lights and shadows of cyclophosphamide in the treatment of multiple sclerosis. *Autoimmune Dis*. 2011;2011:961702.
- [134] Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, Hafler DA, Dawson DM, LaPierre Y et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology* 1993; 43: 910–918.
- [135] Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1819-28.

- [136] Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1829-39.
- [137] CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al, Alemtuzumab vs interferon beta 1-a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1786-801.
- [138] Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 Feb 14;358(7):676-88. doi: 10.1056/NEJMoa0706383.
- [139] Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009 Oct;66(4):460-71. doi: 10.1002/ana.21867.
- [140] Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011 Nov 19;378(9805):1779-87. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61649-8. Epub 2011 Oct 31.
- [141] Hauser SL, Comi GC, Hartung HP, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: results of the phase III double-blind, interferon beta-1a controlled OPERA I and II studies. Presented at: 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 9, 2015; Barcelona, Spain.
- [142] Michael J. Olek, David M Davson: Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system; (W. Bradley: Neurology in clinical practice. Chapter 60).
- [143] Tsubakş T, Horikava Y. Clinical and immunological investigations in MS.
- [144] Haraiti Y, BOSCH ep(çev Varlı K.) Periferik sinir hastalıkları, in neurology clinical practice-Türkçe, eds. Tan R, Özdamar SE, 5. Baskı, Veri Medikal Yayıncılık, Ankara:2008.p.2249-356.
- [145] Zembilci N, Kızıltan M. Sinir Sistemi Hastalıkları. Ed.3.1994.Cerrahpaşa Tıp Fak. Syf. 267.
- [146] Neurology in clinical neurology.

- [147]Gooch CL, Weimer LH. The electrodiagnosis of neuropathy:basic principles and common pitfalls. *Neurol Clin* 2007;25(1):1-28.
- [148]Oh SJ, Kim DE, Kuruoğlu HR, What is the best diagnostic index of conduction block and temporal dispersion?. *Muscle & nerve* 1994;19(5):489-93.
- [149]AAEM Expert Panel. Consensus criteria for the diagnosis of partial conduction block. *Muscle Nerve* 1999;22(Suppl 8) S225-229.
- [150]Preston DC, Shapiro Be. Polyneuropathy, Electromyography and Neuromuscular Disorders, Clinical-Electrophysiological Correlations. Boston: Butterworth-Heinemann;1998.p.355/89.
- [151]Bennett DL, Groves M, Blake J, Holton JL, King RH, Orrell RW, ET AL. The use of nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitis: a 5 year retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(12):1376-81.
- [152]Sommer C. Skin biopsy as a diagnostic tool, *Curr Opin Neurol* 2008;21(5):563-8.
- [153]Atila N, Çilingir V. Primer Ve Sekonder Progresif Multipl Skleroz Hastalarında Üst Ekstremitte Ve Alt Ekstremitte Fonksiyonlarının Karşılaştırılması. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Yayımlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi,2018.
- [154]Millefiorini E. et al. The prevalence of multiple sclerosis in central Italy. *Multipl Sclerosis* 2010;16(12):1432-1436.
- [155] Kister et al. Natural History of Multiple Sclerosis Symptoms. *International Journal of MS Care* 2013;15(3):146-158.
- [156] Baklacioğlu ve ark. Multiple skleroz hastalarında genişletilmiş durum özürüllük skalası ile anksiyete depresyon ilişkisi. *Göztepe Tıp Dergisi* 24(4):178-182, 2009.
- [157] Broła et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010–2014. *BMC Neurology* 2016); 16:134.
- [158] Kaya Aygünoğlu ve ark. Multipl Skleroz Hastalarında Yorgunluğun Depresyon, Özürüllük ve Yaşam Kalitesi ile İlişkisi. *Arch Neuropsychiatr* 2015; 52: 247-251.
- [159] Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, et al: Disability profile of MS cohort, *Neurology* 62:601, 2004.



- [160] Sarova Pinhas et al. Peripheral neuropathy in multiple sclerosis: a clinical and electrophysiologic study. *Acta Neural Scand* 1995;91:234-8.
- [161] Hanewinckel et al. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy *Eur J Epidemiol* (2016) 31:5–20.
- [162] Burns TM, Baurmann ML. The Evaluation of Polyneuropathies. *Neurology* 2011; 76.
- [163] Emad MR, Zeinali L, Nikseresht A, Naseri M, Karimian H. Peripheral Neuropathy in Multiple Sclerosis: An Electrophysiologic Study in Iranian Patients. *Acta Med Iran*. 2017 Aug;55(8):496-501.
- [164] Misawa S, Kuwabara S, Mori M, Hayakawa S, Sawai S, Hattori T. Peripheral nerve demyelination in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2008 Aug;119(8):1829-1833. doi: 10.1016/j.clinph.2008.04.010.
- [165] Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. (2018). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 391(10130), 1622–1636. doi:10.1016/s0140-6736(18)30481-1.

EK – 1

**\*KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	MULTİPL SKLEROZUN PERİFERİK SINIRLAR ÜZERİNE ETKİSİ		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok		

<b>ETİK KURULU BİLGİLERİ</b>	ETİK KURULUN ADI	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Kat.4 No:11		
	TELEFON	0432 225 04 70		
	FAKS	0432 216 83 52		
	E-POSTA	etikkurull@gmail.com		

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğrt.Üyesi Abdullah YILGÖR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	27.07.2018	001	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	20.08.2018	001	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş, İyi Klinik Uygulamalar 3 Ad. Literatür, Taahhütname, Görev Dağılımı ve Yetkilendirme Belgesi

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Oğuz TUNCER  
İmza:

*Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.*

\*KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	MULTİPL SKLEROZUN PERİFERİK SINIRLAR ÜZERİNE ETKİSİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok
KARAR BİLGİLERİ	<b>Karar No:02</b>
	<b>Tarih: 01.08.2018</b>
Dr.Öğrt.Üyesi Abdullah YILGÖR sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.	

<b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	ProDr. Oğuz TUNCER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr. Oğuz TUNCER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Şükran SEVİMLİ	Tıp Tarihi ve Etik	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Sıddık KESKİN	İstatistik Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU	Tabii Mikrobiyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.A.Faruk KIROĞLU	KBB	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Abbas ARAS	Genel Cerrahi	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Celaleddin SOYALP	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Numan ÇİM	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ramazan ÜSTÜN	Fizyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV	Tıbbi Farmakoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Cihan AYDOĞAN	Ortodonti	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lütfü POLAT	Eczacı	Van Polat Eczanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nazlı AKTAŞ	Avukat	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Özge Burak DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayici ve İş Kadınları Derneği	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Adnan SELÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Oğuz TUNCER  
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.