



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**PRİMER VE SEKONDER PROGRESİF MULTİPL
SKLEROZ HASTALARINDA ÜST EKSTREMİTE VE ALT
EKSTREMİTE FONKSİYONLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. NURAY ATİLLA

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. VEDAT ÇİLİNGİR

VAN 2018

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**PRİMER VE SEKONDER PROGRESİF MULTİPL
SKLEROZ HASTALARINDA ÜST EKSTREMİTE VE ALT
EKSTREMİTE FONKSİYONLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. NURAY ATİLLA

Jüri Başkanı

Üye

Üye

TEZ KABUL TARİHİ
...../...../2018

ÖNSÖZ

Tezimi yazarken tüm aşamalarda özveriyle bana yardımcı olan, yol gösteren ve benden desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Yrd. Doç.Dr. Vedat Çilingir'e, asistanlığım boyunca eğitimimde her türlü bilgi ve engin tecrübelerini benimle paylaşan ve yardımcı olan değerli hocalarım başta anabilim dalı başkanımız Doç.Dr. Aysel Milanlıoğlu'na ve Yrd. Doç.Dr. Vedat Çilingir'e, Yrd. Doç.Dr Abdullah Yılgör'e, Yrd. Doç.Dr. Aydın Çağaç'a, asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım değerli tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm mesai arkadaşlarıma, rotasyon yaptığım bölümlerde bana yardımcı olan tüm değerli hocalarıma, tez hastalarımın testlerinin yapılmasında bana yardımcı olan hemşirelerimiz Dicle Ürüm ve Güneş Korkuç'a, tez düzeltmelerinde bana yardımcı olan Şükrü Kadan'a ve son olarak da bugüne kadar her zaman yanımda olan ve benden desteğini esirgemeyen aileme, tüm zor zamanlarımda bana yol gösteren, yalnız bırakmayan ve destek olan sevgili eşim Uzm. Dr. Ercan Atilla'ya teşekkür ediyorum.

Dr. Nuray ATİLLA
Van, 2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR	VI
RESİMLER VE TABLOLAR	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Epidemiyoloji	6
2.2. Genetik	8
2.3. Patofizyoloji	9
2.4. Patogenez	11
2.5. Tanı Kriterleri	13
2.6. Klinik Özellikler	17
2.6.1. Somatosensoryal Semptomlar	18
2.6.2. Motor Semptomlar	19
2.6.3. Görsel Semptomlar	19
2.6.4. Serebellar Semptomlar	20
2.6.5. Beyin sapı semptomları	20
2.6.6. Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar	21
2.6.7. Yorgunluk ve Uyku	21
2.6.8. Mesane, barsak ve cinsel işlev bozuklukları	21
2.6.9. Proksizmal Semptomlar	22
2.7. Seyir ve Prognoz	22
2.7.1. Relapsing Remitting Multipl Skleroz	23
2.7.2. Primer Progresif Multipl Skleroz	23
2.7.3. Sekonder Progresif Multipl Skleroz	23
2.8. Multipl Skleroz Spektrumu	25
2.8.1. Radyolojik İzole Sendrom	25
2.8.2. Klinik İzole Sendrom	26
2.8.3. Marburg Hastalığı	26
2.8.4. Tümefaktif MS	27
2.8.5. Balo'nun konsantrik sklerozu	27
2.9. Ayırıcı Tanı	28

2.10. Laboratuvar Bulguları	29
2.11. MS Tedavisi	33
2.11.1. Atak Tedavisi	33
2.11.2. Hastalık Sürecini Değiştirmeye Yönelik Tedaviler	34
2.11.2.1. Birinci Basamak Tedaviler.....	34
2.11.2.2. İkinci Basamak Tedaviler.....	36
2.11.2.3. Üçüncü Basamak Tedaviler	37
2.11.2.4. MS Sürecinde İzlenen Semptomların Tedavisi.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	43
3.1. EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale)	43
3.2. Dokuz Delikli Çubuk Testi (9 Hole PEG, 9HPT).....	45
3.3. 25 Adımlı Yürüme Testi (Timed 25 Food Walk ,T25FW).....	46
3.4. İstatistiksel Analiz.....	47
4. BULGULAR	48
5.TARTIşMA	56
6. KAYNAKLAR	64

KISALTMALAR:

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiotensin converting enzim
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADEM	: Akut dissemine ensefalomyelit
ALT	: Alanin aminotransferaz
Anti-GM3	: Anti gangliosid-monosialik asit 3 antikoru
APP	: Amiloid prekürsör protein
AqP4-IgG	: Aquaporin-4 immünglobülin G
AST	: Aspartat aminotransferaz
BAEP	: Brainstem Auditory Evoked Potentials (Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyel)
BDI	: Beck depresyon testi
BG-12	: Dimetil fumarat
BKÖ	: Benedict Kognitif Özbildirim testi
BRB-N	: Battery of neuropsychological test
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
Cr	: Kreatin
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DHODH	: Dihidro orotat dehidrogenaz
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EBV	: Epstein barr virüs
EDSS	: Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği)
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
FAE	: Fumarik esterler
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (U.S. Food and Drug Administration)
GA	: Glatiramer asetat
GİS	: Gastrointestinal sistem
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 γ	: İnterferon gama
Ig	: İmmünglobülin
IL	: İnterlökin
IVMP	: İntravenöz metilprednizolon
İMT	: İmmünmodülatuar tedavi
İNO	: İntranükleer oftalmopleji
İNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
İ.v	: İntravenöz
İVİG	: İntaravenöz immünglobülin
JCV	: John Cunningham virus
KBB	: Kan beyin bariyeri
KİS	: Klinik izole sendrom
MAG	: Miyelin ilişkili glikoprotein
MELAS	: Mitokondriyal ensefalopati with lactic acidosis and stroke

MEP	: Motor evoked potentials
<i>MERRF</i>	: Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers
MLF	: Medial longitudinal fasikül
MMP	: Matriks metalloproteaz
MR	: Magnetik rezonans
MRS	: Magnetik rezonans spektroskopi
MS	: Multipl skleroz
MSFC	: Multiple sclerosis functional composite
MTX	: Metotreksat
NAA	: N asetil aspartat
NAWM	: Normal görünümlü beyaz cevher
Nrf2	: Nükleer faktör E-2 related factor 2
OKB	: Oligoklonal bant
ON	: Optik nörit
PASAT	: Paced Auditory Serial Addition Test
PML	: Progresif multifokal lökoensefalopati
PPMS	: Primer progresif multipl skleroz
RİS	: Radyolojik izole sendrom
RRMS	: Relapsing remitting multipl skleroz
S1P	: Sfingozin1 fosfat
SEP	: Somatosensorial evoked potentials
SLE	: Sistemik lupus eritamatozus
SPMS	: Sekonder progresif multipl skleroz
SSPE	: Subakut sklerozan panensefalit
SSRI	: Selektif serotonin reuptake inhibitörü
SSS	: Santral sinir sistemi
T25FW	: Timed 25 foot walk (25 adımlı yürüme testi)
TGF	: Transforming growth faktör
Th	: T helper
TNF	: Tümör nekrozis faktör
WBC	: Beyaz küre
VEP	: Vizuel evoked potentials (görsel uyarılmış potansiyel)
VZV	: Varisella zoster virüs
9HPT	: 9 hole peg test (9 delikli çubuk testi)
25OHVitD	: 25 hidroksi vitamin D

RESİMLER VE TABLOLAR

Resim-1	9HPT testi.....	46
Resim-2	T25FW testi.....	47
Tablo-1	Schumacher tanı kriterleri.....	14
Tablo-2	Poser tanı kriterleri.....	15
Tablo-3	Revize (2010) McDonald tanı kriterleri.....	17
Tablo-4	Hastalık tipine göre cinsiyet dağılımı.....	48
Tablo-5	Demografik veriler.....	49
Tablo-6	PPMS ve SPMS’de üst ekstremitte fonksiyonlarının karşılaştırılması.....	51
Tablo-7	EDSS skoruna göre el testinin karşılaştırılması.....	51
Tablo-8	PPMS ve SPMS’de alt ekstremitte fonksiyonlarının karşılaştırılması.....	52
Tablo-9	EDSS skoruna göre alt ekstremitte fonksiyonlarının karşılaştırılması.....	52
Tablo-10	EDSS 4,0-5,0 arasındaki PPMS ve SPMS hastalarının karşılaştırılması.....	53
Tablo-11	EDSS 5,1-6,0 arasındaki PPMS ve SPMS hastalarının karşılaştırılması.....	54
Tablo-12	EDSS 6,1-7,0 arasındaki PPMS ve SPMS hastalarının karşılaştırılması.....	55
Tablo-13	EDSS 7,1-8,5 arasındaki PPMS ve SPMS hastalarının karşılaştırılması.....	55

ÖZET

Multipl skleroz, santral sinir sisteminin demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon, inflamasyon, astrogliozis ile karakterize, ön planda beyaz cevherin tutulduğu, korteksi, derin gri cevheri de etkileyebilen kronik nörodejeneratif bir hastalıdır. Hastalığın üç alt tipi bulunmaktadır. Relapsing remitting multipl skleroz (RRMS) %85 oranla en sık görülen alt tipidir, RRMS hastalarında özürülüğün ilerlemesiyle ortaya çıkan sekonder progresif multipl skleroz (SPMS) ve en baştan itibaren progresif seyir gösteren primer progresif multipl sklerozdur (PPMS).

Çalışmada PPMS ve SPMS hastalarında üst ve alt ekstremitte fonksiyonları karşılaştırıldı. Çalışmaya EDSS (Expanded Disability Status Scale) skoru 4.0-8.5 arasında 27'si PPMS, 38'i SPMS olan toplam 65 progresif MS hastası dahil edildi. Kadın/erkek oranı 1,6/1 bulunmuştur.

Çalışmada EDSS skoru birbirine yakın olan hastalarda PPMS'de üst ekstremitte ince motor becerisinin ve yürüme becerisinin SPMS'e göre istatistiksel olmasa da göreceli olarak daha iyi olduğu bulunmuştur.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is a chronic neurodegenerative disease of the central nervous system characterized by demyelination, axonal degeneration, inflammation, astrogliosis. The cortex and deep gray matter can be affected in addition to the white matter. There are three subtypes of the disease. Relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) is the most common subtype with 85%. Other types of the disease are secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with progression of disability in RRMS patients and primary progressive multiple sclerosis (PPMS) progressively progressing from the beginning.

In our study, upper and lower extremity functions were compared in PPMS and SPMS patients. A total of 65 progressive MS patients with an EDSS (Expanded Disability Status Scale) 4.0-8.5 between 27 PPMS and 38 SPMS were included in the study. The ratio of female to male was 1,6 / 1.

As a result, it has been found in this study that from, in group PPMS patients and SPMS patients having close EDSS scores, the PPMS patients have much better upper extremity fine motor skills and walking ability, though not statistically, but relatively.

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Multipl skleroz, santral sinir sisteminin (SSS); demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon, inflamasyon, astrogliozis ile karakterize, ön planda beyaz cevherin tutulduğu, korteksi, derin gri cevheri de etkileyebilen kronik nörodejeneratif bir hastalıktır [1]. Etiyolojisi yapılan pek çok araştırmaya rağmen halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Multipl sklerozun (MS) etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, birçok otoimmün mekanizmaların aksonal hasarlanma ve demiyelinizasyona yol açtığı son yıllardaki araştırmalarla gösterilmiştir [2]. Tanısı genellikle 15-50 yaş aralığında konulmaktadır ve ortalama yaş 30'dur. 15 yaş öncesinde ve 50 yaş sonrasında semptomların ortaya çıkması çok az görülmektedir. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere oranla iki kat daha fazladır [3]. İleri yaşlarda ortaya çıkan MS'de cinsiyet oranlarında eşitlenme eğilimi görülmektedir.

19. yüzyılda tanımlanmış olmasına rağmen etiolojisinin bugüne kadar aydınlatılamamış olması dikkat çekmektedir. Hastalığın gelişiminde hem çevresel faktörlerin hem de genetik faktörlerin rol aldığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Hastalığın tanımı dünya üzerinde bakıldığında, düşük, orta ve yüksek riskli coğrafi bölgeler saptanmış ve hastalığın beyaz ırkta siyah ve sarı ırka oranla daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir [4]. Ülkemiz, hastalığın daha fazla görüldüğü Kuzey Avrupa ile daha az görülen Asya arasında geçiş bölgesinde yer almakta ve yaklaşık olarak 2000-2500 kişide bir MS görüldüğü tahmin edilmektedir [5]. Özellikle 15 yaşından önce, yüksek riskli bölgeden düşük riskli bölgeye göç edilmesi MS riskini azaltmaktadır. 15 yaşından sonraki yaşlardaki göç etmek riski etkilememektedir.

MS lezyonları histopatolojik olarak incelendiğinde demiyelinizasyon, fokal inflamasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon, nörodejenerasyon ve reaktif astrogliozis görülmektedir. Ön plandaki sürecin inflamasyon olduğu çok uzun senelerdir bilinse de son zamanlardaki araştırmalar erken dönemde dahi aksonal kaybın başladığını göstermektedir [6].

MS hastalığında klinik, tutulan SSS bölgesine göre birçok farklılık gösterebilir. Görme bozuklukları ve somatosensoriel bulgular, lezyon yerine bağlı olarak ekstremitelerde

güçsüzlükleri, serebellar bulgular, kranial sinir tutulumları, psikiyatrik, kognitif, otonom ve sfinkter bulgularıyla karşılaşılabilir.

MS'in 3 alt tipi bulunmaktadır. Bunlar; ataklı-yineleyici (relapsing remitting, RR), hastalığın balangıcında ataklarla gidip progresif sürece giren tip sekonder ilerleyici (secondary progressive, SP) ve başlangıçtan itibaren ilerleyici seyir gösteren primer progresif (primary progressive, PP) multipl sklerozdur [7].

Relapsing Remitting MS (RRMS): Hastalığın en sık görülen alt tipidir (%85). Nörolojik kötüleşme olarak bilinen ataklı dönemler ve bunları takip eden tam veya kısmi iyileşme gösteren sessiz dönemler görülmektedir. Bir kısım hasta benign MS olarak kalırken, bir kısmı da yıllar içerisinde SPMS'e ilerler.

Primer Progresif MS (PPMS): Atak olmaksızın yalnızca progressif kötüleşmenin izlendiği MS tablosudur. MS hastalarının yaklaşık %10-15'ini oluşturan bu grupta patogenetik süreç diğerlerinden çok farklıdır [8]. Kadınlarda ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Nörodejenerasyon ve atrofi daha ön plandadır, lezyon sayısı beyinde daha azdır. Piramidal irritasyon bulguları klinik tabloya hakimdir, seksüel ve sfinkter disfonksiyonu daha çok görülebilmektedir. Daha geç yaşta ve sıklıkla spastik paraparezi tablosu ile prezente olan grup için şu anda etkinliği gösterilmiş bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır [9]. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda anti-CD20 monoklonal antikoru olan ocrelizumabın PPMS'de etkili olduğu ve ocrelizumabın ilerleyici nörolojik özürüllüğün istatistiksel olarak önemli derecede azalttığı gösterilmiştir [10].

Sekonder Progresif MS (SPMS): SPMS'de, inflamatuvar sürece oranla nörodejenerasyon daha ön plandadır. RRMS doğal seyrine bırakıldığında hastaların %75'i sekonder progressif MS'e ilerlemektedir [11]. Bu evrede ataklar halen görülebilmekle birlikte, klinik ataklardan bağımsız olarak süregelen bir kötüleşme gösterir. Dolayısıyla SPMS klinik takipler sonucunda retrospektif olarak konulabilen bir tanıdır. Doğal seyir çalışmalarında klinik izole sendromdan (KİS) SPMS'e dönüşüm süresinin ortalama 19 yıl, MS tanısından dönüşüm süresinin ise 12 yıl olduğu gösterilmiştir [12].

PPMS'de lezyonlar daha çok spinal kordda görülüp beyindeki lezyonlar daha azdır [241]. Bundan dolayı klinikte daha çok paraparezi, sfinkter disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon ile prezente olmaktadır. Kognisyon ve üst ekstremitte fonksiyonu görece korunmaktadır [240]. SPMS'de ise beyindeki lezyonlar daha fazla olmakla birlikte spinal kordda da lezyonlar görülebilmektedir [241]. Bundan dolayı hastalarda tetraparezi görülebilmekle birlikte kognisyonun da bozulduğu görülmektedir. MS hastalarında ekstremitte güçsüzlüğü günlük yaşam aktivitelerini olumsuz yönde etkileyen en önemli faktörlerden birisidir [227]. Progresif hastalarda özürülük arttıkça, yürüme, öz bakımını giderebilme, günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmede güçlükler görülebilmektedir. Kronik hastalıklarda ileri evrelerde yaşam kalitesinin derecesi önem taşımaktadır. MS hastalarında hastalık ilerledikçe üst ekstremitte ince motor beceri kaybı, değişen derecelerde yürüme kaybı görülmektedir. Bu da hastalarda fonksiyon kaybına neden olarak günlük yaşam aktivitelerini olumsuz yönde etkilemektedir. Üst ekstremitte günlük hayatta kaliteli yaşamı sürdürme, öz bakım giderme, hissetme, tutma, güç gerektiren işlevleri yapabilme yetisini sağlamaktadır. Üst ekstremitte proksimal ve distal olarak ikiye ayrılmaktadır. İnce motor beceriler özellikle üst ekstremitte distali tarafından sağlanmaktadır [244]. Tedavinin önemli etkilerinden birisi de yaşam kalitesini artırmaya yöneliktir. Biz çalışmamızda PPMS ve SPMS hastalarında Expanded Disability Status Scala (EDSS, Genişletilmiş Özürülük Durum Ölçeği) puanı 4 ve üzerinde olan hasta grubunda üst ekstremitte ince motor becerisini ve yürüme becerisini değerlendirip birbiri ile karşılaştırmayı, PPMS'de üst ekstremitenin göreceli olarak korunup korunmadığını göstermeyi ve ne derecede etkilendiğini karşılaştırmayı amaçladık. Yapılan literatür taramalarında primer ve sekonder progresif MS hastalarında üst ekstremitte fonksiyonu açısından birebir karşılaştırma yapan çalışma olmadığı saptandığından bu çalışmayı yaparak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER:

MS, SSS'nin; demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon, inflamasyon, astrogliozis ile karakterize, ön planda beyaz cevherin tutulduğu, korteksi, derin gri cevheri de etkileyebilen kronik nörodejeneratif bir hastalıktır [1]. Etiyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. MS'in etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, bir çok otoimmün mekanizmaların aksonal hasarlanma ve demiyelinizasyona yol açtığı son yıllardaki araştırmalarla gösterilmiştir [2]. Tanısı genellikle 15-50 yaş aralığında konulur ve ortalama yaş 30'dur . 15 yaş öncesinde ve 50 yaş sonrasında semptomların tanımlanması çok az görülen bir durumdur. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere oranla iki kat daha fazladır [3]. İleri yaşlarda ortaya çıkan MS'de cinsiyet oranlarında eşitlenme eğilimi görülmektedir.

MS yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmıştır. St Lidwina of Schiedam'da (1380-1433) 18 yaşında yineleyici bir nörolojik hastalık ortaya çıkmış ve MS olduğu düşünülmüştür. Bildirilerin 1800'lü yıllarda çoğalmış ve ayrıntılandırılmış olması MS'in ayrıntılı tanımlanmasına olanak sağlamıştır. 1824'de Olivier bildirisini yayınlamış ve daha sonra Carswell, anatomi atlasında bir MS olgusunu sunmuştur. Daha sonra ise Cruveilhier MS'in patolojik tanımını, klinik olgu sunumları ile atlasında sunmuştur. Frerichs, Rokitansky, Turck, Valentiner ve Rindfleisch'in de katkıları bulunmuştur. Vulpian 1866'da bu patolojik tabloya 'sclérose en plaque' tanımını yapmıştır. Charcot hastalığın klinik spektrumunu ve histolojik görünümünü tanımlamış; miyelin kaybı ve inflamasyona dikkati çekmiştir. Pierre Marie ilk kez 1884'te MS'in infeksiyöz nedenlerin olabileceğini vurgulamıştır. 1935'te deneysel alerjik ensefalomyelitin Rivers tarafından tanımlanmasıyla demiyelinizan hastalıkların anlaşılması konusunda önemli bir adım atılmıştır. Sonraki yıllarda farklı tiplerde demiyelinizan hastalıklar da tanımlanmıştır [5,13].

19. yüzyılda tanımlanmış olmasına rağmen etyolojisinin bugüne kadar aydınlatılamamış olması dikkat çekmektedir. Hastalığın gelişiminde hem çevresel faktörlerin hem de genetik faktörlerin rol aldığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Hastalığın tanımı dünya üzerinde incelendiğinde, düşük, orta ve yüksek riskli coğrafi bölgeler tarif edilmiştir ve hastalık beyaz ırkta siyah ve sarı ırka oranla daha fazla

görülmektedir [4]. Ülkemiz hastalığın daha fazla görüldüğü Kuzey Avrupa ile daha az görülen Asya arasında geçiş bölgesinde yer almakta ve 2000-2500 kişide bir MS görüldüğü tahmin edilmektedir [5]. Özellikle 15 yaşından önce yüksek riskli bölgeden düşük riskli bölgeye göç edilmesi MS riskini azaltmaktadır. 15 yaş sonrasındaki yaşlardaki göç etmek riski etkilememektedir.

MS lezyonları histopatolojik olarak incelendiğinde demiyelinizasyon, fokal inflamasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon, reaktif astroglizis görülmektedir. Ön plandaki sürecin inflamasyon olduğu çok uzun senelerdir bilinse de son zamanlardaki araştırmalar erken dönemde dahi aksonal kaybın başladığını göstermektedir [6]. Charcot'un 1868 tarihli çizimlerinde, gerekse yakın zamandan yapılan araştırmalarda, hastalığın patogenezinde inflamasyon ağırlıklı akut evreyle eş zamanlı olarak aksonal dejenerasyon ve nörodejenerasyonun varlığını göstermiştir [1,14].

Multipl skleroz tanısını koyabilmek için inflamatuvar demiyelinizan sürecin mekanda ve zamanda yayılımını gösterebilmek gereklidir. Hastalığın karakteristik özelliği olan demiyelinizan plaklar, SSS'de tuttıkları yere göre, değişik nörolojik tablolara sebep olmaktadır. Görme bozuklukları ve somatosensoriel bulgular, lezyon yerine göre değişen ekstremitte güçsüzlükleri, serebellar bulgular, kranial sinir tutulumları, psikiyatrik, kognitif, otonom ve sfinkter bulgularıyla karşılaşılabilir.

Klinik olarak değişik formları olan hastalığın son dönemlerde patofizyolojik olarak daha iyi anlaşılması sonucu tek bir MS hastalığı mı yoksa bir hastalıklar grubu mu olduğu sorusu daha çok sorulmaya başlanmıştır. Hastalığı anlamaktaki bu değişimin sonucunda 'MS spektrumu' kavramı daha fazla tartışılmaya başlanmıştır [15].

Hastalık için yakın zamana kadar dört klinik alt tipi tanımlanmış olmakla birlikte özellikle 2010 yılında gözden geçirilen tanı kriterlerinde bu alt tipler üçe düşürülmüştür [16]. Bunlar sırasıyla RRMS, hastalık seyri süresince atak olup olmamasına bakılmaksızın SPMS, ve hastalığın en başından itibaren ilerleyici seyir gösteren PPMS'dir [7]. RRMS alt tipi %85 oranında en sık görülen alt tipidir. RRMS doğal seyrine bırakıldığında hastaların %75'i Sekonder progressif MS'e ilerlemektedir [11]. Bu safhada ataklar halen görülebilmekle birlikte, klinikte ataklardan bağımsız olarak

süreğen bir kötüleşme görülebilmektedir. Progresyon görülen hastalarda EDSS puanının ve özürlülüğün seneler içerisinde arttığı görülmektedir. PPMS’de klinik hastalığın ilk başlarından beri kötüleşmeye başlar ve yürüme bozulması şeklinde kendini gösterir. SPMS’de ise RRMS’den yıllar içerisinde kötüleşme olmasıyla hem yürüme bozulması hem de üst ekstremitte fonksiyon bozukluğu ve kognisyon bozukluğu ile kendini gösterebilir.

2.1 Epidemiyoloji

MS’in dünyada 2,3 milyondan fazla hastayı etkilediği düşünülmektedir [17]. Bölgesel olarak değişkenlik göstermekle birlikte ortalama prevalans 30/100.000 ve insidans 2.5/100.000’dir [18]. 1. dekattan 8. dekada kadar her yaş ve cinsiyette ortaya çıkabilse de en sık başlangıç yaşları 15 ila 50 arasındadır ve kadınlarda 2 kat daha fazla görülmektedir. Hastalığın 16 yaş öncesinde başlaması durumunda erken başlangıçlı MS’den bahsedilir. Bu grupta ortalama başlangıç yaşı 10-13 arası bulunmuştur [19]. Elli yaştan sonra hastalık insidansı azalmakla birlikte altmış yaştan sonra bile başlayan hastalar bildirilmiştir. Bu hastaların geç tanı alıp almadıkları da ayrı bir tartışma konusudur [20]. Hastalık ileri yaşta ve erkeklerde ortaya çıktığında daha kötü prognozlu olma eğilimindedir.

Multipl skleroz hem çevresel, hem immünolojik, hem de genetik etmenlerin karşılıklı etkileşiminden ortaya çıkmaktadır. Bu karmaşık etkileşim hastalığın klinik ve patolojik heterojenitesinden de sorumludur [21]. Genetik yatkınlığın rolünü destekleyen birçok araştırma bulunmaktadır. En önemlisi HLA-DR15 olmak üzere birçok lokus MS riski ile ilişkilendirilmiştir [22]. Buna ek olarak MS’in kuzey Avrupa’da daha sık görülüyor olması, hastalığın kümelenildiği ‘MS ailelerinin’ varlığı, evlat edinilen kardeşlerde MS’in beklendiği kadar sık görülmemesi ve monozigotik ikizlerde belirgin olarak artmış MS insidansı da genetik yatkınlığın rolünü desteklemektedir [23,24]. Bununla birlikte monozigotik ikizlerin hepsinde MS konkordansının olmayışı da olası diğer faktörlerin de önemini ortaya koymaktadır. Coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösteren MS sıklığı çevresel etmenleri akla getirmektedir. Ekvatordan uzaklaştıkça MS sıklığında artış görülmektedir. Göç eden kişilerde ise, göçün 15 yaşından önce veya sonra olması hastalık insidansını etkilemektedir. 15 yaş sonrasında gerçekleştirilen göçlerde kişinin MS riski taşınmadan önceki yaşadığı coğrafya ile benzerlik gösterirken,

15 yaşından önce gerçekleşen göçlerde insidans, yeni yerleşilen bölgenin oranlarına yaklaşmaktadır [25-27]. Hastalığın prelavansının aynı coğrafyada yaşasalar dahi değişik etnik gruplarda çarpıcı düzeyde farklı olduğu gösterilmiştir. Beyaz ırkta daha fazla görülen hastalığın, Afrika'daki siyahilerde nadir olarak görüldüğü, ABD'deki siyahilerde ise beyazların yarısı kadar görüldüğü saptanmıştır [28].

Araştırmacılar tarafından bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, çevresel toksinler, beslenme alışkanlıkları, güneş ışığına maruz kalma ve iklim farklılıklarının MS gelişiminde veya hastalığın şiddetinde önemli olabileceği öne sürülmüştür. Ancak bugüne kadar MS'in nedeni olarak tek bir çevresel neden ortaya konamamıştır. İnsanlarda ve hayvanlarda bazı viral enfeksiyonlar merkezi sinir sisteminde demiyelinizasyona sebep olabilmektedir. Basit viral enfeksiyonlardan sonra da MS atağı sıklığında artış görülebilmektedir. Ancak bu enfeksiyonları izleyen hastalığın kliniğinin değişken olması ve MS'li hastaların beyinlerinden enfeksiyöz materyalin güvenli ve tutarlı bir şekilde elde edilememesi MS ile enfeksiyon (Human Herpes Virüs-6 (HHV-6), Ebstein Barr Virüs (EBV), klamidya vb.) arasındaki ilişkinin net olarak ortaya konulamamasına neden olmuştur. Geç dönem progressif MS hastalarında görülen meningeal inflamatuvar infiltratların EBV için immün reaktif olduğu ve virüsün kronikleşme sürecinde rol oynayabileceği de öne sürülmüştür [29].

Hastalık üzerinde etkili olduğu düşünülen diğer çevresel faktörler arasında enfeksiyonlar, D vitamini, sigara içimi, toksinler, tuz tüketim miktarı, barsak florası, ergenlik çağında alkol kullanımı, erken erişkinlikte obezite, organik çözücü ve ağır metal maruziyeti (solventler, kurşun ve civa benzeri ağır metaller) yer almaktadır.

MS hastalarının 25 hidroksi (OH) vitamin D kan düzeyleri, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, özellikle yaz aylarında anlamlı derecede düşük bulunmuştur [30]. 25 OH vitamin D, güneş ışığı maruziyetiyle deriden sentezlenmektedir. Vitamini aktif formuna dönüştüren enzim CYP27B1 tarafından kodlanmaktadır. Ramagopalan ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada, bahsi geçen genin varyantlarının MS ile ilişkili olduğunu göstermiştir [31]. Bu durum, hastalık insidansının ekvatoradan uzaklaştıkça artıyor olması ile uyumludur. Bununla birlikte D vitamini replasmanının hastalık riskini azalttığını ve 25-OH vitamin D konsantrasyonu arttıkça hastalık aktivitesinin azaldığını

gösteren çalışmalar da mevcuttur [32-34]. D vitamininin Th2 aracılıklı bir immün ortam yaratması, dendritik hücrelerde ototoleransı desteklemesi, IL 10 üreten Treg hücreleri artırması ve Th1/Th17 dönüşümünü bloke etmesi hastalık aktivitesini baskılamasını sağlayan olası mekanizmalardan bir kısmıdır [35-37].

MS kadınlarda ortalama olarak %10 oranında gebelik döneminde başlamaktadır. Hastalık gebelik için bir engel olmamakla birlikte gebelik sürecinde atakların azaldığı, postpartum dönemde ise oluşan atakların daha ciddi seviyede olduğuna yönelik araştırmalar literatürlerde bildirilmiştir [38].

2.2. Genetik

MS oluşumunda hem çevresel, hem de genetik faktörlerin önemli olduğu düşünülmektedir [39]. MS'de genetik faktörlerin rol oynadığı 19. yüzyılın ikinci yarısında ailesel olguların farkedilmesi ile ilk kez gündeme gelmiştir. MS'nin genetik temelleri için risk %50'den daha azdır. İlk genetik birliktelik human leucocyte antigen (HLA) için 1972'de bildirilmiştir [40,41]. HLA, immünglobulin zincir parçaları, T hücre reseptörü ve mitokondriyal gen gibi pek çok gen MS'de görülebilmektedir. Veriler nonmendelian poligenik kalıtım göstermektedir [42]. MS'li hastaların yakınlarında MS görülme riski artmıştır. Hastaların %20'sinde ailede en az bir MS'li hasta bulunmaktadır. Dizigot ikizlerde geçiş %3.3-4.7 iken, monozigot ikizlerde bu oran %20-30'a ulaşmaktadır. MS'li hastaların 1. derece akrabalarında %3-5, ikinci derece akrabalarında %1.5-2.5 oranında MS görülmektedir [43].

MS'nin etyolojisinde, MS hastalarında bazı HLA tiplerinin kontrollere oranla daha fazla görülmesi hastalığın genetik yönünü ortaya koymaktadır. En güçlü ilişki 6. kromozomdaki DR bölgesinde saptanmıştır [44]. MS hastalarında daha sık görülen diğer HLA haplotiplerinin (HLA-DR2,DR15 ve daha az oranda DR3, B7, A3, DQ6, DW2) MS'e yatkınlık genleri olduğuna inanılmaktadır. Bu belirteçlerden herhangi birinin bulunması, MS gelişme riskini 3-5 kat daha artırmaktadır [44]. Her ne kadar HLA bölgesi çalışmalarda öne çıkmış olsa da MS için özgün bir genetik bölge saptanamamıştır.

2.3. Patofizyoloji

Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, birçok bulgu immün sistemin hastalık patogenezinde önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Genetik olarak yatkın bireylerde viral veya bakteriyel enfeksiyon gibi çevresel etmenler, MS'nin başlangıcında veya atakların tetiklenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir [45,46].

Histopatolojik olarak MS lezyonları incelendiğinde fokal inflamasyon, demiyelinizasyon, remiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, nörodejenerasyon, reaktif astrogliazis görülmektedir. Multipl skleroz kliniğini; ataklar ve progresyon belirlemektedir. Merkezi sinir sisteminde akut gelişen fokal veya multifokal demiyelinizan hasarın klinik yansıması atak olarak kendini gösterirken, progresyon ise hasarın süregelen hale geldiği; demiyelinizasyona aksonal kayıp, gliozis ve nörodejenerasyonun eşlik ettiği kronik süreci temsil eder. Yakın zamana kadar MS'nin patolojisinin inflamasyon hakimiyetinde olduğu düşünülse de son yıllarda inflamasyonla eş zamanlı olarak aksonal kaybın da patolojide rol oynadığı gösterilmiştir [1]. 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 [17].

MS'nin karakteristik patolojik değişikliği olan fokal demiyelinizasyon plağın yaşına göre farklılık gösterebilmektedir. Plaklar sıklıkla periventriküler bölgede lokalize olup özellikle serebral hemisferlerde bulunurlar. Plakların en sık görüldüğü yerleşim yerleri periventriküler ak madde, lateral ventriküllerin çevresi ve dördüncü ventrikül tabanıdır. Daha sonra sık görülen yerleşim bölgeleri arasında optik sinirler, derin ak madde, beyin sapı, serebellum ve spinal kord bulunmaktadır [47]. MS'de lezyonların yerleşimi beş bölgede bulunur ve bu bölgeler; subkortikal, periventriküler, infratentorial, spinal kord ve optik sinirdir.

Histopatolojik olarak akut, kronik aktif ve kronik inaktif plaklar olarak da sınıflandırılabilirler [48]. Aktif plaklarda myelin kaybı, perivasküler alanda yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ödem bulunmaktadır. Aksonal kayıp daha geri planda olmakla birlikte bazı vakalarda ileri derecede görülebilmektedir. İnflamasyonda daha

çok T hücrelerinin olduğu lenfositler, monosit ve makrofajlar rol almaktadır. Makrofajlar daha çok lipid yüklü makrofaj şeklinde görülür ve bunlar yıkılan myelin ürünlerini fagosite eden hücrelerdir. Akut plaklarda minimal glial aktiviteye karşın, hipertrofik reaktif astrositler (Creutzfeld-Peters hücreleri) görülmektedir [1,48]. Kronik plaklar yoğun miyelin kaybı ve gliozisin olduğu hiposelüler alanlar içermektedir. Çevresinde aktif inflamatuvar yıkımın sürdüğü kronik aktif plaklar ve inflamasyonun tümüyle söndüğü, kalınlaşmış vasküler yapılar ve genişlemiş perivasküler alanlarla karakterize kronik sessiz plaklar olarak iki farklı formu tanımlanmıştır [39]. Kronik aktif plaklarda plağın en dış kısmından demiyelinizasyon devam etmektedir [49].

Lucchinetti ve arkadaşları biopsi ve otopsi örneklerine dayanarak patolojik bulguları dört farklı grupta incelemiştir. Tanımlanan dört paternden en sık görüleni patern II dir. Patern I ve II de aktif demiyelinizasyonun T hücreleri ve makrofajlarla ilişkili olması, plakların keskin sınırlı olması ve periventriküler yerleşimli olmasıyla birbirine benzemektedir. Bu iki paternde de tüm miyelin antijenlerinin yıkımı ile remiyelinizasyon bulunmaktadır. Bundan dolayı bu iki patern aktif MS’de görülmektedir. Aktif lezyonların içinde değişik derecelerde oligodendrosit kaybı görülürken inaktif lezyonlardaysa çok sayıda oligodendrosit varlığı dikkati çekmektedir [50,51]. Patern III’te ki inflamasyonda ise lenfositler, makrofajlar ve mikroglialar mevcuttur. İmmunglobulin veya kompleman birikimleri gözlenmez ve demiyelinizasyon perivasküler alanda değildir. Konsantrik demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon alanları gözlenebilmektedir. En belirgin özelliklerinden biri diğer miyelin antijenleri korunmuşken miyelin ilişkili glikoproteininin (myelin associated glikoprotein-MAG) spesifik olarak yıkımıdır. Ayrıca aktif lezyonlarda oligodendrosit sayısının azlığı ile inaktif lezyonlarda oligodendrositlerin yokluğu, bu hücrelerin apoptozuna işaret etmektedir [50,51].

Patern IV’te ise T hücrelerinin ve makrofajların oluşturduğu inflamatuvar yanıt görülmektedir. Ancak immün globulin ya da kompleman birikimi yoktur. Lezyonda demiyelinizasyon ve oligodendrosit ölümüne ait bulgular olmakla birlikte apoptoz lehine bulgu yoktur. Tüm miyelin proteinlerinin eşit düzeyde kaybı söz konusudur. Patern IV sadece PPMS’de görülmektedir. Aktif ve inaktif lezyonlarda ise belirgin oligodendrosit kaybı bulunmaktadır [50,52].

MS'de görülen demiyelinizan plaklar fokal olarak karşımıza çıksada son yapılan araştırmalarda normal görülen beyaz cevherde de yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Radyolojik olarak normal görünümlü ak maddede de (normal appearing white matter-NAWM) diffüz T hücre infiltrasyonu, mikrogliyal aktivasyon, gliozis, diffüz aksonal hasar ve nöronal dejenerasyon süreçleri de gösterilmiştir [50]. Bu değişiklikler özellikle progressif MS hastalarında daha ön plana çıkmaktadır [53]. Bu aksonal yıkımın Wallerian dejenerasyonuna sekonder ortaya çıktığı öne sürülmüşse de; fokal lezyonların sayısı, boyutu, yerleşimi ve yaygınlığı NAWM'deki yıkım ile korele değildir. Bu da, NAWM'deki aksonal yıkımın kısmen de olsa fokal lezyonlardan bağımsız geliştiğini düşündürmektedir [53]. Moleküler çalışmalar bu bölgelerdeki MAG düzeyinde azalma, fosfolipaz A2 düzeylerinde değişiklikler, mikrogliyal aktivasyon ve aksonlarda anormal amiloid prekürsör protein (amiloid precursor protein-APP) birikimi ve nörofilamentlerde defosforilasyonda artışı ortaya koymaktadır [54].

2.4. Patogenez

MS'de SSS dışında viral partiküller ya da peptitlerle çapraz reaksiyon sonucu nöral antijenlere karşı gelişen otoimmün reaksiyonunun da rolü olduğu düşünülmektedir.

Kan-beyin bariyeri (KBB); perivasküler makrofajlar, endotel hücreleri ve astrositik ayaklı sonlanmaların oluşturduğu kompleks bir yapıdır. İnflamatuar süreçlerde T hücreleri; KBB yıkımına yol açan ve beyin parenkimi içine aktive olan lökosit girişini sağlayan kaskadı başlatırlar. Lökositlerin SSS içine diğer bir giriş yolu ise 'koroid pleksustan beyin-omurilik sıvısı içine geçiş' şeklindedir. Üçüncü bir yol ise 'pial yüzde bulunan post-kapiller venüller yoluyla subaraknoid ve Virchow-Robin perivasküler alanlarına geçiş' şeklindedir.

KBB'yi geçen lökositlerin transendotelial migrasyonları, selektinler, endotelial hücre adhezyon molekülleri, kemokinler, integrinler ve matrix metalloproteazların (MMP) yardımıyla olur. Lökositlerin yuvarlanması, adhezyonu, diapedezi vasküler hücrel adhezyon moleküllerinin etkileşimleri ile olmaktadır [55]. Bu basamaklarda MMP ailesinden MMP-9 rol almaktadır. MMP'ler myelin komponentlerinin proteolizi ile sitokin üretiminin regülasyonu gibi farklı fonksiyonlarda rol almaktadır [56-57].

İnflamatuvar cevabın regülasyonu; bir çok hücre sel elemanın rol aldığı kompleks bir fonksiyondur. SSS'de reaktive T hücreleri, antijen sunucu hücre (makrofaj-mikroglia) ile karşılaşır. Antijen sunucu hücrelerin yüzeylerinde HLA Class II molekülü ile uygun kostimulatörler bulunur. T hücre reseptörü, HLA Class II moleküllerini ve antijenleri içeren kompleks oluştuğu zaman; CD4 T helper 1 hücrelerini aktive ederler ve CD4 T helper 1(Th1) hücreleri; interferon (IFN) gama, interlökin-1 (IL-1), IL-2, IL-12, IL-23, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinleri üretirler [58]. Bu süreçlerin sonunda nitrik oksit (NO) ve serbest radikallerin sentezinin artması ile sonuçlanan bu olayda SSS'de sitotoksik etki meydana gelir. NO'nun in vitro olarak aksonlarda hasara yol açtığı saptanmıştır. İnflamasyon durumunda proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle astrosit ve glial hücrelerden salınan NO, ayrıca serebrovasküler direnci ve KBB geçirgenliğini etkilemektedir. Sonuç olarak oligodendrositler ve myelin kılıf hasarlanır ve demyelinizasyon meydana gelir. MS lezyonlarındaki demyelinizasyon alanlarındaki makrofajlarda da normalde bulunmayan iNOS aktivitesinin yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda MS hastalarının beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serumlarında NO ve serbest radikal düzeyleri, kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır [59,60]. CD4 Th2 ve Th17; transforming growth faktör (TGF), IL-4, IL-6, IL-10 gibi proinflamatuvar etkiyi azaltan antiinflamatuvar sitokinleri üretir. Bu antiinflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinler arasındaki denge ile immun reaksiyonlar düzenlenmektedir [58].

MS patogenezindeki hü moral immunitenin rolünü araştıran çalışmalar B hücrelerinin önemini vurgulamaktadır. Kabat, 1950 yılında MS ile B hücreleri arasındaki ilişkiyi, MS hastalarında intratekal immunglobulin (IG) sentezini bildirilmesi ile ortaya koymuştur [61]. İntratekal IG, MS hastalarının %90'ından fazlasında saptanmaktadır. Araştırmalar B hücrelerinin; antijeni yakalama ve T hücrelerine sunumu, antikor salgılanması, sitokin sentezi, doku hasarı, demyelinizasyon ve remyelinizasyon üzerinde rolleri olabileceğini düşündürmektedir [62].

Yakın zamana kadar MS ak madde hastalığı olarak bilinse de lezyonların %5'inin kortikal olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir. Özellikle kortikal tutulumun fiziksel özürlülük, kognitif fonksiyonlar ve epileptik nöbetler üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Horakova ve arkadaşları yaptıkları bir çalışma ile gri madde

tutulununun fiziksel özürülük ve kognitif yıkımla daha iyi örtüştüğünü bildirmişlerdir [63]. Gri madde tutulumu yeni geliştirilen görüntüleme yöntemleri ile daha iyi saptanır hale gelmiştir. Yapılan patolojik çalışmalarda gri cevherde inflamasyonun beyaz cevherden bağımsız olarak ortaya çıkabildiğini net bir biçimde göstermektedir [64,65]. Pre-MS sayılabilecek klinik izole sendrom olgularında da %40'a varan oranlarda gri cevher tutulumu bildirilmiştir [66].

PPMS'deki süregen immun hasarlanma remiyelinizasyona engel olup özürülükte artışa neden olmaktadır. Buradaki ana mekanizmanın yüksek Anti-GM3 antikor düzeyinin remiyelinizasyonu engellediği düşünülmektedir [67].

MS patolojisinde ön planda demiyelinizasyon bulunsa da aksonal hasar da görülebilmektedir. Erken dönemdeki akut ataklarda dahi aksonal hasarın ortaya çıkabildiği bilinmektedir [68]. Kronik lezyonlarda ise aksonal kayıp oldukça belirgindir, hatta bu dönemde hastalarda normal görünen ak maddede bile ciddi akson kaybı görülebilmektedir [69].

2.5. Tanı Kriterleri

MS tanısında anamnez ve nörolojik muayene bulguları çok önemli olmakla birlikte, birçok hastalığı taklit edebildiğinden ayırıcı tanıda bazı laboratuvar testleri büyük önem taşımaktadır. Bunlar arasında magnetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleri son yıllarda ilk sıraya yerleşmiştir. Multipl skleroz zamanda ve mekanda dağılım ile karakterize bir hastalıktır ve tanısı da bunların objektif olarak ortaya konmasına dayanmaktadır. 1878'te Charcot'un yaptığı klinik ve histopatolojik tanım da hastalığın bu özelliklerini vurgulamaktadır ki bu da günümüzde de kullanılmaktadır [70]. Tanıda kranyal ve spinal MR görüntülemelerin yanında uyandırılmış potansiyeller ve BOS tetkiki ile ayırıcı tanı açısından ayrıntılı biyokimyasal ve laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır.

1965 yılında MS için ilk tanı kriterleri Schumacher tarafından tanımlanmıştır ve hastalık 10-50 yaşları arasında görülen ataklı veya progresif bir hastalık olarak kabul edilmiş olup ataklar 24 saat veya 24 saatten uzun sürmeli ve ataklar arasında 1 aydan fazla süre olmalıdır. Schumacher tanı kriterleri; klinik bulgular ve labrotuvar bulgularının mekanda ve zamanda yayılımı prensiplerine dayanmakta olup yardımcı

tanı kriterleri yer almamakla birlikte olası diğer tanıların dışlanması gerektiği de vurgulanmıştır [71].

Tablo 1: Schumacher tanı kriterleri

-
1. Başlangıç yaşının 10-50 yaş arasında olması
 2. SSS'e ait objektif bulguların varlığı (semptomlar tanı koydurmaz)
 3. Bulguların 2 ya da daha fazla bölgeye ait olması
 4. 2 ya da daha fazla atak öyküsü olması
 - 24 saatten uzun süren
 - 1 aydan fazla ara ile ortaya çıkan
 - Veya
 - En az 6 aydır nörolojik kötüleşmenin olması
 5. Tanının nörolog tarafından konulması
 6. Başka hastalık ile daha iyi açıklanamaması
-

Poser kriterlerinde ise dört kategori vardır ki bunlar; klinik kesin, klinik olası, laboratuvar destekli kesin, laboratuvar destekli olası MS'dir. Poser kriterlerinde yaş aralığının üst sınırı 59'a yükseltilmiş olup atak süresi 24 saatten az olanlar da atak olarak kabul edilmiştir. Atak tanısının öz geçmişe dayanabileceği kabul edilmiş, klinik veriler ise nörolojik muayenede gerekli görülmüştür. Labrotuvar destekli tanıda BOS analizinde oligoklonal bant (OKB) pozitifliği veya intratekal globulin sentezinde artışın gösterilmesi gerektiği kabul edilmiştir [72].

Tablo 2:Poser tanı kriterleri (1983);

<u>Klinik kesin MS;</u>	<u>Klinik olası MS;</u>
A1; iki atak ve iki lezyona ait muayene bulgusu	C1; iki atak ve bir lezyona ait muayene bulgusu
A2; iki atak ve bir lezyona ait muayene bulgusu ile başka bir lezyona ait paraklinik bulgu	C2; bir atak ve iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu
	C3; bir atak ve bir ayrı lezyona ait muayene bulgusu ile başka bir lezyona ait paraklinik bulgu
<u>Laboratuvar destekli kesin MS;</u>	<u>Laboratuvar destekli olası MS;</u>
B1; iki atak ve bir lezyona ait muayene bulgusu ya da paraklinik bulgu ve bir BOS bulgusu	D1; iki atak ve BOS bulgusu
B2; bir atak ve iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu ile BOS bulgusu	
B3; bir atak ve bir lezyona ait muayene bulgusu, bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ile BOS bulgusu	

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

Mc Donald tanı kriterleri ilk olarak 2001’de yayınlanmıştır ve 2005 ile 2010’da revize edilmiştir. Mc Donald kriterlerine göre; hastada en az iki atak ve iki ayrı lezyona ait bulgu varsa; MR ayırıcı tanı için gereklidir. İki ya da daha fazla atak ile tek lezyon ve açıklayabilecek bulgular varsa MR’de mekanda dağılım kriterleri gereklidir. Tek atak öyküsü ile iki ayrı lezyonu açıklayan muayene bulguları mevcut ise MR ile zamanda dağılım kriterleri ya da yeni bir atak gerekmektedir. Tek bir atak ile tek bir lezyon bulgusu varsa KİS; MR’de mekanda ve zamanda dağılım kriterleri karşılanmalıdır. Ya da başka bir atak beklenmelidir. MR yeterli olmadığında BOS yardımcı tanıda kullanılabilir. Mc Donald kriterlerinde ayrıca atağın tanımı yapılarak, 24 saat ya da daha fazla süren semptomlar atak olarak değerlendirilmiştir. Tek paroksizmal epizodlar atak olarak değerlendirilmemiş, 2 atak arası süre 30 gün olarak değerlendirilmiştir [73].

Mc Donald kriterlerinin uygulanırılığı olumlu bulunmasına karşın erken tanıda duyarlılığı artırmak amacı ile özellikle zamanda ve mekanda dağılım özelliklerinin biraz daha esnetilmesi konusunda öneriler gelmiştir. Yeni oluşan T2 lezyonlarının kontrast

tutan lezyon yerine geçmesi zamanda dağılım özelliklerini yansıtabileceği bildirilmiştir. Tanıda spinal lezyonların duyarlılığı artırabileceği de bildirilmiştir. Sonuç olarak eski kriterler yeniden gözden geçirilmiş ve MR’de mekanda ve zamanda dağılım kriterleri 2005’de tekrar düzenlenmiştir [74-76]. Yapılan değişikliklere göre MR’de zamanda dağılımı göstermek için; ilk ataktan en az üç ay sonraki görüntülemelerde atak ile ilgili olmayan bir plakta kontrast tutulumunun olması veya ilk atak sırasında çekilen MR ile otuz gün sonraki MR karşılaştırıldığında yeni oluşan T2 lezyonun gösterilmesi gereklidir. MR’de mekanda dağılım özellikleri içerisinde ise kantitatif özellikler aynı kalmış, spinal kord lezyonu tanı kriterleri için daha önemli hale gelmiştir. 2005 McDonalds kriterleri erken tanıda yardımcı olmasına karşın erken tedavi açısından 2010’da tekrar revize edilmiştir (Tablo 2).

Demyelinizan özellikte bir atak geçirmiş, ancak zaman ve mekanda dağılım kriterlerini karşılamayan tablolara KİS adı verilir. Radyolojik incelemelerde tesadüfen saptanan ve klinik karşılığı olmayan demiyelinizan lezyonlar ise radyolojik izole sendrom (RİS) olarak adlandırılır. Bu tabloların takiplerde klasik MS’e ilerleyebileceği bilinmektedir.

Tablo 3: Revize (2010) Mc Donald kriterleri

Mevcut Klinik Bulgu;	Tanı İçin Ek Bilgi
≥ 2 atak; ≥ 2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Gerekmiyor
≥ 2 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	Alanda yayılım (MR'de) YA DA MR'de ≥ 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS YA DA Farklı bir bölgeyi tutan yeni bir atak beklenmeli Yeni Kriter: Alanda yayılım; 4 alandan ikisinde (jukstakortikal, periventriküler, infratentorial, spinal kord) 1 veya daha fazla T2 lezyonun varlığı kanıtlanmalı.
1 atak; ≥ 2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Zamanda yayılım (MR'de) YA DA İkinci klinik atak beklenmeli Yeni Kriter: Zamanda yayılım; Herhangi bir anda kontrast tutan ya da tutmayan asemptomatik lezyon ya da kontrast tutan yeni T2 lezyon veya İkinci bir atak beklenmeli
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (monosemptomatik başlangıç; KİS)	Alanda yayılım (MR'de) YA DA MR'de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS VE Zamanda yayılım (MR'de) YA DA İkinci bir klinik atak beklenmeli Yeni Kriter: Zamanda ve alanda yayılım kanıtlanmalı; Mekanda yayılım için; 4 alandan ikisinde bir veya daha fazla T2 lezyon ya da farklı bir alanda ikinci bir klinik atak beklenmeli. Zamanda yayılım için; herhangi bir zamanda kontrast tutan veya tutmayan lezyon varlığı ya da kontrast tutan yeni T2 lezyon veya İkinci klinik atak beklenmeli
PPMS	Yeni Kriter: 1 yıl içinde hastalık progresyonu olması ve aşağıdakilerden en az ikisinin olması; 1- Jukstakortikal, periventriküler veya infratentorial bölgede bir veya daha fazla T2 lezyon 2-Spinal kordda iki ya da daha fazla T2 lezyon 3-Pozitif BOS bulgularının olması (OKB pozitifliği ve/veya artmış IgG indeksi)

2.6. Klinik Özellikler

MS; sıklıkla genç erişkin yaşta başlayan SSS'de multipl, subkortikal beyaz cevheri etkileyen, relaps-remisyonlarla seyreden kronik bir hastalık olarak tanımlanmış olsada belirgin klinik olarak heterojeniteye sahiptir. Bu farklılık; başlangıç şeklinde,

başlangıç yaşında, görülme sıklığında, relapların şiddet ve sekelinde, zaman içinde kümülatif defisit gelişiminde etkili olabilir. Her türlü nörolojik semptom veya bulgu MS'in ilk semptomu ya da belirtisi olabilir. Bir çok hastada belirtiler günler içerisinde artar ve daha sonra 2-6 hafta içerisinde düzeler. Klinik özelliklerdeki bu değişiklikler SSS harabiyetini yansıtmaktadır. Bazı hastalarda nörolojik bulgular ortaya çıkmadan birkaç hafta ile birkaç ay öncesinde aşırı yorgunluk, kilo kaybı, enerji kaybı ile kas ve eklem ağrıları bulunabilir. Nörolojik bulgular olguların % 20'sinde dakikalar, % 20'sinde saatler, %30'unda günler ve %20'sinde haftalar ve aylar içerisinde ortaya çıkmakta, geri kalan %10'luk grupta ise sinsi başlangıç şekli görülmektedir [77].

2.6.1. Somatosensoryal Semptomlar

Duyusal semptomlar MS'in en sık görülen başlangıç belirtilerindendir ve hastaların birçoğunda görülür. Hastalarda hem dizestezi, allodini gibi pozitif, hem de hipoestezi gibi negatif duyusal belirtiler görülebilir. Bu yakınmalar bir dermatom boyunca gövdede bant şeklinde olabileceği gibi, bir ya da daha fazla ekstremitayı de tutabilir, veya belirli bir dermatoma ya da duyusal homonkulusa uyum göstermeksizin atipik lokalizasyonlarda da olabilir. Derin duyu kaybı alt ekstremitelerde kalıcı duyu kusuru şeklindedir [78]. Duyusal semptomlar haftalar bazen de aylar sürebilir. Uyuşukluk, iğnelenme, yanma hissi arka kordon tutulumuna bağlıdır. Vibrasyon ve pozisyon duyusunda bozulma olabilir. Boynun fleksiyonu omuzlardan sırtta, daha seyrek olarak da uyluk ön kısmına yayılan elektriklenme hissine yol açabilir. Bu bulgu Lhermitte bulgusu olarak adlandırılır, demiyelinize aksonların boyun fleksiyonu ile servikal omurilikte ortaya çıkan gerilime artmış duyarlılığına bağlıdır [39,43,79]. Bazı hastalar geceleri daha belirgin olan ve ısı değişimlerinden etkilenen ağrı tarif edebilirler. Ağrı çoğu zaman kroniktir ama akut veya gelip geçici ağrılar da görülebilir [80]. MS seyirinde görülen primer ağrılar arasında trigeminal nevralsi başta gelir. Bilateral trigeminal nevralsi MS için patognomonik olarak kabul edilmektedir. Hastalık seyri boyunca trigeminal nevralsi, V. Kranial sinirin nukleusundaki lezyona veya beyin sapındaki liflerin tutulumuna bağlıdır [81]. İlerlemiş olgularda, spastisiteye bağlı sekonder ağrı gelişimi de görülebilir.

2.6.2. Motor Semptomlar

Motor semptomlar ikinci sıklıkta görülen başlangıç semptomudur. Kortikobulber ve kortikospinal traktların tutulumuyla ortaya çıkmaktadır. Hemiparezi, quadriparezi, paraparezi ya da monoparezi şeklinde görülebilir. Motor semptomlar; güçsüzlük şeklinde tarif edilebileceği gibi beceriksizlik, çabuk yorulma, ağırlaşma gibi de tanımlanabilir. Var olan kuvvetsizlik; yorgunluk, ısı ve mizaç değişikliklerinden etkilenebilir. Alt ekstremitelerdeki kuvvetsizlik üst ekstremitelere göre daha sıktır. Hastaların çoğunda Babinski işareti, klonus gibi patolojik bulgular saptanabilir [82].

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde hastaların %70 kadarında alt ekstremitede daha belirgin spastisite saptanabilir. Stres, enfeksiyon ve atak dönemlerinde artış gösterebilir. Spastisite nedeniyle fleksiyon kontraktürleri gelişirse oturma ve hareket etme yetilerinde daha ileri bozulmalara neden olabilir. Spastisite bazen ağrıya da sebep olarak günlük yaşam aktivitelerini ve uyku düzenini de etkileyebilir [40,83].

2.6.3. Görsel Semptomlar

Göz hareketleri ile artan göz arkası ağrı ile birlikte optik nöropati MS'in en sık başlangıç bulgularındandır. Göz ağrısı hareketle artar ve görmede azalma meydana gelir. Genellikle bu yakınmalar tek yanlıdır. Klinik olarak optik nörit atağı geçirmeyen hastalarda bile ilerleyen dönemlerde optik sinir tutulumu görülebilir. Muayenede; renkli görmede bozulma, total görme kaybı gibi vizyon kusurları ile santral veya parasantral skotomlar saptanabilir. Fundus incelemesi sıklıkla normaldir (Retrobulber Nörit). Bazen de optik sinir başında şişme, hemoroji ve eksudalar görülebilir (Papillit). Hastalığın erken dönemlerinde görülen optik nörit atakları genellikle tam veya tama yakın düzelme gösterir [84,85].

İleri derecede optik sinir tutulumlarında ise rölatif afferent pupil defekti (Marcus Gunn Pupili) görülebilir. Hastalar egzersiz yaptıklarında ya da sıcağa maruz kaldıklarında görme kaybında artma tarifleyebilirler. Bu olay 'Uhthoff fenomeni' olarak adlandırılmaktadır ancak optik sinir demiyelinizasyonuna spesifik değildir. Vücut ısısının düşmesiyle birlikte şikayetlerde azalma izlenir. Optik sinir demiyelinizasyonunda gözlenen bir diğer fenomen de 'Pulfrich' etkisidir. Düz çizgide ilerleyen cisimler eliptik bir yörüngede hareket ediyormuş gibi algılanır. Bir optik

sinirdeki iletinin diğere göre yavaş olmasına bağlıdır. Kliniğe yansımamış optik nöropati vizüel uyandırılmış potansiyeller (VEP) aracılığıyla saptanabilir.

2.6.4. Serebellar Semptomlar

Yaşam kalitesini en çok etkileyen semptomlar serebellar semptomlardır. Serebellar tremor, ataksi, nistagmus, dizartri ve titubasyon en sık rastlanılan bulgulardır. Muayenede intansiyonel tremor, serebellar tipte dizartri, dismetri, disdiyadokokinezi karşılaşılan bulgulardandır. Serebellar semptomlar sıklıkla tam remisyona girmez. Erken başlayan serebellar ataksi kötü prognoz işaretidir [86]. Hastalık seyri boyunca hastaların yaklaşık %50'sinde görülse bile başlangıç semptomu şeklinde nadir olarak görülmektedir. Serebellar vermiş tutulursa yürüme ataksisi, serebellar hemisferler tutulursa ipsilateral ekstremita ataksisi şeklinde ortaya çıkmaktadır [87].

2.6.5. Beyin sapı semptomları

Göz hareketlerinin kontrolü, beyinde pek çok alanın, özellikle de serebellum ve beyin sapının senkronize çalışması sonucunda olmaktadır. MS, genellikle bu bölgeleri etkilemektedir ve %75 hastada, hastalık süresi boyunca göz hareket bozukluklarından bir ya da birkaçı birarada görülebilir [88]. Nistagmus son derece sık görülmektedir. Genellikle bu nistagmus asemptomatik olmakla birlikte hastalar osilopsiden şikayetçi olabilirler. En sık, bakışla uyarılan, horizontal sıçrayıcı nistagmus saptanır. Görsel ve serebellar bozukluğu olan hastalarda pandüler nistagmus da görülebilir.

Medial longitudinal fasikulus (MLF) etkilenmesine bağlı olarak internükleer oftalmopleji (İNO) ortaya çıkar ve hastaların %35-50'sinde görülür. İNO, ipsilateral medial longitudinal fasikül lezyonuna bağlı olarak ipsilateral gözde adduksiyon kısıtlılığı ve kontralateral abduksiyondaki gözde dissosiyasyon nistagmus görülmesidir. Tek veya çift taraflı olabilir. Genç erişkin bir hastada iki yanlı İNO varlığı MS tanısında patognomoniktir. Öte yandan İNO'ya göre daha az görülmekle birlikte 'Fisher'in birbuçuk sendromu'da MS hastalarında görülebilir [89]. Beyin sapı tutulumuna bağlı olarak vertigo, dizartrik konuşma, işitsel bozukluklar, santral fasial paralizi, nadiren periferik fasial paralizi, blefarospazm, fasial miyokimi, daha nadiren de inatçı hıçkırık ve iki yanlı kortikospinal yol tutulumuna bağlı olarak psödobulbar paralizi görülebilir.

2.6.6. Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar

Hastalık seyri boyunca %75 oranında afektif bozukluklar görülür ve en sık depresyon daha sonra da bipolar bozukluk sık görülür [43]. Genel olarak MS'de psikiyatrik bulgular %20 oranında izlenir. Bunlar arasında orta- ciddi derecede mental etkilenenin olduğu öfori, disforik durumlar ve emosyonel dalgalanmalar dikkat edilmesi gereken klinik tablolardır [90]. İleri evrelerde ise demans görülebilir.

Periventriküler bölgedeki ak madde demiyelinizasyonu, hastalarda konuşma anında uygunsuz gülme ve ağlama patlamalara neden olabilir. MS'li hastalarda normal populasyondan daha fazla oranda epilepsiye rastlanır. Nöbetler kortikal veya subkortikal alanlardaki lezyondan kaynaklanır. MS'de nöbetleri ve zihinsel yeteneklerde progresif bozulması olan hastalar, kötü prognoza sahiptirler ve status epileptikusa yatkındırlar [39]. MS hastalarında kognitif bozukluklar sıklıkla dikkat, bellek, bilgi işleme hızı, yürütücü fonksiyonlar ve visuospasyal algıda bozulma şeklinde olur. Genel zekâ, lisan, kısa süreli bellek korunur. Klinik deneyimler; bazı hastalarda erken dönemde kognitif bulgular görülürken, bazılarında hiç görülmediğini göstermiştir. Kognitif bozukluk derecesi ve paterni çok çeşitlidir ve sıklıkla serebral ak madde lezyonlarının lokalizasyonu ile orantılıdır [91].

2.6.7. Yorgunluk ve Uyku

Patolojik yorgunluk hali olarak tanımlanan fatig, MS hastalarında en sık görülen (%84) yakınmalardan biridir. Fatig bazı hastalar için en önemli semptomdur ve hastanın yaşam kalitesini etkilemektedir. Fatig, özellikle ataklar sırasında daha belirgindir ve tek başına atak belirtisi olabilir. Yorgunluk başlı başına hastalığa bağlı olabileceği gibi, noktüri, depresyon ve uyku düzensizliği gibi sekonder nedenlere de bağlı olabilir. Aktivite ile artar, dinlenmekle azalır. Yorgunluk sıcakta, nemli havada ve öğleden sonra daha da belirginleşir [92]. Yakın zamandaki araştırmalarda MS hastalarında uyku bozukluklarının da sık görüldüğü bildirilmiştir. MS hastalarında uyku bozuklukları normal populasyona göre 3 kat daha fazladır [93].

2.6.8. Mesane, barsak ve cinsel işlev bozuklukları

Üriner disfonksiyon yaşam kalitesini bozabilen önemli faktörlerden birisidir. Bozulmuş mesane kontrolü sıklıkla spinal kord tutulumuna bağlıdır ve paraparezideki

artmayı takip ederek mesane kontrolünde azalma izlenebilir. Ancak bu zorunlu bir ilişki değildir, bazı hastalar paraplejik olsalar da yeterli mesane fonksiyonunu devam ettirebilirler. Fekal inkontinans ve yetiştirememe, üriner bozukluklardan daha az sıklıkta görülür, fakat konstipasyon görülebilir. Cinsel fonksiyon bozuklukları MS’de sık gözlenir. Genellikle erektil disfonksiyon, libido azalması, ejakulasyon kusuru olabilmektedir. Ortalama %50 hasta cinsel olarak tamamen inaktif hale gelirken, %20’sinde aktivitesi azalır [39, 42, 79].

2.6.9. Proksizmal Semptomlar

MS hastalarında sık görülmesi bile iyi bilinen bir belirti, ani nörolojik defisit ataklarıdır. Genellikle birkaç saniye ile birkaç dakika arasında süren, gün içinde pek çok kez tekrarlayabilen ataklardır. En sık görülen fenomenler arasında dizatri, ataksi, bir ekstremitede paroksizmal ağrı ve dizestezi (trigeminal nevralji), ışık çakmaları, paroksizmal kaşıntı ve tonik kasılmalar (hemifasial spazm, ağrılı tonik spazm) yer alır. Paroksizmal belirtiler, özellikle de paroksizmal ağrılı tonik spazm, duysal uyarılarla veya hiperventilasyonla tetiklenebilir [44].

2.7. Seyir ve Prognoz

MS seyri ve prognozu kişiler arasında değişkenlik göstermektedir. Lublin ve Reingold 1996’da hastalık seyrini 4 alt grupta incelemiştir. Günümüzde hala Lublin ve Reingold’un çalışması temel alınmakla birlikte ataklı progresif (Progresif Relapsing MS) alt grubun primer progresif grubunun içinde yer aldığı kabul görmektedir [7].

MS hastalığında klinik, tutulan merkezi sinir sistemi bölgesine göre birçok farklılık gösterebilir. Görme bozuklukları ve somatosensoriel bulgular, lezyon yerine bağlı olarak ekstremitte güçsüzlükleri, serebellar bulgular, kranial sinir tutulumları, psikiyatrik, kognitif, otonom ve sfinkter bulgularıyla karşılaşılabılır.

MS’in 3 alt tipi bulunmaktadır. Bunlar sırasıyla RRMS, hastalık seyri süresince atak olup olmamasına bakılmaksızın SPMS, ve başlangıçtan beri ilerleyici bir seyir gösteren PPMS’dir [7].

2.7.1. Relapsing remitting MS (RRMS)

Klinikte en sık karşılaşılan hasta grubudur. Hastaların %80-90 kadarını oluşturur. Ataklar 24 saati aşan, sıklıkla günler, haftalar süren ve tam ya da kısmi iyileşme ile sonuçlanan akut ya da subakut başlangıçlı bir ya da birden fazla nörolojik işlev kaybının görüldüğü epizodlardır. Ataklar arasında en az 30 gün süre olmalıdır. Atakları takiben tamamen iyileşme veya sekelli düzelme söz konusu olabilir. Kümülatif sekeller ciddi engelliliğe yol açabilecek düzeye varabilir. Hastaların bir kısmı benign MS (10 yıldan uzun süre boyunca EDSS<3 olması) olarak kalırken, bir kısmı da yıllar içerisinde sekonder progressif tabloya ilerleyebilir [94].

2.7.2. Primer progresif MS (PPMS)

Atak olmaksızın yalnızca progressif kötüleşmenin izlendiği MS tablosudur. Tüm MS hastalarının yaklaşık %10-15'ini oluşturan bu grupta patogenetik süreç diğerlerinden oldukça farklıdır [8]. Erkeklerde ve kadınlarda eşit oranda görülmektedir. Nörodejenerasyon ve atrofi daha ön plandadır, lezyon sayısı beyinde daha az görülmektedir. Piramidal irritasyon bulguları klinik tabloya hakimdir ve seksüel ve sfinkter disfonksiyonu daha fazla görülmektedir. Daha geç yaşta ve sıklıkla spastik paraparezi tablosu ile karşımıza çıkan bu grup için şu anda etkinliği gösterilmiş bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır [9]. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda anti-CD20 monoklonal antikoru olan ocrelizumabın PPMS'de etkili olduğu ve ocrelizumabın ilerleyici nörolojik özürüllüğün istatistiksel olarak önemli derecede azalttığı gösterilmiştir [10].

2.7.3. Sekonder Progresif MS (SPMS)

Sekonder progressif MS'de, inflamatuvar sürece kıyasla nörodejenerasyon daha ön plandadır. RRMS doğal seyrine bırakıldığında hastaların %75'i SPMS'e ilerlemektedir [11]. Bu evrede ataklar halen görülebilmekle birlikte klinik, ataklardan bağımsız olarak süregelen bir kötüleşme gösterir. Dolayısıyla SPMS klinik takipler sonucunda retrospektif olarak konulabilen bir tanıdır. Doğal seyir çalışmalarında KİS'den SPMS'e dönüşüm süresinin ortalama 19 yıl, MS tanısından dönüşümün ise 12 yıl olduğu gösterilmiştir [12].

Erken yaşta başlangıç, duyuşal semptomlarla başlangıç, kadın cinsiyet, ilk iki yılda relaps oranının düşük olması, EDSS 3'e kadar geçen sürenin uzun olması, atak sonrasında minimal özürlülük bulunması iyi prognoz kriterleri arasında bulunmaktadır. Aksine ileri yaş, erkek cinsiyet, motor ve serebellar bulgularla başlangıç, ilk iki yılda relaps oranının yüksek olması, EDSS 3'e kadar geçen sürenin kısa olması kötü prognoz kriterleri olarak kabul edilmektedir [95]. MR bulguları da prognozda önem taşımaktadır. KİS hastalarının beyin MR görüntülemelerinde tespit edilen lezyonların sayı ve hacminin kesin MS'e dönüşümünü tahmin etmede iyi bir kriter olduğu bildirilmektedir [97].

Hastalık süreci içerisinde klinik ve/veya radyolojik olarak hastalığın ilerlediğini veya stabil seyrettiğini vurgulamak için aktif ya da inaktif terimleri kullanılmaktadır. Aktif MS'de hastalık sürecinin klinik veya radyolojik olarak devam ederken, inaktif MS'de ise klinik ve radyolojik olarak sessizlik söz konusudur [95].

Hastalığın seyrine göre benign ve malign terimleri de kullanılmaktadır. Benign MS'de az sayıda atak söz konusudur. Ataklar arasında uzun süreli stabil dönemleri vardır. Olgular yıllar boyunca çok az özürlülük geliştirirler. Tanımlamalar değişken olmakla birlikte benign MS ilk 10 yıl içerisinde EDSS skoru 3 ve altında olan vakalar için kullanılan bir terimdir. Aslında benign MS retrospektif bir tanıdır. Akut, polisemptomatik başlangıçlı hızla ciddi özürlülük düzeyine ulaşan olgulardaysa malign MS terimi kullanılabilir [28].

İlk atak genellikle tamamen ya da tama yakın iyileşme gösterir ve bir sonraki атаğa kadar sessiz şekilde seyreder. Tipik ataklar saatler veya günler içerisinde ortaya çıkarken, bulgular bir haftada kaybolabileceği gibi düzelmeleri ayları da bulabilir. Klinik atakların en iyi belirteci olarak kabul edilen MR'de kontrast tutulumu atakdan sonra 4-6 hafta daha devam edebilmektedir [95].

RRMS'de ortalama başlangıç yaşı 25-32.5'tir. Olguların %70'inde başlangıç yaşı 20 ila 40 yaş arasında iken %10'u daha erken yaşta, %20'si daha geç yaşlardadır. RRMS olgularındaki başlangıç yaşı PPMS olgularına göre daha düşüktür. PPMS olgularında başlangıç yaşı daha ileri yaşlardadır. PPMS'de kadın baskınlığı, RRMS'deki kadar belirgin değildir ve kadın erkek oranı birbirine eşittir [95].

Optik nörit, duysal semptomlar ve beyin sapı tutulumuna bağlı şikayetler erken yaşta başlayan MS olgularında daha yüksek oranlarda görülürken, motor semptom başlangıçları daha geç yaşlarda başlayan MS olgularında daha ön plandadır [98].

MS'i kötüleştiren faktörler arasında en sık viral enfeksiyonlar, vücut ısısı artışı bulunmaktadır. Enfeksiyonlar IFN- γ sentezini artırarak antijen sentezini artırdığı ve kötüleşmeye yol açmaktadır. Stresin hastalık aktivitesini artırıcı etkisi olduğu düşünülmüştür, fakat kesin olarak ispatlanamamıştır. Ateşli durumlarda geçici kötüleşmeler görülebilir. Vücut ısısı düşürüldüğünde hızla düzelme görülür.

Hamilelikte MS'in iyi seyrettiği ve atak sıklığının azaldığı ve bu koruyucu etkinin üçüncü trimesterde daha belirgin olduğu saptamıştır. Post partum dönemde ise artmış atak sıklığı görüldüğü bildirilmektedir. Doğum yapmanın uzun vadede hastalık prognozu üzerine olumsuz etkisi olduğu söylenemez. MS'in gebelik, doğum ve bebeğin sağlığı üzerinde olumsuz etkisi bulunmamaktadır [99].

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde MS'e özgü komplikasyonlar nedeniyle ölüm oranı artmaktadır. MS hastalarında yaklaşık %50'sinin ölüm nedeni MS'e sekonder gelişen komplikasyonlardır. Bunların içerisinde pnömoni ve septisemi en sık görülen nedenleridir. Hastalığın başından ölüme kadar geçen süre yaklaşık 30-35 yıldır. Erkeklerde, geç yaşta başlayan olgularda ve PPMS olgularında yaşam süresi daha kısa bulunmuştur [100].

2.8. MS Spektrumu

2.8.1. Radyolojik izole sendrom (RİS)

Multipl skleroza ait klinik bulgusu olmayan, baş ağrısı gibi başka nedenlerden dolayı yapılan görüntüleme yöntemlerinde yüksek oranda MS'i düşündüren ve Barkhof görüntüleme kriterlerini tamamlayan bulgular saptanması RİS olarak isimlendirilmektedir [101]. Araştırmalar bu hastaların 5 yıllık takibinde %34-45 oranında MS tanı kriterlerini karşıladığını göstermiştir [102,103]. Risk faktörleri arasında genç yaş, erkek cinsiyet, VEP bozukluğu, spinal yerleşimli (özellikle servikal ve torasik) ve gadolinyum tutan lezyon varlığı öne çıkmaktadır [103,104].

Barkhof Kriterleri: En az 3 tane olması gereklidir. Bir spinal lezyon bir beyin lezyonu yerine geçebilir. Beyin MR bulguları;

1. Kontrast tutan bir lezyon veya 9 tane T2 hiperintens lezyon
2. En az bir tane infratentorial lezyon
3. En az bir tane jukstakortikal lezyon (Ör; U lifleri)
4. En az üç tane periventriküler lezyon olması [243].

2.8.2. Klinik izole sendrom (KİS)

Klinik izole sendrom, MS hastalığının genellikle ilk atağıdır. Yani primer progresif MS dışındaki MS alt gruplarının KİS olarak başladığı öne sürülebilir. Tipik olarak KİS tabloları optik nörit, transvers miyelit veya beyin sapı sendromlarıdır. Bu atak karakteristik olarak inflamatuvar demiyelinizan özellikler gösterir. Ancak bütün KİS olguları MS'e dönüşmez. MS'e dönüşüm açısından risk faktörleri; KİS yaşı, OKB pozitifliği ve MR'de T2 lezyon yüküdür [105,106]. BOS bulguları ve MR bulguları normale MS gelişme riski düşüktür. İsveç'te yapılan bir çalışmada optik nörit atağı geçiren hastaların uzun dönemde 15 yıllık takiplerinde MS gelişme riski %40 olarak saptanmıştır. BOS'ta pozitif bulgu saptananlarda risk %49 iken BOS negatif saptananlarda risk %23 bulunmuştur. Tekrarlayan ON ataklarının MS gelişme riskini arttırmış olduğu saptanmıştır [107]. Vitamin D eksikliğinin de bu süreci kolaylaştırdığı öne sürülmüş olmakla beraber, bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [108,109]. Champs (The Controlled High Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study), Etoms (Early Treatment of MS) ve ONTT (Kuzey Amerika Optik Nörit Çalışması) çalışmalarında ikinci atak geçirme oranları sırasıyla %38, %45 ve %17 olarak bulunmuştur. Bu araştırmalarda başlama biçimi multifokal olanların MS'e dönüşüm riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur. İnterferon beta1-A ve 1-B tedavilerinin KİS olgularında klinik kesin MS'e dönüşüm etkileri incelenmiş ve yüksek riskli KİS olgularında erken evrede koruyucu tedavi başlanması gerekliliği gündeme gelmiştir [110-112].

2.8.3. Marburg Hastalığı (Akut MS)

Akut Marburg varyantı son derece nadir görülen, akut yerleşimli ve hızlı fulminan seyirli ölümle sonuçlanan bir MS varyantıdır. 1906 yılında Otto Marburg tarafından tanımlanmıştır. Genellikle hızlı seyirlidir ve beyin sapı tutulumuna bağlı ölüm ile sonuçlanmaktadır. MS tanısı olan nadir olgularda bildirilmiş olmakla birlikte hastalık genellikle bilinen nörolojik hastalığı olmayan genç erişkinlerde görülür.

Patolojik incelemelerde yaygın demiyelinizasyon, aksonal yıkım, ödem, makrofaj infiltrasyonu saptanmıştır [113].

2.8.4. Tümefaktif MS

Tümefaktif demiyelinizan lezyonlar genellikle izole, çapı 2 cm'den büyük, kitle etkisi yapabilen, çevresi ödemli ve yarım halka şeklinde kontrast tutulumu görülebilen lezyonlardır [114-117]. Bu lezyonlar sıklıkla tümör, apse, enfarktla karıştırılır ve gereksiz tanı-tedavi yöntemlerinin uygulanmasına neden olabilir, bu nedenle erken dönemde doğru tanı büyük önem taşımaktadır [116,118,119]. Ayırıcı tanıda kontrastlı Beyin MR ve Beyin MR Spektroskopi (MRS) gereklidir. Kesin tanı için patolojik inceleme gerekli olabilir. Tedavide ilk seçenek olarak steroid uygulamaları yer almaktadır. Dirençli olgularda plazmaferezin yararlı olduğu da bildirilmektedir.

2.8.5. Balo'nun konsantrik sklerozu

Balo'nun konsantrik sklerozu, nadiren görülmekte olup çocuk ve genç erişkin hastaları etkilemektedir. Sıklıkla kognitif ve davranışsal bozukluklar, baş ağrısı, afazi ve nöbetlerle kendini gösterir [120]. Hastalık histopatolojik olarak konsantrik, lamelli tarzda demiyelinizasyon, miyelinin korunduğu remiyelinizan alanlarla karakterizedir [121]. Demiyelinizasyon perivenüler olarak başlayıp tekrarlayan demiyelinizan süreçlerin olduğu ve konsantrik miyelin bantlarının, remiyelinizan plak sınırlarını temsil ettiği iddia edilmiştir [122]. Buna karşın, başka bir çalışmada konsantrik plakların eş zamanlı olduğu bildirilmiştir [123]. Tanı histopatolojik bulgularla ve MR ile konulmaktadır [124-126]. MR'de konsantrik halkalar, T2 ağırlıklı serilerde ve gadolinumlu T1 ağırlıklı serilerde helezon şeklindeki lezyonlar görülmektedir [127-131]. Sıklıkla hemisferik ve kitle etkisi olan tek lezyon olmasına karşın beyin sapı, serebellum, spinal kord ve optik kiazmada lezyonlar bildirilmiştir [122,129,132,133]. BOS analizinde oligoklonal bantlar ve intratekal immunglobulin sentezi saptanabilir. Patolojik incelemelerde karakteristik olan sağlam miyelin bantları ile ayrılmış konsantrik demiyelinizasyon bantları görülür. Tedavide ilk tercih steroidlerdir, yanıt vermeyen olgularda plazmaferez denenebilir [134].

2.9. Ayırıcı Tanı

Kesin bir tanı yöntemi bulunmamakla birlikte MS hala dışlama tanısıdır. MS ile karışan hastalıkların çoğu detaylı bir öykü, kapsamlı muayene, uygun laboratuvar testleri ve tanısız çalışmalarla dışlanabilir [135].

MS'i taklit edebilen enfeksiyonlar arasında Lyme hastalığı, nöroborelyozis, nörosifiliz, subakut sklerozan panensefalit, Whipple hastalığı ve nadiren progresif multifokal lökoensefalopati (PML) yer alır. HTLV-1 (human T lenfotropik virüs-1) ve HIV (human immunodeficiency virüs) progresif bir miyelopati olan hastalarda akla getirilmelidir. ADEM'in MS'in ilk atağından ayırt edilmesi imkansız olabilir. Ancak ADEM daha büyük olasılıkla bir enfeksiyon yada aşılamaı takip eder, çocuklarda daha sıktır, ve genellikle MS'in nadir bir belirtisi olan ensefalopatiyi içerir. Sarkoidozu olan hastalar başlangıçta nörolojik belirtiler ile başvursa bile klinik değerlendirme hemen her zaman sistemik sarkoidoz bulgularını ortaya çıkarır. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer otoimmün hastalıklar arasında Behçet hastalığı, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematosus (SLE), vaskülit ve antifosfolipit sendromu yer alır. Susac sendromu beyin, retina ve kohlkeyi etkileyen ve ensefalopati, işitme kaybı, retinal arter dal oklüzyonuna sebep olan otoimmün bir mikroanjiopatik endotelyopatidir. Beyin MR'de gözlenen belirgin beyaz cevher lezyonları sebebiyle MS ile karıştırılabilir. Tanı için şüphe endeksinin yüksek olması gerekir. Geçici iskemik atak, migren, inme ve pozitif aile öyküsü olan, vasküler risk faktörü olmayan genç erişkinlerde, demans ve MR'de subkortikal ak maddede simetrik ve multifokal, bazen yaygın lezyonlar gösteren klinik ile prezente olan CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy) hastalığı da MS ile karışabilmektedir [135].

Genetik hastalıklardan krabbe hastalığı, herediter ataksiler, Fabry hastalığı, Leber'in herediter optik atrofisi, Leigh hastalığı, Kearns-Sayre sendromu, MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers), MELAS (mitokondriyal ensefalopati with lactic acidosis and stroke) gibi mitokondriyal hastalıklar MS ile karışabilir.

Antitümör nekrozis faktör (TNF) tedavisi alan Crohn hastalığı ya da romatoid artrit, psöriatik artrit hastalarında ilaç tarafından indüklenen demiyelinizasyon güçlü bir olasılıktır.

Nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları özellikle hastalığın erken döneminde, tekrarlayan optik nöriti ve minimal olarak anormal beyin MR'ı olanlarda ya da MS için daha karakteristik beyin MR bulguları olan hastalar da MS'den zor ayırt edilebilir. Aquaporin-4'e karşı gelişen antikör seropozitifliği hastalığı ayırt etmeye yardımcı olabilir [135].

Neoplazmlar (özellikle primer SSS lenfoması ve gliomlar) bazen ayırıcı tanıya girerler. Belirtilerin hiperakut başlaması inmeyi düşündürür. Primer lateral skleroz , primer progresif MS'i taklit edebilir ancak relaps olmaz ve MR, BOS analizi ile ayırt edilebilirler. Progresif spastik paraparezi olan hastalarda özellikle de benzer bir hastalık için aile öyküsü varlığında herediter spastik paraparezi akla getirilmelidir. Progresif MS olduğundan şüphe edilen bir hastada düşünülmesi gereken diğer progresif miyelopati sebepleri arasında adrenomiyelonöropati, vitamin B12 eksikliği, vitamin E eksikliği, bakır eksikliği, spondilolitik miyelopati, spinal kord tümörleri, spinal dural arteriovenöz fistül yer alır. MS ile karışan diğer hastalıklar; psikiyatrik hastalıklar (anksiyete, depresyon), toksik hastalıklar (nitroz oksit toksisitesi, santral pontin myelinozis, radyasyon) ve diğerleri (komplike migren, nöretinitis, kronik yorgunluk sendromu) bulunmaktadır [135].

2.10. Laboratuvar Bulguları

Yardımcı testler, MS tanısını doğrulamak ve diğer hastalıkları dışlamak için gereklidir. Periferik kan örnekleme birçok inflamatuvar, enfeksiyöz ve hematolojik hastalığı dışlamakta yardımcı olur. Bu incelemeler arasında kan tetkikleri, radyolojik incelemeler, BOS analizi ve elektro fizyolojik incelemeler bulunmaktadır [136].

Kan tetkikleri MS hastalığında diğer hastalıkları ekarte etmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu tetkiklerin başında vaskülit markırları, enfeksiyon markırları, hormon belirteçleri ve vitamin düzeyleri ve bazı spesifik antikörler bulunmaktadır [136].

BOS analizi MS tanısını desteklemek, hastalık seyrinin takibi ve diğer tanıları ekarte etmek amacıyla kullanılmaktadır. MS'e spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Hastaların %40'ında BOS proteini hafif artmıştır. Bu artış 100 mg'dan fazla ise başka hastalıklar araştırılmalıdır. Hastaların %70-90'ında BOS'ta IgG artmıştır [136,137].

$(\text{BOS IgG} \times \text{Serum albumin}) / (\text{Serum IgG} \times \text{BOS albumin})$ formülü ile hesaplanan IgG indeksi de çok önemli bir parametredir. Bu oranın 0,7'den büyük olması intratekal Ig sentezi olduğunu gösterir. BOS'ta mm^3 de 50'den daha az mononükleer pleositozis olabilir; hastaların %66'sında hücre sayısı normaldir [138]. MELAS ayırıcı tanısı için BOS laktat düzeyi yol göstericidir. Sarkoidoz ayırıcı tanısı için BOS ACE(anjiotensin converting enzim) düzeyinden faydalanılabilir [139]. MS'lilerde BOS'taki SSS tarafından üretilen gamma globulin, elektroforezde oligoklonal bandı (OKB) oluşturur. Klinik kesin MS olgularının %96'sında OKB pozitifdir. OKB garoz jelde immun blotlama metodu ile 5 patern şeklinde değerlendirilmektedir;

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

Bu patenlerden Patern 1 normal bulgu iken, Patern 2 ve 3 intratekal IgG sentezini, Patern 4 ise intratekal olmayan sistemik IgG sentezini göstermektedir. Patern 5 ise paraproteinemi varlığını gösterir. OKB'nin pozitifliği aktif inflamasyon olanlarda fazladır ve MR'da kontrast tutulumu ile uyumludur [140]. Nörosifiliste, Lyme hastalığında ve subakut aklerozan panensefalitte (SSPE) OKB pozitif olabilmektedir [141].

Progresyonla ilgili belirteçler aksonal yıkımın MS'de özüllülüğün gelişimindeki rolü anlaşıldıktan sonra daha da önem kazanmıştır [142]. Bu belirteçler genellikle akson yıkımı sonucu BOS'ta açığa çıkan aksonal komponentler ya da nörodejenerasyon belirteçleridir. S100b, tau proteini, 14-3-3 proteini, nörofilamentler bu amaçla incelenen moleküllerdir [141,143–145]. Aksonlarda eksprese edilen tau proteini progresif başlangıçlı MS hastalarının BOS'larında artmış olarak saptanmaktadır [146]. Nitroz Oksit (NO); PPMS'de spesifik olmayarak KBB'nin yıkılımı, demiyelinizasyon, akson kaybı ve oligodendriosit hasarıyla ilişkilidir [140]. Spinal korda yönelik herhangi bir biomarker günümüzde bulunmamaktadır [141].

Radyolojik görüntülemeler içinde SSS patolojilerinde başvuru alan görüntüleme yöntemleri içinde, demiyelinizan lezyonları en iyi biçimde görüntüleyebilen tetkik yöntemi MR'dır [147]. Plakların yerleşimi; periventriküler alan, korpus kallozum,

sentrum semiovalede, ovoid veya dik açılarla etrafa yayılırlar (dawson işareti). T2 ağırlıklı serilerde lezyonlar hiperintens, T1 ağırlıklı serilerde hipointens görünürler. T1 ağırlıklı serilerde hipointens lezyonlar (kara delik-black hole) aksonal kaybı gösterir ve bu kötü prognoz göstergesidir [148]. Akut süreçteki plaklar fokal inflamasyon alanlarını temsil etmektedir ve bu alanda KBB yıkılmakta, ekstrasvasküler-ekstrasellüler kompartmanda sıvı içeriği artmaktadır. Akut dönemdeki bu süreç T2 ağırlıklı kesitlerde milimetrik boyutlu, yuvarlak hiperintens alanlar şeklinde karakterize olmaktadır. Bu lezyonların çevresindeki normal dokuda reaktif olarak gelişen yoğun ödem alanı, bazı olgularda ciddi kitle etkisi ile de karakterize olabilir [149].

Kronik evrede lezyonlarda atrofi ile birlikte periventriküler ak maddede geniş demiyelinizasyon alanları, gliozis ve mikrokistik dejenerasyonu temsil eden kavitasyonlar oluşur ve hiperintens görünümle karakterize olurlar [147, 150]. MS’de spinal kord tutulumu da sıklıkla görülmektedir. MR, spinal lezyonların görüntülenmesinde duyarlılığı en yüksek inceleme yöntemidir [151]. Lezyon yükü klinik özürülük gelişimi içinde belirteçtir. SSS atrofisi özürülükle ilişkili en iyi gösterilmiş MR parametrelerinden biridir. Spinal kord atrofisi hem EDSS hem de hastalık süresi ile yakından ilişkilidir. Serebral atrofideki artış da klinik özürülükteki artış ile korelasyon göstermektedir. MS lezyonlarının gelişebildiği bir diğer bölge de optik sinirlerdir. [152]. Gadolinyum dietilen triamin pentaasetik asit (Gd-DTPA), KBB’yi sadece bozulduğu zaman geçebilen kontrast maddedir ve plak aktivitesini belirlemede kullanılır. Gadolinyum, T1 ağırlıklı serilerde sinyal yoğunluğunu artırır [148]. MRS tekniği, MS hastalığında üzerinde son derece kapsamlı çalışmaların yürütülmekte olduğu bir tekniktir. SSS’nin MR ile spektral analizi, normal olarak bulunması gereken biyokimyasal markerlerin bazılarını tespit edebilmektedir. NAA (N-Asetil aspartat) ve Cr (kreatin), SSS’de gelişen nöroaksonal hasarın saptanmasında duyarlılığı oldukça yüksek veriler sunabilmektedir. İlk defa 1990 yılında Arnold ve ark. [153] yaptıkları araştırmada MS lezyonlarında NAA/Cr oranının düşük olduğunu yayınlamışlardır. De Stefano ve ark. [154]’da 2001 yılında MS lezyonunda tespit edilen NAA/Cr oranındaki düşüklüğün lezyondaki iyileşmeyle birlikte normale döndüğünü göstermişlerdir. Bu çalışmada NAA/Cr oranı değerlerinin hastadaki sekeller ile kuvvetli bir uyum gösterdiği de vurgulanmaktadır. Spektroskopik görüntüleme ile akut MS lezyonlarında NAA/Cr oranı geçici olarak azalabilirken, doku asidozu ve miyelin

membran yıkımına bağlı kolin ve laktik asit miktarı artabilir [148]. Son yıllarda geliştirilmiş olan difüzyon ağırlıklı görüntüleme yöntemi (DA-MR) MS lezyonlarının değerlendirilmesinde önem kazanmaktadır. Bu teknik mikroskopik düzeyde su moleküllerinde görülen fizyolojik hareketlerin görüntülenmesi esasına dayanmaktadır. Normal dokuda su moleküllerinin gösterdiği bu sabit fizyolojik hareket, hücre metabolizmasındaki bozulmaya paralel olarak bozulmakta yani kaybolmaktadır. Normalde su moleküllerinin üç uzaysal düzlemde yapmakta olduğu difüzyon hareketi, görünen difüzyon katsayısının haritalarının DA-MR tekniği ile ölçülebilmesine olanak tanımaktadır [155].

Uyarılmış potansiyeller; bir duyu organının periferik uyarılması ile oluşan SSS'deki elektriksel olaylardır ve klinik olarak belirsiz SSS fonksiyon bozukluğunun araştırılmasında faydalanılır [148]. Günlük pratikte en sık kullanılan uyarılmış potansiyeller: Görsel, somatosensoriyel, beyin sapı işitsel ve motor uyarılmış potansiyellerdir.

Görsel Uyarılmış Potansiyeller (Visual Evoked Potentials, VEP); VEP kayıtlarında P100 dalgası değerlendirilir. MS'li hastalarda görme yollarının en sık etkilenen parçası optik sinirler ve özellikle maküler liflerdir. MS'de veya optik nöritde optik sinir hasarını gösteren en sık ve önemli parametre P100 dalgasında latans uzamasıdır. Demiyelinizasyona bağlı iletim gecikmesinin en önemli yansıması latans uzamasıdır. MS hastalarında %83-97 oranında, olası MS hastalarında %20-100 oranında değişen VEP bozukluğu saptanmıştır [156-159].

Somatosensoryal Uyarılmış Potansiyel (Somatosensory Evoked Potentials, SEP):

Periferik mikst ya da duysal bir sinirin uyarımı ile saçlı deriden yazdırılan potansiyellerdir. Genellikle medulla spinalisteki sessiz bir lezyonu ve subklinik bir miyelopatiyi işaret edebilir. MS'li hastalarda SEP anormallikleri oldukça yaygındır. MS hastalarının %54-64'ünde, olası MS hastalarının %10.3- 37.1'inde SEP bozukluğu saptanmıştır [156-159].

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

MS'li hastalardaki BAEP anormalliği bu hastalığa özgü değildir. Etyolojik olarak bu yapıları etkileyen diğer hastalıklarda da benzer bulgular görülebilir. MS'li hastalarda BAEP anormalliği düşük oranda görülmektedir [156-159].

Motor Uyandırılmış Potansiyel (Motor Evoked Potentials, MEP):

MS'li hastalarda santral motor iletim anormalliği, en sıklıkla santral motor iletim zamanında uzama ve saçlı deri uyarımında düşük amplitüdü yaygın yanıt şeklindedir [156-159].

Nörokognitif değerlendirme:

MS'de psikiyatrik bozukluklar sık olarak görülmektedir. En sık depresyon [160] görülmekle birlikte majör depresyonun hayat boyu görülme oranı %22-54 olarak bildirilmiştir [161,162]. MS hastalarında %40-65'inde kognitif bozulma görülmektedir. Kognitif fonksiyon bozukluğu (KFB); bedensel özürllükten bağımsız olarak, kişinin günlük yaşam aktivitelerini ve iş gücünü olumsuz etkileyen önemli bir etmenddir [163-165]. Fiziksel özürllüğün fazla önemsenmemesi, poliklinik ve yatak başı değerlendirmelerinde kullanılan klasik ölçeklerin bu alandaki yetersizliği nedeni ile göz ardı edilmekte ve çoğu zaman yeterince tanımlanamamaktadır [166]. Kognitif fonksiyonları değerlendirmek için Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRB-N), 10/36 Spatial Recall Test, Symbol Digit Modalities Test, Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Word List Generation Test, Beck Depresyon Testi (BDI) ve Benedict Kognitif Özbildirim Testi (BKÖ) kullanılmaktadır [167].

2.11. MS Tedavisi

MS'de tedavi akut nörolojik kötüleşmenin olduğu atak tedavisi ve atak sıklığını ve özürllüğü azaltmaya yönelik koruyucu tedavi olmak üzere iki grupta incelenmektedir.

2.11.1. Atak Tedavisi

Ateş, enfeksiyon, stres faktörü olmadan 24 saatten uzun süren semptomlar atak olarak kabul edilmektedir. Atak tedavisinin asıl amacı semptomları baskılamak ve meydana gelebilecek nörolojik defisitleri azaltmaktır. Atak dönemlerinde

antiinflamatuvar etkisi olan kortikosteroidler ilk seçenек olarak kullanılmaktadır [168]. Atakta intravenöz (i.v) yoldan yüksek doz puls steroid (1000 mg) tedavisi kullanılmaktadır. Semptomlara göre 3, 5, 7, 10 gün süreyle verilmektedir. İ.v tedavi sonrası bazen oral metilprednizolon ile devam edilebilmektedir. Steroidi tolere edemeyen ya da tam olarak yanıt alınamayan hastalarda plazmaferez veya ACTH (Adrenokortikotropik hormon) tedavisi uygulanabilmektedir [169]. Hiperglisemi, hipertansiyon, osteoporoz, peptik ülser, depresyon, yüzde ödem, kognitif bozukluklar görülebilir. Yan etkilerden korunabilmek için tedaviyi mümkün oldukça kısa sürede tamamlamak yararlı olacaktır [169].

2.11.2. Hastalık Sürecini Değiştirmeye Yönelik Tedaviler

MS'de özürllülüğü belirleyen en önemli faktör atak sıklığıdır. Bu yüzden atakları geciktirmek veya atak sıklığını ve şiddetini azaltmak büyük öneme sahiptir. Hastalığın ilerlemesini engellemek için uzun dönemde kullanılan ilaçlar bu grupta yer almaktadır.

2.11.2.1. Birinci Basamak Tedaviler (İmmün Modölatör Tedaviler, İMT)

Bu grupta parenteral olarak kullanılan interferon beta 1-a (IFNB1-a), interferon beta 1-b (IFN1B-b), glatiramer asetat (GA) ve oral olarak kullanılan teriflunamid, dimetil fumarat bulunmaktadır.

İnterferonlar RRMS alt tipinde onaylanan ilk ilaç grubudur. Yapılan çalışmalarda İMT'lerin RRMS hastalarında etkili olduğunu, atak sıklığını, MR'de lezyon yükünü azalttığını ve özürllülüğü de geciktirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle İMT'nin MS hastalarında erken evrede başlanması gerekliliği ağırlık kazanmıştır. Atak sıklığını ve MR'de yeni lezyonların gelişimini azaltması nedeniyle INF beta ve GA, hastalık sürecini değiştiren birinci basamak tedaviler olarak kabul edilmiştir. PPMS olgularında IFN ve GA'ın yararlı olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır [170]. INF betanın lökositlerin proliferasyonunu ve antijen sunumunu azalttığı, KBB den T lenfositlerin göçünü engellediği ve zararlı sitokin üretimini azalttığı bilinmektedir [171]. En sık yan etkisi grip benzeri semptom olmakla birlikte ateş, baş ağrısı, miyalji, lökopeni, enjeksiyon yeri reaksiyonları, karaciğer enzim yüksekliği ve depresyon gibi yan etkiler görülebilmektedir. GA dört aminoasitten (Lglutamik asit, L- alanin, L-lisin, L-tirozin) oluşan bir polipeptittir. GA'nın immünolojik etkisi, antijene spesifik

supressor T lenfositlerin indüksiyonu, antijen sunumunun inhibisyonu, CD4 T lenfositlerinden, Th1'den Th2'ye geçişin sağlanması gibi yollarla olmaktadır [172-174]. GA'nın en sık yan etkisi enjeksiyon yeri reaksiyonudur, daha nadiren ise göğüs ağrısı, dispne, lenfadenopati, atralji, grip benzeri sendrom, kaşıntı, anksiyete, diare, mide bulantısı, hipertoni, raş, palpitasyon, vazodilatasyon gibi yan etkiler de görülebilmektedir [172-174].

Teriflunomid, pirimidinin hücre içindeki de novo sentezinde görev alan dihidro-ototat dehidrogenaz (DHODH) enzimini inhibe eder. Primidin oluşumunun engellenmesi sonucunda B ve T lenfositlerinin oluşumunun önlendiği saptanmıştır [175]. RRMS'in yanısıra SPMS hastalarının da dahil edildiği bir faz II çalışmasında 7 mg/gün ve 14 mg/gün teriflunomid ve plasebo grupları karşılaştırılmış, her iki ilaç alan grupta plaseboya oranla kontrast tutan MR lezyonlarında % 60 oranında azalma, T1ve T2 serilerde lezyon yükünde azalma saptanmıştır. 14 mg alan grupta progresyonda gerileme ve yıllık atak sayısında azalma gözlenmiştir [176]. Teriflunomidin ciddi yan etkileri içinde karaciğer enzimlerinde artış, rabdomiyoliz, nötropeni ve trigeminal nevralkji bulunmaktadır. Daha sık olarak alopesi, bulantı, diare, sırt ve ekstremitte ağrıları, faranjit ve nötropeni gözlenmiştir [177].

Oral tedavilerden **dimetil fumarat (BG-12)** fumarik esterler (FAE) grubuna dahildir ve hücre içinde antioksidatif yolları aktive etmektedir. Çalışmalarda nükleer faktör E2 türevi faktör 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)'nin proinflamatuvar stimulanları baskıladığı gösterilmiştir. Oksidatif stres altında Nrf2 hücre çekirdeğinde transkripsiyon yoluyla, hem sitoprotektif olan hem detoksifikasyon mekanizmasında rol oynayan bir dizi geni aktive eder. Ayrıca KBB üzerinde antinflamatuvar sitokin seviyesini artırıp, proinflamatuvar sitokin seviyesini azaltır ve nöroprotektif etkilerinin de olduğu bildirilmiştir [178-179]. Yapılan bir faz II çalışmasında 3x240 mg/gün oral BG12'nin kontrast tutan MR lezyonlarını anlamlı derecede azalttığı saptanmış, yıllık atak sayısında %30 oranında bir düşüş sağladığı gösterilmiştir [180]. En sık yan etkileri gastrointestinal sistem (GIS) yakınmaları, lenfopeni ve flushing daha nadiren ise cilt kızarıklığı ve baş ağrısıdır.

2.11.2.2. İkinci Basamak Tedaviler

İkinci basamak tedavi içerisinde natalizumab ve fingolimod bulunmaktadır.

Natalizumab 4 haftada bir 300 mg intravenöz olarak uygulanmaktadır. Çok aktif durumdaki RRMS hastalarında hızlı kontrol sağlamak amacıyla 2. basamakta kullanılır. α -4 integrin monoklonal antikoru olan natalizumab SSS'deki inflamasyon alanlarına lökositlerin migrasyonunu engellemektedir [181]. AFFIRM faz III çalışmasında natalizumabın yıllık relaps oranını %68 azalttığı ve üç aylık takiplerde özürüllüğü %42 oranında azalttığı saptanmıştır. Ayrıca natalizumabın ikinci yılda gadolinyum tutan lezyon sayısını %92 oranında azalttığı ve iki yıl boyunca yeni ortaya çıkan veya genişleyen T2 lezyon sayısını %83 azalttığı saptanmıştır [182]. Natalizumabın uzun süre kullanılması durumunda, daha önceden immünsupresif tedavi alanlarda ve John Cunningham virüsü (JC Virüs) antikoru pozitifliği olanlarda Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML) riski artmaktadır. PML genellikle kalıcı sakatlık veya ölüme neden olan, multifokal, asimetrik, subkortikal beyaz cevher lezyonlarının görüldüğü, nadir görülen ve ilerleyen bir demiyelinizan beyin hastalığıdır. PML'nin klasik sunumu ilerleyici demans, motor disfonksiyon ve görme kaybı üçlüsü olmakla birlikte patognomonik belirtiler veya semptomlar tanımlanmamıştır. PML ilerledikçe demans, koma ve ölüm bildirilmiştir; ilk üç ay boyunca tüm PML vakalarının % 30-50'sinde mortal seyretmiştir [183-184]. Hastalığa oligodendrositlerin bir insan poliomavirüsü olan JCV tarafından enfeksiyonu neden olmaktadır.

Oral olarak ilk kullanılmaya başlayan **fingolimod** sfingozin-1-fosfat (S1P) reseptörlerinden S1P1, S1P3, S1P4 ve S1P5'e yüksek afinite ile bağlanmaktadır. S1P reseptörleri lenfositler, düz kas hücreleri, kardiyak miyositler, nöronlar, astrositler, mikroglia ve oligodendrositler üzerinde bulunur. Fingolimodun temel etkisini lenfositler üzerindeki S1P1 reseptörleri üzerinden ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Fingolimod S1P reseptörlerinin internalizasyonu ile, reseptörü irreversibl olarak membran üzerinden kaldırarak antagonizma yapmaktadır. Fingolimod S1P1 antagonisti olarak reseptörün internalizasyonu ve parçalanmasını uyararak lenfositlerin dalak ve lenf düğümlerinde kalmasını sağlar; bu yolla lenfopeniye neden olarak merkezi sinir sistemine T lenfosit göçü azalır. 0,5 mg'lık kapsül şeklinde oral olarak kullanılmaktadır. İlacın etkinliğinin IFN- β -1a ve plasebo ile karşılaştırılmış ve her iki gruba göre atak sıklığını %50'den

fazla azalttığı gösterilmiştir. İlacın yan etkileri içinde maküla ödemi ve bradikardi olması nedeniyle ilaca başlamadan önce elektrokardiyografi (EKG) ve nabız bakılmalı, maküla ödemi açısından göz konsültasyonu istenmelidir. Varisella zoster virüs (VZV) Ig G negatif olanlara VZV aşısı yaptırılmalıdır. Hasta ilk dozunu semptomatik bradikardi olasılığı nedeni ile hastane ortamında almalıdır. İlk doz uygulama öncesinde ve 6. saatte hastaların EKG incelemeleri ve 6 saat boyunca saatte bir kan basıncı ve nabız takibi yapılmalıdır. Tedavi başladıktan sonraki ilk 3 ay boyunca ayda bir, takip eden yıl boyunca 3 ayda bir ve uzun süreli takipte 6-12 ayda bir AST/ALT (aspartat aminotransfera/alanin aminotranferaz) ve hemogram incelemeleri tekrarlanmalıdır. Hastanın AST/ALT düzeyinin 5 kat ve üzerine çıkması ve lenfosit sayısının 200/mm³'ün altında düşmesi durumunda tedaviye ara verilmesi önerilmektedir. Yan etkileri arasında bradikardi, karaciğer enzimlerinde artış, lipid profilinde bozulma, lenfopeni, enfeksiyonlara yatkınlık, maküla ödemi, geçici atrioventriküler bloklar, baş ağrısı, hipertansiyon, diyare, öksürük, varisella enfeksiyonu, sırt ağrısı, PML bulunmaktadır [185-188].

2.11.2.3. Üçüncü Basamak Tedaviler

Üçüncü basamak tedaviler arasında mitoksantron, metotreksat, siklofosamid, alemtuzumab, rituksimab, okrelizumab bulunmaktadır.

Mitoksantron daha önceleri İMT'ye yanıt alınamayan, hızlı kötüleşen ve progresif faza geçen olgularda ikinci basamak tedavide önerilen ve lösemi ve kardiyak toksisite gibi ağır yan etkiler göz önüne alındığında ve son dönemde daha güvenli ve etkin yeni ilaçların piyasaya çıkmasıyla beraber MS'de indüksiyon veya tedavi değişikliğinde ön planda önerilmemektedir. İmmünsüpresif ve immünmodülatuar etkilidir. DNA (deoksirbo nükleik asit) sarmallarını kırarak DNA tamirini inhibe eder. Prolifere T ve B lenfositler ile makrofajlar üzerine immünsüpresif etki gösterir. Tedavi öncesinde beyaz küre (WBC) >4000, nötrofil >2000/mm³, trombosit >150000/mm³ olmalıdır. Total doz 120-140 mg/m²'yi aşmayacak şekilde, her uygulamada 12 mg/m² dozunda verilir. Etkinliği 1-2 ay ile en geç 6-12 ay arasında değişmektedir. Tedavi verilmişinden 24 saat içinde idrara mavi-yeşil renk verebileceği ve skleraların mavimsi bir renk alabileceği konusunda hastalara bilgi verilmelidir. Yan etkileri; bulantı, kusma, akut lösemi, alopesi, karaciğer toksisitesi, menstrüel düzensizlikler, amenore, fertilité

üzerine olumsuz etki, enfeksiyonlar, allerjik reaksiyonlar, kalp yetmezliği bulunmaktadır. Yıllık EKG ve EKO (ekokardiyografi) takibi yapılmalı, EF(ejeksiyon fraksiyonu) %50 nin altına düşenlerde ilaç kesilmelidir. Akut lösemi riskinin kümülatif dozun 60 mg/m² üstünde arttığı bildirilmektedir. Tedavi bittikten sonra ilerleyen yıllarda da lösemi gelişebileceğinden hastalar bu açıdan izlenmelidir [189-191].

Metotreksat (MTX); folat analogu, dihidro folat redüktaz inhibitörüdür ve timidilat ile pürin biyosentezini inhibe eder. Nükleik asit sentezini psödo-irreversible inhibisyonunu sağlar ve T supresör hücre fonksiyonlarını artırır. Atak sayısı ile EDSS üzerine olumlu etkisini bildiren az sayıda çalışma mevcuttur. Dizabilite üzerine belirgin etkisi olmasa da özellikle üst ekstremitte fonksiyonlarında kısmi düzelme gözlemlendiği bildirilmiştir. Etkinliğine dair yeterli kanıt olmamasına rağmen, MTX progresif MS hastalarında, hastalık sürecini olumlu yönde etkileyebilmektedir. Etkinliğine dair kanıtlar oldukça sınırlıdır. RRMS hastalarında plasebo ve IFN- β 'ye göre herhangi bir üstünlük gözlenmemiştir. Komorbid psoriasisli olgularda ek tedavi olarak seçilebilir. 7,5-15 mg/hafta perioral dozda verilmektedir. Yan etkileri arasında enfeksiyon, renal disfonksiyon, baş ağrısı, miyalji, over kanseri (bir olguda), bulantı, hepatik fibrozis ve pulmoner fibrozis, kemik iliği süpresyonu bulunmaktadır [192-194].

Siklofosamid DNA'ya bağlanarak mitoz ve hücre replikasyonunu engelleyen nitrojen mustard türevi alkilleyici bir immünsüpresiftir. Hem hücresel hem humoral immün sistemi etkileyen bir immünsüpresiftir. IL-12 ve IFN- γ 'yı baskılar, IL-4, IL-10, TGF-B gibi enflamatuvar mediyatörleri potansiyelize eder. Hızla kötüleşen ve tedaviye dirençli ataklarla seyreden MS hastalarında sekonder progresif faza geçişin erken döneminde kullanılmaktadır. PPMS ve geç dönem SPMS'de etkisizdir. Tedaviyi olumlu etkileyen faktörler arasında genç yaş, hızlı progresyon, IMT'ye rağmen son bir yıl içinde atakların devam etmesi, MR'de kontrast tutan lezyonlar bulunmaktadır. Maksimum doz 80-100 gramı aşmamalıdır. Tedavi öncesinde akciğer grafisi, hemogram, üriner sistem ultrasonografisi ve postmiksiyonel volüm ölçümü, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, gebelik testi, enfeksiyon olmadığının tespit edilmesi ve tedavi öncesi lökosit sayısı (>4000/mm³, nötrofil >2000/mm³, trombosit >150,000/mm³ olmalıdır) bakılmalıdır. Yan etkileri içinde bulantı/kusma (%40), alopesi (%13), amenore, infertilite, enfeksiyonlar, hemorajik sistit (doz ile ilişkilidir,

sıvı alımının arttırılması ve mesna kullanımı ile risk azaltılabilir), mesane kanseri (kateter kullanan ve kümülatif dozu yüksek olan (80-100 g) hastalarda risk daha fazladır), malignite riski, lösemi, hiponatremi, pulmoner toksisite, kardiyotoksisite, veno-okülzif karaciğer hastalığı, teratojenite, fatig (%10) bulunmaktadır [195,196].

Alemtuzumab B ve T lenfositler üzerinde bulunan CD52 proteinini seçici olarak hedef alan humanize bir monoklonal antikordur. Antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksisite, kompleman bağımlı sitotoksisite ve apopitoz yoluyla lenfositlerin seçici yok edilmesini sağlar. Uygulamadan 1 ay sonra en düşük B ve T lenfosit düzeyine ulaşır, 3-8 ay sonra B lenfosit, 1 yıl sonra T lenfosit eski düzeyine ulaşır. I.v alemtuzumab ile yaygın ve kalıcı lenfosit deplesyonu ardından B hücre ve sonunda T hücrelerinde yeniden çoğalma meydana gelir. İmmün hücre dengesinde daha az otoreaktif fenotip lehine kayma meydana gelir. B lenfositlerinde yeniden çoğalma immün aracılı yan etkilerin temelini oluşturduğu düşünülür. Doğal immünite hücreleri üzerinde geçici minimal etkisi vardır. Avrupa'da klinik ve radyolojik olarak aktif hastalığı olduğu gösterilen RRMS'li erişkin hastalarda, ABD'de (Amerika Birleşik Devletleri) ise iki veya daha fazla hastalık modifiye edici ilaçları kullanmış ancak yeterli yanıt alınamamış hastalarda endikedir. Bir yıl arayla iki kür şeklinde uygulanır. Birinci yıl 5 gün art arda ve 12 ay sonra 3 gün art arda en az 4 saat içinde 12 mg i.v infüzyon şeklinde uygulanır. Hastalık aktivitesine göre, riski ve yarar dengesi gözetilerek 2. sikludan 12 ay sonra doz tekrarlanabilir. IFN ve GA ile alemtuzambın karşılaştırıldığı çalışmalarda alemtuzumab kullanan grupta MR aktivitesinde de anlamlı azalma sağlandığı gözlemlenmiştir. Yan etkileri arasında enfeksiyon riskinde (herpetik, respiratuvar, üriner) hafif ve orta derecede artış, erken otoimmün hastalık (12-36 ay sonra) (%16-18 otoimmün tiroid hastalığı, %0,8-1 İTP(idiopatik trombositopeni purpura), %0,3 otoimmün nefropati bulunmaktadır. Faz 3 çalışmalarda %90 infüzyon sonrası reaksiyon bildirilmiştir. Tedaviye bağlı ölüm ve PML bildirilmemiştir [197-199].

Rituksimab B hücrelerinde etkili kimerik bir monoklonal antikordur. B hücrelerinde bulunan CD20 molekülüne karşı reaksiyon geliştirerek etkisini gösterir. B hücrelerinin hem periferal kanda hem BOS'da selektif olarak miktarını azaltır. Th17 yanıtını inhibe ederek enflamasyonu baskılamaktadır. Geniş faz 3 çalışma verisi

olmamakla birlikte, bir faz 2 çalışmasında, 1 gr rituksimab 4, 2 hafta ara ile, 6 ayda tekrarlanacak şekilde uygulanması ile RRMS hastalarında, kontrast tutan lezyonlarda ve klinik relapslarda kısa süreli izlemde azalma gözlemlenmiş, diğer bir faz 3 çalışmasında ise PPMS’de, yalnızca genç hastalarda ve MR aktivitesi yüksek hastalarda progresyonu geciktirdiğini gösterdiği bildirilmiştir. İnfüzyon reaksiyonlarını önlemek için i.v uygulanımı öncesinde 250 mg IVMP (intravenöz metilprednizolon), difenhidramin, asetaminofen uygulanımı önerilir. Uygulamadan sonra aylık lenfosit sayımı yapılmalıdır. Yan etkileri arasında infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar, nazofarenjit, sinüzit, üriner sistem enfeksiyonları görülmektedir. MS hastalarında şimdiye kadar PML bildirilmemiştir ancak hematolojik malignitesi olan hastalarda PML olguları bildirilmiştir [200,201].

Ocrelizumab rekombinant olarak elde edilmiş humanize bir monoklonal antikordur. Kimerik rituksimab gibi etkisini, B hücre yüzeyindeki CD20 molekülü ile etkileşime geçerek gerçekleştirir. Ancak rituksimabda olduğu gibi anti-kimerik nötralizan antikör oluşumu görülmez. Daha az i.v infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar görülmektedir. Ocrelizumab, B hücrelerinin CD20 molekülüne bağlanarak apoptozuna, dolayısıyla dolaşımdaki B hücrelerin azalmasına yol açarak MS’deki faydalı etkilerini gerçekleştirir. 2011 yılında ilk yapılan faz 2 çalışmasında da 2 hafta ara ile verilen 300 mg i.v ocrelizumab tedavisinin plaseboya kıyasla yıllık atak sıklığında %80 azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir. Daha sonra yapılan 2 tane faz 3 çalışmasında RRMS’de atak sıklığını ve MR aktivitesini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Ocrelizumab, PPMS’de progresyon üzerine olumlu etkinliği gösterilmiş ilk tedavidir. 732 PPMS hastasının dahil edildiği ve ocrelizumabın plasebo ile karşılaştırıldığı faz 3 çalışmada 12 haftalık doğrulanmış özürülükte plaseboya kıyasla %24 risk azalması kaydedilmiştir. 2016’nın ilk yarısında ocrelizumab, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (U.S. Food and Drug Administration, FDA) tarafından öncelikli değerlendirilecek ilaçlar kategorisine alınmıştır. Yan etkileri arasında infüzyon reaksiyonları, enfeksiyonlar (üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit ve üriner sistem enfeksiyonları), ciddi sistemik ve fırsatçı enfeksiyonlar görülmektedir. PML şimdiye kadar bildirilmemiştir [202-204].

2.11.2.4. MS Sürecinde İzlenen Semptomların Tedavisi

Yorgunluk: Hasta ya da birinci derecede yakını tarafından tanımlanan, günlük aktivitelerin gerçekleştirilmesini engelleyen fiziksel ve/veya mental enerji yitimidir. Altı haftadan daha uzun süren ve günün yarısından fazlasında izlenen yorgunluk anlamlı olarak kabul edilmiştir. Subjektif bir tanımlamadır. Hastalar tarafından ‘azalmış enerji hissi, yorgunluk, sürekli aktivite sırasında motor kuvvetsizlik, konsantre olmakta ve kalmakta zorluk’ gibi farklı şekillerde tanımlanabilir. Yorgunluk gün ortasında belirginleşip akşama doğru artan, stresle tetiklenen, ısı artışı ile artan, dinlenmekle azalan, fiziksel/mental aktivite ile paralellik göstermeyen karakterdedir. Yeni atak varlığı, enfeksiyon, sürekli sıcağa maruziyet ve ilaç yan etkisi, depresyon varlığı dışlanmalıdır. Tedavide günlük yaşamda düzenlemeler, fizik tedavi yanı sıra medikal tedavi verilebilir. Medikal tedavide amantadin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), modafinil, metilfenidat, aspirin, dekstroamfetamin, asetil l-karnitin verilebilir [205-212].

Spastisite: Hipereksitabiliteye bağlı olarak ortaya çıkan kas tonus artışıdır. Genellikle üst motor nöron sendromu bulguları eşlik etmektedir. Şiddetli stres, yorgunluk, enfeksiyon, soğuk ile artış gösterebilir. Enfeksiyonlar, dekübit ülserleri, nöropatik ağrı, farklı ilaç kullanımları (immünmodülatuar, anti-depresan ilaçlar) gibi pek çok faktör kalıcı spastisiteyi artırır, bu sebeple öncelikle bu nedenlerin çözümlenmesi gereklidir. Ambulasyonu olan hastalarda kas tonusunun azaltılması yorgunluğu artırabilir, ekstansör kas tonusu azaltılır ise sık düşmeler olabilir. Ambulasyonu olmayan hastalarda yaşam kalitesini artırmak, bakımı kolaylaştırmak temel amaç olduğundan spastisite tedavi edilmelidir. Tedavide baklofen, klonozepam, tizanidin hidroklorür, botulinum toksin tip A gibi medikal tedaviler ve bunun yanında fiziksel rehabilitasyon tedavisi yapılabilir [205-212].

Mesane Disfonksiyon Semptomları: Mesane kontrol bozukluğu MS’de sıkça rastlanmaktadır. %75 hastada hastalık süreci boyunca görülmekte olup hastaların %50’sinde kalıcı hale gelir. Mesane disfonksiyonu farklı mekanizmalar ile gerçekleşebilir; 1-Depolama fonksiyonuna ait sorunlar (inkontinans, pollaküri, noktüri; sıklıkla detrüссор kasına ait hiperaktivite ve azalmış mesane hacminden kaynaklanmaktadır), 2- Boşaltım bozuklukları (zor boşaltım, idrar retansiyonu, taşma

inkontinansı; geniş-atonik mesaneden kaynaklanmaktadır), 3- Depolama ve boşaltım problemlerinin birlikte izlenmesi (detrüssör- sfinkter dissinerjisi) şeklindedir. Tam idrar tetkiki, üroflowmetri, ürodinami yapılması önemlidir. Medikal tedavi ile birlikte davranışçı tedaviler birlikte uygulanmalıdır. Boşaltım probleminde ilk tercih alfa-blokörlerdir. Hiperaktif mesanede, anti-kolinerjikler (tolterodin L-tartarat, trospiyum klorür, oksibutin hidroklorid, darifenasin hidrobromür) başlanabilir, botulinum toksin uygulanması ve cerrahi uygulamalar uygun olan hastalarda kullanılabilir [205-212].

Barsak Disfonksiyonu: Konstipasyon ve fekal inkontinans görülebilmektedir. Konstipasyon nedenleri barsakta yavaş transfer ve anormal rektal fonksiyon olarak değerlendirilebilirken fekal inkontinans ise rektal dolum hissinde azalma ya da kaybolma, anal sfinkter/pelvik tabanın yavaş- istemli kontraksiyonu, rektal kompliyansa azalma gibi nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Konstipasyona yeterli sıvı ve lifli gıda tüketimi, pelvik taban kaslarının eğitimi, gerekli durumlarda laksatif kullanımı, fizyoterapi (kolon masajı, bisiklet kullanımı) işe yarayabilmektedir [205-212].

Paroksizmal Semptomlar: Paroksizmal semptomlar hastalık sürecinde stereotipik olarak görülen kısa motor ve sensoriyal fenomenlerdir. Tonik nöbetler/ağrılı tonik spazmlar , akinezi,ataksi, hemifasiyal spazm, narkolepsi, sensorimotor nöbetler, nistagmus, epilepsi, koreoatetoz görülebilmektedir. Tedavide β -blokörler (Propranolol, sotalol, metoprolol, nadolol), karbamazepin, primidon, klonazepam, ondansetron, gabapentin, izoniazid, kannabinoidler kullanılabilir [205-212].

Ağrı Sendromları: Akut ve kronik olarak değerlendirilmelidir. Akut ağrılar arasında distonik spazmlar, trigeminal nevralji, Lhermitte's fenomeni bulunur. Tedavisinde anti-spazmodikler, anti-konvülzanlar, cerrahi yaklaşım kullanılır. Kronik ağrılar arasında spazmlar, sırt ağrısı, ekstremitte ağrıları, kompleks bölgesel ağrı sendromu görülebilmektedir. Tedavisinde non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar, trisiklik antidepresanlar, opioid narkotikler, sinir blok uygulamaları bulunmaktadır [205-212].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Van Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran progresif MS hastaları dahil edilmiştir. Hastanemiz etik kurulundan çalışmamız için onay alınmıştır. Hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Hastalara Expanded Disability Status Scala(EDSS, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği), 9-hole PEG testi (9-HPT, Dokuz delikli çubuk testi) ve Timed 25 Food Walk (25 Adımlı Yürüme Testi,T25FW) testleri uygulandı. Uygulanan testler nörolog tarafından yapıldı.

Ellerini kullanamayan hastalar, RRMS hastaları, gebe hastalar, testin gerçekleştirilmesini güçleştirecek derecede görme bozukluğu olanlar ve polinöropati, serebrovasküler hastalık, tuzak nöropatisi gibi üst ekstremitte fonksiyonunu etkileyecek hastalığı olanlar çalışma dışında bırakıldı.

3.1. EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği):

Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS), multipl sklerozda özürlülüğü ölçmek ve zaman içinde özürlülük düzeyindeki değişiklikleri izlemek için kullanılan bir yöntemdir. Kurtzke tarafından 1983 yılında geliştirilmiştir. Klinik araştırmalarda ve MS hastalarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ölçek bir nörolog tarafından doldurulur. EDSS puanı 1.0 ila 4.5 arası herhangi bir yardım almadan yürüyebilen hastaya karşılık gelir, 5-9.5 arası değişen derecede yürüme bozukluğu olan hastaya karşılık gelir. EDSS'nin 10 olması MS'e bağlı ölümü gösterir [213, 214]. EDSS özürlülüğü belirlemede önemli bir test olmasına karşın progresif MS hastalarında olduğu gibi hastalığın ileri evrelerinde özellikle de üst ekstremitede nispeten duyarsızdır.

EDSS'de değerlendirilen fonksiyonel sistemler;

- Piramidal : ekstremitelerde güçsüzlük veya zayıflık
- Serebellar : ataksi , koordinasyon kaybı veya tremor
- Beyin sapı : konuşma , yutma ve nistagmus ile ilgili sorunlar
- Duyu : parestezi veya hipoestezi

- Bağırsak ve mesane disfonksiyonu
- Görsel fonksiyon kaybı : optik nörit
- Kognitif fonksiyon kaybı
- Diğer

EDSS puanları aşağıdaki gibidir:

0: Normal nörolojik muayene

1: Özürlülük yoktur, bir fonksiyonel sistemde minimal belirti mevcut

1,5: Özürlülük durumu olmaksızın birden fazla fonksiyonel sistemde minimal bulgular

2: Bir fonksiyonel sistemde minimal özürlülük

2,5: İki fonksiyonel sistemde minimal özürlülük

3: Bir fonksiyonel sistemde orta derecede özürlülük veya üç ya da dört fonksiyonel sistemde hafif özürlülük

3,5: Tam ambulatuvar hasta, bir fonksiyonel sistemde orta derecede özürlülük ve bir veya iki orta-ileri derecede fonksiyon kaybı

4: Tam ambulatuvar hasta. Bir fonksiyonel sistemde ileri derecede fonksiyon kaybı sonucu oluşan göreceli şiddetli özürlülük. Hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe ihtiyaç duyar. Ya da önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük seviyelerin kombinasyonları mevcuttur. 500 metreden daha uzun mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüeyebilirler.

4,5: Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak tam ambulatuvar, geri kalan kısmında minimal düzeyde yardıma gereksinim duyar. Nispeten şiddetli özürlülük söz konusudur. Genellikle bir fonksiyonel sistemde ileri derece veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonu. Dinlenmeden ve yardım almadan 300 metre yürüeyebilirler.

5: Yardımsız 200 metre yürüeyebilirler, özürlülüğün tam günlük aktivitelerini bozacak kadar şiddetli olmasıdır. Genel olarak minimal dereceden ileri dereceye kadar değişen derecelerde bozulmuş fonksiyonel sistem kombinasyonlarını içerir.

5,5: Yardımsız veya dinlenmeksizin 100 metre yürüeyebilir. Özürlülük tüm günlük aktivitelere engel olabilecek kadar şiddetlidir. Genel olarak minimal dereceden ileri dereceye kadar değişen derecelerde fonksiyonel sistem kombinasyonlarını içerir.

6: Yaklaşık 100 metre dinlenerek ya da dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı veya tek taraflı yardım gerekir. Birden fazla fonksiyonel sistemde 3 veya daha fazla kombinasyon olması.

6,5: Dinlenmeden 200 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek gerekir. İki den fazla fonksiyonel sistemde 3 veya daha fazla kombinasyon olması.

7: Yardımla bile 5 metrenin üzerinde yürüyemez, esasen tekerlekli sandalyeye muhtaçtır. Standart tekerleki sandalyeyi sürebilir ve tek başına yer değiştirebilir, günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir.

7,5: Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, yer değiştirmek için yardıma ihtiyacı olabilir, sandalyeyi sürebilir, fakat standart tekerlekli sandalyede tüm gününü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilir.

8: Esas olarak yatak ya da sandalyeye bağımlı veya tekerlekli sandalye ile hareket edebilir, fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir, genellikle kollarını etkin kullanabilir.

8,5: Günün büyük kısmında yatağa bağımlıdır, kollarını bir miktar etkili kullanabilir. Bazı kendine bakım fonksiyonları yerine getirebilir.

9: Bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir.

9,5: Tamamen yatalaktır, etkin iletişim kurulamaz ya da yiyemez, yutamaz.

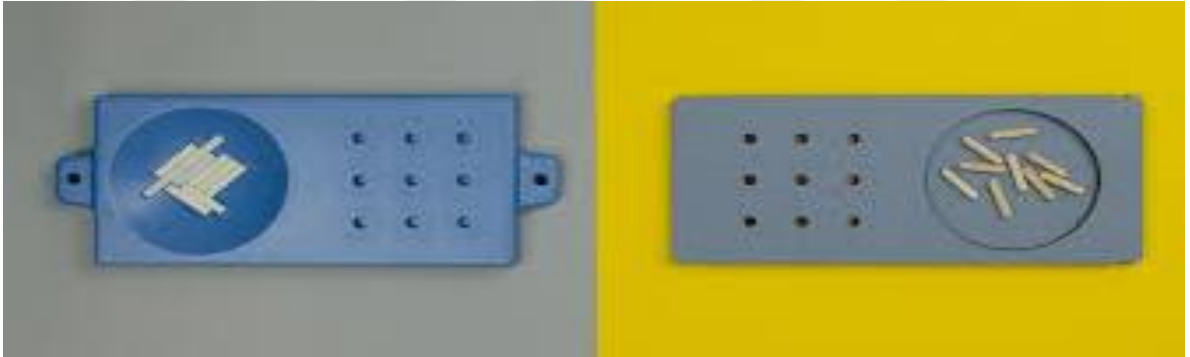
10: MS'e bağlı ölüm.

3.2. Dokuz Delikli Çubuk Testi (9 Hole PEG, 9HPT):

Multiple sclerosis functional composite (MSFC, çoklu skleroz fonksiyonel kompozit) testleri arasında bulunmaktadır. MSFC içinde 9HPT, T25FW ve PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test, tempolu seri ilaveli test) bulunmaktadır. Bu testler klinik bulguların şiddetini değerlendirmek, zamanla hastalık gelişimini izlemek veya tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla kullanılırlar. En yaygın kullanılan kantitatif performans ölçüm testleridir. EDSS'nin özür lülük üzerindeki kısıtlılığ ı nedeniyle geliştirilmiştir. Zamanla ve yaygınlaşan kullanım ile MSFC'nin MS klinik araştırmalardaki sonuç değerlendirmelerine daha fazla katkıda bulunması beklenmektedir. MSFC, MS'de nörolojik özür lülüğün çok boyutlu bir niceliksel ölçümü olarak geliştirilen güvenilir ve geçerliliğ i kanıtlanmış bir araçtır. Özellikle ambulasyon için MSFC ve EDSS arasındaki orta derecede güçlü korelasyonlar gösterilmiştir. Buna ek olarak, MSFC'deki skorlar, MS'li hastalarda MR lezyonlarının ilerlemesi, beyin

atrofisi, MS biyolojik belirteçleri ve yaşam kalitesi ölçümleri ile güçlü bir korelasyon göstermektedir [232]. Çalışmamızda MSFC'nin motor komponenti olan 9HPT ve T25FW testlerini kullandık.

9HPT testi ince el becerisinin nicel ölçüldüğü bir zaman testidir. Test boyunca hasta 9 delikli tahtadaki çubuklarla 9 boş deliği doldurur. Hastanın 9 çubuğu sırayla alması ve mümkün oldukça hızlı ve güvenli bir şekilde boş deliklere yerleştirmesi için bir süreye ihtiyacı vardır. Delikler bir kere doldurulduktan sonra bu çubukların yerlerinden çıkarılması ve tekrar yerine konması için (mümkün olduğunca hızlı bir şekilde) de ayrıca bir süreye ihtiyaç vardır. Bu işlemlerin tamamı için gereken süre saniye cinsinden kaydedilir (toplam süre). 9HPT önce dominant el için ve sonra dominant olmayan el için 2 kez art arda yapılır. 4 denemenin ortalaması alınır. Her el için 2 denemenin ortalaması alınarak ortalama süreler çevrilir. Daha sonra bu 2 sürenin ortalaması alınır. Düşük skorlar daha iyi el becerilerine işaret eder. Maximum süre 5 dakikadır. 5 dakikadan uzun süreler dahil edilmemektedir. Uygulama zamanı hastanın el becerisine göre değişkenlik göstermektedir [213- 215].



Resim-1:9HPT testi

3.3. 25 Adımlı Yürüme Testi (Timed 25 Food Walk ,T25FW):

T25FW testi MS hastalarında özellikle günlük yaşamda ambulasyonu gösteren en önemli ölçüttür [234]. Bu amaçla T25FW, günlük yaşamdaki çok kısa olan ve maksimum hız gerektiren görevleri temsil etmesi nedeniyle önemlidir. Örneğin, bir trafik ışığının renkleri değişmeden ve trafik yeniden hareket etmeye başlamadan önce caddeyi güvenli bir şekilde geçebilmek, arayan bağlantıları kesilmeden önce telefona cevap verebilmek veya urge inkontinansdan kaçınmak için tuvalete hızlı bir şekilde gidebilmek gibi işlevler maksimal yürüme hızıyla ilgilidir. Bu görevler kısa bir yürüme

mesafesinde gerçekleştirilir. Yürüme hızı, farklı konumlardaki durumlar arasında hızlı bir şekilde hareket etmeyi gerektiren iş durumlarında önem taşımaktadır [234-236]. MSFC nin bileşeni olan T25FW sayısal bir mobilite ve alt ekstremite fonksiyonunu ölçen performans testidir. Özürüllüğü yüksek olan hastalarda yürüme fonksiyonu daha kötü olacağından testin süresinin daha uzun olması beklenmektedir. Hasta açıkça işaretlenmiş 25 adımlık bir rotanın bir ucuna yönlendirilir ve mümkün olduğunca çabuk, ancak güvenli bir şekilde 25 fit (25 adım, yaklaşık 8 metre) yürümesi talimatı verilir. 1. tur hastanın 25 adım işaretine ulaştığında talimatın başlatılmasından itibaren bitişe kadar zaman saniye cinsinden hesaplanır. 2. tur hastanın aynı mesafeye geri dönmesi ile aynı şekilde hesaplanır. İki tur şeklinde uygulanır ve her iki turun ortalaması alınır. Hastalar bu görevi yerine getirirken yardımcı cihazları (baston gibi) kullanabilirler [213, 214].



Resim-2; T25FW testi

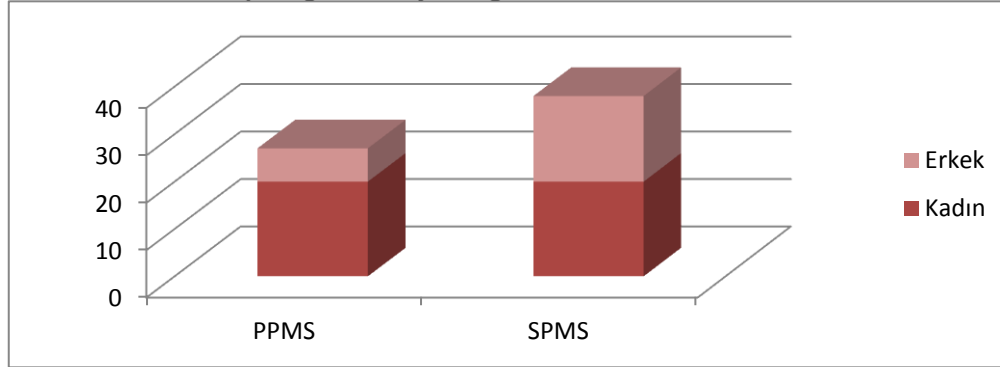
3.4. İstatistiksel Analiz:

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; medyan, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Kruskal-Wallis analizi yapılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Gruplar ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %1 ve %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver.23) (Statistical Package for the Social Sciences, Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı) istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 2017 yılında Van Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran EDSS 4.0-8.5 arasında olan toplam 65 progresif MS hastası dahil edilmiştir. Van Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 21.09.2017 tarihli 05 numaralı onam alındıktan sonra hastalardan imzalı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Bu hastaların 27 (%41,5)'si PPMS, 38 (%58,4)'i SPMS ve 40 (%61,5)'i kadın, 25 (%38,5)'i erkek hastaydı. PPMS hastalarının 20 (%30,8)'si kadın, 7 (%10,8)'si erkek, SPMS hastalarının ise 20 (%30,8)'si kadın, 18 (%27,6)'i erkek hastaydı. Kadın/erkek oranı 1,6/1 saptanmıştır. Bu hastaların 39'u (14'ü PPMS, 25'i SPMS) hem her iki el testini hem de yürüme testini yapabilen, 18'i (9'u PPMS, 9'u SPMS) her iki el testini yapabilen yürüme testini yapamayan, 5'i (1'i PPMS, 4'ü SPMS) sol el testini yapabilen sağ el ve yürüme testi yapamayan, 3'ü(3'ü de PPMS) de sağ el testini yapabilen sol el ve yürüme testi yapamayan hastalardır. 63 hastada baskın el sağ el iken 2 hastada baskın el sol el idi. 7 hasta (3 erkek, 4 kadın; 5'i PPMS, 2'si SPMS) hem yürüyemediğinden hem de her iki elini kullanamadığından çalışmanın dışında bırakılmıştır.

Tablo-4: Hastalık tipine göre cinsiyet dağılımı



Yaş ortalaması tüm hastalarda $43,1 \pm 10,826$ (minimum 23, maksimum 66), PPMS hastalarında $42,7 \pm 12,62$ (minimum 23, maksimum 66), SPMS hastalarında $43,39 \pm 9,528$ (minimum 28, maksimum 66) bulunmuş olup tüm hastaların medyan değeri 40,00 idi.

Hastalık başlangıç yaşı ortalaması tüm hastalarda 28,95 (minimum 14, maksimum 50), PPMS hastalarında 30,81 (minimum 14, maksimum 50), SPMS

hastalarında 27,63 (minimum 15, maksimum 46) saptanmıştır. Hastalık başlangıç yaşı medyan değeri tüm hastalarda 27, PPMS hastalarında 29, SPMS hastalarında 27 saptanmıştır.

Tablo-5: Demografik veriler:

	PPMS	SPMS	Toplam
Hasta Sayısı	27	38	65
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	20/7	20/18	40/25
Ortalama(Ort.) Yaş	43,30±12,621	43,39±9,528	43,35 ±10,826
Ort. Hastalık Süresi(Ay)	147,19±81,185	187,87±86,431	168,81±85,64
Ort. Hastalık Başlangıç Yaşı	31,37	27,63	29,2
EDSS	6,25±0,98	5,67±1,30	5,92±1,21

Hastalık süresi ortalaması tüm hastalarda 168,81±85,64 ay, PPMS grubunda 147,19±81,185 ay (minimum 37, maksimum 312 ay), SPMS grubunda 187,87±86,431 (minimum 45,maksimum 336 ay) ay idi. Hastalık süresi ile yaş arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Yaş arttıkça hastalık süresi de artmaktadır.

EDSS skoru 4,0-5,0 arasında toplam 19 (tüm hastaların %29,2'si) hasta bulunmaktadır. Bunların 5'i PPMS, 14'ü SPMS hastasıdır. Yaş ortalaması 42,47±9,9, EDSS ortalaması 4,39±0,4, hastalık süresi ortalaması 165,84±107,25 ay, sağ el testi ortalaması 30,86±7,18 saniye (sn), sol el testi ortalaması 36,38±11,63 sn, ortalama el testi ortalaması 33,47±9,04 sn, birinci tur yürüme testi ortalaması 19,84±13,96 sn, ikinci tur yürüme testi ortalaması 18,91±10,16 sn, ortalama yürüme testi ortalaması 19,37±12,04 sn bulunmuştur.

EDSS skoru 5,1-6,0 arasında toplam 20 (tüm hastaların %30,8'i) hasta bulunmaktadır. Bunların 7'si PPMS, 13'ü SPMS hastasıdır. Bu gruptan 4 hasta yürüme testi yapamamıştır. Yaş ortalaması 39,6±8,65, EDSS ortalaması 5,85±0,24, hastalık süresi ortalaması 148,95±88,04 ay, sağ el testi ortalaması 48,01±45,03 sn, sol el testi ortalaması 44,76±23,96 sn, ortalama el testi ortalaması 46,38±31,98 sn, birinci tur yürüme testi ortalaması 50,54±34,24 sn, ikinci tur yürüme testi ortalaması 47,84±29,91 sn, ortalama yürüme testi ortalaması 49,19±30,45 sn bulunmuştur.

EDSS skoru 6,1-7,0 arasında toplam 18 (tüm hastaların %27,7'si) hasta bulunmaktadır. Bunların 12'si PPMS, 6'sı SPMS hastasıdır. Bu gruptan 3 hasta sağ el

testini, 3 hasta da sol el testini yapamamıştır, 15 hasta yürüyememiştir. Yaş ortalaması 46,44±9,89, EDSS ortalaması 6,69±0,25, hastalık süresi ortalaması 180,06±53,86 ay, sağ el testi ortalaması 63,60±51,21 sn, sol el testi ortalaması 47,11±17,06 sn, ortalama el testi ortalaması 47,32±14,88 sn, birinci tur yürüme testi ortalaması 59,83±23,95 sn, ikinci tur yürüme testi ortalaması 52,53±17,68 sn, ortalama yürüme testi ortalaması 56,18±20,79 sn bulunmuştur.

EDSS skoru 7,1-8,5 arasında toplam 8 (tüm hastaların %12,3 ü) hasta bulunmaktadır. Bunların 3'ü PPMS, 5'i SPMS hastasıdır. Bu hastalarda 2'si sağ el testini, 1'i sol el testini, 7'si de yürüme testini yapamamıştır. 1 SPMS hastası yürüme testi yapabilmiştir. Yaş ortalaması 47,88±10,87, EDSS ortalaması 7,93±0,32, hastalık süresi ortalaması 230,25±61,05 ay, sağ el testi ortalaması 89,06±68,66 sn, sol el testi ortalaması 63,39±35,88 sn, ortalama el testi ortalaması 79,37±33,4 sn, birinci tur yürüme testi ortalaması 36,9±0,0 sn, ikinci tur yürüme testi ortalaması 44,02±0,0 sn, ortalama yürüme testi ortalaması 40,55±0,0 sn bulunmuştur.

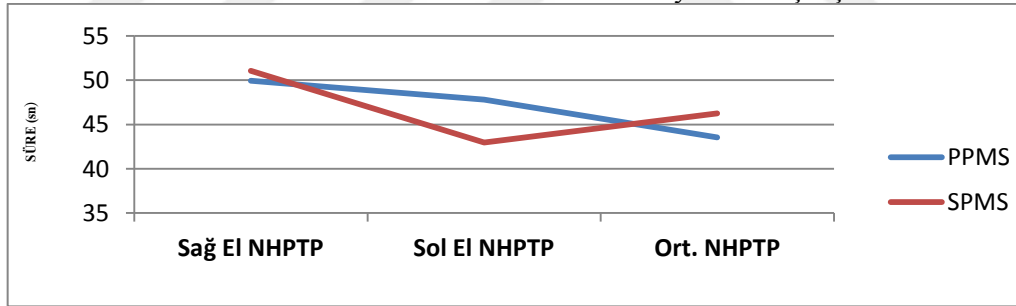
EDSS ortalaması tüm hastalarda 5,92±1,21, 27 PPMS hastasında 6,25±0,98, 38 SPMS hastasında 5,67±1,30 bulunmuştur. EDSS medyan değeri ise tüm hastalarda 6,00 saptanmıştır. EDSS skoru yüksek olan (EDSS>6.5) hastalar yürüyemeyen ileri evre hastalardır. Tüm hastalarda hastalık süresi arttıkça EDSS artışı arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır (p>0.05), ancak sağ elini kullanamayan ve yürüyemeyen hasta grubunda anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Sağ el testi ortalaması tüm hastalarda 50,58±44,85 sn. medyan değeri ise tüm hastalarda 33,45 sn bulunmuştur. Sağ el testi ortalaması 26 PPMS hastasında 49,93±40,84 sn, 34 SPMS hastasında 51,06±48,28 sn bulunmuştur. 5 hasta sağ elini kullanamadığından testi yapamamıştır ve bu hastaların 1'i PPMS, 4'ü SPMS hastasıdır. Sağ el testi PPMS hastalarında daha düşük bulunmuştur. Sağ el testi ile EDSS arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (p<0.01). Yani EDSS arttıkça sağ el fonksiyonu azalmaktadır ve test süresi uzamaktadır. Hastalık süresi ile sağ el testi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0.01). Hastalık süresi uzadıkça sağ el test skoru da artmaktadır ki bu da daha kötü sağ el fonksiyonunun göstermektedir.

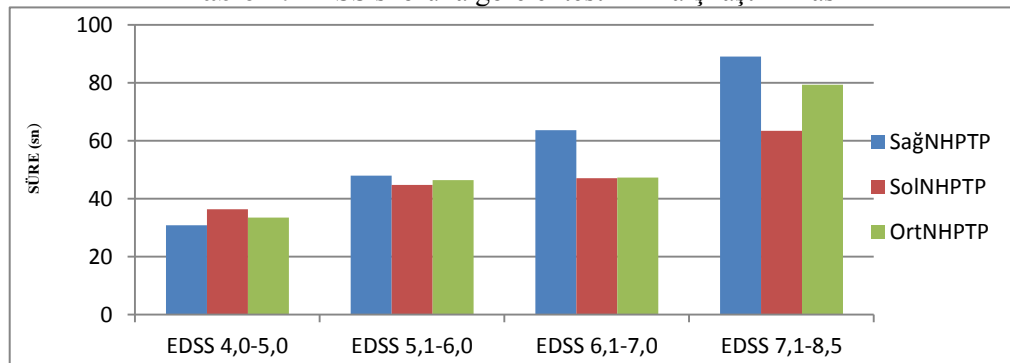
Sol el testi ortalaması tüm hastalarda $44,86 \pm 21,98$ sn, medyan değeri ise tüm hastalarda 37,10 sn bulunmuştur. Sol el testi ortalaması 24 PPMS hastasında $47,81 \pm 23,49$ sn, 38 SPMS hastasında $42,95 \pm 21,04$ sn bulunmuştur. 3 hasta sol elini kullanamadığından bu testi yapamamıştır ve bu hastaların 3'ü de PPMS hastasıdır. Sol el testi SPMS hastalarında daha düşük bulunmuştur. Sol el testi ile EDSS arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). Yani EDSS arttıkça sol el fonksiyonu azalmaktadır yani test süresi uzamaktadır. Hastalık süresi ile sol el testi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$). Hastalık süresi uzadıkça sol el test skoru da artmaktadır ki bu da daha kötü sol el fonksiyonunu göstermektedir.

Ortalama el testi ortalaması tüm hastalarda $45,14 \pm 25,7$ sn, PPMS hastalarında $43,53 \pm 18,75$ sn, SPMS hastalarında $46,26 \pm 29,83$ sn bulunmuştur. Sağ veya sol elini kullanamayan toplam 8 hastada hesaplanamamıştır. Ortalama el testi PPMS hastalarında daha düşük bulunmuştur. Ortalama el testi ile EDSS ve sağ-sol el testi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$).

Tablo-6: PPMS ve SPMS'de üst ekstremitte fonksiyonun karşılaştırılması



Tablo-7. EDSS skoruna göre el testinin karşılaştırılması

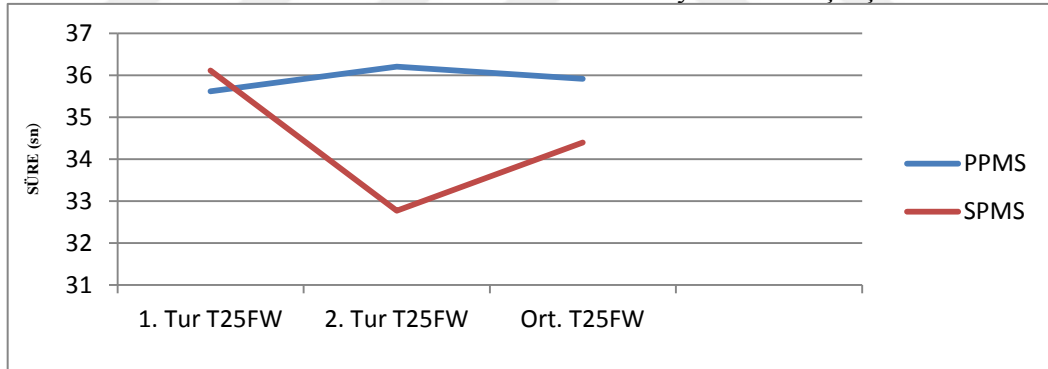


Yürüme testi sadece tüm testleri yapabilen 39 hastada hesaplanmıştır. Birinci tur yürüme testi ortalaması tüm testi yapan hastalarda $35,95 \pm 29,15$ sn, medyan değeri ise

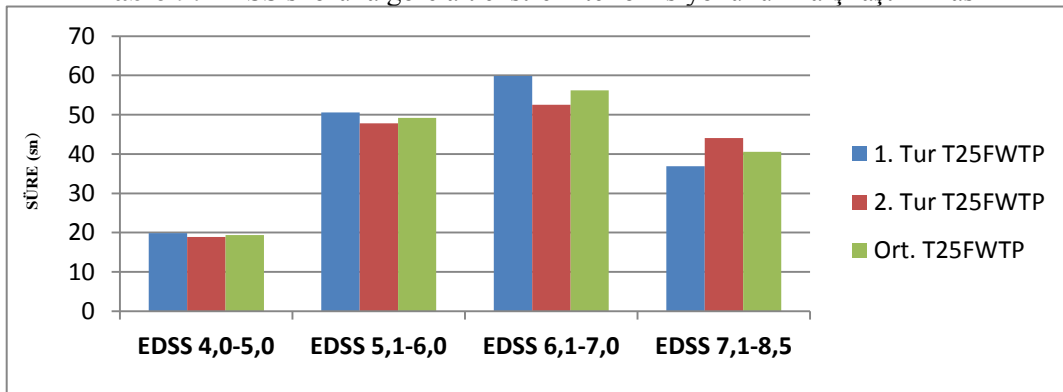
19,9 sn bulunmuştur. İkinci tur yürüme testi ortalaması tüm testi yapan hastalarda $34,01 \pm 25,36$ sn, medyan değeri ise 20,8 sn bulunmuştur. Yürüme testi yürüyemeyen 26 hastada yapılamamıştır. Bunlardan 18'i her iki elini kullanabilen ve yürüyemeyen, 5'i sağ elini kullanamayan ve yürüyemeyen, 3'ü de sol elini kullanamayan ve yürüyemeyen hastalardır. 14 PPMS hastasında birinci tur yürüme testi $35,62 \pm 22,2$ sn, ikinci tur yürüme testi $36,21 \pm 24,73$ sn bulunmuştur. 25 SPMS hastasında ise birinci tur yürüme testi $36,12 \pm 32,84$ sn, ikinci tur yürüme testi $32,77 \pm 26,11$ sn bulunmuştur. Yürüme testi ile EDSS ($p < 0,01$) ve yaş ($p < 0,05$) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Ortalama yürüme testi yürüyebilen 39 hastada hesaplanabilmiştir. Ortalama yürüme testi ortalaması tüm testi yapabilen hastalarda $34,98 \pm 26,47$ sn, medyan değeri 20,35 sn bulunmuştur. Bu hastalardan 14'ü PPMS hastası olup ortalama yürüme testi ortalaması $35,92 \pm 22,81$ sn, 25'i SPMS hastası olup ortalama yürüme testi ortalaması $34,4 \pm 28,75$ sn bulunmuştur. Ortalama yürüme testi ile EDSS ($p < 0,01$) ve yaş ($p < 0,05$) arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur.

Tablo-8: PPMS ve SPMS'de alt ekstremite fonksiyonunun karşılaştırılması



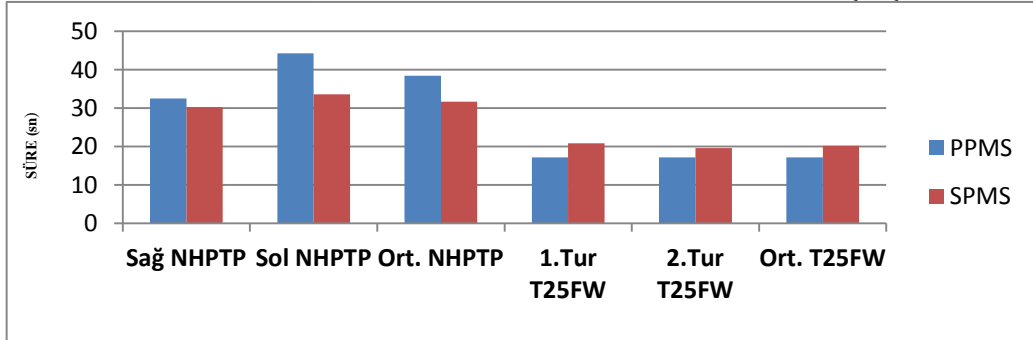
Tablo-9. EDSS skoruna göre alt ekstremite fonksiyonunun karşılaştırılması



NOT: EDSS 6,1-7,0 arasında 3 hasta, EDSS 7,1-8,5 arasında 1 hasta yürüme testini yapabilmıştır.

EDSS skoru 4,0-5,0 arasında 5 PPMS, 14 SPMS olmak üzere toplam 19 hasta bulunmaktadır. Bu gruptaki hastalar testlerin tamamını yapabilen hastalardır. EDSS ortalaması PPMS'te 4,7 iken SPMS'te 4,2 idi. Yaş ortalaması PPMS grubunda $39\pm 4,95$, SPMS grubunda $43,71\pm 11,03$ bulunmuştur. Hastalık süresi ortalaması PPMS grubunda $62,6\pm 32,6$ ay, SPMS grubunda $202,71\pm 100,18$ ay bulunmuştur. Sağ el testi ortalaması PPMS hastalarında $32,54\pm 7,04$ sn, SPMS hastalarında $30,26\pm 7,39$ sn bulunmuştur. Sol el testi ortalaması PPMS hastalarında $44,25\pm 18,47$ sn, SPMS hastalarında $33,57\pm 7,07$ sn bulunmuştur. Ortalama el testi ortalaması PPMS hastalarında $38,4\pm 12,51$ sn, SPMS hastalarında $31,7\pm 7,17$ sn bulunmuştur. 1. tur yürüme testi ortalaması PPMS hastalarında $17,16\pm 2,41$ sn, SPMS hastalarında $20,79\pm 16,26$ sn bulunmuştur. 2. tur yürüme testi ortalaması PPMS hastalarında $17,12\pm 2,72$ sn, SPMS hastalarında $19,54\pm 11,8$ sn saptanmıştır. Ortalama yürüme testi ortalaması PPMS hastalarında $17,14\pm 2,48$ sn, SPMS hastalarında $20,16\pm 14,0$ sn saptanmıştır. EDSS skoru 4,0-5,0 olan PPMS ve SPMS hastaları ile hastalık süresi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). EDSS skoru 4,0-5,0 olan PPMS ve SPMS hastaları ile sağ el testi, sol el testi, ortalama el testi, 1. tur yürüme testi, 2. tur yürüme testi ve ortalama yürüme testi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

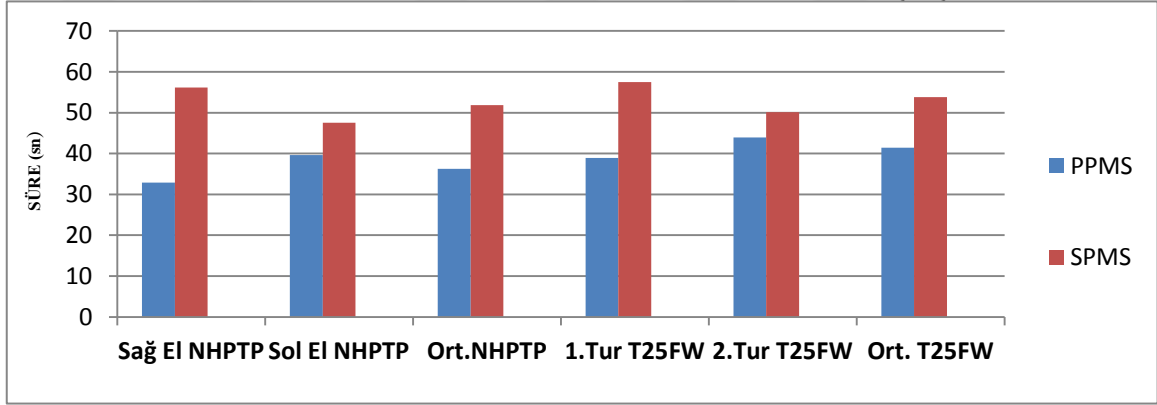
Tablo-10. EDSS 4,0-5,0 arasındaki PPMS ve SPMS hastalarının karşılaştırılması



EDSS skoru 5,1-6,0 arasında 7 PPMS, 13 SPMS olmak üzere toplam 20 hasta bulunmaktadır. Bu gruptaki hastalardan 4 tanesi yürüme testini yapamamıştır, bunlardan 1'i PPMS, 4'ü SPMS hastasıdır. EDSS ortalaması PPMS'de 5,9 iken SPMS'de 5,8 idi. Yaş ortalaması PPMS grubunda $35,86\pm 10,14$, SPMS grubunda $41,62\pm 7,39$ bulunmuştur. Hastalık süresi ortalaması PPMS grubunda $130,43\pm 90,24$ ay, SPMS grubunda $158,92\pm 88,84$ ay bulunmuştur. Sağ el testi ortalaması PPMS hastalarında $32,89\pm 7,42$ sn, SPMS hastalarında $56,15\pm 54,57$ sn bulunmuştur. Sol el testi ortalaması

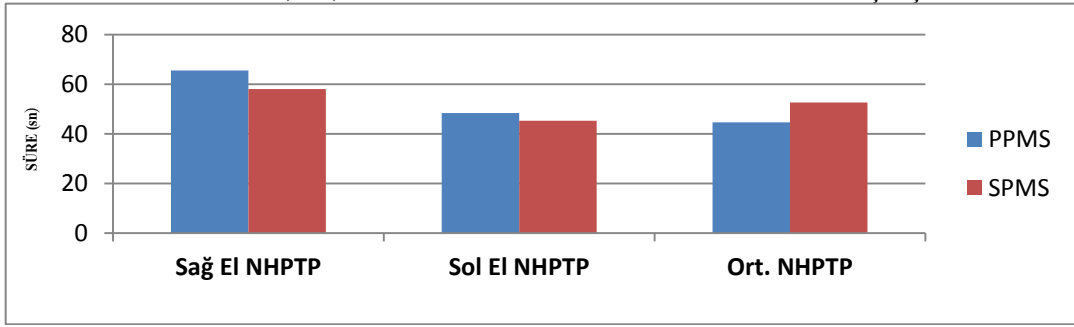
PPMS hastalarında $39,64 \pm 16,71$ sn, SPMS hastalarında $47,51 \pm 27,32$ sn bulunmuştur. Ortalama el testi ortalaması PPMS hastalarında $36,25 \pm 11,83$ sn, SPMS hastalarında $51,83 \pm 38,18$ sn bulunmuştur. 1. tur yürüme testi ortalaması PPMS hastalarında $38,91 \pm 18,51$ sn, SPMS hastalarında $57,52 \pm 40,25$ sn bulunmuştur. 2. tur yürüme testi ortalaması PPMS hastalarında $43,96 \pm 29,4$ sn, SPMS hastalarında $50,17 \pm 31,55$ sn saptanmıştır. Ortalama yürüme testi ortalaması PPMS hastalarında $41,44 \pm 23,22$ sn, SPMS hastalarında $53,84 \pm 34,37$ sn saptanmıştır. EDSS skoru 5,1-6,0 olan PPMS ve SPMS hastaları ile hastalık süresi, sağ el testi, sol el testi, ortalama el testi, 1. tur yürüme testi, 2. tur yürüme testi ve ortalama yürüme testi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo-11. EDSS 5,1-6,0 arasındaki PPMS ve SPMS hastalarının karşılaştırılması



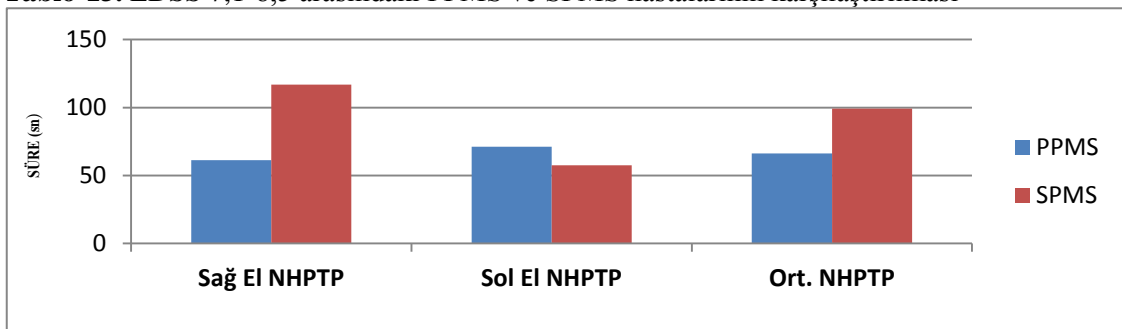
EDSS skoru 6,1-7,0 arasında 12 PPMS, 6 SPMS olmak üzere toplam 18 hasta bulunmaktadır. Bu gruptaki hastaların 15 hasta yürüme testini, 3'ü sağ el testini 3'ü de sol el testini yapamamıştır. EDSS ortalaması PPMS'de 6,66 iken SPMS'de 6,75 idi. Yaş ortalaması PPMS grubunda $46,0 \pm 13,53$, SPMS grubunda $44,83 \pm 12,8$ bulunmuştur. Hastalık süresi ortalaması PPMS grubunda $176,75 \pm 57,06$ ay, SPMS grubunda $186,67 \pm 51,22$ ay bulunmuştur. Sağ el testi ortalaması PPMS hastalarında $65,62 \pm 57,12$ sn, SPMS hastalarında $58,07 \pm 36,11$ sn bulunmuştur. Sol el testi ortalaması PPMS hastalarında $48,36 \pm 20,73$ sn, SPMS hastalarında $45,24 \pm 10,98$ sn bulunmuştur. Ortalama el testi ortalaması PPMS hastalarında $44,63 \pm 13,89$ sn, SPMS hastalarında $52,71 \pm 17,41$ sn bulunmuştur. EDSS skoru 6,1-7,0 olan PPMS ve SPMS hastaları ile hastalık süresi, sağ el testi, sol el testi ve ortalama el testi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). Bu grupta yürüme testi yapabilen 3 hasta PPMS hastası olduğundan yürüme testi karşılaştıramamıştır.

Tablo-12. EDSS 6,1-7,0 arasındaki PPMS ve SPMS hastalarının karşılaştırılması



EDSS skoru 7,1-8,5 arasında 3 PPMS, 5 SPMS olmak üzere toplam 8 hasta bulunmaktadır. Bu gruptaki hastaların 7 hasta yürüme testini, 2'si sağ el testini 1'i de sol el testini yapamamıştır. EDSS ortalaması PPMS'de 8,0 iken SPMS'de 7,9 idi. Yaş ortalaması PPMS grubunda $52,0 \pm 16,09$, SPMS grubunda $45,4 \pm 7,54$ bulunmuştur. Hastalık süresi ortalaması PPMS grubunda $242,33 \pm 60,93$ ay, SPMS grubunda $223,0 \pm 67,01$ ay bulunmuştur. Sağ el testi ortalaması PPMS hastalarında $61,23 \pm 30,95$ sn, SPMS hastalarında $116,77 \pm 92,28$ sn bulunmuştur. Sol el testi ortalaması PPMS hastalarında $71,17 \pm 45,02$ sn, SPMS hastalarında $57,55 \pm 33,43$ sn bulunmuştur. Ortalama el testi ortalaması PPMS hastalarında $66,2 \pm 37,86$ sn, SPMS hastalarında $99,13 \pm 17,15$ sn bulunmuştur. EDSS skoru 7,1-8,5 olan PPMS ve SPMS hastaları ile hastalık süresi, sağ el testi, sol el testi ve ortalama el testi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). Bu grupta bulunan 1 SPMS hastası yürüme testini yapabildiğinden yürüme testi karşılaştırılamamıştır.

Tablo-13. EDSS 7,1-8,5 arasındaki PPMS ve SPMS hastalarının karşılaştırılması



Yaş ile üst ekstremitte fonksiyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). Üst ekstremitte fonksiyonu EDSS ile ilişkili bulunmuştur ($p < 0,05$). EDSS arttıkça üst ekstremitte fonksiyonu kötüleşmektedir. Özür lülük artışı el ve yürüme fonksiyonunu kötüleştirmektedir.

5.TARTIŞMA

Yapılan son araştırmalar, MS'nin erken seyri sırasında beyaz cevher lezyonlarının nöronal devrelerdeki esneklik ve fazlalık nedeniyle fonksiyonel kapasiteyi bozmadığını ileri sürmektedir ancak bununla birlikte, MS'nin neden olduğu beyaz cevherde devam eden hasar veya yaşlanma nedeniyle normal nöronal kayıp ve beyin rezervinin tükenmesi durumunda işlevsel veya bilişsel bozuklukların oluştuğu gösterilmiştir [223]. Hastanın özürüllüğü bireyin beyin rezervine bağlı olarak değişebilmektedir. Beyin rezervi; lezyon yükü, hastalık süresi birbirine yakın olan bireylerin özürüllüğündeki farklılığı açıklayabilir. Beyin rezervi yüksek olan hastalarda özürüllük daha az görülebilir. MS'e bağlı motor işlevlerdeki yetmezlikler, çalışma gücü kaybı ile [224], yaşam kalitesinin azalmasıyla ve günlük yaşam aktivitelerinde karşılaşılan güçlüklerle ilişkilidir [225,226].

Üst ekstremitte günlük hayatta kaliteli yaşamı sürdürme, öz bakım giderme, hissetme, tutma, güç gerektiren işlevleri yapabilme yetisini sağlamaktadır. Üst ekstremitte proksimal ve distal olarak ikiye ayrılmaktadır. İnce motor beceriler özellikle üst ekstremitte distali tarafından sağlanmaktadır [244]. Motor ve duyu yeti kaybının birlikteliği, günlük yaşam aktivitelerini ve sosyal aktiviteleri gerçekleştiremeyerek yaşam kalitesinin düşmesine neden olan üst ve alt ekstremitte yetersizliğine neden olmaktadır [226].

Anderson ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı ve PPMS, RRMS ve sağlıklı kontrollerin dahil edildiği çalışmada, serebellar beyaz cevher ve gri cevher hacminin üst ekstremitte fonksiyonu üzerine etkisi karşılaştırılmış, sağlıklı kontrollerle RRMS hastaları arasında serebellar gri-beyaz cevher hacmi arasında fark bulunamamış, PPMS hastalarında ise gri cevher hacminden bağımsız olarak beyaz cevher hacminin azalması, azalmış üst ekstremitte fonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur [228]. Yine Anderson ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada RRMS ve SPMS hastalarında serebellar beyaz-gri cevher hacminin üst ekstremitte fonksiyonu üzerine etkisi karşılaştırılmış, SPMS hastalarında serebellar hem gri madde hacminin hem de beyaz cevher hacminin azalması, azalmış üst ekstremitte fonksiyonu ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir [229]. PPMS'de lezyonlar daha çok spinal kordda görülüp beyindeki lezyonlar daha azdır [241]. Bundan dolayı klinikte daha çok paraparezi, sfinkter

disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon ile prezente olmaktadır. Kognisyon ve üst ekstremitte fonksiyonu görece korunmaktadır [240]. SPMS’de ise beyindeki lezyonlar daha fazla olmakla birlikte spinal kordda da lezyonlar görülebilir [241]. Bundan dolayı hastalarda tetraparezi görülebilmekle birlikte kognisyonun da bozulduğu görülmektedir. MS hastalarında ekstremitte güçsüzlüğü günlük yaşam aktivitelerini olumsuz yönde etkileyen en önemli faktörlerden birisidir. Motor ve duyu yeti kaybının birlikteliği, günlük yaşam aktivitelerini ve sosyal aktiviteleri gerçekleştiremeyerek yaşam kalitesinin düşmesine neden olan üst ve alt ekstremitte yetersizliğine neden olmaktadır [226]. MS hastalarında üst ekstremitte fonksiyon kaybı; proksimal veya distal parça içinde incelenebilir. Distal üst ekstremitte disfonksiyonuna, sıklıkla bozulmuş el becerisi veya el fonksiyon bozukluğu eşlik eder [231]. Progresif hastalarda özürülük arttıkça, yürüme, öz bakımını giderebilme, günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmede güçlükler görülebilmektedir. Kronik hastalıklarda ileri evrelerde yaşam kalitesinin derecesi önem taşımaktadır. MS hastalarında hastalık ilerledikçe üst ekstremitte ince motor beceri kaybı, değişen derecelerde yürüme kaybı görülebilmektedir. Bu da hastalarda fonksiyon kaybına neden olarak günlük yaşam aktivitelerini olumsuz yönde etkilemektedir. Yürüme fonksiyonu MS hastaları için günlük yaşamın en önemli ve değerli işlevlerinden birisidir [224, 234]. Yürüme disfonksiyonu yaşam kalitesi açısından en çok külfete neden olan bozukluktur [224,225]. Tedavinin önemli etkilerinden birisi de yaşam kalitesini artırmaya yöneliktir. Biz çalışmamızda PPMS ve SPMS hastalarında EDSS puanı 4 ve üzerinde olan hasta grubunda üst ekstremitte ince motor becerisini ve yürüme becerisini değerlendirip birbiri ile kıyaslayarak, PPMS’de üst ekstremitenin göreceli olarak korunup korunmadığını ve ne derecede etkilendiğini karşılaştırdık. Yaptığımız literatür taramalarında primer ve sekonder progresif MS hastalarında üst ekstremitte fonksiyonu açısından birebir karşılaştırma yapan çalışma olmadığı saptandığından bu çalışmayı yaparak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Çalışmamıza 2017 yılında Van Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran EDSS 4.0-8.5 arasında olan toplam 65 progresif MS hastası dahil edilmiştir. Ellerini kullanamayan hastalar, RRMS hastaları, gebe hastalar, testin gerçekleştirilmesini güçleştirecek derecede görme bozukluğu olanlar ve polinöropati, serebrovasküler hastalık, tuzak nöropatisi gibi üst ekstremitte fonksiyonunu etkileyecek hastalığı olanlar çalışma dışında bırakıldı. Progresif MS hastalarından 7 hasta hem her

iki el hem yürüme testini yapamadığından çalışma dışında bırakıldı. Bu hastaların 5'i PPMS (2'si erkek, 3'ü kadın), 2'si SPMS (1'i erkek, 1'i kadın) hastasıydı. Tüm progresif hastalara el ve yürüme testi uygulanmış ve özürlülük için EDSS puanı hesaplanmıştır.

Çalışmamıza 40 (%61,5)'i kadın, 35 (%38,5)'i erkek olmak üzere toplam 65 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 27 (%41,5)'si PPMS, 38 (%58,4)'i SPMS hastası ve PPMS hastalarının 20 (%30,8)'si kadın, 7 (%10,8)'si erkek, SPMS hastalarının ise 20 (%30,8)'si kadın, 18 (%27,6)'i erkek hastaydı. Vukusic ve arkadaşları MS'de cinsiyet dağılımını K/E;2/1 oranında [3] saptamış, Fox ve arkadaşları ise PPMS'de K/E;1/1 oranında [9] saptamıştır. Biz çalışmamızda tüm hastalarda K:E oranını 1.6/1, PPMS hastalarında 2.8/1, SPMS hastalarında 1.1/1 saptadık. Bizim çalışmamızdaki cinsiyet dağılımı Vukusic ve arkadaşlarının ve Fox ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla uyumlu bulunmamıştır. Çalışmamızdaki cinsiyet dağılımı oranlarındaki farklılıklar progresif MS hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Vukusic ve arkadaşlarının yaptığı epidemiyolojik çalışmada hastalık başlangıç yaşının sıklıkla 15-50 olduğu ve ortalama başlangıç yaşının 30 olduğu bildirilmiştir [3]. Bizim çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı ortalaması tüm hastalarda 28,95 (minimum 14, maksimum 50), PPMS hastalarında 30,81 (minimum 14, maksimum 50), SPMS hastalarında 27,63 (minimum 15, maksimum 46) saptanmıştır. Hastalık başlangıç yaşı Vukusic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Hastalardan 1 tanesinin hastalık başlangıç yaşı 15 yaş altında (14 yaş, kadın, PPMS), 1 tanesinin de 50 yaşında (50 yaş, kadın, PPMS) olduğu görülmüştür.

Pitcock ve arkadaşları ile Tremlett ve arkadaşlarının yaptığı geniş toplum çalışmalarında uzun takipler sonucunda hastalık süresi uzadıkça birçok hastada hafif derecede özürlülük geliştiği gösterilmiştir [216,217]. Ammitzbøll ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada progresyon süresi benzer olan progresif hastalar karşılaştırılmış, SPMS'li hastalarda hastalık süresi PPMS'li hastalara göre daha uzun bulunduğu bildirilmiştir (p <0.001) [239]. Çalışmamızda hastalık süresi ortalaması PPMS grubunda 147,19±81,185 ay (minimum 37, maksimum 312 ay), SPMS grubunda 187,87±86,431 (minimum 45, maksimum 336 ay) ay idi. Hastalık süresi ile yaş arasındaki ilişki anlamlı

bulunmuştur ($p<0.01$). Yaş arttıkça hastalık süresi de artmaktadır. SPMS hastalarında hastalık süresi PPMS hastalarına oranla daha uzun bulunmuştur. Hastalık süresinin uzunluğu ile nörolojik defisit artışı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda progresif MS hastalarında hastalık süresi uzadıkça özürlülük oranında artış olması Pittock ve arkadaşları ile Tremlett ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda SPMS hastalarında hastalık süresinin daha uzun bulunması Ammitzbøll ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu bulunmuştur.

Literatüre bakıldığında yapılan bazı çalışmalarda uzun hastalık süresi ile özürlülük artışı korele bulunmuştur [216,217]. Yakın tarihli bir çalışmada, bazal skora bağlı olarak EDSS'de 1.0 veya 1.5 puanlık bir artış görülen hastalarda alemtuzumab kullananlarda interferon-B1a kullananlara kıyasla özürlülükte anlamlı iyileşme olduğu bulunmuştur [187]. Uzun vadeli kohort çalışmaları, EDSS 4.0'ün üstünde engel eşiğine ulaşıldıktan sonra MS'in progresif seyrine ulaştığını göstermiştir. Dolayısıyla inflamatuvar ve nörodejeneratif süreçler bir dereceye kadar bağımsız görünmektedir [239]. EDSS ortalaması 27 PPMS hastasında $6,25\pm 0,98$, 38 SPMS hastasında $5,67\pm 1,30$ bulunmuştur. EDSS skoru daha yüksek bulunan PPMS hastaları daha ileri evrede bulunmuştur. EDSS skoru yüksek olan ($EDSS>6.5$) hastalar yürüyemeyen ileri evre hastalardır. Hastalık süresi ve EDSS arttıkça nörolojik defisit artışı daha fazla görülmektedir. Tüm hastalarda hastalık süresi arttıkça EDSS artışı arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$), ancak sağ elini kullanamayan ve yürüyemeyen hasta grubunda anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Sağ elini kullanamayan ve yürüyemeyen grupta SPMS hasta sayısının daha fazla olması ve hastalarda uzun hastalık süresinin olması korelasyonu açıklayabilir. Buradaki farklılık PPMS hastalarında kısa hastalık süresinde yüksek özürlülük olmasına karşın SPMS hastalarında yüksek özürlülüğün uzun hastalık sürecinde olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda sol el testini 62 hasta yapabilmiştir, 3 hasta sol elini kullanamadığından testi yapamamıştır. Sol el testi ortalaması tüm hastalarda $44,86\pm 21,98$ sn bulunmuştur. Sol el testi ortalaması PPMS hastalarında $47,81\pm 23,49$ sn, SPMS hastalarında $42,95\pm 21,04$ sn bulunmuştur. Sol el test skoru SPMS hastalarında daha düşük bulunmuştur. SPMS'de EDSS ortalaması daha düşük bulunmuş ve bununla korele olarak sol el test skoru daha düşük bulunmuştur. Sol el fonksiyonu SPMS'de

PPMS'e göre daha iyi bulunmuştur. Sol el testi ile EDSS arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Yani EDSS arttıkça sol el fonksiyonu azalmaktadır ve test süresi uzamaktadır. Hastalık süresi ile sol el testi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Hastalık süresi uzadıkça sol el test skoru da artmaktadır ki bu da daha kötü sol el fonksiyonunu göstermektedir.

Rudick ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı kontrollerle EDSS 4'ün altındaki ve EDSS 4'ün üstündeki MS hastaları karşılaştırılmış, MS hastalarında sağlıklı kontrollere göre el fonksiyonunun daha kötü olduğu bulunmuş, EDSS 4'ün üzerindeki hastalarda 4'ün altındaki hastalara göre el fonksiyonunun daha kötü olduğu bulunmuştur [215]. ORATORIO çalışmasında PPMS hastalarında ocrelizumab tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde 9HPT testi tedavi öncesi ve sonrasında uygulanmış, tedavi sonrasında daha düşük değerlerde bulunmuştur [218]. Çalışmamızda sağ el testini 60 hasta yapabilmıştır. 5 hasta sağ elini kullanamadığından yapamamıştır. Sağ el testi PPMS hastalarında daha düşük bulunmuştur. PPMS'de özürülük daha fazla olmasına karşın sağ el test skoru daha düşük bulunmuş ve sağ el fonksiyonunun daha iyi olduğu saptanmıştır. Sağ el testi ile EDSS arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Yani EDSS arttıkça sağ el fonksiyonu azalmaktadır ve test süresi uzamaktadır. Hastalık süresi ile sağ el testi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.01$). Hastalık süresi uzadıkça ve EDSS arttıkça sağ el test skoru da artmaktadır ki bu da daha kötü sağ el fonksiyonunu göstermektedir. Sol el testini 62 hasta yapabilmıştır, 3 hasta sol elini kullanamadığından testi yapamamıştır. Sol el test skoru SPMS hastalarında daha düşük bulunmuştur. SPMS'de EDSS ortalaması daha düşüktür ve bununla korele olarak sol el test skoru daha düşük bulunmuştur. Sol el fonksiyonu SPMS'de PPMS'e göre daha iyi bulunmuştur. Sol el testi ile EDSS arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Sağ veya sol elini kullanamayan toplam 8 hastada ortalama el testi hesaplanamamıştır. Ortalama el testi ortalaması tüm hastalarda $45,14\pm 25,7$ sn bulunmuştur. Ortalama el testi PPMS hastalarında EDSS ortalaması daha yüksek olmasına karşın daha düşük bulunmuştur. Ortalama el testi ile EDSS ve sağ-sol el testi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). EDSS arttıkça el testi skoru artmaktadır ki bu da daha kötü el fonksiyonunu göstermektedir. Biz çalışmamızda PPMS hastalarında sağ el fonksiyonunun ve ortalama el fonksiyonunun SPMS'den daha iyi olduğunu saptadık. Ancak çalışmaya katılan PPMS hasta sayısının daha az olması ve

ortalama EDSS'nin daha yüksek olması çalışmamıza kısıtlılık getirmektedir. Literatürlere bakıldığında PPMS ve SPMS hastalarında üst ekstremite fonksiyonu karşılaştırılmamıştır. Bu yönden çalışmamız değerlidir.

Ontaneda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fingolimodun ve rituksimabın tedavi etkinliğini ölçmek için 9HPT yapılmış ve anlamlı iyileşmeler saptanmıştır [219]. Tanigawa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RRMS, progresif MS ve sağlıklı kontrollerde el fonksiyonu karşılaştırılmış, sağlıklı kontrollerle RRMS arasında anlamlı farklılık bulunmamış, PPMS ve SPMS arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır [220]. Çalışmamızda PPMS hasta sayısının daha az olması, EDSS skorunun PPMS'de daha yüksek olması nedeniyle hastaları EDSS skoruna göre gruplandırarak karşılaştırdık. 1. grupta EDSS puanı 4,0-5,0 arasında 19 hasta (5 PPMS, 14 SPMS), 2. grupta 5,1-6,0 arasında 20 hasta (7 PPMS, 13 SPMS), 3. grupta 6,1-7,0 arasında 18 hasta (12 PPMS, 6 SPMS), 4. grupta 7,1-8,5 arasında 8 hasta (3 PPMS, 5 SPMS) bulunmaktadır. EDSS grubu 4,0-5,0 arasında olan hastaların EDSS ortalaması PPMS'de 4,7 iken SPMS'de 4,2 idi. Bu gruptaki hastalarda sağ el testi ortalaması, sol el testi ortalaması ve ortalama el testi ortalaması SPMS'de daha düşük saptandı. Bu gruptaki hastalarda EDSS puanı ile hastalık süresi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). EDSS skoru 5,1-6,0 arasındaki hastaların EDSS ortalaması PPMS'de 5,9 iken SPMS'de 5,8 idi. Bu gruptaki PPMS hastalarında EDSS puanı daha yüksek olmasına rağmen sağ el testi ($p=0.282$), sol el testi ($p=0.498$) ve ortalama el testi ($p=0.311$) daha düşük bulunmuştur. PPMS hastalarında her iki el fonksiyonunun daha iyi olduğu saptanmıştır. EDSS skoru 6,1-7,0 arasındaki hastaların EDSS ortalaması PPMS'de 6,66 iken SPMS'de 6,75 idi. Bu gruptaki hastalarda sağ el testi ortalaması ve sol testi ortalaması SPMS'de daha düşük saptandı. EDSS skoru 7,1-8,5 arasındaki hastaların EDSS ortalaması PPMS'de 8,0 iken SPMS'de 7,9 idi. Bu gruptaki hastalarda sağ el testi ortalaması ve ortalama el testi ortalaması PPMS'de daha düşük, sol el testi ortalaması ise SPMS'de daha düşük bulunmuştur.

Tanigawa ve arkadaşlarının yaptığı RRMS ve progresif MS hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada iki yıl boyunca tedavi edilenler ve tedavi edilmeyenler karşılaştırılmış, tedavi edilen grupta el ve yürüme fonksiyonu daha iyi bulunmuştur [220]. Bhattacharyya ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada RRMS ve SPMS

hastalarında sensorimotor korteksteki gama amino bütirik asit (GABA) düzeyleri ile el fonksiyonu arasındaki ilişki 9HPT testi ile araştırılmış, SPMS hastalarında sensorimotor kortekte GABA düzeyinin düşük bulunması daha kötü üst ekstremitte fonksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiş, RRMS hastalarında ise yüksek GABA düzeyine karşılık daha iyi üst ekstremitte fonksiyonu olduğu bildirilmiştir [230]. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalara bakıldığında EDSS puanı PPMS hastalarında daha yüksek olmasına karşın sağ el fonksiyonu ve ortalama el fonksiyonu daha iyi bulunmuş olup, sol el fonksiyonu SPMS hastalarında daha iyi bulunmuştur. EDSS gruplarına göre değerlendirildiğinde ise EDSS puanı 5,1-6,0 olan grupta PPMS hastalarında sağ ve sol el fonksiyonu, EDSS 7,1-8,5 grubunda sağ el fonksiyonu daha iyi bulunmuştur. EDSS puanı 4,0-5,0 ve 6,1-7,0 gruplarında SPMS hastalarında sağ el ve sol el fonksiyonu, EDSS 7,1-8,5 grubunda sol el fonksiyonu daha iyi bulunmuştur. Çalışmamızda PPMS hastalarında sağ el fonksiyonunun, SPMS hastalarında ise sol el fonksiyonunun daha iyi olduğunu saptadık. EDSS puanı birbirine yakın olan 5,1-6,0 grubunda PPMS hastalarında her iki el fonksiyonunu daha iyi saptadık. Daha anlamlı sonuçların saptanabilmesi için özürüllüğü birbirine daha yakın olan ve daha fazla hastanın dahil edildiği geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cohan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MS hastalarında daclizumab ve interferon B1a tedavilerinin etkinliği 24 haftalık süreyle karşılaştırılmış ve bu hastalara 9HPT ve T25FW testleri uygulanmış, daclizumabın daha etkili olduğu bulunmuştur [221]. RRMS ve SPMS hastalarında yapılan 2 yıllık bir çalışmada, EDSS'nin T25FW testinin sonuçlarıyla sıkı bir korelasyon gösterdiğini göstermiştir [222]. Filipovic Greic ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı 49 MS hastasının dahil edildiği çalışmada i.v metilprednizolonun yürümeye olan etkisi araştırılmış, tedavi öncesinde ve tedaviden 1ay sonra T25FW testi uygulanmış, tedavi sonrasında yürüme fonksiyonunda anlamlı iyileşme olduğu bildirilmiştir [237]. Çalışmamıza katılan 26 hasta yürüyemediğinden yürüme testi yapılamamıştır. Yürüme testini 39 hasta yapabildi. 14 PPMS hastasında birinci tur yürüme testi 35,62±22,2 sn, ikinci tur yürüme testi 36,21±24,73 sn, ortalama yürüme testi 35,92±22,81 sn bulunmuştur. 25 SPMS hastasında ise birinci tur yürüme testi 36,12±32,84 sn, ikinci tur yürüme testi 32,77±26,11 sn, ortalama yürüme testi 34,4±28,75 sn bulunmuştur. Yürüme testi PPMS'de daha düşük bulunmuştur ancak değerler birbirine çok yakın bulunmuştur. Tüm hastalarda ve gruplarda yürüme

fonksiyonu EDSS skoru ortalaması daha yüksek olmasına karşın PPMS hastalarında daha iyi bulunmuştur. Yürüme fonksiyonu PPMS ve SPMS hastalarında karşılaştırılmadığından çalışmamız bu yönden değerlidir.

MS progresif bir hastalık olduğundan özürlülük arttıkça üst ekstremitte ve alt ekstremitte fonksiyonu giderek azalmakta, iş gücü kaybı ise artmaktadır. ORATORİO gibi birçok önemli çalışmada üst ve alt ekstremitte fonksiyonları sağlıklı kontrollerle MS hastalarında, RRMS hastaları ile progresif MS hastalarında karşılaştırmış ve 9HPT ile T25FW testleri uygulanmış ancak PPMS ve SPMS hastalarında üst ve alt ekstremitte fonksiyonu karşılaştırılmamıştır. Çalışmamıza katılan PPMS hastalarının daha ileri evre ve özürlülüğü yüksek olan hastalar olması nedeniyle bu hastalarda üst ekstremitte fonksiyonunun daha kötü olduğunu saptadık. Ancak EDSS skoru 5,1-6,0 arasındaki PPMS ve SPMS hastalarında EDSS ortalaması birbirine daha yakın olduğu ve bu gruptaki PPMS hastalarında üst ekstremitte fonksiyonunu istatistiksel olarak anlamlı olmasada göreceli olarak daha iyi olduğu görülmüştür. Alt ekstremitte fonksiyonu PPMS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da göreceli olarak daha iyi olarak bulunmuştur. Hasta sayısının az olması, PPMS grubunun EDSS skoru yüksek olan ileri evre hastalar olması çalışmamıza kısıtlılık getirmektedir. Birden çok merkezin katıldığı ve daha fazla hastanın dahil edildiği çalışmalarla daha anlamlı sonuçların ortaya çıkacağını ve böylelikle daha sonraki yapılacak çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

6. 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. 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.
9. Fox NC, Jenkins R, Leary SM, Stevenson VL, Losseff NA, Crum WR, et al. Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology* 2000;54:807–12.
10. Akaishi T., Nakashima I. Efficiency of antibody therapy in demyelinating diseases. *Int Immunol*. 2017 Jul 1;29(7):327-335. doi: 10.1093/intimm/dxx037.
11. 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.
12. Van Walderveen MA, Lycklama A Nijeholt GJ, Adèr HJ, Jongen PJ, Polman CH, Castelijns JA, et al. Hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance imaging: relation to clinical characteristics in subgroups of patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 2001;58:76–81.
13. 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. Philadelphia, PA: Butterworth-Heinemann Limited. 2008:1583-613*.
14. Compston A. *McAlpine's multiple sclerosis. 2005*.

15. Siva A. The spectrum of multiple sclerosis and treatment decisions. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2006;108:333–8.
16. 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.
17. Karabudak R. Temel ve Klinik Nöroimmünoloji. 2013:205-18.
18. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals of neurology*. 2007;61 (6):504-13.
19. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502–17.
20. Polliack ML, Barak Y, Achiron A. Late-onset multiple sclerosis. *Journal of the American Geriatrics Society* 2001;49:168–71.
21. Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. *J Neurovirol* . 2000 May;6 Suppl 2:S10–4.
22. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, Saarela J, Dyment DA, Tiislar M, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nat Genet* . 2005 Oct;37(10):1108–12.
23. 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.
24. Ebers GC. A twin consensus in MS. *Mult Scler* . 2005 Oct;11(5):497–9.
25. 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.
26. McLeod JG, Hammond SR, Kurtzke JF. Migration and multiple sclerosis in immigrants to Australia from United Kingdom and Ireland: a reassessment. I. Risk of MS by age at immigration. *J Neurol*. Springer-Verlag; 2011 Jun 25;258(6):1140–9.
27. Cabre P, Signate A, Olindo S, Merle H, Caparros-Lefebvre D, Béra O, et al. Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. *Brain* . 2005 Dec 1;128(Pt 12):2899–910.
28. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 1995;13:119–46.
29. 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.

30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Stewart N, Simpson S, van der Mei I, Ponsonby A-L, Blizzard L, Dwyer T, et al. Interferon- β and serum 25-hydroxyvitamin D interact to modulate relapse risk in MS. *Neurology* . 2012 Jul 17;79(3):254–60.
35. Adzemovic MZ, Zeitelhofer M, Hochmeister S, Gustafsson SA, Jagodic M. Efficacy of vitamin D in treating multiple sclerosis-like neuroinflammation depends on developmental stage. *Exp Neurol* . 2013 Nov;249:39–48.
36. Breuer J, Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Marziniak M, Mohan H, Bhatia U, et al. Ultraviolet B light attenuates the systemic immune response in central nervous system autoimmunity. *Ann Neurol* . 2014 May;75(5):739–58.
37. Cantorna MT, Woodward WD, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF- β 1 and IL-4. *J Immunol* . 1998 Jun 1;160(11):5314–9.
38. Altıntaş, A., Uygunoğlu, U., Zeydan, B., Coşkun, T. (2013). Özel Durumlarda Multipl Sklerozlu Hastaya Yaklaşım. *Türk Nöroloji Dergisi*, 19, 77-84.
39. Karabudak R (çeviri edt). Multipl Skleroz. *Basic Neurology*. Güneş Kitabevi, Ankara 2002, s.199-223.
40. Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple Sclerosis. *Ann Rev Med* 2002; 53: 285-302.
41. Compston DAS, Ebers GC, Lassman H.. *Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone, London, 1998.
42. Sadiq SA. Multiple Sclerosis. In: Rowland LP (edt), *Merrit's Textbook of Neurology* (11th ed) Williams&Wilkins, Philadelphia 2005, pp. 941-67.
43. İdiman E, Turan ÖF. Demiyelinize Hastalıklar. Oğul E (edt). *Klinik Nöroloji*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002, s. 159-85.

44. Demir GA (çeviri). Multipl Skleroz ve İlişkili Demyelinizan Hastalıklar. Emre M (çeviri edt). Adams and Victor's Principles of Neurology. Güneş Kitabevi, İstanbul 2006, s. 771-96.
45. Allen I, Brankin B. Pathogenesis of multiple sclerosis the immune diathesis and the role of viruses. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 95-02.
46. Haines JL, Ter-Minassian M, Bazyk A, et al. A genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatibility complex. *Nat Genet* 1996;13: 469-71.
47. 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.
48. Wu G., Alvarez E. The immuno-pathophysiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2011;29(2):257–78.
49. Greenfield JG. *Greenfield's neuropathology*. 8th ed. London: Hodder Arnold; 2008.
50. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 2005;23:77–105, vi.
51. Lucchinetti CF, Bruck W, Lassmann H. Evidence for pathogenic heterogeneity in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2004;56:308.
52. 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.
53. 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.
54. Miller DH. Biomarkers and surrogate outcomes in neurodegenerative disease: lessons from multiple sclerosis. *NeuroRx : the Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2004;1:284–94.
55. 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.
56. Yong VW, Power C, Forsyth P, Edwards DR. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:502-511.
57. Chandler S, Miller KM, Clements JM et al. Matrix metalloproteinases, tumour necrosis factor and multiple sclerosis: an overview. *J Neuroimmunol.* 1997;72:155-161.
58. Navikas V, Link H. Review: cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurosci Res.* 1996;45:322-333.

59. Yuceyar N, Taskiran D, Sagduyu A. Serum and cerebrospinal fluid nitrite and nitrate levels in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2001; 103: 206-11.
60. Giovannoni G, Heales SJ, Land JM, Thompson EJ. The potential role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1998; 4: 212-6.
61. 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.
62. 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.
63. Horakova D, Kalincik T, Dusankova JB, Dolezal O. Clinical correlates of grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2012 Jan;12:10. 79
64. Bö L, Geurts JGG, 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.
65. Lucchinetti CF, Popescu BFG, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011 Dec 8;365(23):2188–97.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Charcot J-M (1825-1893). *Leçons sur les maladies du système nerveux : faites à la Salpêtrière.* Tome 3 / par J.-M. Charcot,... ; recueillies et publ. par Bourneville
71. Schumacher GA. Multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1966;14:571–3.
72. 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.

73. McDonald WI, 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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
78. Lublin FD, Miller AE. Multipl skleroz ve santral sinir sisteminin diğer 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.
79. 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
80. Moulin DE. Pain in multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 1989;7:321–31.
81. 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.
82. Garner DJP, Widrick JJ. Cross-bridge mechanisms of muscle weakness in multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 2003;27:456–64.
83. Noseworthy JH. Multiple sclerosis clinical trials: old and new challenges. *Seminars in Neurology* 1998;18:377–88.
84. Shams PN, Plant GT. Optic neuritis: a review. *International MS Journal / MS Forum* 2009;16:82–9.
85. Roodhooft JM. Ocular problems in early stages of multiple sclerosis. *Bulletin de La Société Belge D'ophtalmologie* 2009:65–8.
86. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, 2004; 2: 237-43.

87. Waubant E, Tezenas du Montcel S, Jedynak C, Obadia M, Hosseini H, Damier P, et al. Multiple sclerosis tremor and the Stewart-Holmes manoeuvre. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 2003;18:948–52.
88. Önder F, Torun N, Kansu T. Multipl Skleroz olgularında Oküler Motilite Bozuklukları: *Oftalmoloji (Türk J Ophtalmol)* 1994; 3: 101-4.
89. Keane JR. Internuclear ophthalmoplegia: unusual causes in 114 of 410 patients. *Archives of Neurology* 2005;62:714–7.
90. Habek M, Brinar M, Brinar VV. Psychiatric manifestations of multiple sclerosis and acute disseminate encephalomyelitis. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 290-4.
91. Ellger T, Bethke F, Frese A et al. Event-related potentials in different subtypes of multiple sclerosis: A cross-sectional study. *Journal of the neurological sciences* 2002.
92. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2000;343:938–52.
93. 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.
94. Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin .* 2005 Feb;23(1):17–38, v.
95. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology*, 2002;59:1-33.
96. 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.
97. Brex P, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2002; 346: 158-64.
98. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain : a Journal of Neurology* 1989;112 (Pt 6:1419–28.
99. Vukusic S, Confavreux C. [Multiple sclerosis and pregnancy]. *Revue Neurologique* 2006;162:299–309.
100. Citterio A, Azan G, Bergamaschi R, Erbetta A, Cosi V. Multiple sclerosis: disability and mortality in a cohort of clinically diagnosed patients. *Neuroepidemiology* 1989;8:249–53.

101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, Wiertlevski S, Brassat D, de Seze J, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol* . 2009 Jul;66(7):841–6.
105. Thouvenot É. Update on clinically isolated syndrome. *Press médicale (Paris, Fr 1983)* . 2015 Apr;44(4 Pt 2):e121–36.
106. 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.
107. Ebers GC. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004;10:8–15.
108. Papeix C, Lubetzki C. If I had a clinically isolated syndrome with MRI diagnostic of MS, I would take vitamin D 10,000 IU daily: No. *Mult Scler* . 2013 Feb;19(2):140–2.
- 109.] Correale J. If I had clinically isolated syndrome with magnetic resonance imaging diagnostic of multiple sclerosis, I would take vitamin D 10,000 IU daily: Yes. *Mult Scler* . 2013 Feb;19(2):137–9.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Simon JH, Kleinschmidt-DeMasters BK. Variants of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clinics of North America* 2008;18:703–16, xi.

114. Kılıç AK, Kurne AT, Oğuz KK, Söylemezoğlu F, Karabudak R. Mass lesions in the brain: tumor or multiple sclerosis? Clinical and imaging characteristics and course from a single reference center. *Turk Neurosurg* 2013; 23: 728-735.
115. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059-2069.
116. Khoshyomn S, Braff SP, Penar PL. Tumefactive multiple sclerosis plaque. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 85
117. Hardy TA, Chataway J. Tumefactive demyelination: an approach to diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1047-1053.
118. Yacoub HA, Al-Qudahl ZA, Lee HJ, Baisre A, Souayah N. Tumefactive Multiple Sclerosis presenting as acute ischemic stroke. *J Vasc Interv Neurol* 2011; 4: 21-23.
119. Riva D, Chiapparini L, Pollo B, Balestrini MR, Massimino M, Milani N. A case of pediatric tumefactive demyelinating lesion misdiagnosed and treated as glioblastoma. *J Child Neurol* 2008; 23: 944-947.
120. 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.
121. Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Acute leukoencephalopathies: differential diagnosis and investigation. *Neurologist* 1998; 4: 148- 166.
122. Moore GR, Neumann PE, Suzuki K, Lijtmaer HN, Traugott U. Balo's concentric sclerosis: new observations on lesion development. *Ann Neurol* 1985; 17: 604-611.
123. Sekijima Y, Tokuda T, Hashimoto T, Koh CS, Shoji S, Yanagisawa N. Serial magnetic resonance imaging (MRI) study of a patient with Balo's concentric sclerosis treated with immunoadsorption plasmapheresis. *Mult Scler* 1997; 2: 291-294.
124. Spiegel M, Kruger H, Hoffmann E. MRI study of Balo's concentric sclerosis before and after immunosuppressive therapy. *J Neurol* 1989; 236: 487-488. 6. Bolay H, Karabudak R, Tacal T, Onal B,
125. Selekler K, Saribaş O. Balo's concentric sclerosis. Report of two patients with magnetic resonance imaging follow-up. *J Neuroimag* 1996; 6: 98-103.
126. Ng SH, Ko SF, Cheung YC, Wong HF, Wan YL. MRI features of Balo's concentric sclerosis. *Br J Radiol* 1999; 72: 400-403.
127. Kim MO, Lee SA, Choi CG, Huh JR, Lee MC. Balo's concentric sclerosis: a clinical case study of brain MRI, biopsy, and proton magnetic resonance spectroscopic findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 655- 658.

128. Gharagozloo AM, Poe LB, Collins GH. Antemortem diagnosis of Balo concentric sclerosis : correlative MR imaging and pathologic features. *Radiology* 1994; 191: 817- 819.
129. Chen CJ, Chu NS, Lu CS, Sung CY. Serial magnetic resonance imaging in patients with Balo's concentric sclerosis: natural history of lesion development. *Ann Neurol* 1999; 46: 651- 656.
130. Korte JH, Bom EP, Vos LD, Breuer TJ, Wondergem JH. Balo concentric sclerosis: MR diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1284-1285.
131. Hanemann CO, Kleinschmidt A, Reifenberger G. Balo's concentric sclerosis followed by MRI and positron emission tomography. *Neuroradiology* 1993; 35: 578-580.
132. Gray F, Leger JM, Duyckaerts C. Balo is concentric sclerosis lesions restricted to the pons. *Neurol (Paris)* 1985; 141: 43-45.
133. Castaigne P, Escourolle R, Chain F, et al. Sclerose concentrique de Balo. *Rev Neurol (Paris)* 1984; 140: 479-487.
134. 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.
135. Riley C.S, Tullman M.J: *Multiple sclerosis : Merrit's Neurology*. Page:913, 2010.
136. Tournette Ww, Walsh Mj, Baumhefner Rw, Staugaitis Sm, Shapshak P. The Current Status Of Multiple Sclerosis Intra Blood Brain Barrier Igg Synthesis. *Ann N Y Acad Sci* 1984; 436(1): 52-67.
137. Link H, Tibbling G. Principles Of Albumin And Igg Analyses In Neurological Disorders. III. Evaluation Of Igg Synthesis Within The Central Nervous System In Multiple Sclerosis. *Scand J Clin Lab Invest*. 1977 Sep;37(5):397-401.
138. Ifn Beta Ms Study Group. Interferon Beta 1-B Is Effective In Rrms. I. Clinical Results Of A Multicenter, Randomized, Doble-Blind, Placebocontrolled Trial. *Neurology* 1993; 43(4):655-661.
139. Sindic CJ, Van Antwerpen MP, Goffette S. The intrathecal humoral immune response: laboratory analysis and clinical relevance. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine : CCLM / FESCC* 2001;39:333–40.
140. McDonnell G V, Hawkins SA. Primary progressive multiple sclerosis: increasing clarity but many unanswered questions. *Journal of the Neurological Sciences* 2002;199:1–15.
141. Harris VK, Sadiq SA. Disease biomarkers in multiple sclerosis: potential for use in therapeutic decision making. *Molecular Diagnosis & Therapy* 2009;13:225–44.

142. Lutterotti A, Berger T, Reindl M. Biological markers for multiple sclerosis. *Current Medicinal Chemistry* 2007;14:1956–65.
143. Awad A, Hemmer B, Hartung H-P, Kieseier B, Bennett JL, Stuve O. Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 2010;219:1–7.
144. Luque FA, Jaffe SL. Cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis. *International Review of Neurobiology* 2007;79:341–56.
145. Giovannoni G. Multiple sclerosis cerebrospinal fluid biomarkers. *Disease Markers* 2006;22:187–96.
146. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2007;6:903–12.
147. Zivadinov R, Bakshi R. Role of MRI in multiple sclerosis I: inflammation and lesions. *Front Biosci.* 2004; 1(9): 665-83.
148. 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
149. Filippi M, Rocca MA. MRI aspects of the ‘inflammatory phase’ of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2003; 24 (5): 275-78.
150. Filippi M, Tortorella C, Rovaris M. Magnetic resonance imaging of multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2002; 12(4): 289-301.
151. Lycklama G, Thompson A, Filippi M, et al. Spinal cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2003; 2(9): 555-62.
152. Diren HB. Manyetik Rezonans Görüntüleme: Kranyum II: Nörodejeneratif hastalıklar (2.Baskı). Ajansmat, Ankara 2000.
153. Arnold DL, Mathethews PM, Francis G, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of human brain in vivo in the evaluation of multiple sclerosis: assesment of the load of disease. *Magn Reson Med* 1990; 14(1): 154-9.
154. De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, et al. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001; 58(1): 65-70.
155. Mukherji SK, Chenevert TL, Castillo M. Diffusion-Weighted magnetic resonance imaging. *J Neuroophthalmol* 2002; 22(2): 118-22.
156. Misulis KE, Head TC. *Essentials of Clinical Neurophysiology*, 3th ed. Butterworth Heinemann, 2003.

157. Aminoff MJ. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, 4th ed. Churchill Livingstone, 1999.
158. Chiappa KH. *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. Lippincott, 1997. 49
159. Kurokawa T, Kira J, Tobimatsus. Electrophysiological diagnosis for multiple sclerosis. *Nippon Ringsho* 2003; 61(8): 1347-54.
160. Feinstein A, Feinstein K. Depression associated with multiple sclerosis looking beyond diagnosis to symptom expression. *J Affect Disord* 2001;66:193-198.
161. Whitlock FA, Siskind MM. Depression as a major symptom of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:861-865.
162. Dalos NP, Rabins PV, Brooks BR, O'Donnell P. Disease activity and emotional state in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1983;13:573-577.
163. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1995;8:216- 220.
164. Chiaravalloti ND, Deluca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:1139-1151.
165. Winkelmann A, Engel C, Apel A. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255(Suppl 2):309-310.
166. Çevik A. Psikosomatik bozukluklar. *Hekimler Yayın Birliği* 1996:138-143.
167. Bilgi E, Özdemir H, Bulut S. Determining the Frequency of Depression and Cognitive Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. Original Article DOI:10.4274/Tnd.15045, 2013.
168. Frohman, E.M., Et Al., Corticosteroids For Multiple Sclerosis: I. Application For Treating Exacerbations. *Neurotherapeutics*, 2007. 4(4): P. 618-26.
169. Calabresi, P.A., Diagnosis And Management Of Multiple Sclerosis. *Am Fam Physician*, 2004. 70(10): P. 1935-44.
170. Kieseier BC, Wiendl H, Leussink VI, Stüve O. Immunomodulatory treatment strategies in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2008;255 Suppl :15–21.
171. Chofflon M. Mechanisms of action for treatments in multiple sclerosis. Does a heterogeneous disease demand a multitargeted therapeutic approach? *Biodrugs*.2005;64(4):594-5.
172. Teitelbaum D, Aharoni R, Sela M, Arnon R. Cross-reactions and specificities of monoclonal antibodies against myelin basic protein and against the synthetic copolymer-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:9528-32.

173. Teitelbaum D, Milo R, Arnon R, Sela M. Synthetic copolymer-1 inhibits human T-cell lines specific form yelin basic protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:137-41.
174. Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, Hohlfeld R. Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology*. 2001;56:702-8.
175. 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.
176. O'Connor PW, Li D, Freedman MS et al. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66:894-900.
177. 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.
178. 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.
179. Lee DH, Linker RA, Gold R. Spotlight on fumarates. *Int MS J* 2008; 15:12-8
180. Kappos L, Gold R, Miller DH et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase II b study. *Lancet* 2008; 372:1463-72.
181. 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.
182. 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.
183. Brooks BR, Walker DL. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin* 1984; 2: 299–313.
184. Korálnik IJ. New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 365–70
185. 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.
186. 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.

187. 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.
188. Singer BA. Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2013;13:589–602.
189. Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G, Mitoxantrone for Multiple Sclerosis(Review) *The Cochrane library*, Issue 4, 2005.
190. D.S Goodin, B.G Arnason, P.K. Coyle FAAN, F.M. Frohman , D.W.Patty. The use of mitoxantrone(Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1332-1338.
191. Okuda DT. Immunosuppressive treatments in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:503-11.
192. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. *The Cochrane Collaboration . Methotrexate for Multiple Sclerosis (Review) The Cochrane Library* 2006, Issue 2.
193. 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.
194. Fernandez O, Fernandez V., De Ramon E. Azathioprine and methotrexate in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 223:29-34.
195. Patti F, Lo Fermo S. Lights and shadows of cyclophosphamide in the treatment of multiple sclerosis. *Autoimmune Dis*. 2011;2011:961702.
196. 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.
197. 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.
198. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy:a randomised controlled phase 3 trail. *Lancet* 2012;380:1829-39.
199. 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.

200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. Montalban X, Hemmer B, Rammohan K, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis—results of the phase III double-blind, placebo controlled ORATORIO Study. Presented at: 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 10, 2015; Barcelona, Spain.
205. Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. “Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis”. *Postgrad Med J*. 2008 Jul;84(993):385. Review.
206. Henze T. “Managing specific symptoms in people with multiple sclerosis”. *Int MS J*. 2005 Aug;12(2):60-8.
207. Kesselring J, Beer S. “Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis”. *Lancet Neurol*. 2005 Oct;4(10):643-52.
208. Krupp LB, Rizvi SA. “Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis”. *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8 Suppl 4):S32-9.
209. Leary SM, Thompson AJ. “Current management of multiple sclerosis”. *Int J Clin Pract*. 2000 Apr;54(3):161-9.
210. Thompson AJ. “Symptomatic treatment in multiple sclerosis”. *Curr Opin Neurol*. 1998 Aug;11(4):305-9.
211. Crayton H, Heyman RA, Rossman HS. “A multimodal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis”. *Neurology*. 2004 Dec 14;63(11 Suppl 5):S12-8.
212. Poser CM, Brinar VV. ‘The symptomatic treatment of multiple sclerosis.’ *Clin Neurol Neurosurg*. 2002 Jul;104(3):231-5.

213. Gronwall, D. M. A. Paced auditory serial-addition task: A measure of recovery from concussion., *Percept Mot Skills*. 44, 367-373 (1977).
214. Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction, *Neurology*. 41, 685-691 (1991).
215. Rudick R.A., Miller D., Bethoux F., Rao S.M., Lee J., Stough D., Reece C., Schindler D., Mamone B., Alberts J. The Multiple Sclerosis Performance Test (MSPT): An iPad-Based Disability Assessment Tool. *Journal of Visualized Experiments*. 2014 June; 10.3791/51318.
216. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, et al: Disability profile of MS cohort, *Neurology* 62:601, 2004.
217. Tremlett H, Paty D, Devonshire V, Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 66:172, 2006.
218. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209–220.
219. Ontaneda D, Cohen JA, Amato MP, et al: Clinical outcome measures for progressive MS trials. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 10.1177/1352458517729465.
220. Tanigawa M, Stein J, Park J, Kosa P, Cortese I, Bielekova B, et al; Finger and foot tapping as alternative outcomes of upper and lower extremity function in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 10.1177/2055217316688930.
221. Cohan S, Kappos L, Giovannoni G, Wiendl H, Selmaj K, Havrdová EK, Rose J, Greenberg S, Phillips G, Ma W, Wang P, Lima G, Sabatella G, et al: Efficacy of daclizumab beta versus intramuscular interferon beta-1a on disability progression across patient demographic and disease activity subgroups in DECIDE. *Multiple Sclerosis Journal* 2017; 10.1177/1352458517735190.
222. Ozakbas S, Ormeci B, Idiman E. Utilization of the multiple sclerosis functional composite in follow-up: relationship to disease phenotype, disability and treatment strategies. *J Neurol Sci*. 2005;232:65–69.
223. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Riccitelli G, Comi G, DeLuca J, Filippi M: Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. *Neurology* 2013;80:2186–2193.
224. LaRocca, N.G. : Impact of walking impairment in multiple sclerosis: Perspectives of patients and care partners. *Patient*, 2011;4, 189–201.
225. Motl, R.W. Ambulation and multiple sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 2013; 24, 325–336.

226. Yozbatiran, N., Baskurt, F., Baskurt, Z., Ozakbas, S., & Idiman, E. (2006). Motor assessment of upper extremity function and its relation with fatigue, cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 246(1–2), 117–122.
227. Karabudak R, Dahdaleh M, Aljumah M, Alroughani R, Alsharoqi IA, AlTahan AM, Bohlega SA, Daif A, Deleu D, Amous A, Inshasi JS, Rieckmann P, Sahraian MA, Yamout BI. Functional clinical outcomes in multiple sclerosis: Current status and future prospects. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 May;4(3):192-201.
228. Anderson VM, Wheeler-Kingshott CA, Abdel-Aziz K, Miller DH, Toosy A, Thompson AJ, Ciccarelli O. A comprehensive assessment of cerebellar damage in multiple sclerosis using diffusion tractography and volumetric analysis. *Mult Scler*. 2011 Sep;17(9):1079-87.
229. Anderson VM, Fisniku LK, Altmann DR, Thompson AJ, Miller DH. MRI measures show significant cerebellar gray matter volume loss in multiple sclerosis and are associated with cerebellar dysfunction. *Mult Scler* 2009; 15: 811–817.
230. Bhattacharyya PK, Phillips MD, Stone LA, Bermel RA, Lowe MJ. Sensorimotor cortex gamma-aminobutyric acid concentration correlates with impaired performance in patients with MS. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 1733–9.
231. Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Apr;23(5):711-720.
232. Polman CH, Rudick RA. The multiple sclerosis functional composite: a clinically meaningful measure of disability. *Neurolog*. 2010 Apr 27;74 Suppl 3:S8-15.
233. Hessen C, Bohm J, Reich C, et al. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: Gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler* 2008; 14: 988–991.
234. Messick S. Validation of psychological assessment: Validation of inferences from persons' responses and performances as scientific inquiry into score meaning. *Am Psychol* 1995; 50: 741–749.
235. Pearson OR, Busse ME, van Deursen, et al. Quantification of walking mobility in neurological disorders. *QJM* 2004; 97: 463–475.
236. Landy FJ. Stamp collecting versus science: Validation as hypothesis testing. *Am Psychol* 1986; 41: 1183–1192.
237. Filipovic Grcic P, Matijaca M, Lusic I, et al. Responsiveness of walking-based outcome measures after multiple sclerosis relapses following steroid pulses. *Med Sci Monit* 2011; 17: CR704–CR710.

238. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006;129(Pt 3):606–16.
239. Ammitzbøll C, Dyrby TB, Lyksborg M, Schreiber K, Ratzner R, Romme Christensen J, Iversen P, Magyari M, Garde E, Sørensen PS, Siebner HR, Sellebjerg F. Disability in progressive MS is associated with T2 lesion changes. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Dec 18;20:73-77.
240. Vukusic S, Confavreux C. Primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 206 (2003) 153– 155.
241. Foong J, Rozewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2000;247:97–101.
242. Lycklama a` Nijeholt GJ, Van Walderveen MAA, Castelijns JA, Van Waesberghe JHTM, Polman C, Scheltens P, et al. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain* 1998;121: 687–97.
243. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997; 120: 2059-2069.
244. Desrosiers J, Malouin F, Richards C, Bourbonnais D, Rochette A, Bravo G. Comparison of changes in upper and lower extremity impairments and disabilities after stroke. *Int J Rehabil Res* 2003;26:109-16.