

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**YUKARI FIRAT BÖLGESİ'NDE MULTİPL SKLEROZ TANISI  
İLE İZLENEN HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK,  
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE AİLESEL SIKLIĞI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ersin KILIÇ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Caner Feyzi DEMİR**

**ELAZIĞ  
2017**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Bülent MÜNGEN

\_\_\_\_\_

**Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Caner Feyzi DEMİR

\_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Değerlendirme Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Hayatım boyunca bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen merhum babam, annem ve aileme, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında göreve başladığım ilk günümünden itibaren bana ilgisini ve yardımını esirgemeyen tez danışmanı hocam Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Caner Feyzi DEMİR'e Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Bülent MÜNGEN hocamıza, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarımız Sayın Prof. Dr. M. Said BERİLGİN'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Murat GÖNEN'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Emrah AYTAÇ'a teşekkür ve minnetlerimi, Uzm. Dr. Ferhat BALGETİR'e, bütün asistan arkadaşlarıma ve Nöroloji kliniği çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Ersin KILIÇ

## ÖZET

Bizim çalışmamızda; multipl sklerozlu hastaların başlangıç yaşları ve yakınmalarını, klinik alt tiplerinin sıklığını, hastalığın takipleri boyunca her bir klinik alt tipinde nasıl seyrettiğini, bu klinik alt tipler arasındaki farklılıkları göstermeyi, hastalar arasındaki ailesel sıklığı, Vizuel uyarılmış potansiyeller (VEP) ve Oligoklonalband (OKB) sonuçlarını belirlemek amaçlandı.

Çalışmaya Yukarı Fırat bölgesinde (Elazığ, Tunceli, Bingöl, Muş illeri ağırlıklı olmak üzere) ikamet eden gözden geçirilmiş, McDonald tanı kriterine göre kesin multipl skleroz (MS) tanısı almış dosyaları eksiksiz olan hastalar dâhil edildi. Demografik ve vaka ile ilgili bilgiler Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD'nın veritabanından kaydedildi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'nde takip edilen 257 Multipl skleroz hastası çalışmaya alındı.

Hastaların %31.9'ı erkek, %68.1'i kadın olarak bulundu. Kadın erkek oranı 2.13/1 ortalama başlangıç yaşı  $31.90 \pm 9.6$ , erkeklerde  $31.94 \pm 9.6$ , kadınlarda  $31.89 \pm 9.2$  olarak bulundu. Çalışmada en sık başlangıç semptomlarını sensoriyel ve motor bulguların oluşturduğu gözlemlendi. Hastalığın klinik seyri %72.37 relapsing remitting multipl skleroz, %19.07 sekonder progresif multipl skleroz, %4.28 primer progresif multipl skleroz ve %4.28 benign multipl skleroz olarak belirlendi. Ailesel MS sıklığı %8,9 olarak kaydedildi. Hastaların %22,6'sında VEP normal, %77,4'ünde VEP uzamış olarak tespit edildi. Hastaların %96.1'inde OKB pozitif, %3.9'unda ise OKB negatif olarak tespit edildi.

Bu çalışmanın sonucunda Yukarı Fırat Bölgesi'nde MS'in en sık kadınlarda görüldüğü, en sık 20-40 yaşlar arasında başladığı, en sık görülen tipinin RRMS olduğu, en sık duyuşsal ve motor bulgularla başladığı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl skleroz, Yukarı Fırat Bölgesi, epidemiyoloji, genişletilmiş özürülük durum skalası

## ABSTRACT

### EPIDEMIOLOGICAL, DEMOGRAPHICAL FEATURES AND FAMILIAL FREQUENCY OF THE PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS FOLLOWED IN UPPER EUPHRATES SECTION

The aim of the present study was to reveal age and symptoms at disease onset in patients with MS, frequency of individual clinical subtypes and their clinical courses during the follow-up of patients, and the differences between these clinical subtypes, and establish familial frequency and the outcomes of visual evoked potentials (VEPs) and oligoclonal band (OCB) positivity.

The study included patients residing in the Upper Euphrates Section (mainly the provinces of Elazığ, Tunceli, Bingöl, Muş) who were diagnosed with MS according to the revised McDonald criteria and who had complete medical records. Demographic data and data about the cases were retrieved from the database of Firat University, Faculty of Medicine, Department of Neurology. A total of 257 patients with MS, who were followed at Firat University, Faculty of Medicine, Department of Neurology were included in the study.

Of these patients, 31.9% were males and 68.1% were females. Female-to-male ratio was 2.13/1, the mean age at disease onset was 31.90±9.6 years in whole group, 31.94±9.6 years in males, and 31.89±9.2 in females. Sensorial and motor symptoms comprised the majority of the initial presenting symptoms. The clinical course was characterized by relapsing-remitting MS (RRMS) in 72.37%, secondary progressive MS (SPMS) in 19.07%, primary progressive MS (PPMS) in 4.28%, and benign MS (BMS) in 4.28% of the patients. The incidence of familial MS was 8.9%. In addition, VEPs were normal in 22.6% of the patients, whereas 77.4% had prolonged VEPs. OCBs were positive in 96.1% of the patients and negative in 3.9% of the patients.

Our study results show that MS most commonly affects women aged between 20 and 40 years in the Upper Euphrates Section, and the most common type of MS is RRMS which typically starts motor and sensorial manifestations.

**Keywords:** Multiple sclerosis, Upper Euphrates Section, epidemiology, Expanded Disability Status Scale.

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Santral Sinir Sisteminin Miyelin Hastalıkları	1
1.1.1. Multipl Skleroz	1
1.1.1.1. Tanımı	1
1.1.1.2. Tarihçe	2
1.1.1.3. Patofizyoloji	2
1.1.1.4. Etiyoloji	4
1.1.1.4.1. Otoimmünite	4
1.1.1.4.2. Enfeksiyon	4
1.1.1.4.3. Aşılar	5
1.1.1.4.4. Sosyoekonomik Düzey	5
1.1.1.4.5. Diyet	6
1.1.1.4.6. Sigara	6
1.1.1.4.7. Güneş ışınları-ultraviyole ve D vitamini:	6
1.1.1.4.8. Diğer Nedenler	7
1.1.1.5. Epidemiyoloji	7
1.1.1.5.1. Yaş ve Cinsiyet	7
1.1.1.5.2. Coğrafi Dağılım ve İklim Koşulları	8
1.1.1.5.3. Irk ve Genetik	9
1.1.1.6. Klinik Bulgular	10
1.1.1.6.1. Kognitif Bulgular	10

1.1.1.6.2. Psikiyatrik Bulgular	10
1.1.1.6.3. Görme Yolları Bulguları	11
1.1.1.6.4. Beyin Sapı ve Kranial Sinir Bulguları	11
1.1.1.6.5. Duysal Bulgular	11
1.1.1.6.6. Motor Bulgular	12
1.1.1.6.7. Serebellar Bulgular	12
1.1.1.6.8. Ürogenital Sistem ve Sindirim Sistemi Bulguları	12
1.1.1.6.9. Diğer Bulgular	13
1.1.1.7. Tanı	13
1.1.1.7.1. Multiple Skleroz'da Tanısal Çalışmalar	16
1.1.1.7.1.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme	16
1.1.1.7.1.2. BOS İncelemesi	16
1.1.1.7.1.3. Uyarılmış Potansiyeller	17
1.1.1.8. Klinik Tipleri	17
1.1.1.9. Ayırıcı Tanı	18
1.1.1.10. Klinik Varyantlar	19
1.1.1.11. Tedavi	20
1.1.1.11.1. Atak Tedavisi	20
1.1.1.11.2. Profilaktik Tedavi	21
1.1.1.11.3. Semptomatik ve Destekleyici Tedaviler	23
1.1.1.12. Prognoz	25
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>32</b>
<b>3. BULGULAR</b>	<b>34</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>46</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>53</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Demyelinizan Hastalıklar ve Dismiyelinizan hastalıklar	1
<b>Tablo 2.</b>	Schumacher kriterleri	14
<b>Tablo 3.</b>	Poser Kriterleri	14
<b>Tablo 4.</b>	Zamanda ve mekanda yayılım saptamak için MRG kriterleri	15
<b>Tablo 5.</b>	Mc Donald 2001, 2005, 2010 kriterleri	15
<b>Tablo 6.</b>	EDSS'nın avantajları:	27
<b>Tablo 7.</b>	Fonksiyonel Sistemler	29
<b>Tablo 8.</b>	Multipl sklerozda ortalama başlangıç yaşının cinsiyete göre dağılımı	34
<b>Tablo 9.</b>	Hastaların doğumyerine göre dağılımı	36
<b>Tablo 10.</b>	Multipl skleroz hastalarında ortalama hastalık süresinin cinsiyete göre dağılımı	36
<b>Tablo 11.</b>	MS'de klinik alt tiplerin ortalama başlangıç EDSS skorları	40
<b>Tablo 12.</b>	Hastaların EDSS skorlarına göre gruplaması ve ortalama hastalık süreleri	41



## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Multipl Skleroz immünpatogenezi	4
<b>Şekil 2.</b>	Multipl sklerozun coğrafi dağılımı	9
<b>Şekil 3.</b>	Multipl skleroz hastalarının cinsiyete göre dağılımı	34
<b>Şekil 4.</b>	Hastaların başlangıç yaşlarına göre dağılımı	35
<b>Şekil 5.</b>	Kadın ve erkek hastaların başlangıç yaşlarına göre dağılımı	36
<b>Şekil 6.</b>	Multipl sklerozlu hastalarımızda başlangıç semptomlarının dağılımı	37
<b>Şekil 7.</b>	Multipl skleroz hastalarında başlangıç semptomlarının cinsiyete göre dağılımı	38
<b>Şekil 8.</b>	Hastaların klinik tiplerine göre dağılımı	39
<b>Şekil 9.</b>	Multipl skleroz hastalarının klinik tiplerin cinsiyete göre dağılımı	39
<b>Şekil 10.</b>	MS'li hastaların klinik alt tiplerinde başlangıç semptomlarının dağılımı	40
<b>Şekil 11.</b>	Multipl sklerozlu hastalarda özürülük derecesi ile ortalama hastalık süresi arasındaki ilişki.	41
<b>Şekil 12.</b>	Hastaların son vizitteki EDSS skoruna göre hastaların dağılımı	42
<b>Şekil 13.</b>	Hastaların son vizitteki EDSS skorunun cinsiyete göre dağılımı	43
<b>Şekil 14.</b>	Hastaların klinik seyre göre ortalama ilk ve son EDSS skorlarının dağılımı	43
<b>Şekil 15.</b>	SPMS'e dönüşüm zamansal dağılımı	44
<b>Şekil 16.</b>	Hastaların kullandığı ilaçların dağılımı	45

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ADEM</b>	: Akut Dissemine Ensefalomyelit
<b>BAEP</b>	: Brainstem Auditory Evoked Potentials
<b>BMS</b>	: Benign Multipl Skleroz
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>DSS</b>	: Disability Status Scale
<b>EBV</b>	: Epstein Barr Virus
<b>EDSS</b>	: Expanded Disability Status Scale
<b>EF</b>	: Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>FLAIR</b>	: Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging
<b>FS</b>	: Fonksiyonel Sistemler
<b>GA</b>	: Glatiramer Asetat
<b>HHV-6</b>	: Human Herpesvirus- 6
<b>HLA II</b>	: Human Leukocyte Antigen II
<b>IFN beta-1a</b>	: İnterferon beta-1a
<b>IFN beta-1b</b>	: İnterferon beta-1b
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>JCV</b>	: John Cunningham Virus
<b>KBB</b>	: Kan Beyin Bariyeri
<b>KİS</b>	: Klinik İzole Sendrom
<b>MAG</b>	: Myelin Associated Protein
<b>MBP</b>	: Myelin Basic Protein
<b>MEP</b>	: Motor Evoked Potential
<b>MOG</b>	: Myelin Oligodentrosit Glikoprotein

<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>mRNA</b>	: Messenger RNA
<b>MS</b>	: Multipl Skleroz
<b>OKB</b>	: Oligoklonalband
<b>PLP</b>	: Proteolipid Protein
<b>PPMS</b>	: Primer Progresif Multipl Skleroz
<b>RNA</b>	: Ribo Nükleik Asit
<b>RPMS</b>	: Relapsing Progresif Multipl Skleroz
<b>RRMS</b>	: Relapsing Remitting Multipl Skleroz
<b>S1P</b>	: Sfingozin-1-fosfat
<b>SEP</b>	: Somatosensorial Evoked Potential
<b>SPMS</b>	: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>Th</b>	: Yardımcı T hücre
<b>THR</b>	: T Hücre Reseptörü
<b>TNF</b>	: Tümör Nekrotizan Faktör
<b>VEP</b>	: Visuel Evoked Potential

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Santral Sinir Sisteminin Miyelin Hastalıkları

Santral sinir sistemi (SSS)'nin myelin hastalıkları temel olarak demiyelinizan ve demiyelinizan hastalıklar olarak sınıflandırılabilir. Normal miyelinin parçalandığı demiyelinizan hastalıklar otoimmün, enfeksiyöz, toksik, metabolik ve vasküler süreçleri içerir. Miyelin oluşumunda primer bir bozukluğun olduğu demiyelinizan hastalıklar ise pek çok kalıtsal hastalığı içerir (1). Tablo 1'de miyelin hastalıkları sunulmuştur.

**Tablo 1.** Demyelinizan Hastalıklar ve Dismiyelinizan hastalıklar

Demyelinizan Hastalıklar	Dismiyelinizan Hastalıklar
<b>1- Enfeksiyöz</b>	Adrenolökodistrofi
Progresif multifokal lökoensefalopati	Alexander hastalığı
<b>2-Otoimmün</b>	Canavan-van Bogaert-Bertrand hastalığı
Akut dissemine ensefalomyelit	Fenilketonüri
Akut hemorajik lökoensefalopati	Krabbe hastalığı
Multipl skleroz	Metakromatik lökodistrofi
<b>3-Toksik/Metabolik</b>	Pelizaeus-Merzbacher hastalığı
Alkol/tütün ambliyopisi	
Civa Zehirlenmesi (Minabata hastalığı)	
Hipoksi	
Karbonmonoksit	
Marchiafava-Bignami sendromu	
Radyasyon	
Santral pontin miyelinolizis	
Vitamin B12 eksikliği	
<b>4-Vasküler</b>	
Binswanger's hastalığı	

### 1.1.1. Multipl Skleroz

#### 1.1.1.1. Tanımı

Multipl skleroz genellikle atak ve remisyonlarla seyreden, SSS beyaz cevherini multipl lokalizasyonlarda etkileyen, genetik ve çevresel etmenlerin rol oynadığı, olasılıkla otoimmün, inflamatuvar demiyelinizasyon yanında akson kaybı ile giden genç erişkinleri etkileyen, kronik bir hastalıktır (2).

### **1.1.1.2. Tarihçe**

Literatürde multipl skleroza ile ilgili ilk bilgilere, 14. yy'da 18 yaşında bir gençte yineleyici nörolojik bir hastalığın tanımlanması şeklinde rastlanmaktadır (3).

Multipl skleroza dair tanımlamalar ilk olarak Olivier'in bildirisi ile 1824 yılında olmuştur (4). Hastalığın patolojik ve klinik olarak klasik tanımlanması 1868 yılında Jean Martin Charcot tarafından yapılmıştır (5).

Dawson tarafından 1916'da plakların mikroskobisi tarif edilmiştir. 1934 yılında Thomas Rivers tarafından ise bugün içinde MS ile ilgili bilgilerin genişletilmesine yol açan otoimmün alerjik ensefalomyelit tablosu oluşturulmuştur.

Millar ve Allison tarafından 1954 yılında MS için ilk kez doğru tanı kriterleri oluşturulmaya çalışılmış ve definite (kesin) MS, probable (muhtemel) MS ve possible (mümkün) MS olmak üzere MS üç gruba ayrılmıştır (3).

Uluslararası Multipl Skleroz Derneği tarafından 1965'te ilk kez tanı kriterleri belirlenmiş ve 1981'de bir MS hastası üzerinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yapılmıştır (6).

Önemli gelişmelerden birisi de 1990'lı yılların ikinci yarısında kullanılmaya başlanan immünmodülatör ilaçlardır. Bu ilaçlar hastalık konusundaki ümitsizliği azaltmıştır. Ancak bugün itibarıyla, tedavi açısından bulunulan nokta tatminkâr olmaktan uzaktır (5,7).

### **1.1.1.3. Patofizyoloji**

Multipl sklerozun patogenezi ve fizyopatolojisi tam olarak bilinmemektedir (8). Multipl sklerozun patofizyolojisi hasar ve tamir mekanizmalarının bir arada olduğu dinamik bir süreçtir. Bu mekanizmaların hastalığın klinik seyrini belirlemede önemli olduğuna inanılmaktadır (9).

Multipl sklerozda en fazla kabul gören varsayım, yatkın bireyin viral ya da bakteriyel bir enfektif ajanla karşılaşması sonucu başlıca myelin proteinleri olmak üzere tüm SSS elemanlarına karşı gelişen otoimmün bir olayın ortaya çıkmasıdır.

Multipl sklerozda kan beyin bariyerinin (KBB) bozulduğu 1960'lardan beri bilinir. KBB perisitler, perivasküler makrofajlar, astrositik ayakları sonlanmaları ve endotel hücrelerinin oluşturduğu karmaşık bir yapıdır. Santral sinir sistemi (SSS) immün sistemle aferent iletişim için gerekli olan hücresel elemanlar yönünden fakir

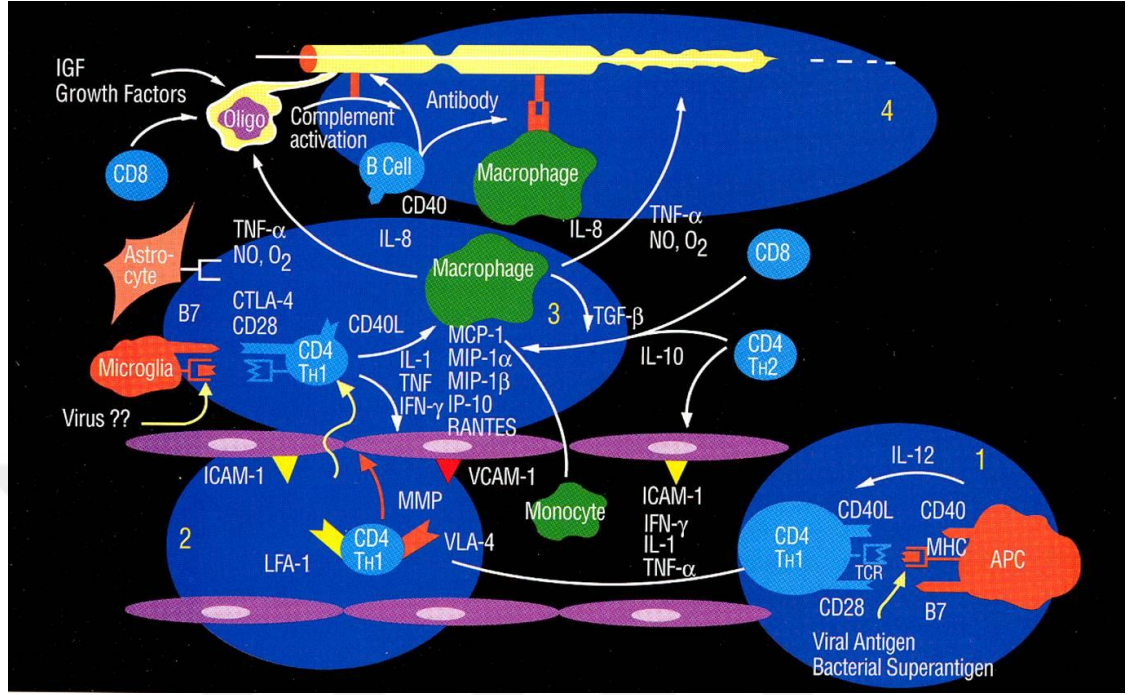
olduğundan immün olarak korunmuş bir organdır. İmmün kökenli SSS inflamasyonu periferik dokulardaki inflamasyondan farklıdır; bu farklılığı yaratan da KBB'nin varlığıdır. MS patogenezinde en erken ve kalıcı bozukluk KBB'nin yapısal değişikliği ve perivenüler lenfosit birikimidir (10).

Bugün için Multipl sklerozun yardımcı T hücre (Th1) aracılı bir hastalık olduğu bilinmektedir. Çalışmalar MBP'nin 80-100 aminoasitlik bölgesinin immüno-dominant olduğunu ve T hücre reseptörleri (THR) tarafından tanınarak yanıtlar oluşturduğunu gösteriyor. MBP ve insan T hücre reseptörlerinin mikrobiyal proteinler ile (Adenovirus 12 ve Epstein-Barr Virüs) çapraz reaktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (11).

Otoimmün hipotezlere göre, myelin antijenine spesifik T hücreler, SSS'yi infiltre ederek otoimmün efektör bir mekanizma başlatır. Bu mekanizmalar arasında sitotoksik T hücreleri, antikor bağımlı olaylarla myelin opsonizasyonu ya da kompleman aktivasyonu, sitotoksik sitokinlerin salınması, Tümör Nekrotizan Faktör (TNF) ya da reaktif oksijen molekülleri gibi efektör moleküllerin salınımı bulunur (6). SSS'de lokal immün cevap oluşturmak üzere aktive immünokompetan hücrelerin Kan Beyin Bariyeri (KBB)'ni geçmesi gerekir (12). Bu transendotelyal migrasyon mekanizması çok basamaklı bir süreçtir. İlk basamakta, sellüler adezyon molekülleri; lökositlerde, vasküler endotelde salınır (13). Damar duvarı boyunca dolaşan lökositlerin yavaşlaması ve tutunması sağlanır. Hastalığın bu fazında önemli bir rol makrofaj ve mikroglia tarafından oynanır. Bu hücreler mediyatörlerin salınımı ile immün aracılı demyelinizasyonu sürdürmekte rol oynar. Myelin kılıfını içeren güçlü inflamatuvar reaksiyon ayrıca aksonal hasarlanmaya yol açar. Bu durum MS'de irreversibl nörolojik tutulumun patolojik karşılığıdır (12, 14, 15).

B hücreleri de Multipl skleroz patogenezinde rol alır. Beyin omurilik sıvısında (BOS) Oligoklonalband (OKB) gözlenen hastalarda plakların beyaz maddesinde de plazma hücreleri gözlenebilir. MS hastalarında Myelin associated protein (MAG), Myelin Basic protein (MBP), Myelin Oligodentrosit Glikoprotein (MOG), Proteolipid Protein (PLP) ve  $\alpha$ - $\beta$  kristalline karşı otoantijenler; hem kan hem de BOS'da gösterilmiştir. Myelin kılıfındaki MOG'un demyelinizasyonla sonlanan anormal B hücre cevabı için en çekici aday olduğu düşünülmektedir. MS lezyon

patolojisinin heterojenliğine altta yatan bu değişiklik ve çeşitli faktörler neden olmaktadır (16-18).



Şekil 1. Multipl Skleroz immünpatogenezi

#### 1.1.1.4. Etyoloji

##### 1.1.1.4.1. Otoimmünite

Multipl skleroz hastalarının, hastalığın aktif döneminde immün hücrelerinde görülen değişiklikler normal bireylerle karşılaştırıldığında, MS'nin immün sistem fonksiyonundaki bozukluk sonucu ortaya çıkan bir hastalık olduğunu desteklemektedir (19).

Proinflamatuvar sitokin hâkimiyeti ve bozulmuş immün regülatuar mekanizmaların MS gelişiminde sorumlu olduğu düşünülmektedir. İnsan lökosit antijeni II (HLA II) ve T hücre reseptörünü kodlayan genlerin ve muhtemel viral enfeksiyonların da patogeneze katkısı olduğu düşünülmektedir (8).

##### 1.1.1.4.2. Enfeksiyon

Multipl skleroz uzun yıllar boyunca bazı enfeksiyöz ajanların tetiklediği bir hastalık olarak düşünüldü. Ama hastalardan şimdiye kadar spesifik bir virüs elde edilememiştir (20, 21).

Epstein Barr virüsü (EBV), insan herpes virüsü (HHV-6), kızamık virüsü başta olmak üzere bazı virüslerin MS ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. EBV adenosin çagda enfeksiyöz mononükleoz tablosuna yol açar. MS ile enfeksiyöz mononükleoz birbirleriyle ilişkili bulunmuş olup; iki hastalık da benzer coğrafik alanlarda daha yoğundur. EBV nükleer antijeni ile myelin basic protein antijenik epitopu benzerlik gösterir. EBV myelin spesifik otoreaktif T hücreleri uyarmaktadır (8).

Human herpes simpleks virüs 6, patolojik çalışmalarda multipl skleroz plaklarında gösterilmiş olup, virüs DNA'sı plak yakınlarındaki oligodendrositlerde tespit edilmiştir. Multipl skleroz hastalarının kan, serum ve beyin omurilik sıvılarında da yine virüs DNA'sı tespit edilmiştir (8).

Epidemiyolojik çalışmalar kızamık, kabakulak, suçiçeği gibi çocukluk dönemi viral enfeksiyonlarını erişkin dönemde geçiren bireylerde MS ortaya çıkma olasılığının, bu enfeksiyonlarla çocukluk döneminde karşılaşan bireylerden daha fazla olduğunu göstermektedir (21).

Multipl skleroz etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülen bakteriler ise acinetobakter, clamydia pneumoniae, pseudomonas aeruginosa'dır. Bu bakterilerin myelin basic protein ile çapraz reaksiyon verdikleri düşünülmektedir (8).

#### **1.1.1.4.3. Aşılar**

Aşılar, postvaksinasyon ensefalitine yol açabilir ve genetik olarak yatkın kişilerde MS ortaya çıkışını kolaylaştırabilir (22). Bazı çalışmalarda difteri, kuduz, çocuk felci, kızamıkçık ve grip aşuları ile MS gelişimi arasında ilişki kurulmuş, fakat immünizasyonun hangi mekanizma ile hastalığı tetiklediği konusu açıklığa kavuşturulamamıştır (23). Son yıllarda Hepatit B aşısı ile MS arasında ilişki kurulmuş, hatta bir çalışmada rekombinant Hepatit B aşısına bağlı olarak SSS demiyelinizasyonu gelişen vakalar bildirilmiştir (24).

#### **1.1.1.4.4. Sosyoekonomik Düzey**

Düşük sosyo-ekonomik ve hijyenik koşullara sahip insanlarda birtakım enfeksiyonlarla daha küçük yaşlarda karşılaşmakta ve bağışıklık kazanılmaktadır. MS'nin bilinen çocukluk enfeksiyonlarının daha geç dönemde geçirilmesine karşı



gelişen bir immün cevap sonucu ortaya çıkan bir hastalık olduğunu savunan teori, bu çalışmalarla geçerlilik kazanmış görünmektedir (25).

#### **1.1.1.4.5. Diyet**

Multipl skleroz prevalansının yüksek olduğu bölgelerde özellikle çocukluk döneminde hayvansal yağ, et, tütülenmiş ve nitrat içeren et ürünlerinin tüketilmesinin de ileride MS gelişimi açısından risk oluşturduğu belirtilmiştir (26, 27). Bitkisel yağ ve balık yağlarının koruyucu özelliklerinin olup olmadığı konusunda çelişkili görüşler vardır. Bununla birlikte özellikle balık yağında bol olarak bulunan Omega-6 yağ asitinin relaps ciddiyetini azalttığı, diyete Omega-3 yağ asitinin eklenmesinin bu olumlu etkiyi daha da artırdığı gösterilmiştir (27).

#### **1.1.1.4.6. Sigara**

Geniş bir populasyon üzerinde yapılan araştırmada sigara içenlerde içmeyenlere göre MS gelişme riski iki kat daha fazladır. Cinsiyet ayrımı göstermeksizin sigara bu riski arttırmaktadır. Bu ilişki, sigaranın içerdiği nikotin ve siyanidininin immün sistem üzerinde yarattığı hasar, sigaranın direkt KBB'yi bozucu ve SSS üzerine olan toksik etkisi ile açıklanabilir (28).

Sigara içimi aynı zamanda MS klinik seyrini etkilemektedir. Sigara kullanan klinik izole sendrom (KİS)'lu hastalarda kesin MS'ye dönüşme riski artmaktadır. RRMS'nin SPMS'ye dönüşme riskini arttırdığı gibi sigara içen MS hastalarında içmeyenlere göre PPMS sıklığı daha fazla görülmektedir. İçilen sigaranın miktarı ile nörolojik defisit arasında da korelasyon bulunmaktadır (29).

#### **1.1.1.4.7. Güneş ışınları-ultraviyole ve D vitamini:**

Coğrafi dağılım ile ilgili teoriye göre ultraviyole ve güneş ışığı maruziyeti, MS riskini azaltmaktadır. Güneş ışığı maruziyeti ile D vitaminin inaktif formunun aktif formu olan 1,25 (OH) D3' e (1,25 dihidroksivitamin D3, kalsitriol) dönüşümü ile makrofaj aktivasyonu, inflamatuvar sitokin üretiminde artış, periferik kanda IL-2 mRNA düzeyinde azalma ve immünolojik self-toleransta artma gerçekleşmektedir (8).

#### **1.1.1.4.8. Diğer Nedenler**

Multipl skleroz etyolojisinde yer alan diğer faktörler organik çözücüler, dış dolgularında kullanılan amalgamlar, fiziksel travma, psikolojik stres, antioksidanlar, yüksek eğitim düzeyi, tetanoz toksoidi, ürik asit, antibiyotik ve antihistaminikler olarak bildirilmektedir (30).

#### **1.1.1.5. Epidemiyoloji**

Multipl sklerozun insidans ve prevalansı düşüktür, hatta nadir görülen hastalıklar arasında bile sayılabilir. Buna rağmen çeşitli araştırma alanlarında hala en yoğun biçimde araştırılan önemli hastalıkların başında gelmektedir. Günümüzde hemen hemen tüm ülkelerde yapılan yeni prevalans ve insidans çalışmalarında bu değerlerde artış saptanmaktadır. Bu durumun günümüzde daha çok MS tanısı konması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (2).

Multipl sklerozunun genç insanlarda en verimli oldukları dönemde görülmesi, önemli özürülülükler ve işgücü kaybına yol açması, yaşam kalitesini etkilemesi ve tedavi giderlerinin yüksek olması bu hastalığın bireysel olduğu kadar toplumsal boyutta da tartışılmasına neden olmaktadır (25).

Multipl sklerozundaki epidemiyolojik araştırma stratejileri, hastane kayıtları ile birincil bakım birimlerinin verilerine dayanan epidemiyolojik çalışmalar ve seçilen bir bölgede kapı kapı dolaşarak hastaların kaydedilmesine dayanan çalışmalar olarak özetlenebilir (25).

##### **1.1.1.5.1. Yaş ve Cinsiyet**

Multipl Skleroz genellikle 20-50 yaş aralığındaki genç insanları etkilese de, hastalık çocukluk çağında veya 60 yaş üstünde de görülebilmektedir. Pek çok çalışmada MS'nin tekrarlayan formlarında ortalama başlangıç yaşı 29-32'dir. Tüm otoimmün hastalıklarda olduğu gibi MS de kadınlarda daha sık görülmektedir. Yeni yapılan çalışmalarda erkek/kadın oranının 1/2'den daha fazla olduğu görülmüştür (31, 32). Kadınlarda başlangıç yaşı erkeklere göre 5 yıl daha erkendir (19).

Multipl skleroz vakalarının % 5'inde başlangıç yaşı 18 yaşından öncedir. Bu vakaların çoğu ergen yaştadır, küçük bir kısmında ise hayatın ilk dekadında başlar. Çocuklarda başlangıç yaşı genellikle 10-13 yaştır. Şimdiye kadar rastlanan en erken

MS olgusu 10 aylık bir bebeğe aittir. On altı yaşından önce görülme insidansı % 1,2-6'dır. MS çocukluk yaş grubunda da kız çocuklarında daha sık görülmektedir (33).

İlk MS klinik semptomları 40 yaşından sonra başlayan hastalar, geç başlangıçlı MS olarak adlandırılmaktadır ve geç başlangıçlı MS hastalarında kadın/erkek cinsiyet oranı azalmaktadır (34).

Östrojenin MS üzerinde koruyucu etkisinin olduğu düşünülmektedir. Gebelik döneminde semptomların azalması bunu desteklemektedir. Bundan hareketle oral kontraseptiflerin MS riskini azaltacağı düşünülmüş ancak bu konuda yapılan çalışmalar olumlu sonuçlar vermemiştir (32).

#### **1.1.1.5.2. Coğrafi Dağılım ve İklim Koşulları**

Multipl skleroz farklı coğrafik dağılım gösteren bir hastalıktır. Beyaz ırk ve Avrupa kökenlilerde daha sık görülmesine karşın, siyah ırkta ve Asya kökenlilerde daha az görülmektedir. Prevelans, kutuplar dışında ekvatorundan uzaklaşmakla orantılı bir şekilde artmaktadır (25).

Kurtzke epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarını toplayarak prevalans oranlarına göre yüksek, orta ve düşük prevalans oranları gösteren coğrafi bölgeleri tanımlamıştır. Buna göre prevalans oranları  $>30/100.000$  olan coğrafi bölgeler yüksek,  $5-29/100.000$  arasında olan coğrafi bölgeler orta ve  $<5/100.000$  olan coğrafi bölgeler ise düşük prevalans alanlarını oluşturmaktadır (35).

Bütün Avrupa, ABD'nin kuzeyi, Kanada, güney Avustralya ve Yeni Zelanda yüksek prevalans bölgeleri; Ukrayna, Sibiry, ABD'nin güneyi, kuzey Avustralya, güney Akdeniz ülkeleri (Afrikanın kuzeyi), Güney Afrika, Güney Amerika'nın orta bölümü orta prevalans bölgeleri, Afrikanın geri kalan bölümü, Asya, Karaibler, Meksika, güney Amerika'nın kuzeyi, Venezuela ve Kolombiya düşük prevalans bölgeleri olarak kategorize edilmiştir. Genel bir kural olarak prevalans oranları enlem derecesi ile paralel artış göstermektedir. Kuzey yarımkürede güneyden kuzeye, güney yarımkürede ise kuzeyden güneye doğru prevalans artmaktadır (6, 35, 36). Dünyadaki en yüksek prevalans İskoçya'da Orkney ve Shetland adalarında olup  $192/100.000$ 'dir (37).

Multipl skleroz sıklığı Güney ve Kuzey yarımkürede 45 ile 65 derece enlemler arasında kalan bölgelerde en yüksek prevalansta bulunmaktadır. Tropikal

alanlara yaklaştışıkça prevalans azalmaktadır. 2011 yılında şimdiye kadar yapılan prevalans derlemelerinin toplamı olarak dzenlenmiş bir çalışmada ise İtalya ve Kuzey İşkandinavya hariç MS sıklığının enlem ile ilişkili olduğu bulunmuştur (38).

Göç verileri çoğunlukla çevresel bir faktörün MS'nin patogenezinde rol aldığını desteklemek amaçlı kullanılmıştır. MS prevalansının yüksek olduğu ölkelerden riskin düşük olduğu bölgelere göç edenlerde eğer göç yaşı on beşin altında ise prevalans göç edilen öлкеye uymaktadır. On beş yaşından sonraki göçlerde ise prevalans terk edilen öлке ile uyum göstermektedir (39).



şekil 2. Multipl sklerozun coğrafi dağılımı

#### 1.1.1.5.3. Irk ve Genetik

Multipl skleroz, beyaz ırkta daha fazla görölür. Siyah ırkta nadirdir. Afrikalı zencilerde hemen hemen hiç görölmezken Amerikalı zencilerde beyazlardan az olmak koşuluyla yine de görölür. Eskimolarda, Japonya, in ve Kore'de de nadir olarak görölmemektedir. Özetle MS, daha çok beyaz ırkta görölür. Asya kökenlilerde ve siyah ırkta risk daha düşüktür (25).

İkiz alışmaları, ailesel olgular ve epidemiyolojik veriler MS'de multigenik bir yatkınlığı desteklemektedir. Hastaların yaklaşık %20'sinde en az bir akrabada multipl skleroz olduğu gözlemlenmiştir. Risk kardeşler arasında daha yüksek olup, çocuklarda, hala-teyze, amca-dayı ve kuzenlerde daha düşüktür. MS yatkınlık genlerini araştıran çalışmalarda 6. kromozomun HLA kompleks bölgelerinin aday olduğu tespit edilmiştir (8).

Multipl skleroz, farklı popülasyonlarda farklı HLA antijenleriyle ilişki göstermektedir. Kuzey Avrupa'da DR2, A3, B7 bağlantısı gösterilmiştir. Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda'da yaşayan kuzey Avrupa kökenli göçmenlerde de yine aynı bağlantı görülmektedir. En kuvvetli ilişki HLA DR2 ile. Sardunya'da DR3-DR4 bağlantısı bulunmuştur. Türkiye'de çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ülkemizdeki çalışmalarda DR2-DR4 ve DQ2-DR14 ilişkileri saptanmıştır (25).

#### **1.1.1.6. Klinik Bulgular**

Multipl sklerozun belirti ve bulguları SSS'de oluşan nöropatolojik değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkar. SSS'nin birçok bölgesini etkilediği için farklı klinik tablolarla karşımıza çıkar.

En sık karşılaşılan başlangıç belirtisi duysal belirtilerdir. Daha az sıklıkta görme bozukluğu, motor belirtiler, ataksi, nistagmus, mesane işlev bozukluğu ve yorgunluk görülür (8).

##### **1.1.1.6.1. Kognitif Bulgular**

Hastaların %40-60'ında ortaya çıkar. Kortikal, subkortikal ve limbik sistem yollarının etkilenmesi altta yatan mekanizma olarak değerlendirilmektedir. Yakın bellek, dikkat, bilgi işlem süreci-hızı, görsel ve mekânsal algılamada bozulma en sık etkilenen bilişsel alanlardır (40).

Özellikle görsel-mekansal işlevlerde, kavramları özetlemede, problem çözmede, karmaşık soyutlamada güçlükler saptanır. Demans semptomları, özellikle progresif formlarda daha belirgindir. Hastalığın süresi ve gidişi, ortaya çıkan fiziksel ve nörolojik defisitler, depresyon, tedavide kullanılan ilaçların olası etkileri mental değişikliklerden sorumlu olabilir. Demiyelinizan plakların lokalizasyonlarının mental değişikliklere yol açabileceği de bildirilmektedir (41).

##### **1.1.1.6.2. Psikiyatrik Bulgular**

Depresyon, anksiyete ve bipolar bozukluk hastalık seyrinde sık görülür. İntihar girişiminin normal popülasyondan daha fazla oranda olduğu bildirilmektedir (42).

Depresyon en sık bulgudur ve çoğunlukla hastalıkla mücadele etmeye ikincil olarak gelişmektedir. Diğer kronik hastalıklara göre daha sık görülmektedir. MS’de yaşam boyu depresyon riski % 50 iken diğer kronik hastalıklarda bu oran % 12,9’dur. Depresyon en sık görülen semptom olmasına karşın anksiyete, psikoz, öfori gibi semptomlar da hastalığa eşlik edebilir. MS ve bipolar hastalık arasında genetik olarak ilişki olduğu düşünülmektedir (43).

#### **1.1.1.6.3. Görme Yolları Bulguları**

Vizuel yol tutulumunun en sık izlenen tipi; genellikle tek taraflı, akut veya subakut gelişen, göz hareketleriyle artan ağrıya neden olan ve takiben değişik derecelerde santral görme kaybı gelişebilen optik nörittir. Uhthoff fenomeni, vücut sıcaklığının artışı sonrası meydana gelen görme keskinliğinde azalmadır. Vücut sıcaklığının artmasıyla SSS’nin diğer bölgelerindeki hasarlarda da benzer fenomen gözlemlenebilir (44).

#### **1.1.1.6.4. Beyin Sapı ve Kranial Sinir Bulguları**

Nistagmus, MS hastalarında sık görülen bir bulgudur fakat MS için karakteristik olan nistagmus tipi, edinsel pandüler nistagmusdur (44). İnternükleer oftalmopleji; beyin sapında medial longitudinal fasikül tutulumu sonucu gelişen, etkilenen tarafta içe bakış kısıtlılığı, karşı gözde dışa bakış kısıtlılığı ve nistagmustan oluşan bir klinik tablodur. Ayrıca horizontal ve vertikal bakış paralizileri, bir-buçuk sendromu, okulomotor sinirlerin işlev bozukluğu ve skew deviasyon görülebilir (45). Genç bir erişkinde trigeminal nevralsi görülmesi sıklıkla MS’in erken bulgularından biridir. Unilateral fasiyal parezi gelişebilir fakat tad duyusu neredeyse hiçbir zaman etkilenmez (44).

#### **1.1.1.6.5. Duysal Bulgular**

Multipl sklerozunun en sık görülen başlangıç semptomlarından biridir ve hastalık sürecinde hastaların çoğunda (%90) görülür. Hem pozitif duysal semptomlar (dizestezi, allodini) hem de negatif duysal semptomlar (hipoestezi) görülebilir (46). Karıncalanma, yanma, batma ve hissizlik şeklinde oluşabilir. Günler, haftalar veya aylar sürebilir. Hastaların büyük çoğunluğunda kalıcı duyu kusuru gözlenir. Altekstremitelerde distallerinde vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma sıklıkla görülen

bulgularındandır (8). Hastaların bir kısmında 'Lhermitte belirtisi' gözlenir. Lhermitte bulgusu başın öne doğru eğilmesiyle ortaya çıkan, boyundan aşağı doğru yayılan elektriklenme hissidir. MS hastalarının üçte birinde görüldüğü gibi spinal kordun posterior kolonunu tutan tüm hastalıklarda (spinal dar kanal, subakut kombine dejenerasyon gibi) görülebilir. Bu nedenle patognomonik değildir (46).

#### **1.1.1.6.6. Motor Bulgular**

Kortiko-spinal yol tutulumu oranı başlangıçta %32-41 iken kronik dönemdeki hastalarda %62'ye çıkar (45). İnmede olduğu gibi ani başlangıçlı hemiparezi MS'de çok enderdir (47). Paraparezi, kuadriparezi, hemiparezi, monoparezi şeklinde olabilir. Alt ekstremitte kuvvetsizliği üst ekstremitteye göre daha sık gözlenir. Refleks canlılığı, klonus, patolojik refleks, spastisite gibi birinci motor nöron belirtileri sıklıkla gözlenir (8).

#### **1.1.1.6.7. Serebellar Bulgular**

Serebellar sendrom MS'de tipik bir başlangıç bulgusu olmamasına karşın hastalığın seyri sırasında hastaların yaklaşık yarısında ortaya çıkar. MS hastalarının yaşam kalitesini en çok bozan semptomlardandır (19). En sık rastlanan bulgular serebellar tremor, dizartri, dismetri, disdiadokokinezi, ataksi, nistagmus, kompleks motor hareketlerin bozulması ve titübasyondur (48).

#### **1.1.1.6.8. Ürogenital Sistem ve Sindirim Sistemi Bulguları**

Hastaların %80'inde mesane disfonksiyonu vardır. Yetiştirememe, idrar retansiyonu, sık idrar yapma gibi semptomlar görülebilir. Pontin miksiyon merkezinde bulbospinal yoldaki bozulmalar ve spinal korddaki plaklar nedeniyle oluşan detrusor hiperrefleksisi çeşitli semptomlara neden olur. MS'de nörojenik mesane sık görülür, ayrıca spastik mesaneye bağlı tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına sık rastlanır.

Barsak disfonksiyonu da MS'in sık görülen bulgularındandır, en sık yakınma konstipasyondur. En sıkıntılı semptom ise istemsiz barsak boşalmasıdır.

Cinsel bozukluk olarak erkeklerde en sık erektil disfonksiyon görülür. Kadınlarda vaginal sekresyonda azalma, her iki cinste de libido azalması olabilir (49, 50).

#### 1.1.1.6.9. Diğer Bulgular

**Uyku Bozuklukları:** MS hastalarında normal popülasyona göre üç kat fazladır. İnsomni, REM uyku davranış bozukluğu, narkolepsi ve huzursuz bacak sendromu en sık rastlanan uyku bozukluklarıdır. Uyku kalitesinin bozulması MS’de sık görülen bir semptom olan yorgunluğu daha da artırmaktadır (46).

**Yorgunluk (fatigue):** Multipl skleroz hastalarının %65-97’si yorgunluktan şikâyetçidir. Yorgunluk hissi dinlenme durumunda dahi oluşabilir, hasta dinlenme ile rahatlamaz. Uykusuzluk, anemi, hipotroidi, sıcaklık artışı, enfeksiyon, elektrolit dengesizliği veya spastisiteye bağlı olarak da gelişebilir. Primer progresif multipl skleroz hastalarında daha nadir gözlenir (8).

**Epilepsi:** Epileptik nöbetler MS hastalarında topluma göre iki kat fazla görülür, kortikal ve subkortikal lezyonlar nöbetlerin nedeni olabilir (45, 46).

**Paroksizmal belirtiler:** Hastalık süreci sırasında tekrarlayıcı ve stereotipik olarak ortaya çıkan kısa motor ve sensorial fenomenlerdir (50). Spastisite, sertlik ve spazm ile karakterize karşıt kas gruplarının istemsiz kasılmalarıdır. Myelin ve aksonlarda kayıp olduğu için spazmlar, duyu bozukluklar, dizartri ve ataksi olabilir. Sıklıkla akut emosyonel durumların tetiklediği kol, bacak ya da yüz yarısında ortaya çıkan paroksizmal semptomlar olup bilinç kaybı ya da EEG anormalliği gözlenmez. Bu hipertonic krizler çok ağrılıdır (13).

**Baş ağrısı:** Daha çok migren tipinde baş ağrıları görülmekle beraber profilaksi tedavisinde kullanılan interferonlar da baş ağrısına neden olabilir (46).

#### 1.1.1.7. Tanı

Multipl sklerozun tanısı klinik bir tanıdır. Tanı olguların klinik özellikleri, hastalığın gidişi ve yardımcı laboratuvar yöntemleri kullanılarak konulur. Klinik kesin MS için tanı ölçütleri, 2 ya da daha fazla belgelenmiş atak ve tek bir anatomik yerleşim ile açıklanamayan nörolojik muayene bulguları ve bu bulguların başka bir nedenle açıklanamamasını gerektirir (8).

Multipl sklerozun tanısı için ilk kriterler tanımlaması Schumacher ve ark. (51) tarafından 1965 yılında yapıldı. Schumacher kriterleri yalnızca anamnez ve muayene bulgularına dayanmaktadır. 1983 yılında oluşturulan Poser tanı kriterlerinde kesin MS tanısı için kullanılan ‘farklı zamanlarda iki ya da daha fazla



MSS bölgesinin tutulumunun olduğu, iki ya da daha fazla atak gözlenmesi' altın standart olarak kabul edilmiştir. Görüntüleme, elektrofizyoloji ve beyin omurilik sıvısı incelemeleri, özellikle ikinci klinik atak ya da nörolojik kaybın saptanmadığı durumlarda, klinik kriterleri desteklemek amacı ile kullanılan yardımcı yöntemlerdir.

### **Tablo 2. Schumacher kriterleri**

---

1. Muayenede nesnel MSS işlev bozukluğu
2. Beyaz cevher yapılarının etkilenmesi
3. SSS'nde 2 ya da daha fazla bölgenin etkilenmesi
4. Relapsing-remitting ya da progresif seyir (> 6ay)
5. 10-50 yaş aralığında başlaması
6. Belirti ve bulguların bu alanda çalışan uzman nörolog tarafından daha iyi bir açıklamasının olmaması

---

Manyetik rezonans (MR)'ın giderek önem kazanması nedeniyle 2001 yılında Mc Donald kriterleri belirlenmiştir. Mc Donald kriterlerinin erken tanıda duyarlılığı artırmak amacıyla, özellikle zamansal ve alansal dağılım özelliklerinin biraz daha esnetilmesi konusunda öneriler gelmiştir. Yeni T2 lezyonların, kontrast tutan lezyon yerine geçerek zamansal dağılım özelliklerini yansıtabileceği bildirilmiştir. Ayrıca spinal lezyonların tanıda duyarlılığı artırabileceği belirtilmiştir. Bu veriler ışığında eski kriterler yeniden gözden geçirilerek MRG alansal ve zamansal kriterleri 2005 yılında ve son olarak 2010 yılında yeniden düzenlenmiştir (52, 53).

### **Tablo 3. Poser Kriterleri**

---

<b>Klinik olarak kesin MS tanısı için:</b>	<b>Klinik olarak olası MS te</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• 2 atak, muayenede 2 lezyon</li><li>• 2 atak+ muayenede 1 lezyon+ 1 paraklinik lezyon</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 2 atak+ muayenede 1 lezyon</li><li>• 1 atak+ muayenede 1 lezyon+ 1 paraklinik lezyon</li></ul>
<b>Laboratuvar destekli kesin MS</b>	<b>Laboratuvar destekli olası MS te</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• 2 atak+ 1 lezyon veya 1 paraklinik lezyon+anormal BOS bulgusu</li><li>• 1 atak+ 2 lezyon veya 1 paraklinik lezyon+anormal BOS bulgusu</li><li>• 1 atak+ 1 lezyon+ 1 paraklinik lezyon+anormal BOS bulgusu</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 2 atak+anormal BOS bulgusu</li></ul>
<hr/>	
-Paraklinik lezyon: MR veya nörofizyolojik testlerle tespit edilen anormal bulgu, -Anormal BOS bulgusu: İgG indeks artışı veya oligoklonal bant varlığı. -Atak: en az 24 saat süren yeni bir semptomun olması ve 2 atak arası en az 1 ay olmalı. -Ataklar farklı lokalizasyonda oluşmalı.	

---

**Tablo 4.** Zamanda ve mekanda yayılım saptamak için MRG kriterleri

	<b>Zamanda Yayılım</b>	<b>Mekanda yayılım</b>
MC Donald 2001	İlk klinik olaydan 3 ay veya daha fazla zaman sonra çekilen MRG'de kontrast tutan lezyon yeterli, yoksa 3 ay sonra tekrarlanan MRG'de kontrast tutan lezyon veya yeni T2 lezyonun saptanması.	Aşağıdakilerin en az üçü: ≥ 9 T2 hiperintens lezyon , ≥1 kontrast tutan lezyon, ≥3 periventriküler lezyon, ≥1 jukstakortikal lezyon, ≥1 infratentorial lezyon
MC Donald 2005	İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG'de kontrast tutan lezyon (ilk klinik olay ile ilişkili alanda değilse), veya İlk klinik olayda çekilen referans MRG'den en az 30 gün sonra çekilen MRG'de, referans MRG ile kıyaslandığında, yeni T2 lezyonun gösterilmesi.	Aşağıdakilerin en az üçü: ≥ 9 T2 hiperintens lezyon, ≥1 kontrast tutan lezyon, ≥3 periventriküler lezyon, ≥1 jukstakortikal lezyon, ≥1 infratentorial lezyon. Spinal kord lezyon/lezyonları infratentoriyal lezyon yerine geçebilir, total lezyon sayısına dahil olabilir, kontrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine geçebilir.
MC Donald 2010	Tariflenen alanların ≥ 2 sinde ≥ 1 lezyon: periventriküler jukstakortikal, posterior fossa, spinal kord lezyonu	İlk MRG'den sonra yapılan (süre kısıtlaması yok) takip MR larında yeni T2 lezyon saptanması.

**Tablo 5.** Mc Donald 2001, 2005, 2010 kriterleri

<b>Klinik Bulgu (atak)</b>	<b>Muayene Bulgusu</b>	<b>Tanı İçin Ek Kanıtlar</b>
≥ 2	≥ 2	Ek kanıtı gerek yok.
≥ 2	1	MRG'de değişik yerleşimli lezyonlar veya BOS (+) ve ≥2 MS ile uyumlu MRG lezyonu veya yeni farklı alan ile uyumlu atağı beklemek
1	≥ 2	MRG'de değişik zamanlı lezyonlar veya yeni atağı beklemek
1	1	MRG'de değişik yerleşimli lezyonlar veya ≥2 MS ile uyumlu MRG lezyonu ve BOS (+) ile birlikte MRG'de zamanda yayılım göstermek veya yeni atağı beklemek
Başlangıçtan itibaren progresif seyir		BOS (+) ve MRG'de değişik yerleşimli lezyonlar (MRG kanıtı: ≥ 9 beyin lezyonu; veya ≥2 spinal kord lezyonu veya 4-8 beyin ve 1 spinal kord lezyonu) veya (+) VEP ve MRG' de 4-8 beyin lezyonu; veya (+) VEP ve MRG'de < 4 beyin + 1 spinal lezyon ve MRG'de değişik zamanlı lezyonların gözlenmesi veya 1 yıl süre ile klinik ilerlemenin sürmesi.

#### **1.1.1.7.1. Multiple Skleroz'da Tanısal Çalışmalar**

Multipl skleroz için patognomonik bir test bulunmamasına rağmen tanıda MRG, BOS, uyarılmış potansiyeller büyük bir önem arz etmektedir.

##### **1.1.1.7.1.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Manyetik rezonans görüntüleme, MS ile ilişkili anormallikleri saptamada son derece duyarlı olduğundan hastalığın tanısında ve izleminde yerleşmiş bir araçtır (54). MS hastasında MRG yapılırken standart protokolde yer alması gereken incelemeler: sagittal FLAIR, aksiyel T2 FLAIR, aksiyel T1, kontrastlı aksiyel ve koronal T1'dir. FLAIR sekansta BOS imajları baskılanacağından lezyonlar daha iyi görüntülenmektedir. MRG'deki T2 yükü ile özürülük oranları uyumlu olmamakla beraber T1'deki kara delikler kalıcı hasar olup özürülük ile ilişkilidir. Kontrast tutulumu aktif lezyon lehine olup KBB'nin bozulduğunu gösterir ve nodüler, diffüz ya da halka tarzında kontrastlanma görülebilir (55).

Perivenüler, ventriküle dik yerleşimli, perikallosal, infratentoryal, jukstakortikal 5 mm'den büyük ve ovoid lezyonlar MS için tipiktir. MS'de spinal plak yerleşimi genellikle uzunluk olarak iki vertebral segmenti geçmez ve aksiyel kesitlerde dorsal kolona doğru uzanım gösterir ve bir yarı alanı tutar. Beyin MRG tanı koymada yeterli değilse spinal MRG yapılmalıdır (55).

##### **1.1.1.7.1.2. BOS (Beyin omurilik sıvısı) İncelemesi**

BOS analizi nörogörüntülemeye göre invazif bir yöntem olmasına rağmen güvenilir ve önemli bilgiler verir. Hastanın ilk atağı olmasına rağmen BOS analizi anormalliği MS olasılığını destekler. PPMS'den şüphelenildiğinde, normal veya atipik MRG ve atipik klinik varlığında BOS analizi yapılması gerekir (6). MS'de BOS'un makroskopik görünümü renksiz, berrak ve basıncı normaldir. Hastaların 2/3'ünde toplam lökosit sayısı normaldir, %5'inden azında 15/µl iken 50/µl'den fazlaysa ayırıcı tanıda başka hastalıklar düşünülmelidir. BOS IgG değerlerindeki tipik değişiklikler en faydalı bilgileri sağlar. Plazma hücre klonları MSS içinde çoğalarak antikör üretirler. Bu antikörler BOS'un elektroforetik analizinde OKB (oligoklonal bant) olarak görülürler. MSS'de IgG üretimini yansıtan IgG indeksi

anormalliği kesin MS tanısı konan hastaların %90'ında saptanır, indeksin 0,7'nin üzerinde olması anlamlıdır (44, 56).

$IgG \text{ indexi} = (BOS \text{ IgG} / \text{serum IgG}) / (BOS \text{ albumin} / \text{serum albumin})$

EIF-IF yöntemi ile 5 patern BOS'da görülebilir:

**Patern 1:** Serum ve BOS'ta OKB yok (normal).

**Patern2:** BOS'ta OKB pozitif (MS için anlamlı)

**Patern 3:** BOS ve serumda eş OKB, ilave bantlar (intratekal Ig G sentezi, MS için anlamlı)

**Patern 4:** BOS ve serumda eş bantlar (ayna paterni, sistemik Ig G sentezi)

**Patern 5:** Monoklonal bantlar (Ön planda gamopatileri işaret etmektedir.)

#### 1.1.1.7.1.3. Uyarılmış Potansiyeller

Görme, işitme ve duyu yolları boyunca ileti hızını ölçmede yararlıdır. Subklinik demiyelinizasyon bölgelerini ortaya koyabilir. Motor uyarılmış potansiyel (MEP), VEP, SEP ve BAEP (brainstem auditory evoked potential) kullanılmakta olup BAEP en az hassas olan testtir. Optik nörit öyküsü olan hastaların %90'ından fazlasında anormal VEP (visuel evoked potential) bulguları tespit edilir. Klinik olarak kesin MS olgularının 3/4'ünde SEP'te (somatosensorial evoked potential) yavaşlamış ileti bulunur (57).

#### 1.1.1.8. Klinik Tipleri

**Relapsing Remitting Multipl skleroz (RRMS):** MS'in en sık görülen formudur. Relaps ve remisyonla seyreder. Spontan olarak meydana gelen ataklar sırasında hastada yeni nörolojik semptomlar meydana gelir. Atak, en az 24 saat süreli ve önceki atakla arasında en az 1 ay bulunan fokal nörolojik defisit olarak tanımlanır. Atak döneminden sonra kısmi ya da tam iyileşmenin olduğu remisyon dönemi başlar (6, 58).

**Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS):** RRMS hastalarının yaklaşık %50'si 10-15 yıl sonra sekonder progresif faza (SPMS) geçiş gösterir. Günümüzde hala RRMS'nin ne zaman SPMS'ye dönüştüğünü gösteren net klinik, görüntüleme veya patolojik kriter yoktur. Günümüzde öyküye bakılarak başlangıcı atak ve remisyonlarla giden hastalığın hangi dönemde sürekli bir kötüleşme aşamasına girdiği saptanmaya çalışılarak SPMS tanısı konmaktadır (58).

**Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS):** Tüm MS'li olguların yaklaşık %15'i bu grupta yer alır. PPMS tipi, sinsi ve belirsiz başlangıçlıdır. Başlangıç yaşı RRMS'e göre daha geç olmasının yanı sıra yaşlı bireylerde en sık görülen MS tipidir (59).

**Benign Multipl Skleroz (BMS):** Benign MS genellikle subjektif sensoriyal bulgularla (dizestezi, parestezi) başlar. Hasta tüm yaşamı boyunca birkaç atak geçirir ve ortalama onuncu yılda nörolojik defisiti hiç yoktur veya minimaldir.

**Relapsing progresif MS (RPMS):** Başlangıçtan itibaren ilerleyici seyir vardır. Arada tam ya da kısmi iyileşmenin olduğu ataklar gözlenebilir. Ataklar arasındaki dönemde süregiden progresyon izlenir (60).

**Radyolojik İzole Sendrom:** Klinik olarak MS ile uyumlu herhangi bir semptom veya bulgu göstermemiş kişilerin başka bir nedenle yapılan manyetik rezonans (MR) incelemelerinde tesadüfen MS ile uyumlu bulguların tespit edilmesidir (8).

**Klinik İzole Sendrom:** Merkezi sinir sisteminin inflamatuvar-demyelinizan lezyonu ile ilişkili olduğu kabul edilen ve ilk kez ortaya çıkan bir nörolojik olay olarak tanımlanmaktadır. Olguların çoğunda asemptomatik/sessiz başka lezyonlar nadir olmayarak seçilebilmektedir (8).

#### 1.1.1.9. Ayırıcı Tanı

Multipl sklerozun heterogenitesi nedeniyle özellikle hastalığın ilk aktif yıllarında birçok hastalık MS'e benzeyebilir. Diğer birincil idiopatik inflamatuvar demiyelinizan MSS hastalıkları da MS ile karışabilir.

**İnflamatuvar Hastalıklar** (Granülomatoz anjitis, Sistemik lupus eritamatozus, Sjögren hastalığı Behçet hastalığı, Poliarteritis nodoza, Paraneoplastik ensefalomyelopatiler, Akut dissemine ensefalomyelit, postenfeksiyöz ensefalomyelit), **enfeksiyon hastalıkları** (Lyme nöroborelyozis, İnsan T hücreli lenfotropik virüsü tip 1 enfeksiyonu, İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, Progresif multifokal lökoensefalopati, Nörosifiliz), **granülomatoz hastalıkları** (Sarkoidoz, Wegener granülomatozu, Lenfomatoid granülomatozis), **miyelin hastalıkları** (Metakromatik lökodistrofi, Adrenomyelolökodistrofi) ve **diğer bazı**

**hastalıklar** (Spinocerebellar bozukluklar, Arnold-Chiari malformasyonu, Vitamin B12 eksikliği) MS'in ayırıcı tanısında düşünülmelidir (59).

#### **1.1.1.10. Klinik Varyantlar**

Multipl sklerozun klinik varyantları:

1. Monofazik sendromlar (postenfeksiyöz ensefalomyelit: ADEM)
2. Nöromiyelitis optika
3. Marburg varyantı
4. Balo'nun konsantrik sklerozu
5. Miyelinoklastik diffüz skleroz (Schilder hastalığı)
6. Dissemine subpial demiyelinizasyon

**Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)**, ensefalitlerin %20'sini oluşturur. İmmün aracılı hasar söz konusudur. Tipik olarak enfeksiyon ya da aşılama sonrası adölesanlarda ve çocuklarda daha çok ortaya çıkan monofazik bir tablodur. Ateş, şuur kaybı ve meningismus bulguları eşlik edebilir. BOS'ta pleositoz ve protein artışı olabilir. MRG'de iki taraflı, yaygın, simetrik, çok sayıda kontrast tutan, kitle etkisi oluşturabilen, az sayıda periventriküler lezyonlar mevcuttur. MRG takiplerinde düzelme gözlenir.

**Nöromiyelitis optika**, optik nörit ve miyelit atakları ya da eş zamanlı, monofazik olarak seyreder. Beyin MRG başlangıçta normaldir ve omurilik MRG'sinde 2-3 segmentten uzun lezyonlar görülebilir. BOS'ta hücre artışı olabilir. Bazen hastalık progresif seyreder ve solunum yetmezliği gelişebilir. Anti-NMO Ig G pozitifliği görülebilir.

**Akut Marburg varyantı**, genç hastalarda görülen, remisyon olmaksızın genellikle 1 yıl içinde ölümlü (ölüm beyin sapı tutulumuna bağlıdır) sonuçlanan monofazik, progresif demiyelinizan bir hastalıktır.

**Balo'nun konsantrik sklerozu**, nadir formu olup Marburg hastalığına benzer şekilde akut, fulminan ve monofazik seyir gösterir. Lezyonlardaki konsantrik bantlar (soğan kabuğu görünümü) tipiktir.

**Miyelinoklastik diffüz skleroz**, genellikle çocuk yaş grubunda başlayan, nadir görülen, bilateral, simetrik, geniş U liflerinin ve korteksin de tutulduğu hemisferik lezyonlarla karakterizedir.

Multipl skleroz lezyonları çoğunlukla 2 cm'nin altında olup bazen ödem nedeni ile büyük lezyonlar görülebilir. Hatta beyin apsesi ve beyin tümörü ile karışabilir. Bu lezyonlar ise tümefaktif MS olarak adlandırılır (61, 62).

#### **1.1.1.11. Tedavi**

Genel olarak genç yetişkinleri etkileyen MS'in iş, sosyal yaşam ve aile yaşamı üzerinde büyük bir etkisi vardır. Hastaların %85'inde hastalık, relaps-remisyon gösteren bir seyir izler, geri kalan %15'inde ise başlangıçtan itibaren ilerleme gösterir. Tekrarlayan düzelen seyir gösteren hastaların %80-90'ında başlangıçtan 20-25 yıl sonra sekonder bir ilerleme görülür. İlerleyici seyir, sakatlanmanın birikimine yol açtığı için, hastaların bu evreyi önleme ve geciktirme amacıyla tedavi edilmeleri zorunludur (6, 63).

Tedavinin amacı; relaps oranını azaltmak, doğrudan relapslar sonucunda oluşan nörolojik defisitleri tedavi etmek, nörolojik defisitlerin semptomatik tedavisini sağlamak, progresyonu önlemektir (64).

##### **1.1.1.11.1. Atak Tedavisi**

Multipl skleroz hastalığının klasik formunun temel özelliği ataklarla seyretmesidir. McDonald 2010 kriterlerinde atak; hastanın bildirdiği ya da objektif olarak gözlemlenen, en az 24 saat süreli, enfeksiyon veya ateş yokluğunda gelişen merkezi sinir sisteminin akut, enflamatuvar, demiyelinizan olayı olarak tanımlanmıştır (53).

Multipl sklerozda atakların tedavisi için en sık kullanılan ilaçlar steroidlerdir. Steroidler sitoplazmik reseptörlere bağlanarak hücre nükleusunun içine girerler. İnterlökin-1, interlökin-2, tümör nekroz faktör alfa, proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu ve kollagenaz, elastaz ve plazminogen aktivatör gibi proinflamatuvar enzimleri inhibe eder. Bu antiinflamatuvar etkiler MS ataklarının tedavisi için kullanılmaktadır (61). Uygulama şekli günlük 1000 mg metilprednizolon tedavisinin 3-10 gün süre ile verilmesidir. İntravenöz uygulama MSS'nde hızla yüksek miktarlara ulaşmayı sağlarken oral uygulamada ilk geçiş etkisinde azalma olabilir (65, 66).

Hastaların yaklaşık %30'u steroid kullanılmasına rağmen atak sonrası yeterli iyileşme göstermeyebilir bu nedenle diğer tedavilerin uygulanması gerekebilir (67).

Steroid tedavisine yanıtız olgularda plazmaferez ve intravenöz immunglobulin diğer tedavi seçenekleri olabilir (67).

#### 1.1.1.11.2. Profilaktik Tedavi

**İmmünmodülatuar Tedavi:** İmmünmodülatuar tedavi ile atak sıklığını azaltmanın yanında süreğen ilerleyici döneme girişi önlemek, özörlölüğün ilerlemesini durdurmak yani hastalığın doğal seyrini değiştirmek de amaçlanmaktadır. Bu grupta İnterferonlar (IFN beta-1b, IFN beta-1a), glatiramer asetat (GA), natalizumab, fingolimod, teriflunomid, dimetil fumarat kullanılabilir (65, 68).

**IFN beta-1b ve IFN beta-1a,** antiviral ve bağışıklık sistemini düzenleyici işlevleri olan peptid sınıfı ilaçlardır. IFN beta-1b ve IFN beta 1a'nın sitokin modülasyonu, antijen sunumunun inhibisyonu gibi etkileri vardır. Atakların şiddetini azaltır. MR takiplerinde duraklama izlenir, lezyonlar daha büyük hacimlere ulaşmazlar. Enjeksiyon yeri reaksiyonu, grip benzeri belirtiler, karaciğer enzimlerinde yükselme ve lenfopeni gibi yan etkiler görölebilir (8).

**Glatiramer asetat (GA),** MBP'nin sentetik bir analogu olarak oluşturulmuş bir immünmodülatördür. MBP ile GA'nın yapısal benzerliği, yarışma yoluyla ve/veya çapraz reaktivite ile GA'nın tedavi edici yararından sorumlu olabilir. GA'nın hem immünmodülasyon hem de nöroprotektif etkileri nedeniyle yararlı olduğu düşünölmektedir. En dikkat çekici yan etkisi enjeksiyon yeri reaksiyonudur. Çok hafif ve sınırlı olabileceği gibi, kimi zaman fibrotik nodöller ve lipoatrofiye ilerleyebilir. Hastaların %10-15'inde göğüs ağrısı, nefes almada güçlük, çarpıntı ve yüzde kızarmayla karakterize enjeksiyon sonrası reaksiyon gözlenebilir (69, 70).

**Natalizumab,** alfa-4 integrinlere karşı üretilmiş, aktive lenfositlerin KBB'yi geçmesini engelleyen bir monoklonal antikordur. Faz 3 çalışmalarında relaps hızını plaseboya göre % 60' dan fazla, intramuskuler IFNβ-1a'ya göre ise % 54 azalttığı gösterilmiştir (71). Fakat bu etkinliğine rağmen yaklaşık 1,73/1000 oranında görölen PML riskinden dolayı kullanımı birinci basamak tedaviden çok, dirençli RRMS hastalarıyla kısıtlanmıştır. PML riski, tedavi süresi (özellikle iki yıldan sonra), daha önceden immüsupresan kullanımı ve serumda anti-John Cunningham virüs (anti-



JCV) pozitifliği ile artış göstermektedir (72). Alemtuzumab, Rituximab, Daclizumab, Ocrelizumab MS'de denenmiş diğer monoklonal antikorlardır.

**Fingolimod**, MS tedavisi için onaylanan ilk oral ilaçtır. Etkisini beş adet sfingozin-1-fosfat (S1P) reseptöründen dördünü modüle ederek gösterir ve lenfositlerin sekonder lenf dokusundan çıkışını engeller (73). Plaseboya kıyasla atak hızını %55 ve kısa dönem engellilik ilerleyişini %30 azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca intramusküler IFN $\beta$ -1a'ya göre relaps hızını %52 azaltmış fakat engellilik açısından fark bulunamamıştır. Fingolimod nadiren bradikardi ve maküler ödeme yol açabilir. Bu yüzden tedavi öncesinde oftalmolojik muayene ve ilk doz bradikardisine yönelik monitorizasyon önerilmektedir (71, 73).

**Teriflunomid**, leflunomidin aktif metaboliti olup pirimidin sentezi için elzem olan mitokondrial enzim dihidroorotat dehidrogenaz aktivitesini azaltır. T lenfosit çoğalması büyük oranda pirimidin sentezine bağlıdır. Ancak bu ilaç az miktarda lenfositopeniye sebep olduğundan bu süreç ilaç etkisinin yalnızca bir kısmını kapsamaktadır. Yıllık relaps oranlarında, plaseboya kıyasla 7mg/gün teriflunomid grubunda %31,2 ve 14mg /gün teriflunomid grubunda %31,5 gibi ciddi azalma tespit edilmiştir. Ayrıca her iki dozdaki tedaviyle MRG sonuçlarında pozitif etkiler görülmüştür. Yan etkiler olarak diyare, bulantı, saç tellerinde incelme ve hafif derecede karaciğer enzimlerinde yükselme olabileceği tespit edilmiştir (74).

**Dimetil Fumarat**, psöriazis tedavisinde 1959'dan beri kullanılan fumarik asidin türevidir. Lenfosit apoptozunu indükler, immüitenin TH1'den TH2'ye kaymasını sağlar, IL-10 ekspresyonunu artırır. Ayrıca nöroprotektif etkisinin olduğu düşünülmektedir. Plasebo ve GA ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda plasebo ve GA'ya üstünlüğü gösterilmiştir. En sık yan etkiler baş ağrısı, yüzde kızarma gastrointestinal yakınmalardır (73).

**İmmüsupresif ilaçlar:** Bağışıklık sistemini baskılayıcı ya da işlevini değiştiren ilaçlar kullanılmaktadır. Bu amaçla azatioprin, siklofosamid, metotreksat, mitoksantron kullanılmaktadır (68, 75).

**Azatioprin**, pürin antagonisti olan 6-merkaptopürinin nitroimidazol türevidir. T ve B hücrelerinin aktivasyon, farklılaşma ve çoğalmasını engelleyerek hümoral ve hücrel immunitiyi baskılar. Yapılan çalışmalarda relapslara orta derecede etki göstermiştir ancak progresif hastalık üzerine güvenilir etkileri yoktur. En önemli yan

etkisi (özellikle 10 yıl kullanımdan sonra) non-Hodgkin lenfoma ve deri kanseridir (76).

**Siklofosfamid**, alkilleyici bir ajan olup lenfositler gibi hızla bölünen hücreler üzerinde sitotoksik etkisi vardır. Bu özelliği ile güçlü bir bağışıklık sistemi baskılayıcıdır. Hem RRMS hem de SPMS'de etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Ancak sonuçlar tutarsız olup hemorajik sistit, sterilite ve malignite gelişme riski gibi ciddi yan etkiler yüzünden siklofosfamid MS tedavisinde yaygın kullanım alanı bulamamıştır (77).

**Methotrexate**, bir folat antagonistidir. Diğer otoimmün hastalıklarda da kullanılan bir ajandır. Bir çalışmada haftalık düşük doz oral methotrexatın sekonder progresif multiple skleroz grubunda üst ekstremitte işlev bozukluğunu geciktirdiği bulunmuştur. Ancak bunun özürülük puanı üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır (61).

**Mitoksantron**, Deoksiribo Nükleik Asite (DNA) çapraz bağlanarak Ribo Nükleik Asite (RNA) sentezini etkileyen bir antisenidion olup DNA onarım enzimi olan topoizomeraz II enzimini inhibe eder. Sık ve şiddetli ataklarla kötüleşerek seyreden RRMS ya da SPMS hastalarında kurtarma tedavisi olarak oldukça etkin bir tedavi ajanı olan mitoksantronun kardiyotoksisite ve lösemi riskine karşı yakın izlem ile kullanılması önerilmektedir. Tedaviye başlamadan önce sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) ölçümü önerilmektedir. EF' si düşük olan hastalarda ise mitoksantronun başlanmaması önerilmektedir (69).

Bunların dışında MS tedavisinde önerilen ancak yan etkileri ya da sınırlı veri nedeni ile yaygın kullanımı olmayan mikofenolat mofetil, siklosporin ve kladribinin de etkili olduğunu ifade eden yayınlar mevcuttur. Sonuç olarak, immüsupresanlarda immünmodülatör tedaviler gibi inflamasyonun egemen olduğu dönemde etkili olup dejenerasyonun ön planda olduğu hastalığın geç dönemlerinde etkisizdir. Yan etki potansiyelleri de yine kullanımı sınırlamaktadır (78-80).

### **1.1.1.11.3. Semptomatik ve Destekleyici Tedaviler**

**Spastisite:** Minimal zaafi olan hastalarda bile görülebilir. Hafif spastisitenin tedavisine germe ağırlıklı egzersizlerle başlamak uygundur. Oral kullanılan major antispastik ilaçlar baklofen, benzodiazepinler, dantrolen ve tizanidindir. Akşam dozu

olarak verilen benzodiazepinler ekstansor spazmları ve klonusu rahatlatarak uykuyu dinlendirici kılar. Spastisite belirginleşirse baklofen kullanılabilir. Baklofen küçük dozlardan başlanarak yavaşça artırılır ve 120 mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir (61). Yüksek doz baklofen kullanılması gereken hastalarda intratekal baklofen pompası ile dirençli spastisitenin azaltılması sağlanılabilir (8). En sık karşılaşılan yan etki uykuya eğilim ve kas zaafıdır. Baklofen tedavisiyle birlikte ensefalopati olarak ortaya çıkan non-konvulzif status epileptikus ve karaciğer enzimlerinde yükselme bildirilmiştir (61). Botulinium toksin bir diğer tercihtir.

**Mesane disfonksiyonu:** Spastik (hiperrefleksik) mesane belirtileri oksibütin, propantelin ya da imipramin ile kontrol altına alınabilir (62). Gevşek (flask) mesaneye bazen betanekol ile yardım edilebilir, ancak sıklıkla aralıklı kateterizasyon gerekebilir. Detrusor sfinkter dissinerjisinde antikolinergikler ve bazen alfa-blokan ajanlar (terazosin, hytrin) ya da aralıklı kateter uygulaması gerekebilir (61). Ayrıca botulinium toksini uygulanabilir (8).

**Yorgunluk:** Multiple sklerozda önemli bir belirti olup, ilaç tedavileri kısmen etkilidir. Günde 2 kez 100 mg Amantadin başlangıç tedavisi olabilir. Etkisiz olduğunu söylemek için en az 2 ay kullanmak gerekir. Modafinil ve metilfenidat diğer seçeneklerdir. Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin uyarıcı etkileri sınırlıdır (62). Düzenli uyku, egzersiz, sigaranın bırakılması önerilebilir (8).

**Cinsel işlev bozukluğu:** Önce nedenini belirlemek gereklidir. Ürolojik, jinekolojik, psikolojik ve hormonal nedenler gözden geçirilmelidir. Eretil işlev bozukluğu için oral fosfodiesteraz inhibitörleri önerilmektedir (8).

**Tremor:** MS'in en kısıtlayıcı ve en zor tedavi edilen semptomlarından biridir. Tremor tedavisinde ağırlık takılmış bilezikler ve özel ayarlanmış aletler nonfarmakolojik tedavi seçenekleridir. Farmakolojik olarak tremoru önleme çabaları genelde başarısız olur. Klonezapam, izoniazid, pridoksin sınırlı derecede başarılı olabilir. Primidon, karbamezapin, gabapentin, topiramet gibi antikonvulzanlar denenebilir ancak başarı oranları düşüktür. Propranolol diğer bir seçenektir. Ondansetron'un bazı MS vakalarında etkili olduğu gösterilmiştir (1). Şiddetli ve tedaviye dirençli tremor hastalarında derin beyin stimülasyonu denenebilir (8).

**Yürüme bozuklukları:** Fampiridin (voltaj kapılı potasyum kanal inhibitörü) 2x10 mg/gün kullanılabilir (81).

**Barsak disfonksiyonu:** Lifli gıda ve sıvı tüketimi, fizyoterapi, laksatifler kullanılabilir (82).

**Depresyon:** MS hastalarında normal popülasyona göre daha sık gözlenmektedir. SSRI ya da SNRI grubundan bir ilaç tercih edilebilir. Yan etki profili nedeni ile trisiklik antidepresanlar tercih edilmemelidir (8).

**Epileptik nöbetler:** MS'i olmayan hastalardaki gibi tedavi edilir (61).

**Dizestetik yakınmalar:** Kontrol etmek güçtür, bazen trisiklik antidepresanlara iyi yanıt verebilirler (61).

#### **1.1.1.12. Prognoz**

Multipl sklerozun seyri ve özürllükteki ilerleme bireyden bireye oldukça farklılık göstermektedir. Zaman içinde oldukça değişkenlik göstermekle beraber MS akut kötüleşme dönemleri, nörolojik işlevlerde ilerleyici bozulma ve bunların kombinasyonları şeklinde özetlenebilir. Uzun süreli doğal seyir çalışmaları geri dönüşümsüz eşik özürllük değerine ulaştıktan sonra hastalığın seyri ve prognostik etkenlerin klinik tipler arasında farklı olmadığını göstermektedir (82).

Multipl sklerozda özürllük durumu genişletilmiş özürllük durumu ölçeği ('Expanded Disability Status Scale', EDSS) ile değerlendirilir. EDSS her bir basamağındaki artış ile işlevlerde kötüleşmeyi gösteren 10 basamaklı bir ölçektir. 0'ın anlamı belirti ve bulgu yok demektir; 1-3 hafif özürllük ile hiç bulgu eşlik etmemesi ya da yürümede minimal bozulma ile birlikte dir. 3,5-5,5 orta derecede bir özürllüğü gösterir ve yürümede bir bozukluk tabloya eşlik eder. 100 m yürümek için bastona ihtiyaç olduğunda EDSS puanı 6,0'dır. EDSS de 8,0 puan tekerlekli sandalyeye mutlak bağımlılığı gösterir. EDSS puanı 10 ise MS nedeniyle ölümü ifade eder (83).

Multipl sklerozda kötü prognoz kriterleri; ileri yaşta başlangıç, erkek cinsiyet, başlangıç semptomunun motor, serebellar bulgu ve sfinkter kusuru olması, ilk iki atak arasındaki sürenin kısa olması, ilk ataktaki düzelmelerin tam olmaması, ilk beş yıldaki özürllük derecesinin yüksek olması, başlangıçta üç ya da daha fazla fonksiyonel sistemin tutulmasıdır (60).

Multipl sklerozda iyi prognoz kriterleri; erken yaşta başlangıç, kadın cinsiyet, başlangıç belirtilerinin duysal belirtiler ve optik nöropati olması, birinci ve ikinci

atak arasındaki sürenin uzun olması ve ilk iki yıl içerisindeki atak sayısının düşük olması, ilk atak sonrası düzleşme oranının yüksek olması, ilk beş yılda daha az özürllülük olması, ilk belirtinin sadece tek bir SSS bölgesini etkilemiş olmasıdır (84).

### **GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM ÖLÇEĞİ (EDSS: Expanded Disability Status Scale)**

Multipl sklerozda gözlenen klinik progresyon oranı hastalar arasında değişkenlik gösterir. Klinik dizabiliteyi değerlendirmek için kullanılan araçlar arasında en sık Kurtzke Dizabilite Status Skalası (DSS) ya da genişletilmiş formu (EDSS) kullanılmaktadır (85). İlk kez 1955 yılında Kurtzke tarafından Dizabilite status scale (DSS) olarak sunulmuş, daha sonra 1983 yılında tekrar düzenlenerek EDSS olarak kullanıma geçmiştir (85, 86). Bu skalada MS'te görülen nörolojik bozukluklarla özürllülük birlikte değerlendirilebilmektedir. EDSS ordinal (sıralı) bir skaladır. 0 normal muayenede elde edilen nörolojik değerlendirme sonucu iken, 10 MS'e bağlı ölüm olarak değerlendirilmektedir. Bu skala ile özellikle 4 puanın üzerinde değerlendirilen durumlarda hastanın ambulasyon kapasitesi hakkında değerli bilgiler verir (87, 88). EDSS skorlaması, sekiz adet fonksiyonel sistemin (FS) nörolojik muayenesine ve hastanın ambulasyon durumuna göre yapılmaktadır. FS'ler piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, mesane ve barsak, görsel, serebral ve diğerleri olarak sıralanmıştır. MS hastalarında yapılan değerlendirmelerde EDSS skorlarının bimodal dağılımı olduğu gözlenmiştir. Yapılan değerlendirmelerde, 1 ile 6. (unilateral destekle ambule hasta) skorlarda pik (tepe) saptanmaktadır. Bu bilgilerin ışığında, MS hastalarının takibinde, hastalığın klinik gidişi ve progresyonun değerlendirilmesinde EDSS kullanımı hekime kolaylık sağlamak ve çok kıymetli bilgiler sunmaktadır (85, 89, 90).

**Tablo 6.** EDSS'nin avantajları:

**EDSS'nin avantajları:**

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

**EDSS (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE) GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUMU DERECESİ**

- 0.0** Normal nörolojik muayene [ Bütün fonksiyonel Sistemlerde (FS) derece 0 ]
- 1.0** Özürlülük yok, bir FS'de minimal belirtiler (derece 1)
- 1.5** Özürlülük durumu olmaksızın birden fazla FS'de minimal bulgular (birden fazla FS derece 1)
- 2.0** Bir FS'de minimal özürlülük (Bir FS derece 2, diğerleri 0 veya 1)
- 2.5** İki FS'de minimal özürlülük (İki FS derece 2 diğerleri 0 veya 1)
- 3.0** Bir FS'de orta derecede özürlülük (bir FS derece 3 diğerleri 0 veya 1) ya da üç veya dört FS' de hafif özürlülük (üç/dört FS derece 2, diğerleri 0 veya 1) hasta tamamen ambulatuvar
- 3.5** Tam ambulatuvar hasta, bir FS'de orta derecede özürlülük (bir FS derece 3) ve bir veya iki FS derece 3 veya beş derece FS derece 2 (diğerleri 0 veya1)
- 4.0** Tam ambulatuvar hasta. Bir FS'de derece 4 (diğerleri 0 veya 1)'den oluşan göreceli şiddetli özürlülük. Hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.
- 4.5** Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak tam ambulatuvar, geri kısmında minimal düzeyde yardıma gereksinim duyar. Nispeten şiddetli özürlülük söz konusudur. Genellikle bir FS derece 4 (diğerleri 0 veya 1) veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. Yardım almadan ve dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.
- 5.0** Yardımsız 200 metre yürüyebilir; özürlülük tam günlük aktivitesini bozacak kadar şiddetli (özel önlem olmaksızın tam gün çalışabilme gibi, genel olarak FS eşdeğerleri tek başına bir FS'de derece 5, diğerleri 0 veya 1) ya da genellikle 4. basamağın özelliklerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları.
- 5.5** Yardımsız veya dinlenmeksizin 100 metre yürüyebilir. Özürlülük tam günlük aktiviteleri engel olabilecek kadar şiddetli. (genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de tek başına bir derece 5, diğerleri 0 veya 1) yada daha önceki basamağın limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları.
- 6.0** Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı veya tek taraflı sürekli yardım (koltuk değneği, baston vb.) gerektirir (genel FS eşdeğerleri birden çok FS'de 3 veya daha fazla derece kombinasyonu).
- 6.5** Dinlenmeden 200 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston vb.)

---

gerekir (genel FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 veya daha fazla derecede bozukluk kombinasyonları).

- 7.0** Yardımla bile 5 metrenin üzerinde yürüyemez, esasen tekerlekli sandalyeye muhtaç; standart tekerlekli sandalyeyi sürebilir ve tek başına yer değiştirebilir; günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS'de derece 4+ kombinasyonlarıdır; (çok nadiren, tek başına piramidal derece 5).
- 7.5** Bir kaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlı; yer değiştirmek için yardıma ihtiyacı olabilir; sandalyeyi sürebilir, fakat standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS'de derece 4).
- 8.0** Esas olarak yatak veya sandalyeye bağımlı ya da tekerlekli sandalye ile hareket edebilir, fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir; genellikle kollarını etkin kullanılabilir (genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle 4+ derecelerin kombinasyonları).
- 8.5** Günün büyük kısmında yatağa bağımlıdır; kolların bir miktar etkili kullanılabilir. Bazı kendine bakma fonksiyonlarını devam ettirebilir (genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle derece 4+ kombinasyonları).
- 9.0** Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir (genel FS eşdeğerlerinin çoğu derece 4+ kombinasyonları).
- 9.5** Tamamen çaresiz yatalak; etkin iletişim kurulamaz ya da yiyemez, yutamaz (genel FS eşdeğerleri hemen hepsi derece 4+ kombinasyonları).
- 10.0** MS' ye bağlı ölüm.
-

**Tablo 7. Fonksiyonel Sistemler**

---

**FONKSİYONEL SİSTEMLER**

**Piramidal Fonksiyonlar**

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Minimal özürlülük
3. Hafif ya da orta paraparezi veya hemiparezi; ağır monoparezi.
4. Belirgin paraparezi veya hemiparezi; orta kuadriparezi; ya da monopleji.
5. Parapleji, hemipleji, ya da belirgin kuadriparezi.
6. Kuadripleji.

V. Bilinmeyen

**Serebellar Fonksiyonlar**

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Hafif ataksi
3. Orta trunkal ya da ekstremitte ataksisi
4. Ağır ataksi, tüm ekstremiteler
5. Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe

V. Bilinmeyen

- X. İncelemede zayıflık testi etkiliyorsa (piramidalde 3. derece ve fazlası) o numaradan sonra eklenir.

**Beyin Sapı Fonksiyonları**

0. Normal
1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Ağır nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük
4. Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

V. Bilinmeyen

**Duysal Fonksiyonlar**

0. Normal
  1. Bir ya da iki ekstremitede yalnızca vibrasyon veya şekil çizmede azalma
  2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusundan hafif azalma, ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyonda orta derecede azalma; ya da 3-4 ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru (örn, şekil çizme)
  3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusunda orta derecede azalma, ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da 3-4 ekstremitede hafif derecede dokunma, ağrı
-



---

ve/veya orta derecede tüm proprioseptif testlerde bozukluk

4. Bir ya da iki ekstremitede tek başına ya da kombine olarak, belirgin derecede dokunma, ağrı duyusunda azalma ya da propriosepsiyon kaybı; ya da ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma, ağrı ve/veya ağır propriosepsiyon kaybı

5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı (temel olarak); ya da dokunma, ağrı duyularında orta derecede azalma ve/veya propriosepsiyonda vücudun kafa altında kalan bölümlerinin çoğunda kayıp

6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

#### V. Bilinmeyen

#### **Barsak ve Mesane Fonksiyonları**

##### 0. Normal

1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama (urgency), idrara sıkışma hissi ya da idrar retansiyonu

2. Orta derecede idrar duraklaması (urgency), idrara sıkışma, barsak veya mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçıрма

3. Sık idrar kaçıрма

4. Neredeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği

5. Mesane fonksiyonunun kaybı

6. Mesane ve barsak fonksiyonunun kaybı

##### V. Bilinmeyen

#### **Görsel (ya da Optik) Fonksiyonlar**

##### 0. Normal

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan iyi olduğu skotom

2. Kötü gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 -20/59 arasında

3. Kötü gözde geniş skotom, ya da görme alanında orta derecede azalma ancak maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arasında

4. Kötü gözde görme alanında belirgin azalma ve maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/100-20/200 arasında; 3. dereceye ek olarak iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az

5. Kötü gözde düzeltilmiş maksimum görme keskinliği 20/200'den az; 4.dereceye ek olarak iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az

6. Besinci dereceye ek olarak iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 ya da daha az

##### V. Bilinmeyen

X.Temporal pallor varsa, 0-6. derecelere X eklenir.

#### **Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar**

##### 0. Normal

1. Yalnızca mood bozukluğu (DSS skorunu etkilemez)

2. Mental fonksiyonlarda hafif azalma

---

---

3. Mental fonksiyonlarda orta derecede bozulma

4. Mental fonksiyonlarda ileri derecede bozulma (orta dereceli kronik beyin sendromu)

5. Demans ya da kronik beyin sendromu -ağır ya da inkompetan

V. Bilinmeyen

**Diğer Fonksiyonlar**

0. Yok

1. MS' e atfedilebilecek diğer n6rolojik bulgular (ayrıntılıdırınız)

V. Bilinmeyen

---



## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 1997 ve Aralık 2016 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda MS tanısıyla takip ve tedavi edilen 397 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmeleri sonucunda McDonald kriterlerine göre MS tanısı konulan, takiplerinde düzenlilik tespit edilen ve çalışma kriterlerinde belirlenen verileri dosyalarında eksiksiz olarak bulunan 257 hastanın epidemiyolojik ve demografik özellikleri incelendi.

İncelenen dosyalar içerisinde kranyal ve/veya spinal MRG, uyarılmış potansiyeller, BOS analizi, OKB ve IgG indeksi yapılmış olan ve McDonald tanı kriterlerine göre MS tanısı alanlar çalışmaya dahil edildi.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada hastaların dosyalarındaki bilgilerden yararlanılarak hastaların cinsiyet dağılımı, hastalığın başlangıç yaşı ve hastalığın klinik özellikleri, başlangıç semptomları, klinik tiplerine göre semptom dağılımı, hastalık süresi, aile öyküsü, VEP ve OKB sonuçları kaydedildi.

Hastaların başlangıç bulguları dosya bilgilerinden, anemnez ve nörolojik muayene gözden geçirilerek; somatosensorial bulgular (parestezi, hipoestezi, hiperestezi, disestezi), motor bulgular (paralizi veya pereziler), serebellar bulgular (gövde veya ekstremitte ataksisi, dizartri, tremor)-beyin sapı bulguları (diplopi, internükleer oftalmopleji, kranyal sinir tutulumu)ve diğer bulgular (kognitif ve psikiyatrik bulgular, yorgunluk, uyku bozuklukları, mesane-barsak ve cinsel bozukluklar ve paroksizmal belirtiler: epileptik nöbet, distonik postür, paroksizmal dizartri, epizodik afazi ve paroksizmal tonik spazmlar), görme yolları ile ilgili bulgular olarak sınıflandırıldı.

Hastalığın klinik seyri, takip ettiğimiz dönem boyunca değerlendirilerek hastalar PPMS, SPMS, RRMS ve BMS olarak sınıflandırıldı. Hastaların nörolojik fonksiyonları başlangıç ve son vizitteki EDSS skorlarına bakılarak değerlendirildi.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 22 paket programında klinik alt tiplere göre başlangıç EDSS karşılaştırılmasında One-Way Anova Testi (Duncan, Dunnett's T3) kullanıldı. MS alt gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmasında Tukey-HSD çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Gruplar arasındaki parametrelerin karşılaştırılması t testine göre yapıldı ve aritmetik ortalamaları standart sapma ile gösterildi. p değerinin  $< 0.05$  olması istatistiksel

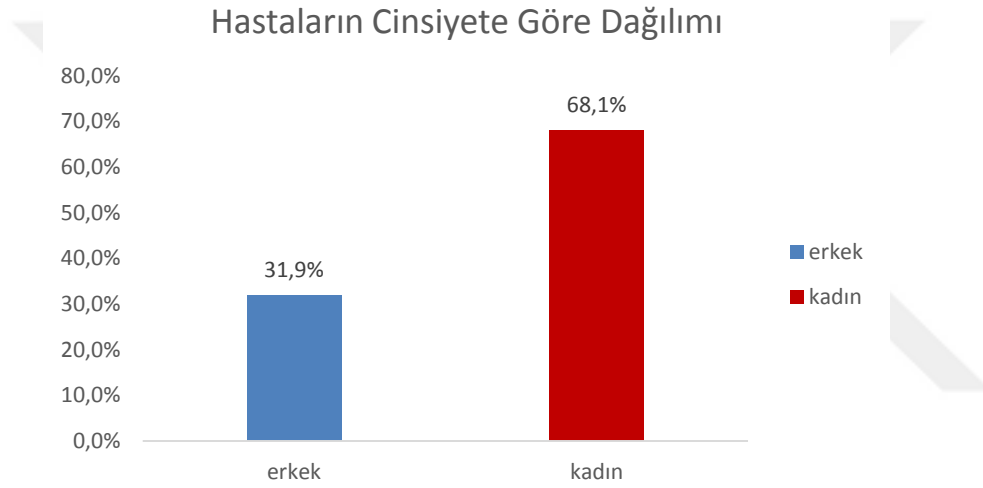
açidan anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi.



### 3. BULGULAR

Bu çalışmaya, Ocak 1997 ve Aralık 2016 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yatarak veya poliklinikten MS tanısıyla takip ve tedavi edilen hastalar arasından, McDonald kriterlerine göre MS tanısı koyulan takipleri düzenli olan ve çalışma kriterleri ile ilgili verileri dosyalarında tam olan 257 hasta alındı.

Hastaların 82'si (%31.9) erkek, 175'i (%68.1) ise kadın olup kadın erkek oranı 2.13/1 olarak tespit edildi. Hastaların cinsiyete göre dağılımı Şekil 3'de görülmektedir.



**Şekil 3.** Multipl skleroz hastalarının cinsiyete göre dağılımı

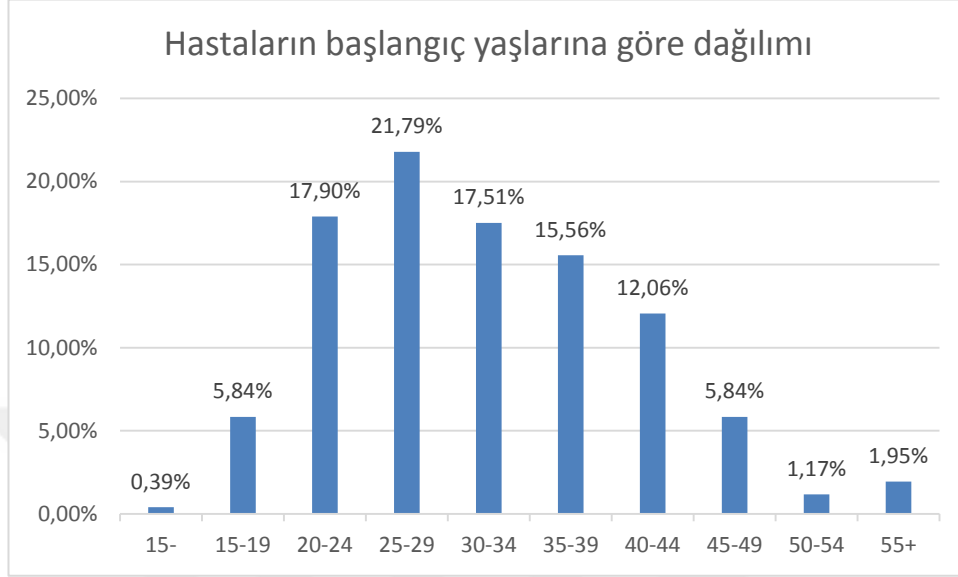
Çalışmamızdaki hastaların genel olarak ortalama başlangıç yaşı  $31.90 \pm 9.6$ , erkeklerin ortalama başlangıç yaşı  $31.94 \pm 9.6$ , kadınların ortalama başlangıç yaşı  $31.89 \pm 9.2$  olarak bulundu. Multipl sklerozda ortalama başlangıç yaşının cinsiyete göre dağılımı Tablo 8'de görülmektedir.

**Tablo 8.** Multipl sklerozda ortalama başlangıç yaşının cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Hasta Sayısı	Ortalama Başlangıç Yaşı	Standart Sapma
Erkek	82	31,94	9,6498
Kadın	175	31,89	9,2487
Toplam	257	31,9	9,3596

Ortalama hastalık başlama yaşı; 1 hastada (%0,39) 10-15, 15 hastada (%5.84) 15-19, 46 hastada (%17.90) 20-24, 56 hastada (%21.79) 25-29, 45 hastada (%17.51)

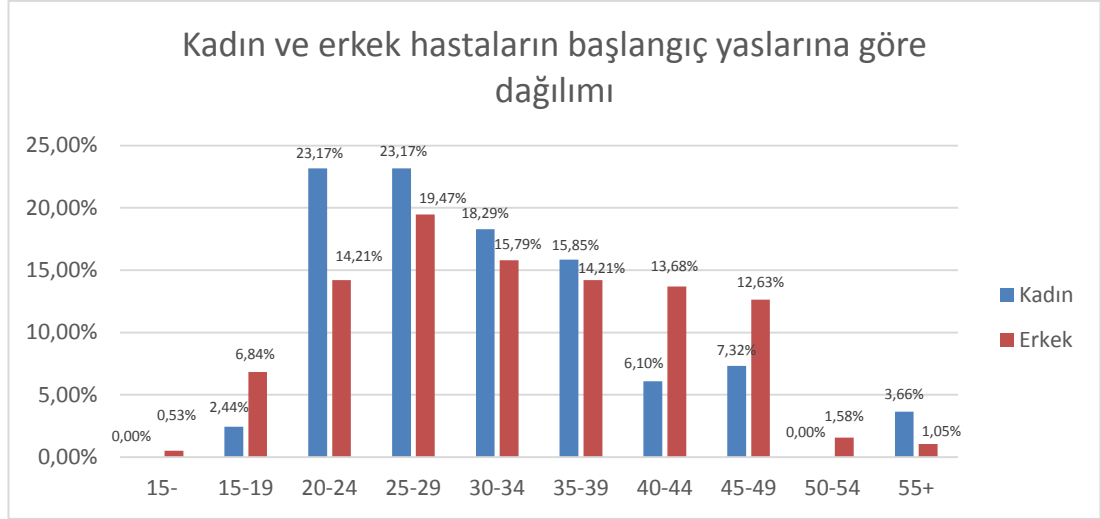
30-34, 40 hastada (%15.56) 35-39, 31 hastada (%12.06) 40-44, 15 hastada (%5.84) 45-49, 3 hastada (%1.17) 50-54, 5 hastada (%1.95) 55+ yaş aralığı olarak tespit edildi. Hastaların başlangıç yaşlarına göre dağılımı Şekil 4’de görülmektedir.



**Şekil 4.** Hastaların başlangıç yaşlarına göre dağılımı

Kadın hastaların başlangıç yaşına göre dağılımına bakıldığında 1 hastanın (%0,53) 10-15, 13 hastanın (%6,84) 15-19, 27 hastanın (%14,21) 20-24, 37 hastanın (%19,47) 25-29, 30 hastanın (%15,79) 30-34, 27 hastanın (%14,21) 35-39, 26 hastanın (%13,68) 40-44, 24 hastanın (%12,63) 45-49, 3 hastanın (%1,58) 50-54, 2 hastanın (%1,05) 55-60 yaş aralığında başladığı görüldü.

Erkeklerde ise 2 hastanın (%2,44) 15-19, 19 hastanın (%23,17) 20-24, 19 hastanın (%23,17) 25-29, 15 hastanın (%18,29) 30-34, 13 hastanın (%15,85) 35-39, 5 hastanın (%6,10) 40-44, 6 hastanın (%7,32) 45-49, 0 hastanın (%0) 50-54, 3 hastanın (%3,66) yaş aralığında başladığı tespit edildi. Şekil 5’de cinsiyete göre başlangıç yaşlarının dağılımı görülmektedir.



**Şekil 5.** Kadın ve erkek hastaların başlangıç yaşlarına göre dağılımı

Hastaların doğumyerlerine göre dağılımı Tablo 9’da görülmektedir.

**Tablo 9.** Hastaların doğumyerine göre dağılımı

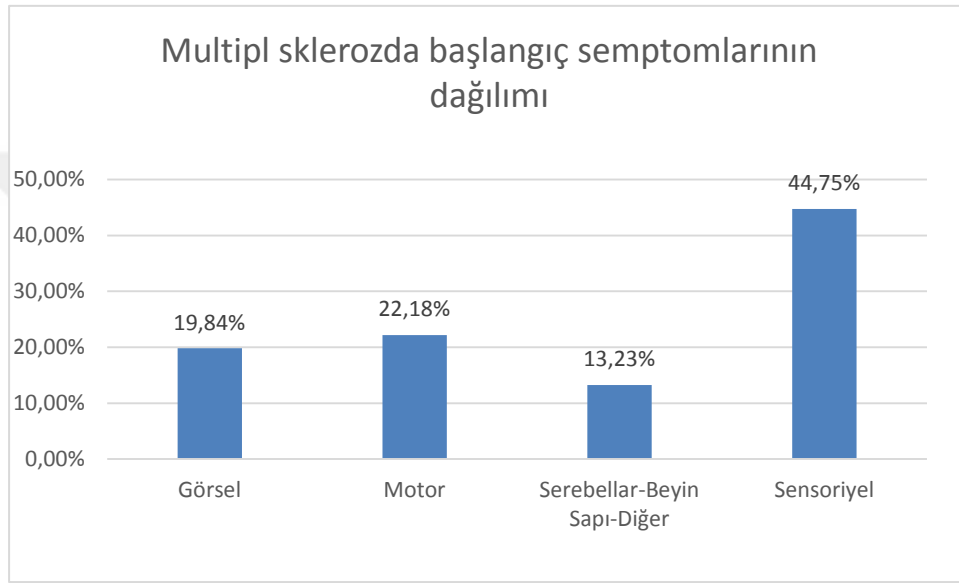
Doğumyeri	Kadın	Erkek	Toplam
<b>Bingöl</b>	24	6	30
<b>Elazığ</b>	125	57	182
<b>Muş</b>	2	9	11
<b>Tunceli</b>	13	7	20
<b>Diğer</b>	11	3	14
<b>Toplam</b>	<b>175</b>	<b>82</b>	<b>257</b>

Multipl skleroz tanısı alan hastaların ortalama hastalık süresi  $8.52 \pm 6.6$  yıl olarak saptandı. Hastaların cinsiyetine göre hastalık sürelerinin dağılımında ise erkek hastaların ortalama hastalık süresi  $8.82 \pm 7.5$  yıl, kadın hastaların ise ortalama hastalık süresi  $8.38 \pm 6.2$  yıl olarak bulundu. Tablo 10’da hastalık sürelerinin cinsiyete göre dağılımı görülmektedir.

**Tablo 10.** Multipl skleroz hastalarında ortalama hastalık süresinin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Hasta Sayısı	Hastalık Süresi	Standart Sapma
Erkek	82	8,82	7,5
Kadın	175	8,38	6,2
<b>Toplam</b>	<b>257</b>	<b>8,52</b>	<b>6,6</b>

Hastalarımızın başlangıç semptomlarına bakıldığında; 115 hastanın (%44,75) sensoriyel bulgularla (parestezi, hipoestezi), 57 hastanın (%22,18) motor bulgularla (parezi, paralizi), 51 hastanın (%19,84) görsel bulgularla ve 34 hastanın (%13,23) beyinsapı (diplopi, nistagmus, vertigo)-serebellar (ataksi, intensiyonel tremor, serebellar dizartri) ve diğer bulgularla (ağrılı spazm, mental değişiklikler, sfinkter bozuklukları) ilk başvurularını yaptığı görüldü. Şekil 6'da hastaların başlangıç semptomlarının dağılımı görülmektedir.

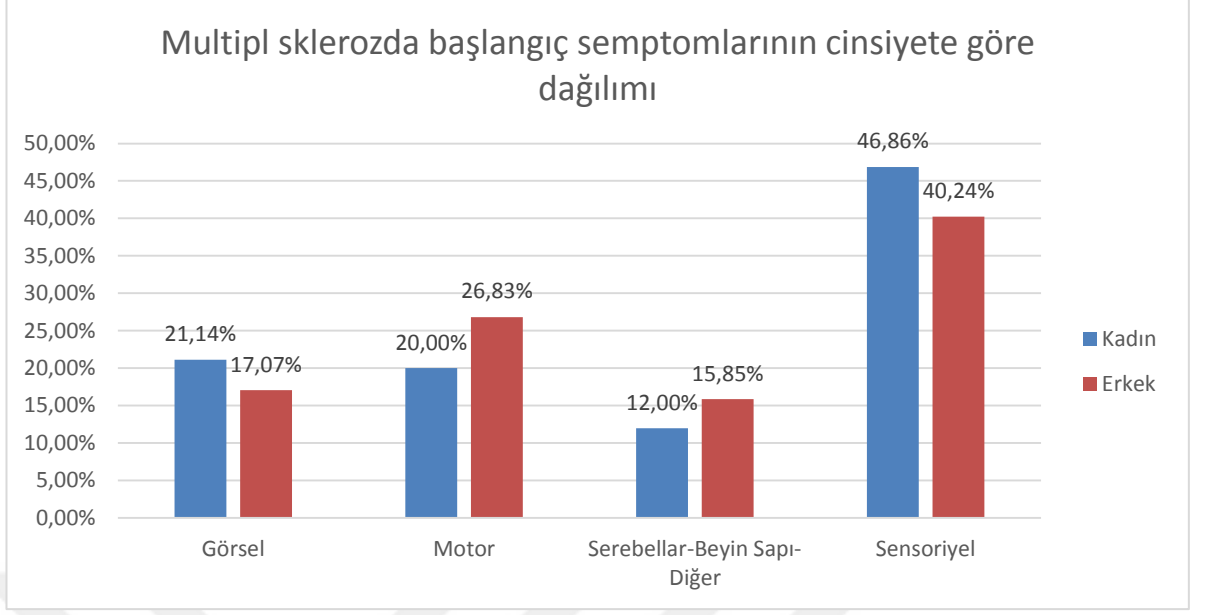


**Şekil 6.** Multipl sklerozlu hastalarımızda başlangıç semptomlarının dağılımı

Kadın hastalarda başlangıç semptomlarının hastaların %46,86'sının sensoriyel bulgular, %20'sinin motor bulgular, %12'sinin beyinsapı-serebellar-diğer bulgular ve %21,14'ünün görsel bulgular ile başladığı saptanmıştır. Erkek hastalarda ise başlangıç semptomlarının hastaların %40,24'ünün sensoriyel bulgular, %26,83'ünün motor bulgular, %15,85'inin beyinsapı-serebellar- diğer bulgular, %17,07'sinin görme bozukluğu ile başladığı saptanmıştır. Şekil.7'de multipl skleroz hastalarında başlangıç semptomlarının cinsiyete göre dağılımı görülmektedir.

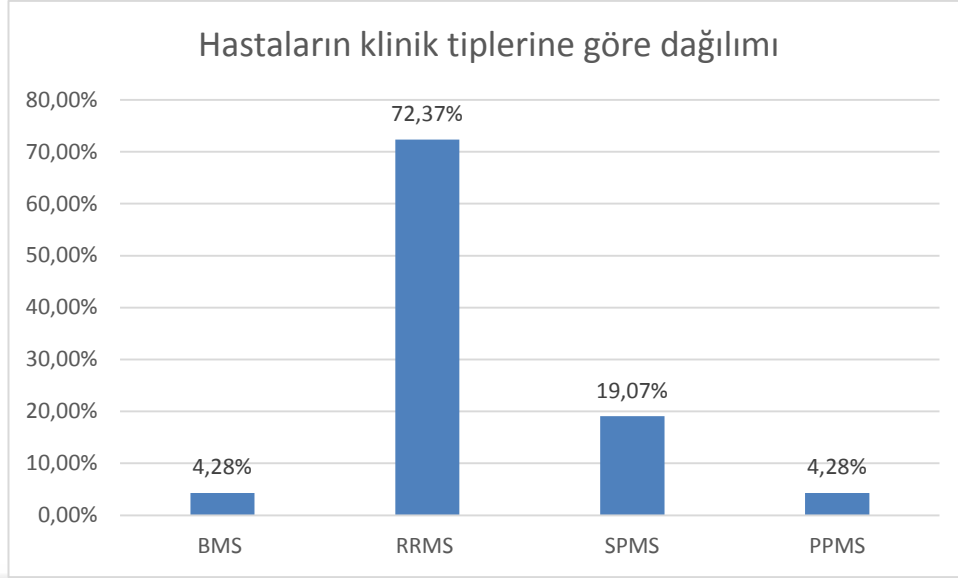
Kadın ve erkek grupları başlangıç semptomlarına göre karşılaştırıldığında erkek hastalarda motor semptomlar ve beyin sapı- serebellar semptomlar ile başlama oranlarının, kadın hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Başlangıç semptomu olarak görme bozukluğu görülmesinin ise kadın hastalarda erkeklerden anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü ( $p<0.05$ ).



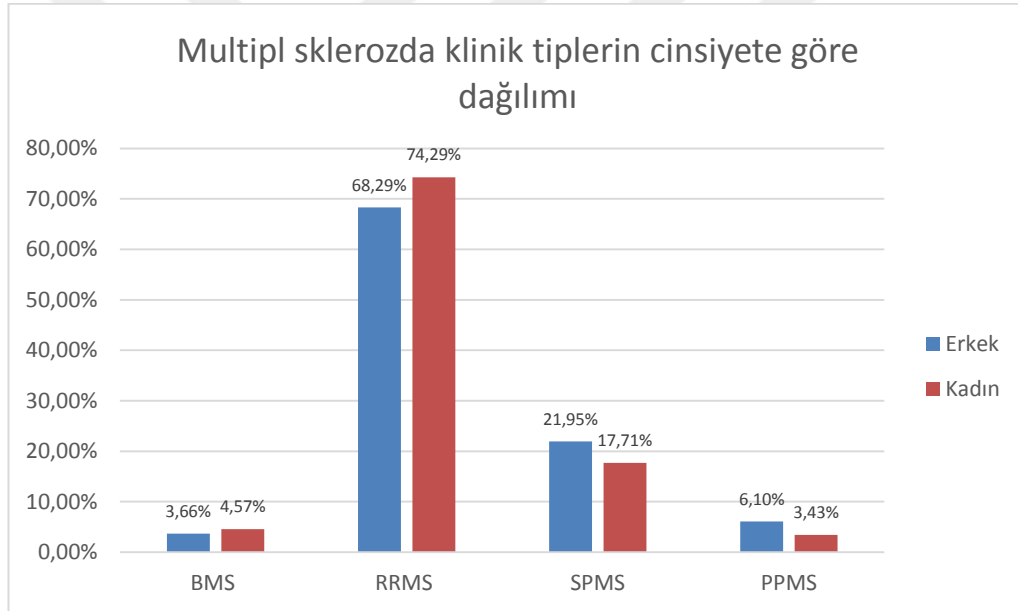


**Şekil 7.** Multipl skleroz hastalarında başlangıç semptomlarının cinsiyete göre dağılımı

Hastalar klinik seyirlerine göre sınıflandırıldığında; hastaların %72.37'sinin (186 hasta) RRMS, %19.07'sinin (49 hasta) SPMS, %4.28'inin (11 hasta) PPMS ve %4.28'inin (11 hasta) BMS tanısı aldığı görüldü. Kadın hastaların klinik seyirlerine bakıldığında, %74.29'unun (130 hasta) RRMS, %17.71'inin (31 hasta) SPMS, %3.43'ünün (6 hasta) PPMS ve %4.57'sinin (8 hasta) BMS tanısı aldığı görüldü. Erkek hastaların klinik seyirlerinde ise %68.29'unun (56 hasta) RRMS, %21.95'inin (18 hasta) SPMS, %6.10'unun (5 hasta) PPMS ve %3.66'ünün (3 hasta) BMS tanısı aldığı görüldü. Şekil 8'de MS'li hastaların klinik tiplerine göre dağılımı, Şekil 9'da ise klinik tiplerin cinsiyete göre dağılımı görülmektedir.



**Şekil 8.** Hastaların klinik tiplerine göre dağılımı

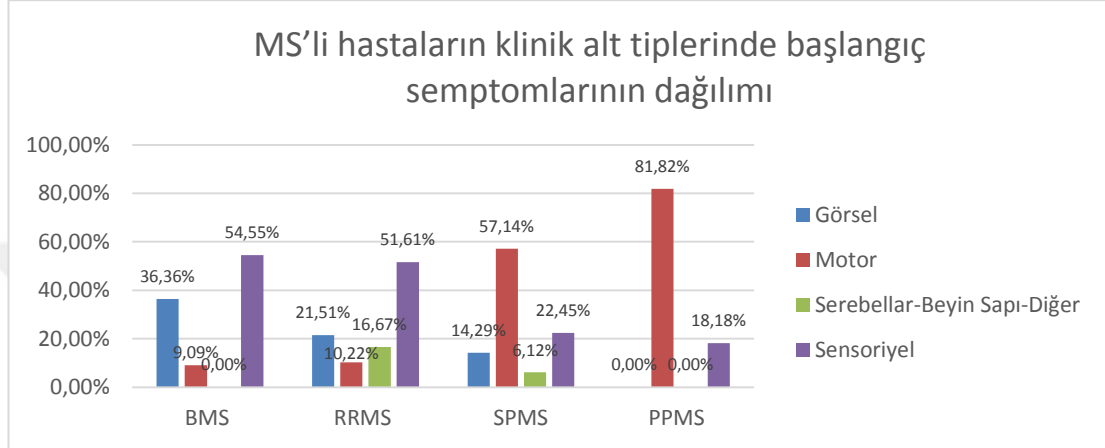


**Şekil 9.** Multipl skleroz hastalarının klinik tiplerin cinsiyete göre dağılımı

Klinik tiplerin cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde, PPMS'in erkeklerde görülme oranlarının kadınlara göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ).

Multipl sklerozlu hastaların klinik alt tiplerinde başlangıç semptomlarının dağılımına bakıldığında, BMS'de 4 hastanın (%36.36) görme bozukluğu, 6 hastanın (%54.55) sensoriyel, 1 hastanın (%9.09) motor bulgularla başladığı görüldü. RRMS'de 96 hastanın (%51.61) sensoriyel, 19 hastanın (%10.22) motor, 31 hastanın (%16,67) beyinsapı-serebellar-diğer, 40 hastanın (%21,51) görme bozukluğu

bulgularıyla başladığı görüldü. SPMS’de 28 hastanın (%57.14) motor, 11 hastanın (%22.45) sensoriyel, 3 hastanın (%6.12) beyinsapı-serebellar-diğer, 7 hastanın (%14.29) görme bozukluğu bulgularıyla başladığı görüldü. PPMS’de 9 hastanın (%81.82) motor bulgularla, 2 hastanın (%18.18) sensoriyel bulgularla başladığı görüldü. Şekil 10’da MS’li hastaların klinik alt tiplerinde başlangıç semptomlarının dağılımı görülmektedir.



**Şekil 10.** MS’li hastaların klinik alt tiplerinde başlangıç semptomlarının dağılımı

Çalışmaya alınan 257 hastanın başlangıç EDSS skorları ortalama olarak  $0.73 \pm 0.83$  bulundu. Kadınlarda ortalama başlangıç EDSS skoru  $0.69 \pm 0.78$  ve erkeklerde ortalama başlangıç EDSS skoru  $0.79 \pm 0.93$  bulundu. MS alt tiplerin ilk başvurularında tespit edilen başlangıç ortalama EDSS skorları ise; BMS’li hastalarda  $0.09 \pm 0.30$ , RRMS’li hastalarda  $0.44 \pm 0.59$ , SPMS’li hastalarda  $1.62 \pm 0.69$ , PPMS’li hastalarda  $2.31 \pm 0.40$  olarak bulundu. Tablo 11’de MS’de klinik alt tiplerin ortalama başlangıç EDSS skorları görülmektedir.

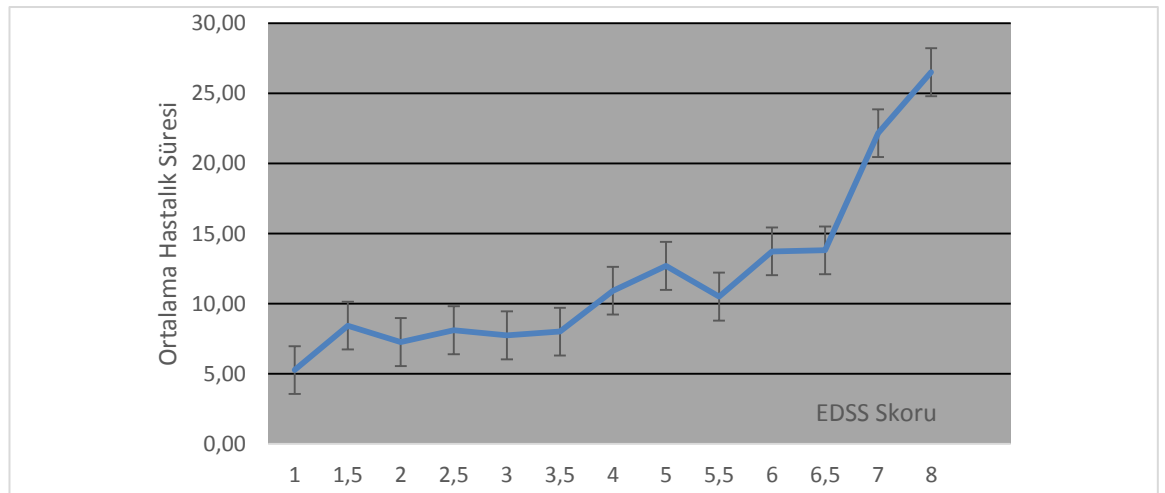
**Tablo 11.** MS’de klinik alt tiplerin ortalama başlangıç EDSS skorları

MS Alt Tipleri	Hasta Sayısı	Ortalama başlangıç EDSS skoru	Standart Sapma
BMS	11	0,0909	0,3015
RRMS	186	0,4408	0,5943
SPMS	49	1,6224	0,6962
PPMS	11	2,3182	0,4045
Toplam	257	0,7315	0,8338

Hastaların EDSS skorlarına göre gruplaması ve ortalama hastalık süreleri Tablo 12 'da, hastalarda özürlülük derecesi ile ortalama hastalık süresi arasındaki ilişki Şekil 11'de verilmiştir. P değeri 0,05'den küçük olduğu için EDSS skoru ile ortalama hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki vardır. Hastalık süresi arttıkça özürlülük dereceside artar.

**Tablo 12.** Hastaların EDSS skorlarına göre gruplaması ve ortalama hastalık süreleri

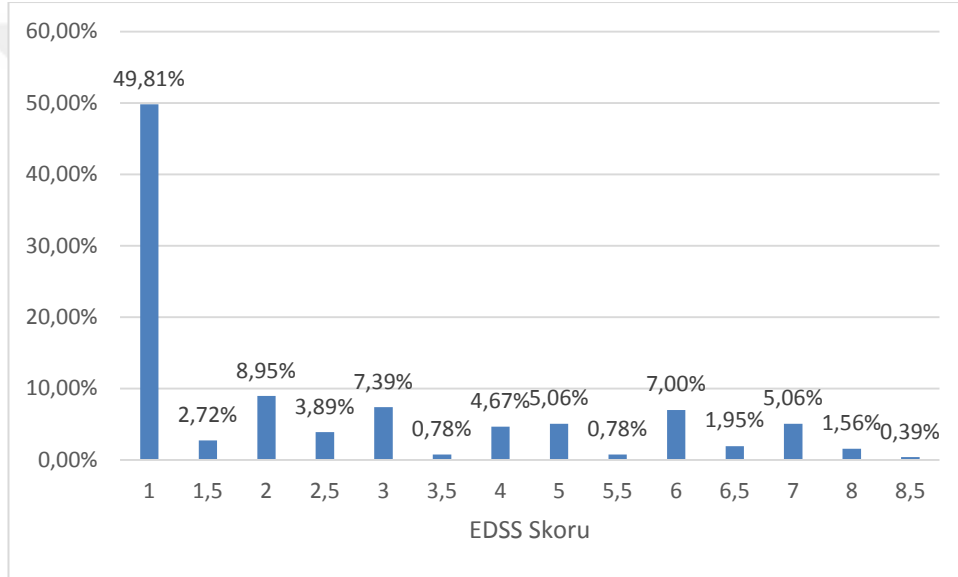
EDSS SKORU	Hasta Sayısı	n (%)	Hastalık Süresi (yıl)
1	128	49,8	5,27
1,5	7	2,7	8,43
2	23	8,9	7,26
2,5	10	3,9	8,10
3	19	7,4	7,74
3,5	2	0,8	8,00
4	12	4,7	10,92
5	13	5,1	12,69
5,5	2	0,8	10,50
6	18	7,0	13,72
6,5	5	1,9	13,80
7	13	5,1	22,15
8	4	1,6	26,50
8,5	1	0,4	19,00



**Şekil 11.** Multipl sklerozlu hastalarda özürlülük derecesi ile ortalama hastalık süresi arasındaki ilişki.

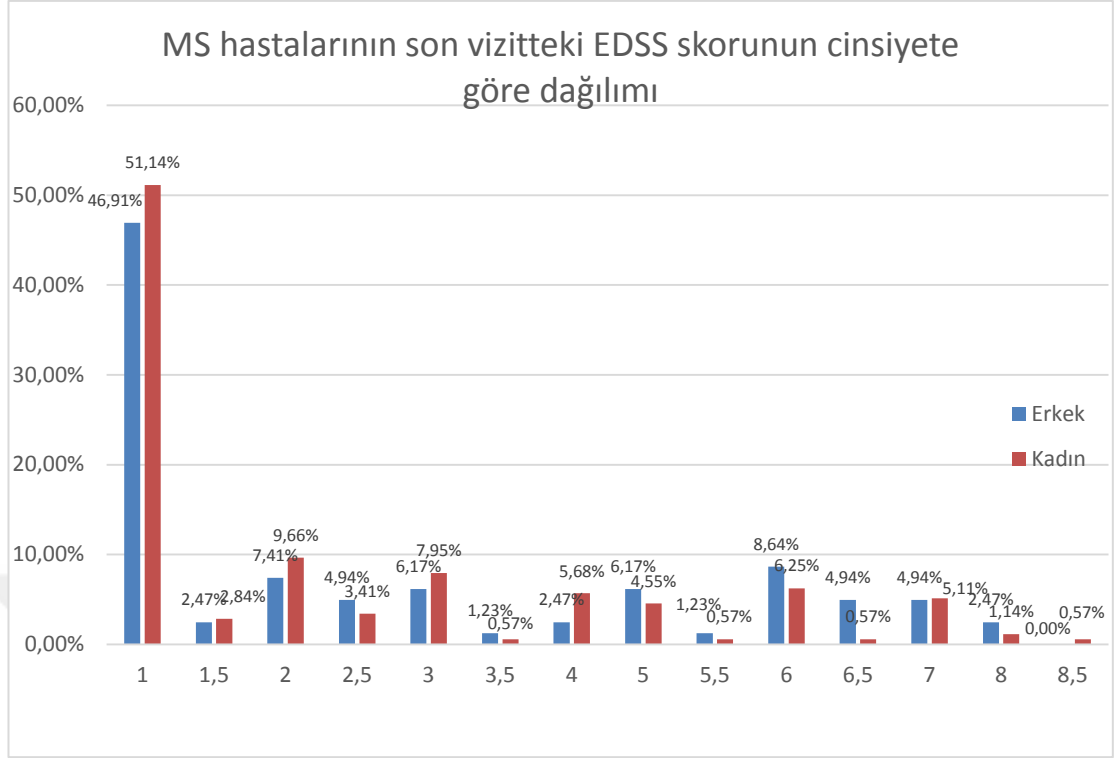
P değeri 0,05' den küçük olduğu için EDSS skoru ile ortalama hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki vardır. Hastalık süresi arttıkça özürlülük dereceside artar.

Multiple skleroz hastalarının son vizitteki ortalama EDSS skoru  $2,60 \pm 2,12$ , kadınlarda  $2,49 \pm 2,04$  ve erkeklerde  $2,83 \pm 2,28$  olarak saptandı. Hastaların son vizit EDSS skorlarına bakıldığında 128 hastanın 1, 7 hastanın 1.5, 23 hastanın 2, 10 hastanın 2.5, 19 hastanın 3, 2 hastanın 3.5, 12 hastanın 4, 13 hastanın 5, 2 hastanın 5.5, 18 hastanın 6, 5 hastanın 6.5, 13 hastanın 7, 4 hastanın 8, 1 hastanın ki ise 8.5 olarak belirlendi. EDSS skorlarına göre kadın hastaların %67,05'inin EDSS'si 0-3 aralığında, %19,32'sinin EDSS'si 3-6 aralığında ve %13,63'ünün EDSS'si 6-9 aralığında saptandı. Erkek hastaların ise %61,73'ünün EDSS'si 0-3, %17,27'sinin EDSS'si 3-6 aralığında ve %21,00'nin EDSS'si 6-9 aralığında tespit edildi. Şekil 12'de MS'de son vizitteki EDSS skoruna göre hastaların dağılımı görülmektedir.



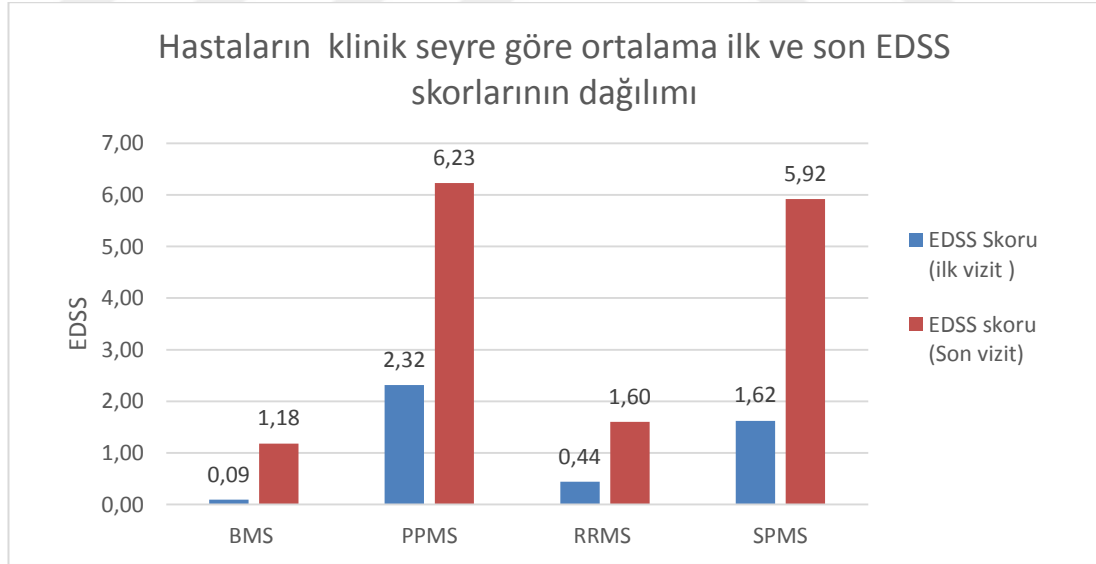
**Şekil 12.** Hastaların son vizitteki EDSS skoruna göre hastaların dağılım

Şekil 13'te MS'de son vizitteki EDSS skorunun cinsiyete göre dağılımı görülmektedir. Son vizitteki EDSS skoruna göre cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).



**Şekil 13.** Hastaların son vizitteki EDSS skorunun cinsiyete göre dağılımı

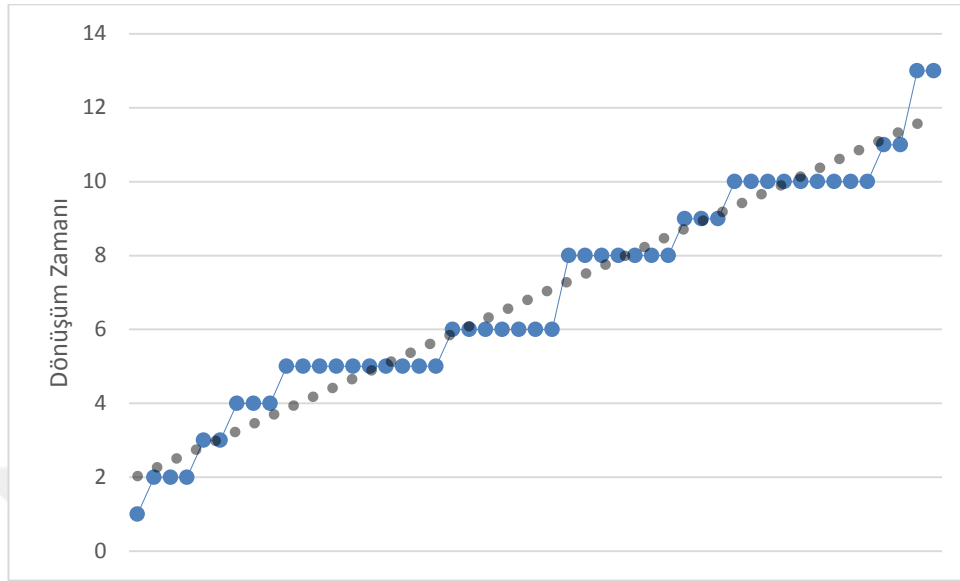
Şekil 14’de hastaların klinik seyre göre ortalama ilk ve son EDSS skorlarının dağılımı görülmektedir.



**Şekil 14.** Hastaların klinik seyre göre ortalama ilk ve son EDSS skorlarının dağılımı

Çalışmamızda RRMS ile başlayan 184 hastanın 48’nin (%26) ortalama  $7.02 \pm 2.86$  yılda SPMS’e dönüştüğü tespit edildi. Çalışmamızdaki hastaların %4.8’inin 0- 4 yıl aralığında, %19.5’unun 5-9 yıl aralığında, %26’sının 10 yıl ve

üzeri yılda SPMS'e dönüştüğü saptandı. Şekil 15'te SPMS'e dönüşüm zamansal dağılımı görülmektedir.



**Şekil 15.** SPMS'e dönüşüm zamansal dağılımı.

$P < 0.05$  olduğundan MS'de hastalık süresi ile SPMS'e dönüşüm arasındaki lineer korelasyon istatistiksel olarak anlamlıdır.

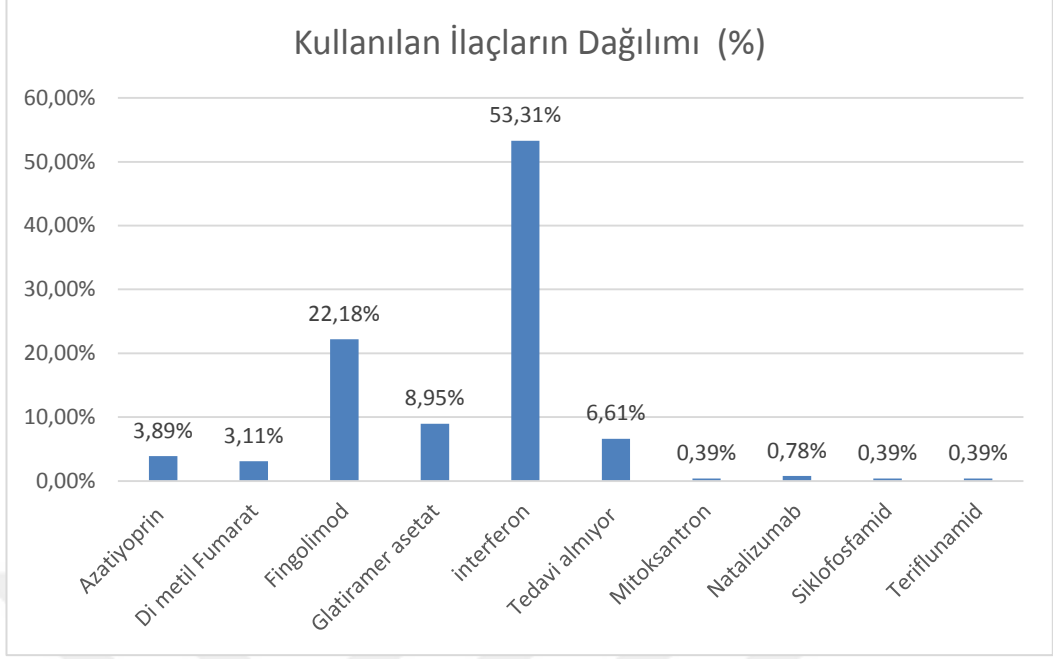
Çalışmamızdaki 257 hastada ilk semptom ile kesin tanı arasında geçen süre ortalama  $2.55 \pm 2.79$  yıl olarak belirlendi.

23 hastada (%8,9) pozitif aile öyküsü saptandı. Bunlardan 14 hastanın 1 kardeşinde, 6 hastanın 1 kuzeninde, 1 hastanın annesinde, kız kardeşinde ve kuzeninde, 1 hastanın babasında, 1 hastanın 4 kuzeninde, 1 hastanın oğlunda, 1 hastanın ise annesinin halasında MS olduğu tespit edildi.

Çalışmamızdaki hastalardan 58 (%22,6) hastanın VEP'i normal, 199 (%77,4) hastanın ise VEP'i uzamış olarak tespit edildi.

Çalışmamızdaki hastalardan 247 (%96,1) hastanın OKB'si pozitif, 10 (%3,9) hastanın ise OKB'si negatif olarak tespit edildi.

Çalışmamızdaki hastalardan 10'u (%3,89) azatiyoprin, 8'i (%3,11) di metil fumarat, 57'si (%22,18) fingolimod, 23'ü (%8,95) glatiramer asetat, 137 'si (%53,31) interferon, 1 hasta (%0,39) mitoksantron, 2 hasta (%0,78) natalizumab, 1 hasta (%0,39) siklofosamid, 1 hasta (0,39) teriflunamid ilaçlarını kullanıyordu. 17 hasta (%6,61) hasta ise herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Şekil 16'da hastaların kullandığı ilaçların dağılımı gösterilmektedir.



**Şekil 16.** Hastaların kullandığı ilaçların dağılımı



#### 4. TARTIŞMA

Multipl skleroz, 150 yıl önce tanımlanmış olan 20-40 yaşları arasında sık görülen santral sinir sistemi (SSS)'nde beyaz cevherde yineleyici ve ilerleyici inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır (1, 5). Etiyopatogenezinde pek çok faktör suçlanmakla beraber, hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (2). Dünya üzerindeki görülme sıklığı giderek artmaktadır.

Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yatarak veya poliklinikten MS tanısıyla takip ve tedavi edilen 257 hastanın epidemiyolojik ve demografik özellikleri incelenmiştir.

Multipl skleroz kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. Yapılan birçok çalışmada kadın erkek oranının 2-3:1 olduğu gösterilmiştir. Fakat geç başlangıçlı MS olgularında kadınlarda post menopozal dönemde bu oranın değişebildiği gösterilmiştir (91). PPMS hariç diğer MS klinik tiplerinde erkek/kadın oranı bu değerlere uymaktadır ancak PPMS'de erkek üstünlüğü ya da bir takım çalışmalara göre kadın erkek eşitliği mevcuttur ve ileri yaş başlangıçlı MS'lilerde de kadın/erkek oranı azalmaktadır (32). Chitnis ve ark. (92) 25-35 yaş arasındaki 1356 MS hastasında kadın/erkek oranını 2,87:1, Houzen ve ark. (93) 27 MS hastasında kadın erkek oranının 2.85:1, Karni ve ark. (94) Poser tanı kriterlerine göre kesin ve olası MS tanısı alan 272 hastada kadın erkek oranını 1.64:1 olarak hesaplamışlardır. McDonnell ve Hawkins (95) 2,1:1, Itoh ve ark. (96) 1.84:1 olarak hesaplamışlardır. Ülkemizde ise Arpacı ve Sabiha (97) 173 hastada 1,77:1, Uludağ ve ark. (98) 112 MS hastasında 2,2:1, daha önce bölgemizde yapılan Bulut ve ark. (99) yaptıkları bir çalışmada 2,27:1 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda hastalardaki kadın erkek oranı 2.13:1 olarak tespit edilmiş olup, bu veriler literatür bulguları ile uyumludur.

Multiple skleroz genç yetişkinleri etkileyen kronik bir hastalıktır. En sık 20-40 yaşları arasında görülür. Bununla birlikte MS'in 10-65 gibi geniş bir yaş aralığında görüldüğü bilinmektedir. Bencsik ve ark. (100) ortalama başlangıç yaşını 28, McDonnell ve Hawkins (96) 31.6, Chitnis ve ark. (92) 25,3 olarak bulmuşlardır. Piperidou ve ark. (101) kadınlarda ortalama başlangıç yaşını 27.2, erkeklerde ise 30.4 olarak bulmuşlardır. Radhakrishnan ve ark. (102) ortalama başlangıç yaşını 26.5, erkeklerde ortalama başlangıç yaşını 30.1 ve kadınlarda ortalama başlangıç yaşını 24.3

olarak bulmuşlardır. Ülkemizde ise Bulut ve ark. (99) yaptıkları çalışmada ortalama başlangıç yaşını 30.47, kadınlarda 30.84, erkeklerde 29.84 ve hastalık görülme yaş aralığını 15-54 olarak saptamışlardı. Bizim çalışmamızda ise ortalama başlangıç yaşı 31.90, erkeklerin ortalama başlangıç yaşı 31.94, kadınların ortalama başlangıç yaşı 31.89 olarak tespit edildi. Hastaların başlangıç yaşlarına bakıldığında 1 hastanın 10-15, 15 hastanın 15-19, 46 hastanın 20-24, 56 hastanın 25-29, 45 hastanın 30-34, 40 hastanın 35-39, 31 hastanın 40-44, 15 hastanın 45-49, 3 hastanın 50-54, 5 hastanın 55+ yaş aralığında hastalığının başladığı tespit edildi. En küçük başlangıç yaşı 12 en büyük başlangıç yaşı ise 65 olarak tespit edildi. Çalışmamızın sonuçlarının literatür ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

Multipl skleroz farklı klinik tablolar ile ortaya çıkabilir. Çok az klinik tablo MS için spesifiktir. MS'de bazı klinik bulgular atipik, hatta bazı klinik bulgular farklı tanıya götürecektir kadar nadir görülür. MS'in başlangıç bulgularını en sık duyuşal semptomlarla birlikte motor bulgular ve görme kaybının oluşturduğu bilinmektedir (6, 49, 103). Houzen ve ark. (93) 27 MS'li hastanın %48.1'inin sensoriyel bulgularla, %40.7'sinin motor bulgularla, %18.5'inin görme bozukluğu bulguları ile başladığını göstermişlerdir. Totaro ve ark. (104) İtalya'da yaptıkları bir çalışmada hastaların %23,3'ünün motor semptomlarla, %22,9'nun duyuşal semptomlarla, %13,3'ünün beyin sapı bulgularıyla, %10,3'ünün ise görme kaybıyla başladığını ve %30'unun birden fazla semptomla başladığını tespit etmişlerdir. Tola ve ark. (105) İspanya'da 54 MS'li hastanın %55'inin duyuşal semptomlarla, %49'unun piramidal bulgularla, %31'nin beyin sapı bulgularıyla, %24'ünün serebellar bulgularla ve %14'ünün optik nevit ile başladığını tespit etmiştir. Ülkemizde ise Kantarcı ve ark. (106) yaptığı bir çalışmada incelenen MS hastalarının başlangıç semptomlarının %30.7 hastada duyuşal, %28.6 hastada motor, %21 hastada beyin sapı ve serebellar, %14.4 hastada vizüel ve %5.1 hastada sfinkter bozuklukları şeklinde olduğunu tespit etmişlerdir. Arpacı ve ark. (97) %42 motor bulgular, %30 duyuşal yakınmalar, %27 optik nevit, %23 beyin sapı, %17 serebellar bulgular tespit etmişlerdir. Bulut ve ark. (99) tarafından yapılan çalışmada %32,2 motor bulgularla, sensoriyel bulgular %23,9, beyin sapı-serebellar bulgular %21,4, görme bozukluğu %15,7, diğer bulgular %6,6 olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise hastaların %44,75 sensoriyel bulgular, %22.18 motor bulgular %19.84 görsel bulgular, %13.23 beyinsapı-serebellar bulgular-diğer bulgular olarak başlangıç semptomları belirlenmiştir. Literatür ile uyumlu olarak hastalarımızda en yaygın başlangıç semptomlarının duyuşal ve motor bulgular olduğu saptanmıştır. Çalışmamız retrospektif olarak planlandığı için serebellar bulgular, beyinsapı bulguları ve diğer bulgular değerlendirme güçlüğu nedeniyle aynı başlık altında incelenmiştir.

Multiple skleroz klinik seyri relapsing remitting multipl skleroz, primer progresif multipl skleroz, sekonder progresif multipl skleroz, benign multipl skleroz ve relapsing progresif multiple skleroz şeklinde olabilir. En sık görülen form relapsing remitting multipl sklerozdur. RRMS ataklarla ve tam iyileşme ile seyreden klinik tiptir. Ataklar günlerce, haftalarca bazen aylarca sürebilir. PPMS'in en önemli özelliği başlangıçtan itibaren devamlı ilerleme göstermesidir. Bu tipte ataklar görülmez. SPMS ise başlangıçta ataklar ve düzelmelerle seyreder. Daha sonra nörolojik bulgu ve belirtiler ilerleyici özellik kazanır. RRMS'li hastaların bir kısmı 8-20 yıl içinde SPMS'e dönüşür. BMS ise genelde duyuşal semptomlarla başlar. Hasta tüm yaşamı boyunca birkaç atak geçirir ve ortalama onuncu yılda nörolojik defisiti hiç yoktur veya minimaldir.

Relapsing progresif multipl skleroz kötü prognoza sahiptir. PPMS'de olduğu gibi ilerleyici fakat PPMS'den farklı olarak ataklarla seyreder.

En sık görülen form RRMS'dir. Fransa'da Confavreux ve Compston (60) tarafından yapılan 1996 hastalık bir çalışmada hastaların % 58'si RRMS, % 27'si SPMS, % 6'sı PRMS ve % 9'u ise PPMS olarak tespit edilmiştir. Ford ve ark. (107) 176 MS'li hastanın klinik seyirlerine göre; hastaların %56.2'sinin RRMS, %14.2'sinin SPMS, % 11.9'unun PPMS ve % 0.017'sinin RPMS olduğunu göstermiştir. Benito-Leon ve ark. (108) 85 MS'li hastasının % 76.6'sının RRMS, %18.8'inin PPMS ve % 10.6'sının SPMS olduğunu tespit etmişlerdir. Ülkemizde ise İstanbul Maltepe'de Türk Börü ve ark. (109) tarafından 2006 yılında yapılan prevalans çalışmasında toplam 33 hastanın % 57,5'i RRMS, % 33,3'ü SPMS ve % 9,2'si PPMS olarak belirlenmiştir. Bulut ve ark. (99) yapmış olduğu çalışmada ise hastaların % 54.5'i RRMS, %28'i SPMS, %12.3'ü PPMS ve %4.9'u BMS olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da MS'li hastalar klinik seyirlerine göre

sınıflandırıldığında hastaların %72.37'sinin RRMS, %19.07'sinin SPMS, %4.28'inin PPMS ve %4.28'inin BMS tanısı aldığı görüldü. Literatür ile uyumlu olarak RRMS formunun en sık olarak görüldüğü tespit edildi.

Multipl sklerozda farklı alt gruplarda klinik seyir ve prognozun da farklı özellikler göstermesi beklenebilir. İleri yaşta başlangıç, erkek cinsiyet, başlangıç semptomunun motor, serebellar bulgu ve sfinkter kusuru olması, ilk iki atak arasındaki sürenin kısa olması, ilk ataktaki düzelmenin tam olmaması, ilk beş yıldaki özürülük derecesinin yüksek olması, başlangıçta üç ya da daha fazla fonksiyonel sistemin tutulması kötü prognoz kriterleri iken (60), erken yaşta başlangıç, kadın cinsiyet, başlangıç belirtilerinin duysal belirtiler ve optik nöropati olması, birinci ve ikinci atak arasındaki sürenin uzun olması ve ilk 2 yıl içerisindeki atak sayısının düşük olması, ilk atak sonrası düzelleme oranının yüksek olması, ilk beş yılda daha az özürülük olması, ilk belirtinin sadece tek bir SSS bölgesini etkilemiş olması iyi prognoz kriterleri arasındadır (86).

Relapsing Remitting Multipl sklerozlu hastaların hastalık süresi uzadıkça zamanla SPMS'e dönmesi hastalığın ilerleyici seyrinin sonucudur. Tremlett ve ark. (110) Kanada'da yaptıkları bir çalışmada serilerinde RRMS ile başlayan % 87.6 hastanın ortalama 18.9 yılda %58.2'sinin SPMS'e dönüştüğünü belirlemişlerdir. Weinshenker ve ark. (111) MS süresi ile SPMS dönüşüm oranını 1-5 yıl aralığında %12, 6-10 yıl aralığında %41, 11-15 yıl aralığında %58, 16-25 yıl aralığında %66 ve 26 yıl ve üzeri için % 89 olarak saptamıştır. Ülkemizde ise Bulut ve ark. (99) yaptığı çalışmada ise RRMS ile başlayan hastaların ortalama 8.5 yılda %34 oranında SPMS'e dönüştüğü, hastaların %6'sı 0-4 yıl aralığında, %19'unun 5-9 yıl aralığında, %30'unun 10-14 yıl aralığında ve % 34'ünün 15 yıl ve üzeri yılda SPMS'e dönüştüğü saptandı.

Bizim çalışmamızda ise RRMS ile başlayan hastaların %26 ortalama 7.02 yılda SPMS 'e dönüştüğü tespit edildi. Çalışmamızdaki hastaların %4.8'inin 0- 4 yıl aralığında, %19.5'inin 5-9 yıl aralığında, %26'sının 10 yıl ve üzeri yılda SPMS'e dönüştüğü saptandı. SPMS'e dönüşüm zamansal dağılımı  $P < 0.05$  olduğundan MS'de hastalık süresi ile SPMS'e dönüşüm arasındaki lineer korelasyon istatistiksel olarak literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda ortalama hastalık süresi  $8.52 \pm 6.6$  yıl olarak saptandı. Hastaların cinsiyetine göre hastalık sürelerinin dağılımında ise 82 erkek hastanın ortalama hastalık süresi  $8.82 \pm 7.5$  yıl, 175 kadın hastanın ortalama hastalık süresi de  $8.38 \pm 6.2$  yıl olarak bulundu. Her iki cinsiyet arasında ortalama hastalık süreleri açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Sekonder progresif multipl skleroz ile RRMS karşılaştırıldığında; ortalama hastalık süresi SPMS'de RRMS'den uzun bulundu. SPMS'in RRMS'i takiben geliştiği düşünüldüğünde bu beklenen bir sonuçtur. Ortalama başlangıç EDSS skoru ve son vizitteki ortalama EDSS skoru SPMS'de RRMS'e göre yüksek bulundu. Bu sonuç SPMS'de ortalama hastalık süresinin RRMS'den daha uzun olması ile uyumludur. Motor semptom ile başlangıç açısından SPMS'de RRMS'e göre, SPMS lehine anlamlı düzeyde üstünlük saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Başlangıç semptomu olarak beyinsapı-serebellar-diğer bulgular RRMS grubunda SPMS grubuna göre oransal olarak fazla gözlenmiştir. RRMS ve SPMS grupları arasında ortalama başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Primer Progresif Multipl Skleroz ile SPMS karşılaştırıldığında; ortalama hastalık süresi SPMS'de PPMS'den anlamlı düzeyde uzun bulundu. Motor semptom ile başlangıç açısından PPMS'de SPMS'e göre, PPMS lehine anlamlı düzeyde üstünlük saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Başlangıç semptomu olarak görme bozukluğu SPMS grubunda PPMS grubuna göre oransal olarak daha fazla gözlenmiştir. PPMS ve SPMS grupları arasında ortalama başlangıç yaşı, ortalama başlangıç EDSS skoru, son vizitteki ortalama EDSS skoru ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Relapsing Remitting Multipl sklerozlu ile PPMS karşılaştırıldığında; motor semptom ile başlangıç açısından PPMS'de RRMS'e göre, PPMS lehine anlamlı düzeyde üstünlük saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Ortalama başlangıç EDSS skoru ve son vizitteki ortalama EDSS skoru PPMS'de RRMS'e göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu sonuç, kötü prognostik bir faktör olarak, PPMS'de motor semptom ile başlamanın RRMS'den daha fazla olması ile uyumludur. PPMS'de RRMS'e göre erkek cinsiyet lehine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde üstünlük saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). PPMS ve RRMS grupları arasında ortalama başlangıç yaşı ve ortalama hastalık süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Multipl sklerozda klinik bulguların değerlendirilmesi ve takibinde EDSS skalası kullanılmaktadır. Rodriguez ve ark. (112) yaptıkları çalışmada ortalama EDSS skorunu 4.3 olarak bulmuşlardır. Bufill ve ark. (113) ortalama EDSS skorunu 4, kadınlarda ortalama EDSS skorunu 3.5 ve erkeklerde 4.5 olarak saptamışlardır. Benito- Leon ve ark. (108) ortalama EDSS skorunu 2.5 olarak saptamışlardır. Ülkemizde ise Uludağ ve ark. (98) tarafından yapılan çalışmada ortalama EDSS skorları tanıda  $1.69 \pm 0.91$ , hastalığın 5. yılında  $1.84 \pm 0.98$ , 10. yılında  $2.13 \pm 1.15$  olarak saptanmıştır. Yine Bulut ve ark. (99) yaptıkları çalışmada ortalama EDSS skorunu 3,33, erkeklerde 3,43, kadınlarda 3,35 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise ortalama EDSS skoru  $2.60 \pm 2.12$ , kadınlarda  $2.49 \pm 2.04$  ve erkeklerde  $2.83 \pm 2.28$  olarak saptandı. EDSS skorlarına göre kadın hastaların %67,05'inin EDSS'si 0-3 aralığında, %19,32'sinin EDSS'si 3-6 aralığında ve %13,63'ünün EDSS'si 6-9 aralığında saptandı. Erkek hastaların ise %61,73'ünün EDSS'si 0-3, %17,27'sinin EDSS'si 3-6 aralığında ve %21,00'minin EDSS'si 6-9 aralığında tespit edildi.

Multipl sklerozun ailesel kümelenmesi de bilinen bir gerçektir. MS'li hastaların kardeşlerinde risk %2.6 (dizigotik ikizlerdeki ile hemen hemen aynı), ebeveynlerinde %1.8, çocuklarda %1.5'tir. MS'lilerin birinci, ikinci ve hatta üçüncü derece akrabalarında da risk bulunmaktadır. Hastaların % 15-20'sinde aile öyküsü vardır (25). Sadovnick ve ark. (114) hastaların yaklaşık %20'sinin bir başka hasta akrabası olduğunu göstermiştir. Fricska-Nagy ve ark. (115) Macaristan'da ailesel MS sıklığını % 5-10 arasında saptamışlardır. Ülkemizde ise Bulut ve ark. (99) yaptıkları çalışmada ise % 11.57 olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise ailesel MS sıklığı %8,9 saptandı.

Görsel uyarılmış potansiyeller özellikle optik sinir lezyonlarını göstermede kranyal MRG'ye göre daha duyarlı bir tetkiktir (116). Fernandez ve ark. (117) tarafından 147 hasta üzerinde yapılan çalışmada P100 latansları %61 oranında uzamıştı. Giesser (118) bu oranların %50-90 arasında olabileceğini bildirmişlerdir. Ülkemizde ise Özbek ve ark. (119) MS hastalarında yaptıkları bir çalışmada VEP testinde P100 latanslarını %75 hastada uzamış olarak saptamışlardır. Taşdemir ve ark. (120) %65 hastanın P100 latanslarını uzamış olarak saptamışlardır. Bizim

çaşılmamızda ise %22,6 hastanın VEP'i normal, %77,4 hastanın ise VEP'i uzamış olarak tespit edildi. Sonuçlar literatüre uygun bulundu.

Oligoklonalband MS'de oldukça spesifik ve sensitif olmakla beraber olası MS hastalarında OKB pozitifliği tanıya yardımcı olmaktadır (121). Klinik olarak kesin MS tanısı alan hastaların % 85-95'inde OKB pozitifliği görülmektedir (19). Sa ve ark. OKB pozitifliğini %82,6 olarak saptamışlardır (122). Fernandez ve ark. (117) 147 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bu oranı %86 olarak tespit etmişlerdir. Lechner-Scott ve ark. (123) yaptıkları çalışmada OKB pozitifliğini %80 oranında tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hastaların %96,1'nin OKB'si pozitif %3,9'unun ise OKB'si negatif olarak tespit edildi. Sonuçlar literatüre uygun bulundu.

Tanı konma süreleri ile ilgili çalışmalarda farklı ülkelerden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Al-Araji ve Mohammed'in 2005 yılında Irak'ta yaptıkları bir çalışmada bu süre ortalama 8,6 yıl olarak bulunmuştur (124). Papathanasopoulos ve ark. (125) 2008 yılında Yunanistan'da yaptıkları bir çalışmada hastaların ortalama tanı alma süreleri  $2,6\pm 5,26$  olarak saptanmıştır. Bulut ve ark. (99) yaptığı çalışmada ise ilk semptom ile tanı arasında geçen süre ortalama  $3,88\pm 3,66$  yıl olarak tespit edildi. Çalışmamızdaki 257 hastada ilk semptom ile kesin tanı arasında geçen süre ortalama  $2,55\pm 2,79$  yıl olarak belirlendi.

Çalışmamızdaki hastalardan %3,89'u azatiyoprin, %3,11'i di metil fumarat, %22,18'i fingolimod, %8,95'i glatiramer asetat, %53,31'i interferon, %0,39'u mitoksantron, %0,78'i natalizumab, %0,39'u siklofosamid, 0,39'u teriflunamid ilaçlarını kullanıyordu. Hastaların %6,61'i ise her hangi bir ilaç kullanmıyordu.

Sonuç olarak, bu çalışmada Yukarı Fırat Bölgesinde yaşayan ve kliniğimizde takip ettiğimiz MS'li hastaların başlangıç yaşları ve yakınmaları, klinik alt tiplerin sıklığı, hastalığın takip süresince her bir klinik alt tipinde nasıl seyrettiği, klinik alttipler arasındaki farklılıklar, OKB pozitifliği ve VEP'te uzama yüzdeleri, hastalığın ailesel sıklığı literatür eşliğinde sunulmuştur. Yukarı Fırat Bölgesi ile ilgili daha önce hazırlanmış olan çalışmalara kıyasla daha fazla hasta sayısı ve daha fazla veri ile hazırlanan bu çalışmanın daha sonra yapılacak olan geniş tabanlı çalışmalara örnek teşkil edecektir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in Clinical Practice. Tan E, Özdamar SE (Çeviren) s.1583-1614, 5.baskı, Ankara, Veri Medikal Yayıncılık, 2008.
2. İdiman E. Multipl Skleroz'un İmmunopatogenezi. Türkiye Klinikleri J Neur 2004; 2: 171-176.
3. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. Clin Neurol Neurosurg 2004; 106:147-158.
4. Oliver CP. La Moelle Epinière et de ses maladies. Paris: Crevot, 2008: 1824.
5. Ropper AH, Samuels MA. Adams and Victor's Principles of Neurology. Emre M (Ed). 9. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2011: 874-903.
6. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK (editors). Epidemiology and genetics. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. 1. Baskı, London: Martin Dunitz, 2003.
7. Goelz SE, Walt L. Development of neutralizing antibodies to intramuscular interferon $\beta$ 1-a. Multiple Sclerosis 2007; 13: 14-20.
8. Emre M. Nörolojinin Temel Kitabı, 1. Baskı, Ankara: Güneş Yayınevi. 2012; 1111-1141.
9. Stadelmann C, Brück W. Interplay between mechanisms of damage and repairing multiple sclerosis. J Neurol 2008; 255: 12-18.
10. McQuaid S, Cunnea P, McMahon J, Fitzgerald U. The effects of blood brain barrier disruption on glial cell function in multiple sclerosis. Biochem Soc Trans 2009; 37: 329-331.
11. Meinl E, Hohlfeld R. Immünpathogenesis of multiple sclerosis: MBP and beyond. Clin Exp İmmünol 2002; 128: 395-397.
12. Hohlfeld R. Cytocine Networks in MS. The International MS Journal 2000; 7: 41-50.



13. Lucas K, Houhlfeld R. Tolerance and Autoimmune Disease. New insights on immunological Tolerance Mechanisms. *The International MS Journal* 2000; 7: 41-50.
14. Paty DW, Ebers GC. *Multiple sclerosis*. 2nd. Philadelphia: Davis Comp 1998.
15. Pittoc SJ, McClelland RL, Achenbach SJ, Konig F, Bitsch A, Bruck W, et al. Clinical course, pathological correlations, and outcome of biopsy proved inflammatory demyelinating disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1693-1697.
16. Ebers G, Sadovnic AD. *Epidemiology*. Paty DW, Ebers G (editors). *Multiple Sclerosis*. Philadelphia: Davis, 1997: 5-28.
17. Giulini F, Yong VW. Immune-mediated Neurodegeneration and Neuroprotection in MS. *The International MS Journal* 2003; 10: 60-63.
18. Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 168-171.
19. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice*. 5. edition, McGraw-Hill International Editions, 2001: 954-979.
20. Compston DAS. Genetic epidemiology. Compston DAS, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H (eds), *McAlpine's Multiple Sclerosis*. London: Churchill Livingstone, 1998: 45-142.
21. Casetta I, Granieri E. Clinical infections and multiple sclerosis: contribution from analytical epidemiology. *J Neuro Virol* 2000; 6: 147-151.
22. Grotto I, Mandel Y, Ephros M, Ashkenazi I, Shemer J. Major adverse reactions to yeast derived hepatitis B vaccines-a review. *Vaccine* 1996; 16: 329-334.
23. Milonas I. Epidemiological data of multiple sclerosis in northern Greece. Lauer K, Firnhaber W (eds), *Multiple Sclerosis in Europe. An Epidemiological update*. LTV Press Leuchtturm-Verlag 1994: 332-333.
24. Salemi S, D'Amelio R. Are anti-infectious vaccinations safe and effective in patients with autoimmunity? *Int Rev Immunol* 2010; 29: 270-314.

25. Mirza M. Multipl sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. Erciyes Tıp Dergisi 2002; 24: 40-47.
26. Lauer K. Diet and multiple sclerosis. Neurology 1997; 49: 55-61.
27. Lauer K. Ecological features of multiple sclerosis. Ebers G (ed), Environmental Factors in Multiple Sclerosis. 10th MS Berlin: Forum Modern Management Workshop, Schering AG, Educational Service 1999: 1-5.
28. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. Neurology 2003; 2: 1122-1124.
29. Hernan MA. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. Brain 2005; 128: 1461-1465.
30. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. Ann Neurol 2007; 61: 504-513.
31. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. Autoimmun Rev 2010; 9: 387-394.
32. Hernán MA, Hohol MJ, Olek MJ, Spiegelman D, Ascherio A. Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. Neurol 2000; 55: 848-854.
33. Baidina TV, Shutov AA. Multiple Sclerosis in children. Zh Neuropatol Psikhiatr. Im SS Korsakova 1990; 8: 6-38.
34. Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Comi G. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. Neurol Sci 2004; 4: 350-355.
35. Kurtzke JK. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis: part I and II. Acta Neurol Scand 1975; 51: 110-137.
36. Zivadinov R, Iona L, Monti-Bragadin L, Bosco A, Jurjevic A, Taus C, et al. The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on multiple sclerosis. Neuroepidemiology 2003; 22: 65-74.
37. Tunalı G. Epidemiyoloji. Türkiye Klinikleri J Neur 2004; 2: 161-164.

38. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 10: 240-251.
39. Neau JP, Artaud-Uriot MS, Lhomme V. Vitamin D and multiple sclerosis. A prospective survey of patients of Poitou-Charentes area. *Rev Neurol* 2011; 167: 317-323.
40. Ruchkin DS, Grafman J, Krauss GL, Johnson R, Canoune H, Ritter W. Event-related brain potential evidence for a verbal working memory deficit in multiple sclerosis. *Brain* 1994; 117: 289-305.
41. Gadea M, Martinez-Bisbal MC, Marti Bonmati L. Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing remitting multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 89-98.
42. Miller AE, Coyle PK. Clinical features of multiple sclerosis. *Lifelong Learning in Neurology* 2004; 10: 38-73.
43. Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E, Nylev SE. Suicid among danes with multiple sclerosis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 844-850.
44. Lublin FD, Miller AE, Kurne A. Multipl Skleroz ve SSS'nin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. Walter G, Bradley RBD, Gerald MF, Joseph J (eds). *Neurology in Clinical Practice: Veri Medikal Yayıncılık*, 2008; 1583-1613.
45. Karabudak R. Mutipl Skleroz Karabudak R (ed), *Temel ve Klinik Nöroimmünoloji* 1. Baskı. Ankara: Ada Basın Yayın Ltd. Şti 2013: 177-475.
46. Boz C. Multipl Skleroz'da klinik bulgular ve semptomlar. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2009; 2: 9-14.
47. Paty DW, Ebers GC. Clinical features. Paty DW, Ebers GC (ed). *Multiple sclerosis*. Philadelphia: Davis, 1997: 135-191.
48. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da Sıkça Karşılaşılan Semptomlarve Semptomatik Tedavi Prensipleri. *Türkiye Klin Nöroloji Derg. Türkiye Klinikleri* 2004; 2: 237-243.

49. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Emre M (Çeviren) s.771-797, 8. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2006.
50. Clanet MG, Brassat D. The management of multiple sclerosis patients. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 263-270.
51. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 122: 552-568.
52. Thompson AJ, Montalman X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000; 47: 831-835.
53. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
54. Filippi M, Absinta M, Rocca M. Future MRI tools in multiple sclerosis. *Journal of The Neurological Sciences*. 2013; 331: 14-18.
55. Karabudak R. Multiple Skleroz tanısında MR görüntülemenin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2009; 2: 45-49.
56. Sadiq AS. Multiple skleroz. Rowland LP, Baslo B, Gurses C (eds). *Merritts Neurology*. (11th ed) Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2008: 941-967.
57. Savrun FK, Uzun N, Kızıltan M, Siva A. Uyarılmış potansiyel amplitüdüleri multiple sklerozdaki aksonal hasarı gösterir mi? *Yeni Symposium* 2003; 41: 7-11.
58. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278-286.
59. Houtchens M, Lublin F, Miller A, Khoury S. Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC (eds). 6th ed. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2012: 1284-1313.

60. Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. Compston A (ed). Mc Alpine's Multiple sclerosis. London: Churchill Livingstone Elsevier, 2006: 183-272.
61. Eraksoy M, Akman Demir G. Merkez sinir sisteminin miyelin hastalıkları. Öge AE (ed). İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nöroloji. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2004: 505-535.
62. Turan ÖF. Multipl skleroz'un Ayırıcı Tanısı. Türkiye Klinikleri Journal of Neurology 2004; 2: 210-215.
63. Comi G. Why treat early multiple sclerosis patients? Curr Opin Neurol 2000;13: 235-240.
64. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2002; 359: 1221-1231.
65. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; 50: 121-127.
66. Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. Mult Scler 2005; 11: 425-432.
67. Ünal A, Emre U. Multipl Sklerozda Atak Tedavisi. Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics 2009; 2: 75-80.
68. Zimmermann C, Walther EU, Goebels N, Lienert C, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R. Interferon beta-1b for treatment of secondary chronic progressive multiple sclerosis. Nervenarzt 1999; 70: 759-763.
69. Karabudak R. Temel ve Klinik Nöroimmünoloji. 1. Baskı. Ankara: Ada Basın Yayın Ltd. Şti, 2013: 177-475.
70. Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, Burger D, Hohlfeld R, Zamvil SS, et al. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. CNS Drugs 2011; 25: 401-414.

71. Rubin SM. Management of multiple sclerosis: an overview. *Dis Mon* 2013; 59: 253–260.
72. Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, Khoury S, Abouzeid N, Dahdaleh M, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 611–621.
73. Buck D, Hemmer B. Treatment of multiple sclerosis: current concepts and future perspectives. *Journal of Neurology* 2011; 258:1747-1762.
74. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2011; 365: 1293-1303.
75. Durelli L, Clerico M. The importance of maintaining effective therapy in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005; 252: 3-38
76. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. Immunosuppressive agents in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 654–660.
77. La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, D'Amico R, Weinstock-Guttman B. Cyclophosphamide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24: 2819-2820.
78. Cree BA. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology* 2010;16: 19-36.
79. Etemadifar M, Kazemi M, Chitsaz A, Hekmatnia A, Tayari N, Ghazavi A, et al. Mycophenolate mofetil in combination with interferon beta-1a in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a preliminary study. *Journal of Research in Medical Sciences* 2011; 16: 1-5.
80. Eraksoy M. Multipl Skleroz'da immünmodulator tedaviler. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2004; 2: 228-231.
81. Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 643–652.

82. Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Kurland LT, Auth TL. Studies on the natural history of multiple sclerosis-Early prognostic features of the later course of the illness. *J Chronic Dis* 1977; 30: 819-830.
83. Özakbaş S. Multipl Skleroz'da Yaşam Kalitesi Ölçekleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Neurology* 2004; 2: 249-253.
84. Miller A, Lublin F, Coyle PK. *Multiple sclerosis in clinical practice*: Taylor & Francis, 2003: 103-131.
85. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
86. Notwedt MW, Riis T. The use of quality of life measures in multiple sclerosis research. *Mult Sclerol* 2003; 63-72.
87. Willoughby EW, Paty DW. Scales for rating impairment in multiple sclerosis: a critique. *Neurology* 1988; 38: 1793-1798.
88. Kurtzke JF. The disability status scale for multiple sclerosis: Apologia pro DSS sua. *Neurology* 1989; 39: 291-302.
89. Karatay F. Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası, 41. Ulusal Nöroloji Kongresi Özet Kitabı, 2005: 106.
90. Wlaser GB, Robert BD, Gerald MF, Joseph J. *Neurology in Clinical Practice, The neurological Disorders, Fourth Edition*, 2004: 1644-1647.
91. Poser CM, Brinar VV. Multiple sclerosis 2001. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 165-167.
92. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Multiple Sclerosis* 2009; 15: 627-631.
93. Houzen H, Niino M, Kikuchi S, Fakazawa T, Nogoshi S, Matsumoto H, et al. The prevalence and clinical characteristics of MS in northern Japan. *J Neurol Sci* 2004; 211: 49-53.

94. Karni A, Kahana E, Zilber N, Abramsky O, Alter M, Karussis D. The frequency of multiple sclerosis in jewish and arab population in greater jerusalem. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 82-86.
95. McDonnell G, Hawkins S. Multiple sclerosis in Northern Ireland: a historical and global perspective. *The Ulster Medical Journal* 2000; 69: 97-105.
96. Itoh T, Aizawa H, Hashimoto K, Yoshida K, Kimura T, Katayama T, et al. Prevalance of multiple sclerosis in Asahikawa, a city in northern Japan. *J Neurol Sci* 2004; 217: 7-115.
97. Arpacı E, Sabiha T. Benign Multiple Sclerosis: a retrospective survey and evaluation of descriptive clinical criteria. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)* 2008; 24: 264-269.
98. Uludağ İF, Kaya A, Demirtaş BS, Tiftikçioğlu Bİ, Zorlu Y. Multipl Sklerozda Erken Klinik Prognostik Belirteçler. *Journal of Neurology* 2015; 21: 22-26.
99. Bulut S, Kılıç H, Demir CF. Yukarı Fırat bölgesinde multipl skleroz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve demografik özellikleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2011; 16: 84-90.
100. Bencsik K, Rajda C, Fuvesi J, Klivenyi P, Jardanhazy T, Torok M, et al. The prevalence of multiple sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongrad County Hungsry. *Eur Neurol* 2001; 46: 206-209.
101. Piperridou HN, Heliopoulos IN, Maltezos ES, Milonas IA. Epidemiological data of multipl sleosis in the province of Evros, Greece. *Eur Neurol* 2003; 49: 8-12.
102. Radhakrishnan K, Ashok PP, Sridharan R, Mousa ME. Prevalence and pattern of multiple sclerosis in Benghazi, northth-eastern Libya. *J Neuro Sci* 1985; 70: 39-46.
103. Compston A, Ebers G, Lassman H, Mcdonald I, Bryan Matthews B, Wekerle H (editors). Symptoms and sings of multiple sclerosis. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 3. Baskı, London: Churchill Livingstone, 1998.
104. Totaro R, Marini C, Cialfi A, Giunta M, Carolei A. Prevalence of multiple sclerosis in the L'Aquila district, cental Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 349-352.



105. Tola MA, Yugueros MI, Fernandez-Buey N, Fernandez-Herranz R. Prevalance of multiple sclerosis in Valladolid, northern Spain. *J Neurol* 1999; 246: 170-174.
106. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, Karabudak R, Sutlas N, Agaoğlu J, et al. Survival Turkish multiple sclerosis study group (TUMSSG). *Neurology* 1998; 51: 765-772.
107. Ford HL, Gerry E, Johnson M, Williams R. A prospective study of the incidence, prevalence and mortality of multiple sclerosis in Leeds. *J Neuro* 2002; 249: 260-265.
108. Benito-Leon J, Martin E, Vela L, Villar ME, Felgueroso B, Marrero C, et al. Multiple sclerosis in Mostoles, central Spain. *Acta Neurol Scand* 1998; 98: 238-242.
109. Türk Börü Ü, Alp R, Sur H, Gül L. Prevalence of Multiple Sclerosis Door-to-Door Survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology* 2006; 27: 17-21.
110. Tremlett H, Yinshan Zhao, Devonshire V. Naturel history of secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 314-324.
111. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-146.
112. Rodriguez M, Siva A, Ward J, Stolp-Smith K, O'Brien P, Kurland L. Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted Country, Minnesota. *Neurology* 1994; 44: 28-33.
113. Bufill E, Blesa R, Galan I, Dean G. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia northern Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 577-581.
114. Sadovnick AD, Ebers GC, Ward RH. Multile sclerosis: Updated risks for relatives. *J Med Genet* 1988; 29: 533.
115. Fricska-Nagy Z, Bencsik K, Rajda C, Füvesi J, Honti V, Csepany T, et al. Epidemiology of familial multiple sclerosis in Hungary. *Mult Scler* 2007; 13: 260-261.
116. Ko KF. The role of evoked potential and MR imaging in assessing multiple sclerosis: a comparative study. *Singapore Med J* 2010; 51: 716-720.

117. Fernández O, Fernández V, Arbizu T, Izquierdo G, Bosca I, Arroyo R, et al. Characteristics of multiple sclerosis at onset and delay of diagnosis and treatment in Spain (the Novo Study). *Journal of Neurology* 2010; 257: 1500-1507.
118. Giesser B. Diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 2011; 29: 381-388.
119. Özbek B, Balcı K, Çelik Y. Usage of Multimodal Evoked Potentials in Diagnosis of Central Nervous System Changes in Multiple Sclerosis. *Turkish Journal of Neurology/Turk Noroloji Dergisi* 2011; 17: 1-5.
120. Taşdemir N, Yücel Y, Dikici S, Taşdemir MS. Multiple sclerosis: relationships between cytokines, MRI lesion burden, visual evoked potentials and disability scores. *European Journal of General Medicine* 2010; 7: 48-54.
121. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006; 180: 17-28.
122. Sa MJ, Sequeira L, Rio ME, Thompson EJ. Oligoclonal IgG bands in the cerebrospinal fluid of portuguese patients with multiple sclerosis: negative results indicate benign disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2005; 63: 375-379.
123. Lechner-Scott J, Spencer B, de Malmanche T, Attia J, Fitzgerald M, Trojano M, et al. The frequency of CSF oligoclonal banding in multiple sclerosis increases with latitude. *Multiple Sclerosis* 2012; 18: 974-982.
124. Al-Araji A, Mohammed AI. Multiple sclerosis in Iraq: does it have the same features encountered in Western countries? *J Neurol Sci* 2005; 234: 67-71.
125. Papathanasopoulos P, Gourzoulidou E, Messinis L, Georgiou V, Leotsinidis M. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in western Greece: a 23-year survey. *Neuroepidemiology* 2008; 30: 167-173.

## ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2004 yılında F.Ü. Tıp Fakültesine başladım. 2010 yılında mezun oldum. Mart 2013'te F.Ü. Nöroloji Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Bu göreve halen devam etmekteyim.

