

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

**ELAZIĞ BÖLGESİNDE MULTIPL SKLEROZ TANISI İLE
İZLENEN HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK, DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİ VE AİLESEL SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hakverdi KILIÇ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Serpil BULUT

ELAZIĞ

2009

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Bülent MÜNGEN

Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Serpil BULUT

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalında göreve başladığım ilk günümünden itibaren bana sonsuz emekleri geçen, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tez danışmanı hocam Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Doç. Dr. Serpil BULUT' a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Bülent MÜNGEN hocamın her zamanki fedakarlığı, emeği ve eğitimimdeki özverisine daima minnettar kalacağım.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın hocam Doç. Dr. M.Said BERİLGEN'e de daima minnettar kalacağım.

Aileme, onlarla tüm güzelliklere...

ÖZET

ELAZIĞ BÖLGESİNDE MULTIPL SKLEROZ TANISI İLE İZLENEN HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK, DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE AİLESEL SIKLIĞI

Multipl skleroz 150 yıl önce tanımlanmış 20-40 yaşları arasında sık görülen santral sinir sisteminde beyaz cevherde yineleyici ya da ilerleyici seyreden inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır. Multipl skleroz çok çeşitli klinik tablolarla ortaya çıkabilir. Genç yetişkinlerde travmadan sonra özürüllüğe sebep olan hastalıkların başında gelir.

Bizim çalışmamızın amacı; multipl sklerozlu hastaların başlangıç yaşları ve yakınmaları, klinik alt tiplerin sıklığı, hastalığın takipleri boyunca her bir klinik alt tipinde nasıl seyrettiği, bu klinik alt tipler arasındaki farklılıkları göstermek, ailesel MS sıklığı ve nörolojik defisitlerin değerlendirmelerinde genişletilmiş özürüllük durum skalası (expanded disability status scale)'nın önemini vurgulamaktır.

Ocak 1997 – Aralık 2007 tarihleri arasında, Elazığ bölgesinde multipl sklerozisin epidemiyolojik, demografik özellikleri ve ailesel sıklığını belirlemek için vaka-kontrol çalışması uygulandı. Çalışmaya Elazığ bölgesinde ikamet eden gözden geçirilmiş McDonald tanı kriterine göre kesin MS tanısı almış bütün hastalar dahil edildi. Demografik ve vaka ile ilgili bilgiler Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD'nin veritabanından kaydedildi.

Fırat üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji bölümünde takip edilen 121 multipl skleroz hastası çalışmaya alındı. Hastaların %30.6'sı erkek ve %69.4'ü kadın olarak bulundu. Kadın erkek oranı 2.27/1, ortalama başlangıç yaşı 30.41 ± 9.4 , erkeklerde 29.84 ± 8.9 ve kadınlarda 30.80 ± 9.6 olarak bulundu. Ortalama hastalık süresi 8.00 ± 5.9 yıl, erkeklerde 8.37 ± 7.2 ve kadınlarda 7.83 ± 5.2 yıldır. Çalışmamızda en sık başlangıç semptomlarını motor ve sensoriyel bulguların oluşturduğu gözlemlendi. Hastalığın seyri %54.5 RRMS, %28 SPMS, %12.3 PPMS ve %4.9 BMS olarak tanımlandı. Ailesel MS sıklığı %11.5 olarak kaydedildi.

Hastaların değerlendirilmesi ve takibinde genişletilmiş özürlülük durumu skalası (expanded disability status scale) kullanıldı. Bütün hastaların başlangıçtaki ve son vizitteki EDSS skorları ölçüldü.

PPMS'li hastaların ortalama başlangıç EDSS skoru RRMS ve SPMS'li hastaların skorlarından istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$). PPMS, RRMS ve SPMS'den farklı olarak, motor semptom ile başlama ve erkek cinsiyet ile pozitif ilişki gösterdi ($p<0.001$). RRMS ve PPMS hastaları benzer başlangıç yaşını paylaştı. Hastalık süresi SPMS de RRMS'e göre iki kat daha uzundu ($p<0.001$).

Son vizitteki EDSS skorlarına göre, hastaların %61.2'sinde özürlülük ılımlıydı ya da yoktu (EDSS 0-3), %28.4'ünde günlük yaşam aktivitelerine engel olmayan özürlülük vardı (EDSS4-5) ve % 14'ünde kısmen ya da tamamen yardım gerekiyordu (EDSS 6-9).

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, genişletilmiş özürlülük durum skalası (EDSS), epidemiyoloji

ABSTRACT

EPIDEMIOLOGICAL, DEMOGRAPHICAL FEATURES AND FAMILIAL FREQUENCY OF THE PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS FOLLOWED IN REGION ELAZIĞ

Multiple sclerosis is an inflammatory and demyelinating disease, described 150 years ago. Most of the cases of multiple sclerosis have their onset between 20 and 40 years of age. It is characterized with recurrent and/or progressive white matter lesions of central nervous system. It will appear with different clinical manifestations. Multiple sclerosis is one of the mostly reasons of disability in young adults after trauma.

The aim of our study is to evaluate the age of onset, clinical manifestations, frequency of subgroups, clinical progression, the differences of subgroups, and familial frequency in patients with multiple sclerosis. We also evaluated the role of expanded disability status scale score in neurological follow up .

A case - controlled epidemiological, demographical features and familial frequency study of multiple sclerosis (MS) was carried out in region Elazığ, for the period January 1997 to December 2007. All patients known to have definite MS according to 2005 Revisions to the McDonald's criteria, alive, resident with in region Elazığ were included in the study. Demographic and case-related information were recorded from Neurology Department of Firat University of Medicine database.

We investigated the epidemiological, demographical features and familial frequency of 121 patient with multiple sclerosis, followed to Neurology Department of Firat University of Medicine. 30.6 % of the total patients were male and 69.4 % of them were female. The female-to-male sex ratio was 2.27:1 The mean age of onset was 30.41 ± 9.4 years, 30.80 ± 9.6 for female and 29.84 ± 8.9 for male. Mean duration of disease was 8.00 ± 5.9 years, 8.37 ± 7.2 for men and 7.83 ± 5.2 years for women. In our study, mostly seen initial symptom were motor weakness and sensorial. Disease course was defined as relapsing-remitting course in 54.5 % of patients, secondary progressive in 28%, primary progressive in 12.3% and benign course in 4.9 % of patients. We recorded familial multiple sclerosis frequency in 11, 5 %.

We also used EDSS to Evaluate and follow up the patient. Initial EDSS score and last visit EDSS score were measured in all patients.

Mean initial EDSS score of the patients with PPMS were found statistically higher than the score of the patients with RRMS and SPMS ($p < 0,001$). Primary progressive disease was correlated positively with male sex and motor symptoms at onset, unlike RRMS and SPMS ($p < 0.001$). RRMS and PPMS cases shared similar age at disease onset. Disease duration was twice as long in secondary progressive than in relapsing–remitting cases ($p < 0.001$).

According to Kurtzke's EDSS (score of the last visit) 61.2 % of patients showed no or minimal to moderate disability (EDSS 0-3), 24.8 % suffered from a severe disability, which did not however interfere with normal living activities (EDSS 4-5), and 14 % required partial or complete assistance (EDSS 6-9).

Key words: Multiple sclerosis, expanded disability status scale (EDSS), epidemiology

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN MİYELİN HASTALIKLARI	1
1.2. MULTİPL SKLEROZ	2
1.2.1. Epidemiyoloji:	3
1.2.2. MS’de Morfolojik Özellikler	5
1.2.3. Etyopatogenez	5
1.2.4. Aksonal Dejenerasyon	7
1.3. MS’İN KLİNİK TİPLERİ	8
1.4. KLİNİK BULGULAR	9
1.5. TANI KRİTERLERİ	11
1.6. AYIRICI TANI	14
1.7. MS KLİNİK VARYANLARI	15
1.8. FAMİLYAL MS:	16
1.9. TEDAVİ	16
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
3. BULGULAR	32
4. TARTIŞMA	44
5. KAYNAKLAR	51
6. EKLER	61
7. ÖZGEÇMİŞ	67

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Multipl sklerozun dünyadaki dağılımı	4
Şekil 2. Multipl skleroz immünopatogenez	8
Şekil 3. Multipl sklerozda hastaların cinsiyete göre dağılımı	32
Şekil 4. Hastaların başlangıç yaşlarına göre dağılımı	33
Şekil5. Kadın ve erkek hastaların başlangıç yaşlarına göre dağılımı	34
Şekil 6. Multipl sklerozda başlangıç semptomlarının dağılımı	35
Şekil 7. Multipl sklerozda başlangıç semptomlarının cinsiyete göre dağılımı	36
Şekil 8. Hastaların klinik tiplerine göre dağılımı	37
Şekil 9. Multipl sklerozda klinik tiplerin cinsiyete göre dağılımı	38
Şekil 10. MS'li hastaların klinik alt tiplerinde başlangıç semptomlarının dağılımı	38
Şekil 11. Özürlülük derecesi ile hastalık süresi ilişkisi	40
Şekil 12. MS'de son vizitteki EDSS skoruna göre hastaların dağılımı	40
Şekil13. MS'de son vizitteki EDSS skorunun cinsiyete göre dağılımı	41
Şekil 14. MS'da klinik seyre göre ortalama ilk ve son EDSS skorlarının dağılımı	41
Şekil15. SPMS'e dönüşümün zamansal dağılımı	42
Şekil 16. MS hastalarında ilk semptom ile kesin tanı arasında geçen ortalama sürenin zamansal dağılımı	43

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Demiyelinizan hastalıklar	1
Tablo 2. Dismyelinizan hastalıklar	2
Tablo3. Multipl Sklerozun Ayırıcı Tanısı	15
Tablo 4. EDSS (Expanded Disability Status Scale)	27
Tablo 5. Revize McDonald Tanı Kriterleri	30
Tablo 6. Multipl sklerozda MRG tanı kriterleri (alan içinde dağılım)	31
Tablo 7. MS’de MRG takip kriterleri (zamansal dağılım)	31
Tablo 8. Multipl sklerozda ortalama başlangıç yaşının cinsiyete göre dağılımı	33
Tablo 9. MS hastalarının doğumyerine göre dağılımı	34
Tablo 10. Multipl sklerozda ortalama hastalık süresinin cinsiyete göre dağılımı	35
Tablo 11. Multipl sklerozda ortalama başlangıç EDSS skorunun klinik alttiplere göre dağılım	39
Tablo 12. MS’de özürlülük derecesi ile ortalama hastalık süresi arasındaki ilişki	39

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
ADEM	: Akut dissemine encephalomyelit
ANA	: Anti Nükleer Antikor
ANCA	: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody
AST	: Aylık steroid tedavisi
BAEP	: Brainstem Auditory Evoked potentials
BMS	: Benign Multipl Skleroz
BOS	: Beyin omirilik sıvısı
CBC	: Complete blood count
CRP	: C Reaktif Protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSS	: Dizability status scale
EDSS	: Ekspanded dizability status scale
EP	: Evoked potential
FS	: Fonksiyonel sistem
FLAIR	: Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging
Gd	: Gadolinyum
HLA	: Human lökosit antijen
KBB	: Kan beyin bariyeri
KSS	: Kan sinir bariyeri
İMT	: İmmünmodülator tedavi
İNO	: İternükleer oftalmopleji
IgG	: İmmünglobulin G

İV	: İntravenöz
İViG	: İnter Venöz İmmunglobulin
İNF	: İnterferon
İL	: İnterlökin
MAG	: Myelin associated protein
MBP	: Myelin Basic protein
MHC	: Major histokompabilite kompleksi
MLF	: Medial longitudinal fasciculus
MOG	: Myelin Oligodentrosit Glikoprotein
MS	: Multipl skleroz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
OKB	: Oligoklonal bant
PLP	: Proteolipid Protein
PPMS	: Primer progresif multipl skleroz
RPMS	: Relapsing Progresif Multipl Skleroz
PSS	: Periferik sinir sistemi
RRMS	: Relapsing Remitting Multipl skleroz
SEP	: Somatosensoryal Evoked Potansiyel
SPMS	: Sekonder progresif multiple skleroz
SSS	: Santral sinir sistemi
ST	: Semptomatik tedavi
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör
VEP	: Vizüel evoked potansiyeller

1. GİRİŞ

1.1. SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN MİYELİN HASTALIKLARI

Santral sinir sistemi (SSS)'nin myelin hastalıkları temel olarak dismiyelinizan ve demiyelinizan hastalıklar olarak sınıflandırılabilir. Normal miyelinin parçalandığı demiyelinizan hastalıklar otoimmün, enfeksiyöz, toksik, metabolik ve vasküler süreçleri içerir. Miyelin oluşumunda primer bir bozukluğun olduğu dismiyelinizan hastalıklar ise pek çok kalıtsal hastalığı içerir (1). Miyelin hastalıkları Tablo 1 ve 2'de sunulmuştur.

Tablo 1. Demyelinizan Hastalıklar

1-Otoimmün

Akut dissemine ensefalomyelit

Akut hemorajik lökoensefalopati

Multipl skleroz

2-Enfeksiyöz

Progresif multifokal lökoensefalopati

3-Toksik/Metabolik

Karbonmonoksit

Vitamin B12 eksikliği

Civa Zehirlenmesi (Minabata hastalığı)

Alkol/tütün ambliyopisi

Santral pontin miyelinolizis

Marchiafava-Bignami sendromu

Hipoksi

Radyasyon

4-Vasküler

Binswanger's hastalığı

Tablo 2. Dismyelinizan Hastalıklar

Adrenolökodistrofi
Metakromatik lökodistrofi
Krabbe hastalığı
Alexander hastalığı
Canavan-van Bogaert-Bertrand hastalığı
Pelizaeus-Merzbacher hastalığı
Fenilketonüri

1.2. MULTİPL SKLEROZ

Multipl skleroz, SSS'nin inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır. MS genellikle ataklar halinde gelen ya da ilerleyici özellikte olabilen SSS'ne ait çeşitli bulgu ve belirtilerle şekillenen, histopatolojik olarak dağınık yerleşimli inflamatuvar demiyelizan karakterde lezyonlarla seyrederek (2,3). Günümüzde hala MS'in etiolojisi bilinmemektedir (3,4). MS özellikle genç yetişkinleri etkilemesi nedeniyle iş, sosyal yaşam ve aile yaşamı üzerinde önemli etkiler oluşturmaktadır (3,5,6).

Literatürde MS ile ilgili ilk bilgilere, 14. yy'da 18 yaşında bir gençte yineleyici nörolojik bir hastalığın tanımlanması şeklinde rastlanmaktadır (7). Fakat MS'in tanımlanması ve bu alanda yapılan çalışmalar 1830 yıllarında başlamıştır. Jean Cruveilhier MS lezyonlarını tanımlayan ve 1835 yılında patoloji atlasında yayımlayan ilk kişi olarak bilinir. Ancak MS'le anılan isim Jean Martin Charcot'tur. Charcot MS tanı kriterlerini tanımlayan ilk kişi olup, nistagmus, intensiyonel tremor gibi semptomları da tanımlamıştır (7,8). 1954 yılında Millar ve Allison tarafından MS için ilk kez doğru tanı kriterleri oluşturulmaya çalışılmış ve kesin (definite) MS, propable (muhtemel) MS ve possible (mümkün) MS olmak üzere MS 3 gruba ayrılmıştır (7). 1965 yılında MS'de önemli bir adım atılmıştır. MS'in başlangıç yaşı, MS semptomlarının çeşitliliği, lezyonların multipl olması ve familial özelliğinin olması gibi özellikler bulunmuştur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin kullanıma girmesiyle de MS tanısında büyük değişiklikler yapılmış ve yeni tanı kriterleri belirlenmiştir (3,5,7).

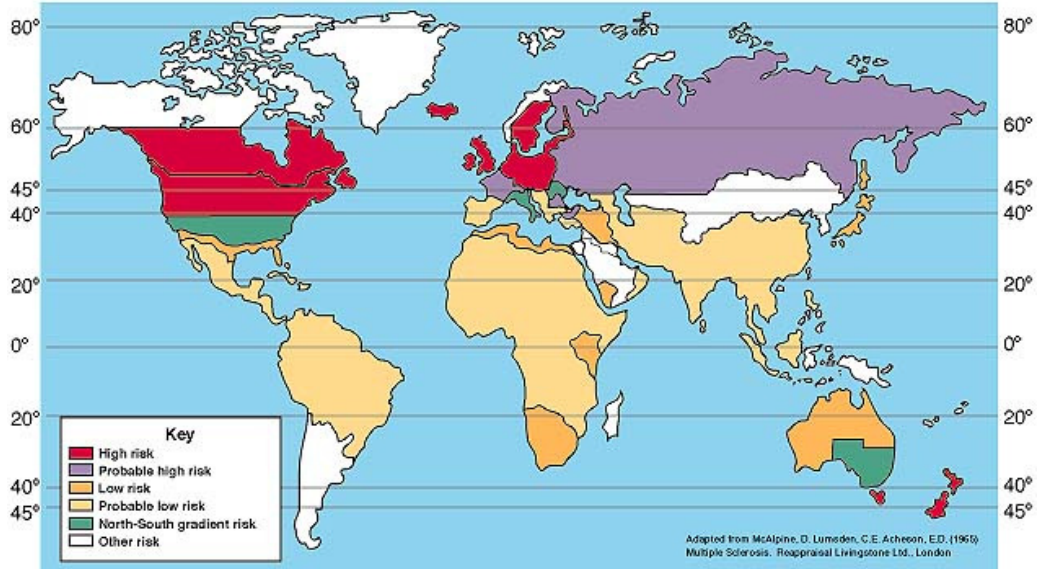
1.2.1. Epidemiyoloji:

Multipl skleroz genellikle genç kadınlarda daha sık görülür. Yapılan çalışmalarda kadın erkek oranının 2:1 olduğu görülmüştür. Ancak geç başlangıçlı MS olgularında ve post menapozal dönemde bu oran değişebilir (3,5). MS'in yaş aralığı 10-59 olarak belirlenmiştir. 16 yaşından önce görülen MS olguları %2.7'lik bir bölümü oluşturur ve bu yaş grubunda kadın erkek oranı 3:1 olarak bulunmuştur (2,5).

İnsidans; belirli bir popülasyonda, bir zaman dilimi içerisinde gözlenen yeni vaka sayısını ifade eder. MS'de insidans tespiti ilk semptomun ortaya çıkması ile kesin tanı arasındaki sürenin uzun olması nedeniyle zordur. Prevalans ise belirli bir popülasyondaki hastaların sayısını ifade eder. MS belirli yaş gruplarında ve kadın cinsiyette daha sık olduğundan genel popülasyon yerine yaş ve cinsiyet dağılımına göre hesaplanan prevalans oranlarının daha doğru bilgiler vereceği bildirilmektedir (9). Dünyada MS prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda hastalığın beyazlarda ve Avrupa kökenlilerde sık görüldüğü, tropikal bölgelerde daha nadir ortaya çıktığı, Kuzey Avrupa, Güney Kanada, İsrail, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda ve Güney Avustralya'nın yüksek prevalanslı bölgeler olduğu gösterilmiştir. Bu bölgelerde prevalans 300/100.000'lere kadar çıkmaktadır. Asya'da MS seyrek görülür. Prevalansın farklı coğrafik bölgelerde birbirinden farklı olması nedeniyle yüksek risk alanlarından düşük risk alanlarına veya bunun tersi göçlerin prevalans ve insidans üzerine etkileri çok sayıda çalışmaya konu olmuştur. Göçmenler üzerinde yapılan çalışmalarda yaş faktörünün üzerinde durulmaktadır. Örneğin, İngiltere ve Avrupa'dan Güney Afrika'ya 15 yaşından önce göç edenlerde risk Güney Afrika popülasyonuna benzer şekilde düşük iken, 15 yaşından sonra göç edenlerde risk Avrupa ülkesine benzer şekilde yüksek bulunmuştur (10). ABD'ye göç eden Japonlarda ve diğer Asyalılarda risk anavatanlarından yüksek, ancak beyaz ırktan düşük bulundu. Hawaii'nin yerli halkında MS hastalığı gelişmemekle birlikte melezlerde gelişebilmektedir (11). Hindistan ve Pakistan'dan İngiltere'ye göç edenlerde MS nadir iken onların İngiltere'de doğan çocuklarında riskin İngiltere'nin kendi popülasyonuna benzer olduğu saptanmıştır (12).

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 (13). Bütün Avrupa, ABD'nin kuzeyi, Kanada, güney Avustralya ve Yeni Zelanda yüksek prevalans bölgeleri; Ukrayna, Sibirya, ABD'nin güneyi, kuzey Avustralya, güney Akdeniz ülkeleri (Afrikanın kuzeyi), Güney Afrika, Güney Amerikanın orta bölümü orta prevalans bölgeleri, Afrikanın geri kalan bölümü, Asya, Karaibler, Meksika, güney Amerikanın 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 (9,11,13) (Şekil 1).



Şekil 1. Multiple sklerozun dünyadaki dağılımı

Kuzey yarımkürede enlem derecesine göre farklılık hastalığa karşı duyarlılıkta etnik varyasyon ile açıklanmaktadır. Örneğin ABD'de yaşayan İskandinav ve kuzey Avrupa kökenli popülasyonda MS daha sıktır. Bu durumun istisnaları da bulunmaktadır. Örneğin Avustralya'da etnik farklılık olmasına rağmen güneyde yer alan Hobart, Tasmania'da prevalans kuzeyde yer alan Queensland'dekinin 4 katıdır (10). Enlem ve iklim yönünden benzer özelliklere sahip bölgelerde farklı oranlar bildirilmiştir. Örnek olarak ABD'nin kuzeyi ile Kanada'yı gösterebiliriz. ABD Minnesota Rochesterda prevalans 173 iken Saskatchewan'da 111

dir. Diğ er bir ö rnek ise prevalansın Sardunyada 100.000’de 59, Sicilya’da 53 iken Malta’da yalnızca 4.2 olmasıdır (11,14).

Aynı coğ rafyada yaş ayan farklı ırk ve etnik gruplar arasında belirgin prevalans farkları bulunduğ u bildirilmektedir. Afrika’da yaş ayan siyahlarda MS nadir görülür iken ABD’de yaş ayanlarda insidans beyazların yarısı kadardır. Eskimolarda, Macar ç ingenelerinde, Avusturalya Aborjin’lerde ve Yeni Zelanda Maori’lerde, Suudilerde MS’e karşı tam veya tama yakın bağ ışıklık söz konusudur. Doğ u Asyalılarda da MS enderdir (15-17). Dünyadaki en yüksek prevalans İskoçya’da Orkney ve Shetland adalarında olup 192/100.000’dir (15).

Sonuç olarak göçmenler üzerinde yapılan ç alışmalar hem genetik hem de çevresel faktörlerin MS gelişiminde önemli olduğ unu göstermektedir. Günümüzde genel olarak kabul edilen görüş, genetik yatkınlığ ı olan bireylerde erken dönemde çevresel etkenlere maruz kalmanın MS gelişimine katkıda bulunduğ u yönündedir.

1.2.2. MS’de Morfolojik Özellikler

Morfolojik olarak MS, SSS’nın beyaz cevherinde aksonların görece korunduğ u, myelin yıkım alanlarının (plakların) varlığ ı ve T hücre hakimiyetinde perivasküler inflamasyonla karakterizedir. MS plakları farklı büyüklük ve yaş ta, sınırları belirli, yuvarlak, ovoid ya da düzensiz şekilli, yaygın beyaz cevher lezyonlarıdır. Aktif ve inaktif olabilen MS plakları, SSS’nin farklı alanlarında ortaya ç ıkabilir. Özellikle periventriküler beyaz cevher, optik sinirler, beyinsapı, serebellum ve medulla spinalis MS plaklarının yerleşim yerlerini oluşturur (2,3,18).

Mikroskopik olarak, plaklar demyelinizasyon, perivasküler inflamasyon ve glial hücre değ iş ikliklerini içerir. Perivasküler inflamasyon, perivenüler T hücreler ve genellikle yeni plaklarda göze ç arpan, eski plaklarda daha az gözlenen ya da hiç olmayan mononukleer hücrelerden oluş ur (3,18).

1.2.3. Etyopatogenez

Günümüzde MS’in etyopatogenezi tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen, etyopatogenezde; genetik, çevresel, viral, otoimmün etkenlerin rolü olduğ u düşünölmektedir (18,19).

Genetik etkenler: MS’de muhtemelen poligenik genetik predispozisyonu gösteren güçlü kanıtlar bulunmaktadır. MS hastalarında farklı etnik gruplarda farklı HLA ilişkileri bildirilmiş ve bazı ilişkiler oldukça stabil kalmıştır. Kuzey Avrupada MS; Class I HLA A3, B7 ve özellikle Class II HLA DR2, DQW1 ve DQB1 ile ilişkilidir. Ancak, ilişki evrensel değildir. MS farklı toplumlarda DR2’den başka alellerle de ilişkilidir. Class II MHC alelleri MS riskini artırsa da MS gelişimi için henüz hiçbir özgül allel saptanmamıştır (3,5,18,20).

Çevresel etkenler: MS’e yatkınlığı belirleyen etkenlerden biri de ırktır. Beyazlar, siyahlar ve doğululara göre MS’e daha yatkındır. Hastalığın insidansı kuzey yarımkürede belirgin olarak daha yüksektir. Erken yaşta farklı enlemlerdeki bölgelere göç, riskteki değişimlerle ilgilidir. Faroe Adaları’nda görülen MS epidemileri çevre faktörlerinin önemini vurgular (18).

İnfektif ajanlar: Viral enfeksiyonların MS patogenezindeki rolü tartışmalıdır. Viral enfeksiyonlar insanlarda demyelinizasyona neden olabilir. SSS dışındaki bir enfeksiyon, otoreaktif T hücrelerini moleküler benzerlik ya da süper antigen olarak aktive edebilir. SSS enfeksiyonları inflamasyon ve demyelinizasyon yapabilir. MS’de viral enfeksiyonların relapsları artırdığı da bilinmektedir (8,18)

Otoimmün nedenler: 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 (11).

MS patofizyolojisinde, MSS’de lokal immün cevap oluşturmak üzere aktive immünokompetan hücrelerin Kan Beyin Bariyeri (KBB)’ni geçmesi gerekir (21). Bu transendotelyal migrasyon mekanizması çok basamaklı bir süreçtir. İlk basamakta, sellüler adezyon molekülleri; lökositlerde, vasküler endotelde salınır (22). Damar duvarı boyunca dolaşan lökositlerin yavaşlama 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

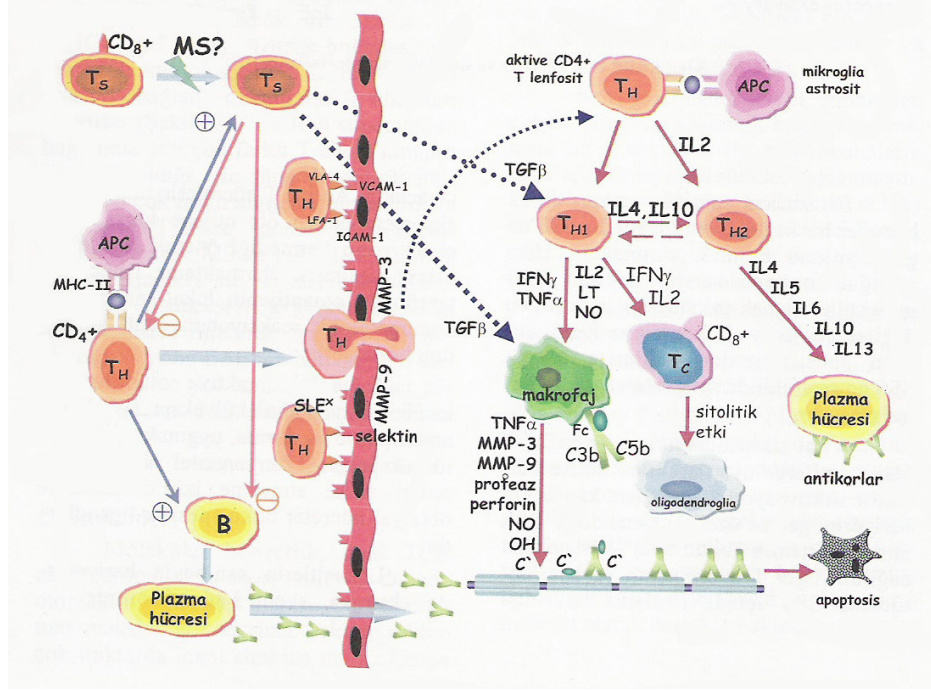
açar. Bu durum MS'de irreversibl nörolojik tutulumun patolojik karşılığıdır (21,25-27).

B hücreleri de MS patogeneğinde rol alır. Beyin omurilik sıvısında (BOS) Oligoklonalband (OKB) gözlenen hastalarda plakların beyaz maddesinde de plazma hücreleri gözlenebilir. MS hastalarında Myelin Basic protein (MBP), Myelin associated protein (MAG), Myelin Oligodentrosit Glikoprotein (MOG), Proteolipid Protein (PLP) ve α - β 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 değişik ve çeşitli faktörler neden olmaktadır (24,28,29).

1.2.4. Aksonal Dejenerasyon

MS hastalarında kalıcı, geri dönüşsüz disabilitenin en önemli nedeni aksonal hasarlanmadır. Kronik MS lezyonlarının bir özelliği ileri akson kaybıdır (30). Akson kaybı myelin kaybına bağlı korumanın kalkması ve aksonun, patolojik süreçle karşı karşıya kalması, trofik faktörlerin bulunmaması sonucu ortaya çıkabilir. Remyelinizasyon başlayana kadar aksonların korunması kalıcı nörolojik hasarlanmanın ortaya çıkmasını engelleyebilir (24,26,28,29). Aksonal zedelenme, miyelin kaybına oranla geri planda ise de eskiden sanılanın aksine hastalığın erken döneminde başlar ve fonksiyon yitiminden sorumludur (11,22,23).

MS, SSS'nin akson, oligodendrositler ve nöronlarda hasarı içeren immün aracılı, inflamatuvar ve demyelizan hastalığıdır (31). MS'de akut evrede immünopatolojik olarak sitokinlerin tetiklediği inflamasyon, ödem ve demyelinizasyon belirgin hale gelmektedir. Erken evrede demiyelizasyon süreci, remiyelizasyon süreci tarafından izlenir ve klinik düzelme olur. Ancak hastalık süreci uzadıkça SSS'deki immünopatolojik süreç progresif hal alır. MS immünopatogeneğinin şematik görüntüsü şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2. Multipl skleroz immünopatogenezi

1.3. MS'in klinik tipleri:

- 1-Relapsing remitting MS
- 2-Primer progresif MS
- 3-Bening MS
- 4-Sekonder progresif MS
- 5-Progresif relapsing MS

Relapsing Remitting Multipl skleroz (RRMS): MS'in en sık görülen formudur. Relaps ve remisyonla seyredir. 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 focal nörolojik defisit olarak tanımlanır. Atak döneminden sonra kısmi ya da tam iyileşmenin olduğu remisyon dönemi başlar. (5,32).

Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS): RRMS tanısı alan hastaların on yıl içinde ortalama %50'si SPMS'e dönüşür. Bu formda zamanla ataklar azalır hatta olmaz. Remisyon dönemleri olmaz çünkü SSS'inde sürekli bir yıkım vardır.

Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS): MS'li hastaların sadece %10'unda görülür. En sık motor tutulum görülür ve özellikle sürekli progresyon gösteren bir paraparezi ile başlar. Başlangıç yaşı daha geçtir ve erkeklerde daha sık görülür. Prognoz kötüdür (5,33).

Benign Multipl Skleroz: 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 Multipl Skleroz (RPMS): MS'in en kompleks formudur. Oluşan nörolojik defisitlerdeki kayıp geri dönmez. MS'in klinik tipleri arasında mortalite oranı en yüksek olanıdır (5).

MS'de altgrupları ayıracak biyolojik markırlar bulunmamaktadır. Asemptomatik hastalık tanısı otopsi çalışmalarına dayanılarak konulur. (34,35).

1.4. KLİNİK BULGULAR

Multipl sklerozda en sık görülen semptomlar; somatosensoriyal bulgular, motor bulgular, yorgunluk, görme kaybı, beyin sapı bulguları, serebellar bulgular, kognitif bozukluklar, mesane, bağırsak ve cinsel bozukluklardır (2,3,5).

1. Somatosensoriyal semptomlar: MS'in başlangıç bulgularının çoğunluğunu oluşturur. Erken belirti olarak %21-55, MS'in seyri boyunca %52-70 oranında görülür. MS'de en sık görülen belirtidir (36). Uyuşukluk, iğnelenme, yanma hissi, ağrı, ısı ve dokunma duyusu bozuklukları, bazen Brown-Sequard tipi duyu bozukluğu oluşabilir (5,37). Vibrasyon ve pozisyon duyusunda bozulma arka kordon derin duyu yollarının tutulumuna bağlı olarak meydana gelir. Ağrı, ısı ve dokunma duyusu bozukluklarında lateral ve anterior spinotalamik traktus tutulmuştur. Servikal spinal kordun posterior kolumnayı tutan hastalıklarında görülen Lhermitte belirtisi (başın fleksiyonu ile gövdeye ve bacaklara doğru yayılan elektriklenme hissi) en çok MS'de görülür (5,37).

2. Motor semptomlar: Motor tutulum ilk belirti olarak hastaların %32-41'inde görülür. Bacaklar kollara göre daha fazla tutulur. Kortikospinal traktus tutulumu sonucu motor güç kaybı (monoparezi, hemiparezi, paraparezi, tetraparezi) görülür (36,38). Motor güçsüzlüğü hastalar genellikle ağırlık hissi, ağrı ve uyuşukluk şeklinde tanımlarlar. Derin tendon refleksi artar, patolojik refleksi alınır (3,5,37). Spastisite epizodik ya da devamlı olabilir. Bacaklardaki spastisite yürüme ve dengeyi bozabilir ya da ekstansör ve fleksör spazmlar özürüllüğün nedeni olabilir. Kas atrofisi genellikle kullanılmamaya bağlı gelişir (35,39-41).

3. Beyin sapı semptomları: Nistagmus siktir ve genellikle horizontal düzlemde oluşur. İnternükleer oftalmopleji (İNO) MS'in karakteristik belirtilerinden birisidir. Medial longitudinal fasciculus (MLF) tutulumuna bağlı olarak aynı tarafta içe bakış kısıtlılığı karşı gözde ise dışa bakışta horizontal nistagmus görülür. Oküler motilite sık olarak bozulmuştur. Diplopi de sık görülen beyin sapı semptomlarından. Horizontal ve vertikal bakış paralizisi, bir buçuk sendromu ve psödobulber bulgular görülebilir (2,3,5).

4. Görme yolları ile ilgili belirtiler: Görme kaybı MS'in başlangıç bulgularının %14-23'ünü oluşturur. Optik nörit MS'in en sık belirtilerinden birisidir. Hastalar genellikle tek taraflı görme kaybıyla birlikte fotofobi ve göz hareketleriyle artan ağrı tanımlarlar. Görme alanı muayenesinde santral skotom görülür. Göz bulguları genellikle kendiliğinden iyileşir (2,3).

5. Serebellar semptomlar: Serebellar semptomlar hastaların % 50'sinde ve en sık gövde ataksisi şeklinde görülür. Gövde ataksisi vermisin tutulmasıyla oluşur. Hastalarda intansiyonel tremor, dismetri, disdiadokinezi ve serebellar dizartri görülür (2,3,5).

6. Yorgunluk: MS'in sık görülen önemli bir semptomu olup aile ve sosyal yaşamı olumsuz etkiler (3,5,22,42). Yapılan araştırmalar plaklardaki fonksiyonel ve metabolik değişiklikler ya da inflamasyonun direkt etkisiyle müsküler oksidatif kapasitede bozulma olduğunu düşündürmektedir. Egzersiz, stres ve uzun fiziksel aktivite ile kötüleşir. Dinlenme ve uyku ile azalır. MS'de yorgunluk özellikle öğleden sonraları meydana gelir.

7. Kognitif ve Psikiyatrik bozukluklar: MS'li hastalarda mental değişiklikler ve çeşitli kognitif bozukluklar %10 oranında görülür. En sık hafıza, dikkat ve konsantrasyon bozuklukları olur (3,5,42).

8. Mesane bağırsak ve cinsel fonksiyon bozuklukları: 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. Bağırsak disfonksiyonu da MS'in sık görülen bulgularındandır, en sık yakınma konstipasyondur. En sıkıntılı semptom ise istemsiz bağırsak boşalmasıdır. Cinsel bozukluk olarak erkeklerde en sık erektil disfonksiyon görülür. Kadınlarda vaginal sekresyonda azalma, her iki cinste de libido azalması olabilir (3,42).

9.Paroksizmal belirtiler: Hastalık süreci sırasında tekrarlayıcı ve stereotipik olarak ortaya çıkan kısa motor ve sensorial fenomenlerdir. Hastaların %15'inde epileptik nöbetler olur (43). Tonik nöbetler çok karakteristiktir (42). Spastisite sertlik ve spazm ile karakterize karşıt kas gruplarının istemsiz kasılmalarıdır. Myelin ve aksonlarda kayıp olduğu için spazmlar, duyusal 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 ağırlıdır (22).

1.5. TANI KRİTERLERİ

MS tanısı için kullanılan spesifik bir test yoktur. MS'in tanısı diğer bütün nedenler dışlandığında, klinik veriler eşliğinde, zaman ve mekan içerisinde dağılmış ak madde lezyonlarının görülmesine dayanır. Günümüzde MS klinik bir tanı olarak kabul edilir (8).

MS tanısında kullanılan paraklinik testler (5):

1-Primer testler:

- Rutin kan tahliller

- Beyin omurilik sıvı analizi
- Kranial ve spinal MRG tetkiki

2-Sekonder testler:

- Uyarılmış potansiyeller (VEP; SEP; BAEP)
- Ürodinamik testler
- Nörokognitif testler
- Otonomik testler

Rutin kan tahlilleri: MS'in ayırıcı tanısındaki birçok hastalığı dışlamak için yararlıdır. CBC, sedimantasyon hızı, troid fonksiyon testleri, CRP, ANA, anti-dsDNA, ANCA, anticardiolipin antikolar, vitamin B12, vit E, homosistein gibi.

Beyin omurilik sıvı analizi: 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 (5).

Multipl sklerozda BOS analizinde bakılan parametreler:

1-Oligoklonal band (OB): SSS'de üretilen, gama globulin yapısında, agaroz jel elektroforezinde belirgin bantlar halinde göçeden protein yapısındaki maddelere oligoklonal bantlar adı verilir. Günümüzde MS tanısının doğrulanması için en yaygın olarak kullanılan BOS testidir. Hastaların % 90'ından fazlasında BOS'ta birkaç adet bant gösterilebilir. Eğer birden fazla bant saptanırsa OB'ların varlığından sözedilir; tek bir bant varlığında anlamı açık değildir. BOS'ta OB'lar varken serumda bulunmaması, özellikle MS tanısı açısından önemlidir. OB'lar sifilis, Lyme hastalığı ve subakut sklerozan panensefalit olgularında da gösterilebilir (2).

2- IgG indeksi: MS hastalarının yaklaşık üçte ikisinde gama globulin özellikle IgG oranı artar. Serum ve BOS'ta IgG ve albumin düzeylerinin ölçülmesi ile aşağıdaki formüle göre hesaplanır. IgG indeksinin 0.7'den yüksek olması MS olasılığını gösterir. BOS proteinleri yüksek veya düşük olduğunda yalancı pozitiflik olabilir (2).

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

3-Myelin basic protein: MS atağı sırasında bir çok hastanın BOS'unda yüksek miktarlarda miyelin basic protein (MBP) artışı olduğu ve atak iyileştiğinde normale döndüğü gösterilmiştir. Myelin hasarına yol açan diğer hastalıklar da BOS'ta MBP artışına yol atığından bu test tanı amaçlı olarak yararlı değildir.

MS'te Manyetik Rezonans Görüntüleme: Serebrum, beyin sapı, optik sinirlerin, serebellum ve omurilikteki plakları gösterebilmesi nedeniyle MRG incelemesinin en yararlı laboratuvar yöntemi olduğu yaygın olarak kabul görmektedir.

Özellikle ventriküle dik yerleşimli, oval veya lineer demyelinasyon alanları tanı koydurucudur. Sagittal kesitlerde, korpus kallosumdan ışınsal olarak dışa yayılır gibi görünürler ve 'Dawson Parmakları' adını alırlar. MS'de plakların gelişiminin erken döneminde, muhtemelen inflamasyonun sonucu olarak kan beyin bariyeri yıkımı ortaya çıkar. Bunun MRG'de karşılığı, gadolinyum verildikten sonra görülen kontrast tutulumudur. Kontrast tutulumu akut bir lezyonun ortaya çıkışından sonra 3-4 aya varan srelerde devam edebilir. Kronik MS plakları T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens (beyaz) görülür; FLAIR görüntülerde daha belirgin olabilir. Kavitasyon gelişmişse T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens görünür. Özellikle ilerlemiş MS'li olgularda lezyonlar ventrikül çevresinde birleşme eğilimindedir. Seri olarak tekrarlanan MRG'ler, serebral lezyonların sayısının giderek arttığını göstererek hastalığın progresyonunu ortaya koyabilir. MRG incelemeleri kullanılarak MS lezyonlarının diğer özellikleri - plaklarda remyelinizasyon, akson dejenerasyonu, atrofi - hakkında giderek daha fazla bilgi edinilmektedir (2).

Kranial MRG'de MS'i destekleyen lezyonların zellikleri (5):

1. Lezyonların sayısı 4 veya 4'den fazla olmalıdır.
2. Lezyonların boyutu 3 mm çapında veya daha büyük olmalıdır.
3. Lezyonlar beyaz maddede asimetric olarak periventriküler alanda, korpus kallosumda, optik sinirlerde, genikulokalkarin traktlarda, serebellumda yerleşim gösterirler.
4. Lezyonlar ventriküle dik olarak yerleşen keskin kenarlı plaklardır.

5. Plakların bir veya daha fazlasında kontrast tutulumu olmalıdır.

Spinal MRG'de MS'i destekleyen lezyonların özellikleri (5):

1. Lezyonların boyutu 2 vertebral gövde segmentinin boyuna eşit veya kısa olmalıdır.
2. Spinal lezyonlar en sık olarak servikal (midservikal) yerleşim gösterirler.
3. Lezyonlar multipl, asimetrik ve dağınık olmalıdır.
4. Lateral dorsal tutulum, anterior lokalizasyondan daha fazladır.
5. Akut lezyonlarda sıklıkla sadece ödem vardır.
6. Fokal ve diffuz atrofi olabilir.

Uyarılmış potansiyeller: VEP, SEP ve BAEP kolay uygulanabilir ve ucuz yöntemlerdir. Dalgaların şekline, amplitüdlerine ve latanslarına göre değerlendirilir. Evoked potential (EP), SSS'de subklinik doku hasarını en erken gösteren oldukça sensitif testlerdir (2,5,44). Bu nedenle vizüel semptomları olmayan asemptomatik hastalarda da, sinsice ilerleyen aksonal dejenerasyon ve demyelinizasyonu göstermek için VEP yapılmalıdır (45). Demyelinizasyonda karakteristik olarak vizüel, işitsel ve somatosensorial uyarılmış potansiyellerin latansları uzar. Demyelinizan hastalıklarda VEP'de latansın uzaması amplitüd azalmasından daha değerlidir. VEP ve SEP, BAEP'e göre daha duyarlıdır. Uyarılmış potansiyeller MS tanısında hastalığın izleminde prognozun ve progresyonun değerlendirilmesinde, tedavinin takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır (2,5).

1.6. AYIRICI TANI

MS'in heterogenitesi nedeniyle özellikle hastalığın ilk aktif yıllarında birçok hastalık MS'e benzeyebilir. Diğer birincil idiopatik inflamatuvar demyelinizan MSS hastalıkları da MS ile karışabilir (8).

Tablo 3. Multipl Sklerozun Ayırıcı Tanısı

1-İnflamatuvar Hastalıklar	3-Granüloatoz Hastalıkları
Granüloatoz anjitis	Sarkoidoz
Sistemik lupus eritamatozus	Wegener granüloatozu
Sjögren hastalığı	Lenfomatoid granüloatozis
Behçet hastalığı	
Poliarteritis nodoza	4-Miyelin Hastalıkları
Paraneoplastik ensefalomiyelopatiler	Metakromatik lökodistrofi
Akut dissemine ensefalomiyelit, postenfeksiyöz ensefalomiyelit	(juvenil ve erişkin)*
	Adrenomiyelölökodistrofi*
2-Enfeksiyon Hastalıkları	
Lyme nöroborelyozis	5-Muhtelif
İnsan T hücreli lenfotropik virüsü tip 1 enfeksiyonu	Spinocerebellar bozukluklar*
İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu	Arnold-Chiari malformasyonu
Progresif multifokal lökoensefalopati*	Vitamin B12 eksikliği*
Nörosifiliz*	

* Progresif hastalık koşullarında ayırt etmesi önemli olan bozukluklara işaret etmektedir.

1.7. MS KLİNİK VARYANLARI

1. Monofazik sendromlar: ADEM, Klinik izole sendromlar (optik nöritis, transvers myelitis/myelopati, izole beyin sapı/serebellar sendrom) ve multifokal sendromlar (46).
2. DEVİC hastalığı (Nöromyelitis optika)
3. Akut MARBURG varyantı
4. Balo'nun Konsantrik Sklerozu

5. Myelinoklastik Diffüz Sklerosis (Shilder hastalığı)
6. Dissemine subpial demyelinizasyon (47-49).

1.8. FAMILİYAL MS:

MS'in ailesel kümelenmesi bilinen bir gerçektir. MS hastalarının yaklaşık %15'inde ailede etkilenmiş bir başka birey daha vardır; en yüksek risk ise hastanın kardeşlerinde söz konusudur. Sadovnick ve ark. (50) tarafından gerçekleştirilen geniş bir toplum temelli çalışmada, hastaların yaklaşık %20'sinin bir başka hasta akrabası olduğu gösterilmiştir. Danimarka'da yapılan toplum temelli bir çalışmada, 1968'den 1997'ye kadar takip edilen 8205 Danimarkalı MS hastasının 19615 birinci derece akrabasında MS'in relatif ve mutlak riski hesaplandığında birinci derece akrabalarda MS riskinin yedi kat arttığı bulunmuştur (51). MS'in bireysel insidens oranı modelinde, sporadik ve ailesel risk bileşenlerinin toplamı olarak, akraba ve ilk etkilenen kişinin cinsiyetine bakılmaksızın, MS'li hastaların birinci derece akrabaları arasında, ailesel yaşam boyu risk %2.5 bulunmuştur. MS'li hastaların birinci derece akrabalarında MS riskinin artmasında, öncelikle ailesel MS riskinin büyüklüğü belirlenmek istendiğinde, değişken değerlere ulaşılmıştır. Böylece, MS riskinin kardeşlerde 12-38, ebeveynlerde 7-26 ve MS'li hastanın çocuklarında 6-25 kat arttığı hesaplanmıştır (51).

1.9. TEDAVİ

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, ilerleyici seyir, sakatlanmanın birikimine yol açtığı için, hastaların bu evreyi önleme ve geciktirme amacıyla tedavi edilmeleri zorunludur (5,52).

Günümüzde MS için tam koruyucu ya da şifa sağlayıcı bir tedavi yöntemi yoktur. Mevcut birçok tedavi, atak sıklığını azaltmayı, doğrudan atağa bağlanan sabit özürüllüğü önlemeyi, belirtilerin hafifletilmesini sağlar, progresyonun yol açtığı özürüllüğü, sürekli kötüleşmeyi önlemeyi hedefler, fiziki yetenekleri artırır ve bazı

komplasyonları önler. Ayrıca MS'in doğal seyrini değiştirmeyi hedefleyen birçok tedavi protokolü geliştirilmektedir (8).

Tedavinin amaçları:

- 1-Relaps oranını azaltmak
- 2-Doğrudan relapslar sonucunda oluşan nörolojik defisitleri tedavi etmek
- 3-Nörolojik defisitlerin semptomatik tedavisini sağlamak
- 4-Progresyonu önlemektir (30).

Son yıllarda geçekleştirilen ve başlıca anti-enflamatuar ve immunsupresif ilaçların incelendiği pek çok klinik çalışma yakın bir tarihte Rudick ve ark (53). tarafından eleştirel bir biçimde gözden geçirilmiştir. Kontrollü klinik çalışmalar temel alındığında, sadece adrenokortikotrop hormon (ACTH), metilprednisolon, prednisolon, siklofosamid, kopolimer, interferon-beta, mitoksantron ve son zamanlarda natalizumab gerek hastalık gerekse MRG lezyonları üzerine yararlı etki göstermiştir. Epizodik inflamasyonla karakterize tipik MS (yineleyici) formunun immunmodülatör tedaviye en iyi cevaplı olması beklenirken, birkaç istisna dışında hiçbiri kronik progresif MS'e net bir yarar göstermemiştir. Bu nedenle, tedavinin her hastada bireysel olarak kararlaştırılması uygun olaaktır (2).

Multiple sklerozda genel olarak tedavi üçe ayrılır:

- 1-Atak tedavisi
- 2-MS'da doğal seyri değiştirmeye yönelik tedaviler
- 3-Semptomatik tedavi ve rehabilitasyon tedavisi

Atak tedavisi:

Kortikosteroidler: MS'de 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 (8). Çalışmalarda özellikle intravenöz (İV) metilprednizolonun etkili olduğu görülmüştür (5,54). Kortikosteroidlerden,

metilprednizolon 3-10 gün IV 1gr/gün verildikten sonra oral metilprednizolona geçilmesi görüşü tam olarak netlik kazanmamıştır. Genelde IV steroidlerin etkisi 90 gün boyunca sürer. Oral steroidlerin de etkin olabilmesi için en az 60-100 mg/gün dozunda başlanmalıdır. Steroid tedavisinden 3 ay sonra hastaların EDDS'lerine bakılarak nörolojik fonksiyonları değerlendirilmelidir. Genelde 3 ay sonra EDDS'ye bakıldığında akut ataktan sonra ortalama %43'luk bir defisit kaldığı görülür. Bu nedenle her relapsın hastaya zarar verici olduğu görülmüştür (20,54). Kortikosteroidlerin etkisi altında, optik nörit atağı da dahil olmak üzere akut atağın iyileşmesinin hızlandığı görünmektedir (2). Ancak, hastaların 1/3'ü steroid kullanılmasına karşın ataktan sonra yeterli iyileşme göstermeyebilir ve diğer tedaviler gerekir (8).

MS'de doğal seyri değiştirmeye yönelik tedaviler:

MS tedavisindeki ana hedeflerden birisi hastalığın doğal seyrini değiştirmektir. MS klinik çalışmalarında, atakların sıklık ve şiddetinin azaltılması, süregelen ilerleyici döneme girişi önleme, özür lülüğün ilerlemesini durdurma hedeflenir. MRG'de görülen hastalık aktivitesini değiştirme ikinci hedefdir (8).

Bu amaçla kullanılan ilaçlar:

1-İnterferonlar (İFN): İlk kez 1970 yılında MS'e viral enfeksiyonların yol açtığına inanıldığı dönemde kullanılmaya başlanmıştır (30,55). İnterferonların immunomodulatör, antiviral ve antiproliferatif özellikleri vardır. İnterferonların etki mekanizmalarının proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu, nitrik oksit sentezinin inhibisyonu, T hücrelerinin aktivasyonunun inhibisyonu ve antiinflamatuvar sitokinlerin stimülasyonu yolu ile olduğu düşünülmektedir. MS tedavisinde kullanılan iki tip İnterferon vardır. İFN beta-1a ve İFN beta-1b.

Beta interferon interlökin IL-10 ve IL-12 arasında dengeyi sağlar. Periferik kan mononükleer hücrelerden salgılanan IL-12'nin hastalığın progresyonu ile arttığı görülmüştür. IL-10 ise IL-12'nin endojen inhibitörüdür. Beta interferon MS hastalarında periferik kan mononükleer hücrelerinden salgılanan IL-12'nin yapımını inhibe eder ve IL-10'un da 'up regülasyonu' sağlar. Beta interferonlar ile tedavi olan hastaların yıllık relaps oranları %30-37 azalır ve relapslarla ilişkili olan defisitleri azaltarak sekonder progresyonu engellediği düşünülür (56).

2-Glatiramer asetat: 4 aminasitten oluşan (L-alanin, L-Lizin, L-tirozin, L-glutamik asit) sentetik bir polipeptittir. Etki mekanizması; MBP ve diğer antijenlerle kompetisyona girerek T hücresi aktivasyonunu engellemek, antijen spesifik supresör hücreleri indüklemek, T1'den T2'ye geçişi sağlamak olarak tahmin edilmektedir (5,30). En az 2 atağı olan ve EDSS skorları 6 veya daha az olan 48 hastaya günde 20 mg 2 yıl süresince glatiramer asetat verilen bir çalışmada relaps oranlarının %25 azaldığı görülmüş ve progresyonun yavaşladığı saptanmıştır (5,20). RRMS'li hastalarda interferonlar herhangi bir nedenle başarısız olursa glatiramer asetat verilebilir.

3-İntra Venöz İmmunglobulin (İVİG): İki kontrollü çalışmada RRMS'de faydalı etkileri bildirilmiştir. Atak oranı ve MR'da aktif lezyon oranı anlamlı azalmaktadır. 0,4-2 gr/kg aylık infüzyon şeklinde verilmiştir. SPMS'de ayda 1gr/kg yapılması önerilmektedir (57).

4-Azotiopürin: Pürin sentezini inhibe eden bir immunsupresiftir. IFN, glatiramer asetat veya İVİG uygun olmayan hastalara verilebilir. Atak oranı ve hastalık progresyonuna etkilidir. Azotiopürin olası sitotoksik ajanlar arasında progresif MS'de en yararlı olanıdır. Sistemik toksisitesi vardır (5,57).

5-Siklofosfamid: Alkilleyici bir ajan olup lenfositler dahil hızla bölünen hücreler üzerinde sitotoksik etkisi vardır. Bu özelliği ile güçlü bir bağışıklık sistemi baskılayıcısıdır. Bazı çalışmalarda progresyonda siklofosfamidin yararı görülürken bir kısmında ise hastalıkta hiç düzelme görülmemiştir. Bazı merkezlerde klasik tedavi yöntemlerinin başarısız kaldığı durumlarda siklofosfamid kullanılmaktadır (8).

6-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 (8).

7-Siklosporin: Transplant uygulanan kişilerde sık kullanılan bir immünsüpresandır. Progresif MS'te kullanımıyla ilgili çalışmalar vardır. Renal toksisitesi en önemli yan etkilerindendir (3).

8-Mitoksantron: DNA'ya eklenerek topoizomeraz II enzimini inhibe eder, böylece DNA zincirinin ligasyonunu önleyip hücre döngüsü progresyonunu geciktirir. Mitoksantron ayrıca, antikor sekresyonu dahil B hücre fonksiyonunu inhibe eder, yardımcı ve sitotoksik T hücre etkinliğini azaltır ve interferon gamma, TNF, IL-2 gibi Th1 sitokinlerin salınmasını azaltır (58). Mitoksantron atak oranını plaseboya göre %68 azaltmıştır ve progresyon olduğu doğrulanana kadar geçen süreyi anlamlı şekilde uzatmıştır (59). Siklofosfamide benzer şekilde, hızla kötüleşen, tedaviye dirençli MS'nin stabilize edilmesi için etkin bir tedavi olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, mitoksantronun kullanımı doz ile ilişkili kardiyotoksikite nedeniyle sınırlıdır (60).

9-Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu: Bu tedavide, periferik kandan hematopoetik hücrelerin mobilizasyonunu ve toplanmasını, ardından bağışıklık sisteminin kemoterapötik ilaç rejimi ile azaltılmasını ve daha sonra kök hücre greftinin tekrar infüzyonunu gerektirir. MS'li hastalar için otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu uygulanmasının amacı, normal dışı bağışıklık sistemlerini zayıflatmak ve tekrar öz-antijenlere daha toleranslı bir bağışıklık oluşturmaktır, böylece hastalık stabilize edilebilir ya da iyileştirilebilir (61). Günümüzde otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonunu kontrollü çalışma koşullarında, özelleşmiş merkezler ile sınırlıdır.

10-Hümanize monoklonal antikorlarla bağışıklığın düzenlenmesi: Monoklonal antikorlar immün baskılayıcı ajanlar değildir ancak hedeflenen hücrelerdeki özgül antijenlere secici olarak bağlanarak umut vaat eden bir tedavi sunarlar. Sınırlı mürin bileşiği içeren hümanize antikorlar, saf insan dışı monoklonal antikorlara göre immünogeniteyi anlamlı şekilde azaltır (62). MS tedavisi için birçok hümanize monoklonal antikor araştırılmaktadır ancak MS'li hastalarda kullanılmak üzere yalnızca natalizumab onaylanmıştır.

Natalizumab

Natalizumab, MS'li hastalar için hastalığı düzenleyici ilaçlar yelpazesine en son katılan ilaçtır. Natalizumab, alfa-4 integrine karşı bir seçici adezyo molekülü inhibitörü hümanize monoklonal antikordur ve aktive lökositlerin endotele bağlanmasını önler, böylece MS lezyonlarının oluşumundaki önemli bir aşamayı

bloke eder (63). Faz III AFFIRM çalışmasında natalizumab ile monoterapi, plaseboya göre yıllık atak oranını %68, özür lülüğün progresyonunu %42, beyindeki T2 ağırlıklı MRG lezyonlarını %83 ve beyindeki gadolinyum kontrastlı MRG lezyonlarını %92 azaltmıştır (64). Faz II SENTINEL çalışmasında, natalizumab ve intramusküler interferon beta-1a kombinasyonunun, tek başına intramusküler İFN beta-1a'ya göre daha iyi klinik sonuçlar verdiği bildirilmiştir (65). İnterferon beta-1a ile kombinasyon olarak natalizumab alan MS'li hastaların, ikisinde progresif multifokal lökoensefalopati gelişmesi üzerine natalizumab geçici olarak kullanımdan kaldırılmıştır (66). Natalizumab diğer tedavilere yanıt vermeyen sık relapsların görüldüğü ya da hızla kötüleşen MS'li hastalarda alternatif bir tedavi olarak yaygınlaşmaktadır.

Alemtuzumab, T ve B lenfositlerdeki CD52 antijenine karşı bir hümanize monoklonal antikordur. **Ritüksimab**, B hücrelerindeki CD20 antijenine karşı bir hümanize monoklonal antikordur. **Daklizumab** ise CD25 antijenine karşı bir hümanize monoklonal antikordur. MS'li hastalarda alemtuzumab, ritüksimab ve daklizumabın kullanımı klinik çalışmalarla sınırlıdır ve kesin faz III çalışmalarının sonuçları merakla beklenilmektedir.

Semptomatik tedavi ve Rehabilitasyon tedavisi:

Spastisite; minimal zaafı olan hastalarda bile görülebilir. Hafif spastisitenin tedavisine germe ağırlıklı egzersizlerle başlamak uygundur (8). 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 (8). En sık karşılaşılan yan etki uykuya eğilim ve kas zaafıdır. Baklofen tedavisiyle birlikte ensefalopati olarak ortaya çıkan non-konvulziv status epileptikus ve karaciğer enzimlerinde yükselme bildirilmiştir. Sakatlayıcı fokal spastisite, periferik sinir bloğu ya da cerrahi işlemlerle giderilebilir.

Mesane ve barsak fonksiyon bozuklukları; Spastik (hiperrefleksik) mesane belirtileri oxybutynin, propantheline ya da imipramine ile kontrol altına alınabilir (8). Capsaisin ve bazı türevlerinin mesane içine uygulanması yeni bir alternatiftir.

Capsaisin C liflerini harap eder ve böylelikle detrusor hiperrefleksisini tetikleyen spinal kaynaklı C lifi refleksi bozulmuş olur (5,22). Gevşek (flask) mesaneye bazen betanechol ile yardım edilebilir, ancak sıklıkla aralıklı kateterizasyon gerekebilir. Detrusor sfinkter dissinerjisinde antikolinerjikler ve bazen alfa-blokaj ajanları (terazosin, hytrin) ya da aralıklı kateter uygulaması gerekebilir (8). Konstipasyon için lifli diyet ve laktuloz önerilmektedir.

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. Secici serotonin geri alım inhibitörlerinin uyarıcı etkileri sınırlıdır (8).

Paroksizmal belirtiler; 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. Clonazepam, 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). Motor semptomları olan hastalarda nörorehabilitasyon da çok faydalıdır (22). Epileptik nöbetler MS'i olmayan hastalardaki gibi tedavi edilir (8). Isı duyarlılığı, ısının uyarıcı etkisinden kaçınılması mümkün olmayan durumlarda soğutucu ceket giymek bir seçenek olabilir. Dizestetik yakınmaları kontrol etmek güçtür, bazen trisiklik antidepresanlara iyi yanıt verebilirler (8).

Genişletilmiş Özürülük Durumu Skalası (EDSS)

MS'de gözlenen klinik progresyon oranı hastalar arasında değişkenlik gösterir. Klinik dizabiliteyi değerlendirmek için kullanılan araçlar arasında en sık Kurtzke Dizabilite Status Skalası (DSS) ya da genişletilmiş formu (EDSS) kullanılmaktadır (67). İlk kez 1955 yılında Kurtzke tarafından Disability status scale (DSS) olarak sunulmuş, daha sonra 1983 yılında tekrar düzenlenerek EDSS olarak kullanıma geçmiştir (67,68). Bu skalada MS'te görülen nörolojik bozukluklarla özürülük birlikte değerlendirilebilmektedir. EDSS ordinal (sıralı) bir skaladır. 0

normal muayenede elde edilen nörolojik değerlendirme sonucu iken, 10 MS'e bağlı ölüm olarak değerlendirilmektedir. Bu skala ile özellikle 4 puanın üzerinde değerlendirilen durumlarda hastanın ambulasyon kapasitesi hakkında değerli bilgiler verir (69,70). EDSS skorlaması, sekiz adet fonksiyonel sistemin (FS) nörolojik muayenesine ve hastanın ambulasyon durumuna göre yapılmaktadır. FS'ler piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, mesane ve bağırsak, görsel, serebral ve diğerleri olarak sıralanmıştır. MS hastalarında yapılan değerlendirmelerde EDSS skorlarının bimodal dağılımı olduğu gözlenmiştir. Yapılan değerlendirmelerde, 1 ile 6. (unilateral destekle ambule hasta) skorlarda pik (tepe) saptanmaktadır. Bu bilgilerin ışığında, MS hastalarının takibinde, hastalığın klinik gidişi ve progresyonun değerlendirilmesinde EDSS kullanımı hekime kolaylık sağlamak ve çok kıymetli bilgiler sunmaktadır (67,70,71).

EDSS'nin avantajları:

1. En uzun süre ve en yaygın kullanılan (>40 yıl), en çok bilinen değerlendirmedir.
2. MS'te sık görülen semptomlara odaklanmış standardize bir yöntemdir.
3. 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. (67,69)

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. incelemede 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 (1982 revizyonuyla)

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitte yalnızca vibrasyon veya şekil çizmede azalma

2. Bir ya da iki ekstremitte dokunma, ağrı veya pozisyon duyusundan hafif azalma, ve/veya bir veya iki ekstremitte vibrasyonda orta derecede azalma; ya da 3-4 ekstremitte tek başına vibrasyon kusuru (örn, şekil çizme)

3. Bir ya da iki ekstremitte dokunma, ağrı veya pozisyon duyusunda orta derecede azalma, ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da 3-4 ekstremitte 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. idrara 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 kaçırma

3. Sık idrar kaçırma

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. Beşinci 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 nörolojik bulgular (ayrıntılıdırınız)

V. Bilinmeyen

Tablo 4. EDSS (Expanded Disability Status Scale) Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi

0 : Normal Nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin [FS] tümünde 0 derece; serebral derece 1 ise kabul edilebilir)

0.5 : Özürlülük yok, bir FS' de minimal bulgu (örn. 1. derece – serebral 1.derece hariç)

1.0 : Özürlülük yok, birden fazla FS' de minimal bulgu (1. dereceden fazla – serebral 1.derece hariç)

2.0 : Bir FS' de minimal özürlülük (bir FS 2. Basamak; diğerleri 0 ya da 1).

2.5 : iki FS' de minimal özürlülük (iki FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1).

3.0 : Bir FS' de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece, diğerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS' de hafif özürlülük (3/4 FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1), tam ambulatuar hasta.

3.5 : Tam ambulatuar hasta, ancak bir FS' de orta derecede özürlülük (bir adet 3. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya beş FS 2. derecede (diğerleri 0 ya da 1)

4.0 : Yardımsız tam ambulatuar hasta, bir FS' de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.

4.5 : Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS' de 4. derece görece olarak ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

5.0 : Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak FS eşdeğeri tek başına bir FS' de derece 5, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)

5.5 : Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürlülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS' de tek başına 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)

6.0 : Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

6.5 : Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston v.b.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

Tablo 4. Devam

7.0 : Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)

7.5 : Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri 4. derece bozukluk içeren birden fazla FS)

8.0 : Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

8, 5 : Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

9.0 : Ümitsizce yatağa bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğu 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar)

9.5 : Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma yeme bozulmuştur. (FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır)

10.0 : MS'e bağlı ölüm

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Ocak 1997 ve Aralık 2007 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda MS tanısıyla takip ve tedavi edilen 297 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmeleri sonucunda Revize McDonald kriterlerine göre MS tanısı konulan, takiplerinde düzenlilik tespit edilen ve çalışma kriterlerinde belirlenen verileri dosyalarında eksiksiz olarak bulunan 121 hastanın epidemiyolojik ve demografik özellikleri incelendi. (Tablo 5).

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 ve aile öyküsü kaydedildi.

Hastaların başlangıç bulguları dosya bilgilerinden, anemnez ve nörolojik muayene gözden geçirilerek; somatosensorial bulgular (parestezi, hipoestezi, hiperestezi, disestezi), motor bulgular (paralizi veya pareziler), serebellar bulgular (gövde veya ekstremitate ataksisi, dizartri, tremor), beyin sapı bulguları (diplopi, internükleer oftalmopleji, kranyal sinir tutulumu), görme yolları ile ilgili 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) olarak sınıflandırıldı.

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

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.

Tablo 5. Revize McDonald Tanı Kriterleri (Polman ve ark. 2005) (49)

Klinik atak	Objektif lezyon	MS Tanı için gerekli ilave bilgiler
2 veya daha fazla	2 veya daha fazla	ilave test gerekmiyor (1)
2 veya daha fazla	1	MR Bulguları (2) veya 2 veya daha fazla MR bulgusu ile birlikte (+) BOS (3) bulguları veya farklı tarafı tutan klinik atağı bekle
1 atak	2 veya daha fazla	MR Takipleri veya ikinci klinik atak
1 atak (Monosemptomatik; klinik izole sendromlar)	1	MR Bulguları veya 2 veya daha fazla MR bulgusu ile birlikte (+) BOS bulguları ve MR Takipleri (4) veya ikinci klinik atak
0 Başlangıçtan itibaren progresyon (PPMS)	1	Pozitif BOS VE MR Bulguları: 1-Beyinde 9 veya daha fazla T2 lezyonu veya 2-Omurilikte 2 ve daha fazla lezyon veya 3-Beyinde 4-8 lezyon + Omurilikte 1 lezyon veya 4-Anormal VEP (5) bulgusu ile birlikte 4-8 beyin lezyonu veya beyinde 4 den az lezyon + Omurilikte 1 lezyon VE MR Kontrolü veya 1 yıl sürekli progresyon

Not: Eğer kriterler tam olarak uyuyorsa tanı MS dir. Tam olarak karşılamıyorsa Olası MS, kriterler karşılamıyorsa MS değildir.

(1) : İlave test gerekmiyor. Ancak; Eğer MR, BOS negatif ise tanıda dikkatli olunmalıdır, başka tanımlar düşünülmemelidir.

(2) : Barkoff ve Tintore MR Tanı Kriterlerine göre (tablo 6)

(3) : Pozitif BOS : + Oligoklonal bant ve artmış immünglobulin indeksi

(4) MR takibi (tablo 7).

(5) : Anormal VEP; Görsel uyarılmış potansiyel kaydında p100 dalga latansında uzama olması.

2.1. İstatistik Yöntemleri

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 12.00 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-HDS 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 açıdan anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

Tablo 6. MS’de MR kriterleri (Barkoff, Tintore) (alan içinde dağılım)

4 ana özelliğin 3’ünün bir arada olması gerekir.

- 1.Gd tutan bir lezyon veya Gd tutan lezyon yoksa 9 tane T2 hiperintens lezyonlar
- 2.En az 1 infratentorial lezyon
- 3.En az 1 juksta-kortikal lezyon
- 4.En az 3 periventriküler lezyon

Not: Bir omurilik lezyonu bir beyin lezyonu ile yer değiştirebilir (62) .

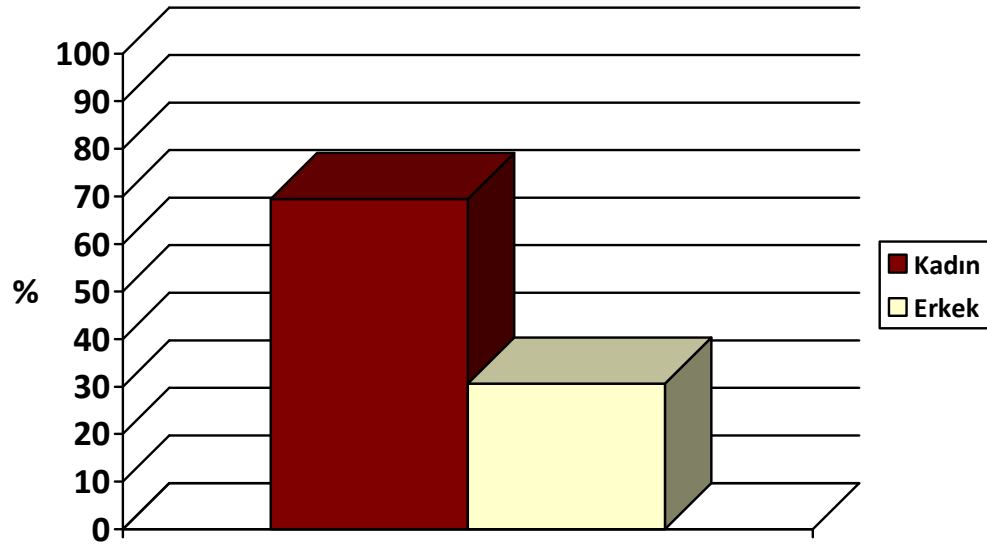
Tablo 7. MR Takip kriterleri (zamansal dağılım)

(1) İlk MR olayın başlangıcından 3 ay veya daha sonra çekilmiş ve Gd. tutan lezyon var ise orijinal klinik tabloyu tam yansıtmasa da yeterlidir. Eğer kontrast tutan lezyon yok ise 3 ay sonra MR tekrarlanır. Yeni T2 veya Gd. tutan lezyon var ise kriter tamamdır.

(2) Eğer ilk MR klinik tablonun başından itibaren 3 ay ve daha kısa bir sürede yapılmış ise ikinci MR 3 ay veya daha sonra tekrarlanır. Yeni Gd. tutan lezyon varsa yeterlidir. Ancak kontrast tutan lezyon görülmez ise yine 3 ay sonra çekilen yeni MR’ da yeni T2 lezyonu veya kontrast tutan lezyon varsa tam için yeterlidir.

3. BULGULAR

Bu çalışmaya, Ocak 1997 ve Aralık 2007 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yatarak veya poliklinikten MS tanısıyla takip ve tedavi edilen hastalar arasından, revize McDonald kriterlerine göre MS tanısı koyulan takipleri düzenli olan ve çalışma kriterleri ile ilgili verileri dosyalarında tam olan 121 hasta alındı. Hastaların 37'si (%30.6) erkek, 84'ü (%69.4) ise kadın olup kadın erkek oranı 2.27/1 olarak tespit edildi. Hastaların cinsiyete göre dağılımı şekil 3'de görülmektedir.



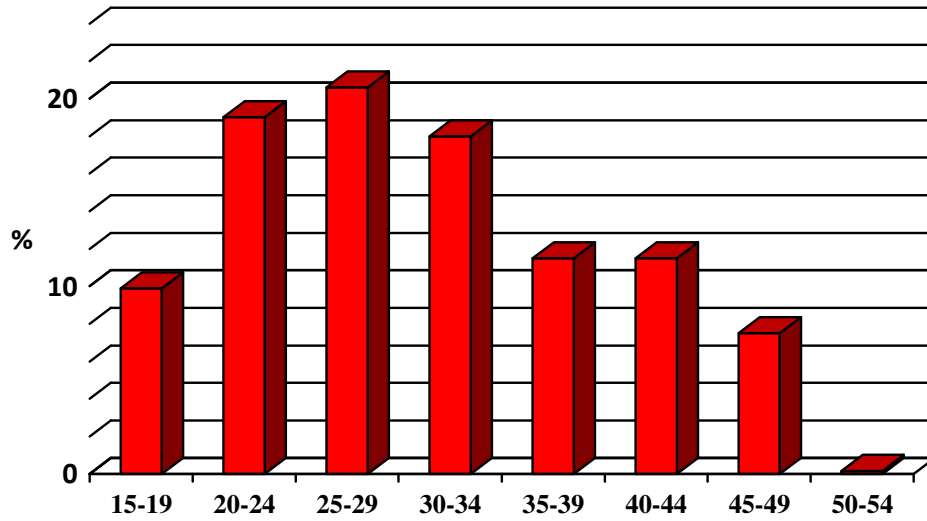
Şekil 3. Multipl sklerozda hastaların cinsiyete göre dağılımı

Çalışmamızdaki hastaların genel olarak ortalama başlangıç yaşı 30.41 ± 9.4 , erkeklerin ortalama başlangıç yaşı 29.84 ± 8.9 , kadınların ortalama başlangıç yaşı 30.80 ± 9.6 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	34	29.84	8.9926
Kadın	87	30.80	9.6632
Toplam	121	30.41	9.4460

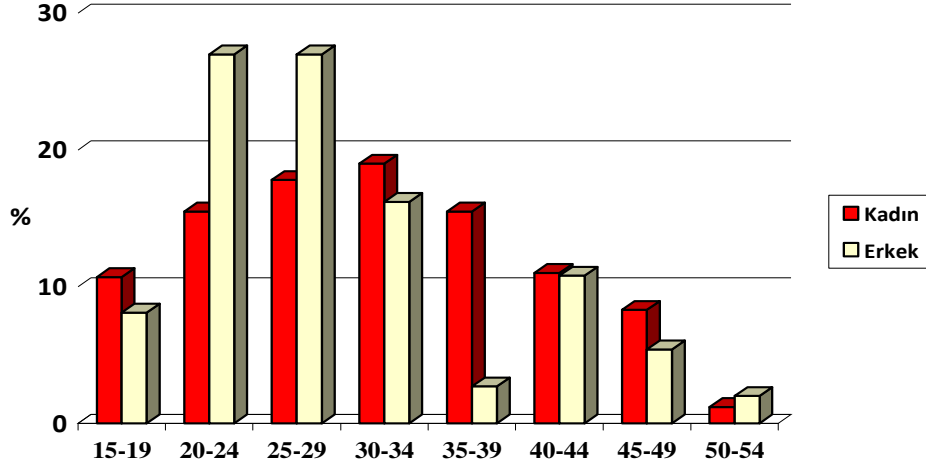
Ortalama hastalık başlama yaşı; 12 hastada (%9.9) 15-19, 23 hastada (%19) 20-24, 25 hastada (%20.6) 25-29, 22 hastada (%18) 30-34, 14 hastada (%11.5) 35-39, 14 hastada (%11.5) 40-44, 9 hastada (%7.4) 45-49, 2 hastada (%0.16) 50-54 yaş aralığı olarak tespit edildi. Hastaların başlangıç yaşlarına göre dağılımı şekil 4’de görülmektedir.



Şekil 4. Hastaların başlangıç yaşlarına göre dağılımı

Kadın hastaların başlangıç yaşına göre dağılımına bakıldığında 9 hastanın (%10.7) 15-19 yaş aralığında, 13 hastanın (%15.5) 20-24, 15 hastanın (%17.8) 25-29, 16 hastanın (%19) 30-34, 13 hastanın (%15.5) 35-39, 10 hastanın (%11.9) 40-44, 7 hastanın (%8.3) 45-49, 1 hastanın (%1.2) 50-54 yaş aralığında başladığı görüldü.

Erkeklerde ise 3 hastanın (%8.1) 15-19 yaş aralığında, 10 hastanın (%27) 20-24, 10 hastanın (%27) 25-29, 6 hastanın (%16.2) 30-34, 1 hastanın (%2.7) 35-39, 4 hastanın (%10.8) 40-44, 2 hastanın (%5.4) 45-49, 1 hastanın (%2.7) 50-54 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. Hastalarının doğumyerine göre dağılımı

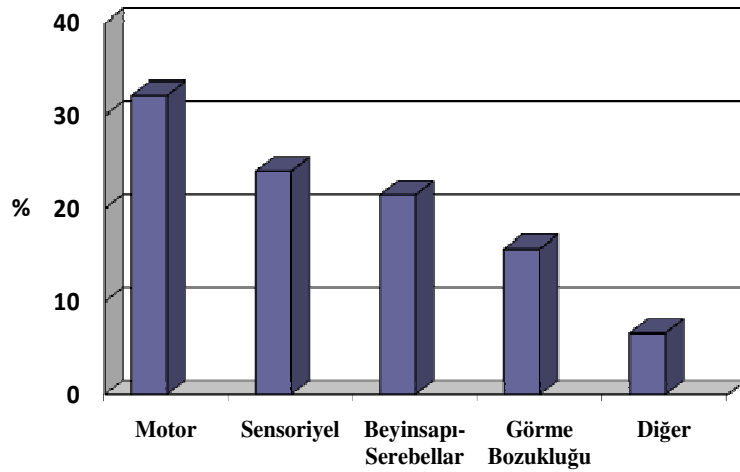
Doğumyeri	Kadın	Erkek	Toplam
Elazığ	61	20	81
Bingöl	6	7	13
Tunceli	6	4	10
Muş	1	4	5
Diğer	9	3	12
Toplam	84	37	121

Multipl skleroz tanısı alan hastaların ortalama hastalık süresi 8.00 ± 5.9 yıl olarak saptandı. Hastaların cinsiyetine göre hastalık sürelerinin dağılımında ise erkek hastaların ortalama hastalık süresi 8.37 ± 7.2 yıl, kadın hastaların ise ortalama hastalık süresi 7.83 ± 5.2 yıl olarak bulundu. Tablo 10'da hastalık sürelerinin cinsiyete göre dağılımı görülmektedir.

Tablo 10. Multipl sklerozda ortalama hastalık süresinin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Hasta sayısı	Hastalık süresi	Standart sapma
Erkek	37	8.37	7.2508
Kadın	84	7.83	5.2476
Toplam	121	8.00	5.9062

Hastalarımızın başlangıç semptomlarına bakıldığında; 39 hastanın (%32.2) motor bulgularla (parezi, paralizi), 29 hastanın (%24) sensoriyel bulgularla (parestezi, hipoestezi), 26 hastanın (%21.5) beyinsapı (diplopi,nistagmus,vertigo) - serebellar bulgularla (ataksi, intensiyonel tremor, serebellar dizartri), 19 hastanın (%15.7) görme bozukluğuyla (optik nörit) ve 8 hastanın (%6.6) diğer bulgularla (ağrılı spazm, mental değişiklikler, sfinkter bozuklukları) ilk başvurularını yaptığı görüldü. Şekil 6'da hastaların başlangıç semptomlarının dağılımı görülmektedir.

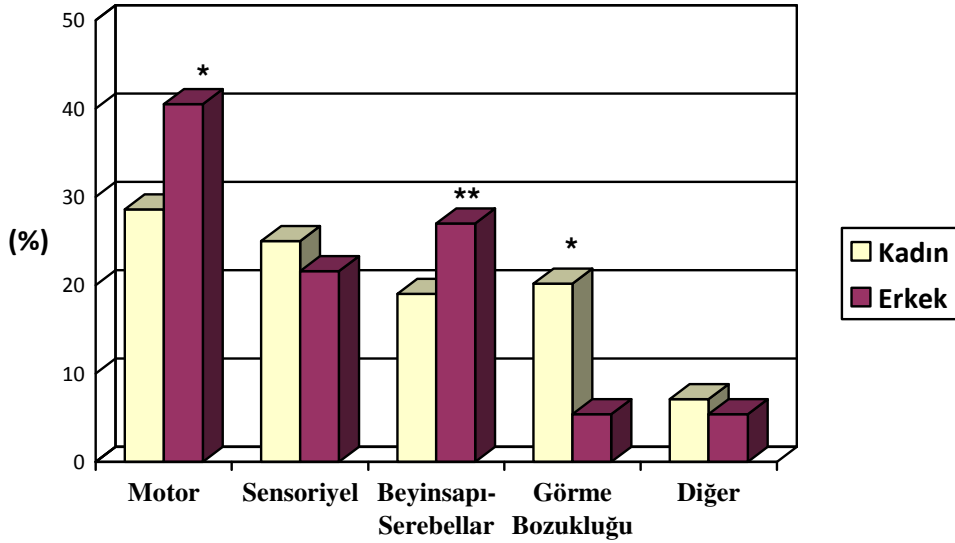


Şekil 6. Multipl sklerozda başlangıç semptomlarının dağılımı

Kadınlarda başlangıç bulgularının dağılımında, hastaların %25'inin sensoriyel, %28.6'sının motor, %19'unun beyinsapı-serebellar, %20.2'sinin görme bozukluğu ve % 7.1'inin diğer bulgularla başladığı görülmüştür.

Erkeklerde ise başlangıç semptomlarının dağılımının %21.6 sensoriyel, %40.5 motor, %27 beyinsapı-serebellar, %5.4 görme bozukluğu, %5.4 de diğer bulgular olduğu görülmüştür. Şekil 7'de 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 (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.05$). Başlangıç semptomu olarak görme bozukluğu görülmesinin ise kadın hastalarda erkeklerden anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü ($p<0.001$) (Şekil 7).



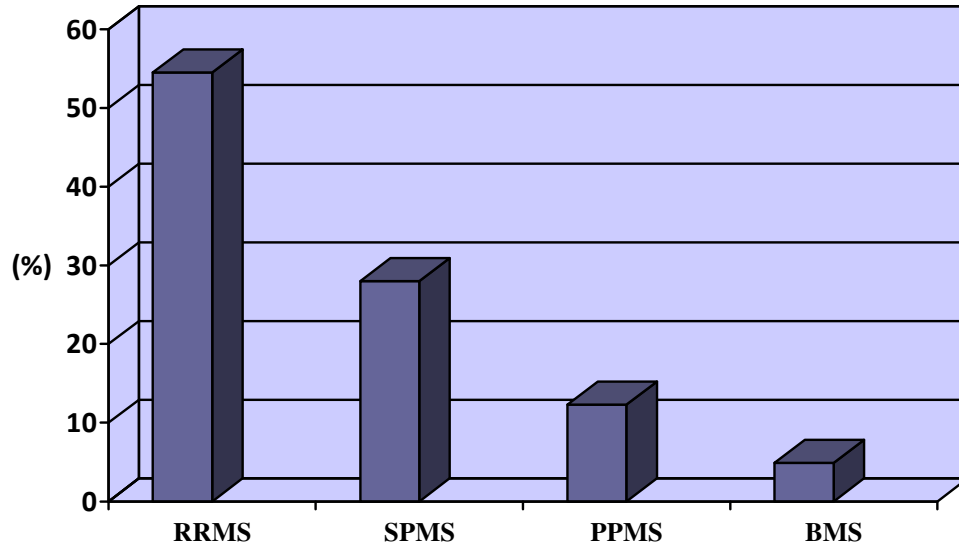
Şekil 7. Multipl sklerozda başlangıç semptomlarının cinsiyete göre dağılımı

*: $p<0.001$, Kadın erkek hasta grubu karşılaştırıldığında.

** : $p<0.05$, Kadın - erkek grubu karşılaştırıldığında.

MS'li hastalar klinik seyirlerine göre sınıflandırıldığında; hastaların %54.5'inin (66 hasta) RRMS, %28'inin (34 hasta) SPMS, %12.3'ünün (15 hasta)

PPMS ve %4.9'unun (6 hasta) BMS tanısı aldığı görüldü. Kadın hastaların klinik seyirlerine bakıldığında, %57.1'inin (48 hasta) RRMS, %27.4'ünün (23 hasta) SPMS, %9.5'inin (8 hasta) PPMS ve %5.9'unun (5 hasta) BMS tanısı aldığı görüldü. Erkek hastaların klinik seyirlerinde ise %48.6'sının (18 hasta) RRMS, %29.4'ünün (11 hasta) SPMS, %18.9'unun (7 hasta) PPMS ve %2.7'sinin (1 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.

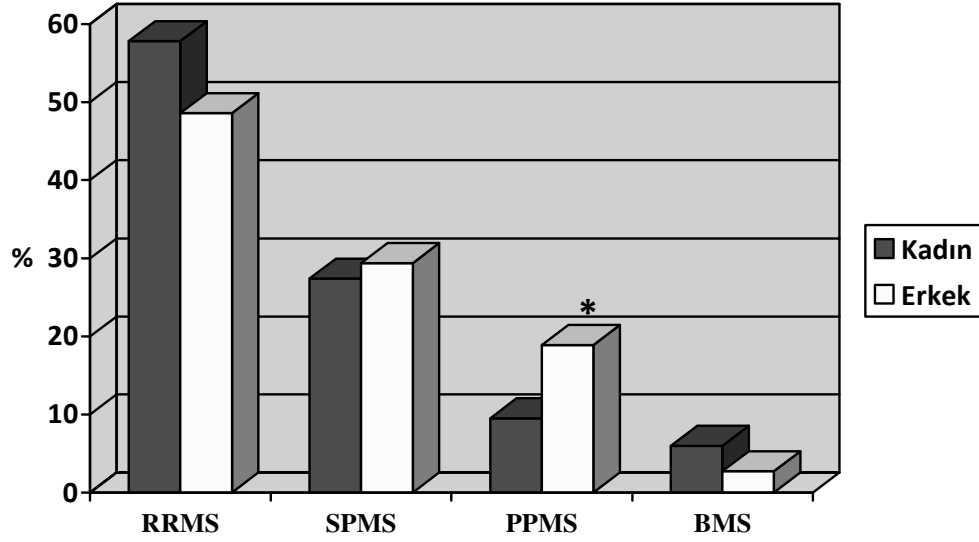


Şekil 8. Hastaların klinik tiplerine göre dağılımı

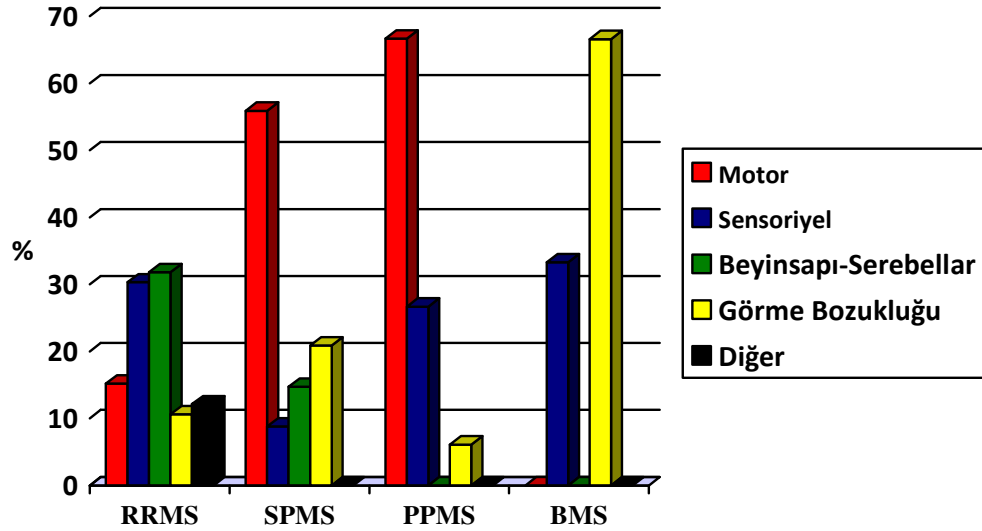
Klinik tiplerin cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde, PPMS'in erkeklerde görülme oranlarının kadınlara göre anlamlı düzeyde fazla olduğu gözlenmiştir ($p < 0.001$) (Şekil 9).

MS'li hastaların klinik alt tiplerinde başlangıç semptomlarının dağılımına bakıldığında RRMS'de 20 hastanın (%30.3) sensoriyel, 10 hastanın (%15.2) motor, 21 hastanın (%31.8) beyinsapı-serebellar, 7 hastanın (%10.6) görme bozukluğu ve 8 hastanın (%12.1) diğer bulgularla başladığı görüldü. SPMS'de 19 hastanın (%55.9) motor bulgularla, 3 hastanın (%8.8) sensoriyel bulgularla, 5 hastanın (%14.7) beyinsapı-serebellar bulgularla, 7 hastanın (%20.9) görme bozukluğu bulgularıyla başladığı görüldü. PPMS'de 10 hastanın (%66.7) motor bulgularla, 4 hastanın (%26.7) sensoriyel bulgularla ve 1 hastanın (%6.7) görme bozukluğu bulgusuyla

başladığı görüldü. BMS’de 4 hastanın (%66.6) görme bozukluğuyla, 2 hastanın (%33.3) sensoriyel bulgularla başladığı görüldü. Şekil 10’da MS’li hastaların klinik alt tiplerinde başlangıç semptomlarının dağılımı görülmektedir.



Şekil 9. Multipl sklerozda klinik tiplerin cinsiyete göre dağılımı
*: p<0.001; Kadın grubu ile karşılaştırıldığında.



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

Çalışmaya alınan 121 hastanın başlangıç EDSS skorları ortalama olarak 0.79 ± 0.67 bulundu. Kadınlarda ortalama başlangıç EDSS skoru 0.73 ± 0.63 ve erkeklerde ortalama başlangıç EDSS skoru 0.92 ± 0.74 bulundu. MS alt tiplerin ilk başvurularında tespit edilen başlangıç ortalama EDSS skorları ise; RRMS'li hastalarda 0.62 ± 0.65 , SPMS'li hastalarda 0.98 ± 0.49 , PPMS'li hastalarda 1.40 ± 0.71 , BMS'li hastalarda 0.16 ± 0.25 olarak bulundu. Tablo 11'de MS'de klinik alttiplerin ortalama başlangıç EDSS skorları görülmektedir.

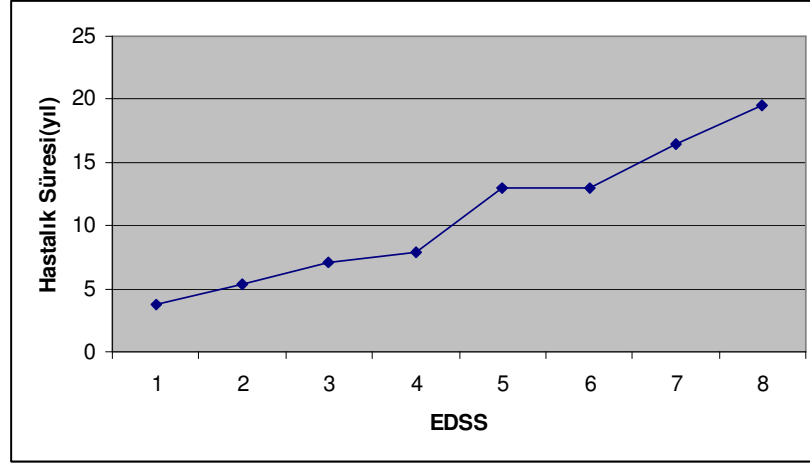
Tablo 11. MS'de ortalama başlangıç EDSS skorunun klinik alttiplere göre dağılımı

MS Alt tipleri	Hasta sayısı	Ortalama başlangıç EDSS skoru	Standart sapma
RRMS	66	0.6212	0.6566
SPMS	34	0.9853	0.4997
PPMS	15	1.4000	0.7121
BMS	6	0.1667	0.2582
Toplam	121	0.7975	0.6757

Hastaların EDSS skorlarına göre gruplaması ve ortalama hastalık süreleri Tablo 12 ve şekil 11'de gösterilmiştir.

Tablo 12. MS'de özürülük derecesi ile ortalama hastalık süresi arasındaki ilişki

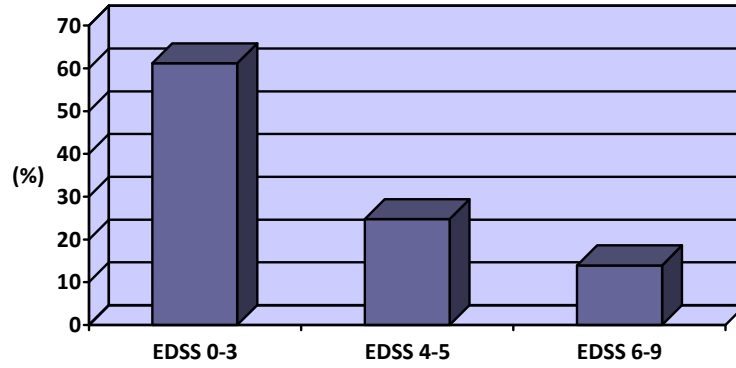
EDSS Skoru	Hasta Sayısı	n (%)	Ortalama hastalık süresi (yıl)
1	15	12.3	3.73
2	33	27.2	5.30
3	26	21.4	7.11
4	19	15.7	7.94
5	12	9.9	13.00
6	9	7.4	13.00
7	5	4.1	16.40
8	2	1.6	19.50



Şekil 11. Özürlülük derecesi ile hastalık süresi ilişkisi

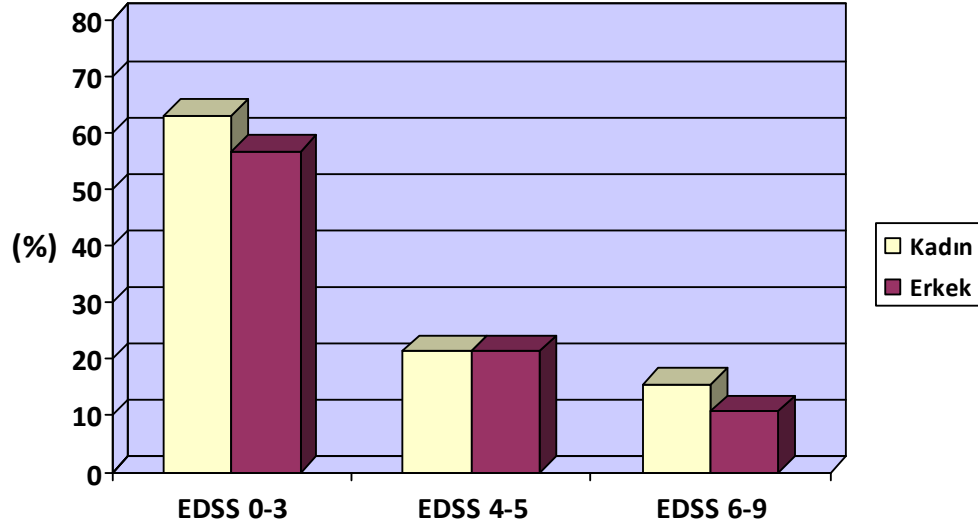
MS’de hastalık süresi ile özürlülük derecesi arasındaki lineer korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.0001$)

Multiple skleroz hastalarının son vizitteki ortalama EDSS skoru 3.33 ± 1.77 , kadınlarda 3.35 ± 1.83 ve erkeklerde 3.43 ± 1.64 olarak saptandı. Son vizitteki EDSS skorlarına göre; 74 hasta (%61.2) EDSS 0-3 aralığında, 30 hasta (%24.8) EDSS 4-5 aralığında ve 14 hasta (%14) da EDSS 6-9 aralığında saptandı. Son vizitteki EDSS skorlarına göre kadın hastaların %63.1’i (53 hasta) EDSS 0-3 aralığında, %21.4’ü (18 hasta) EDSS 4-5 aralığında ve %15.5’i (13 hasta) 6-9 aralığında saptandı. Erkek hastaların ise %56.8’i (21 hasta) EDSS 0-3, %21.4’ü (6 hasta) 4-5 aralığında ve %10.8’i (4 hasta) EDSS 6-9 aralığında idi. Şekil 12’de MS’de son vizitteki EDSS skoruna göre hastaların dağılımı görülmektedir.



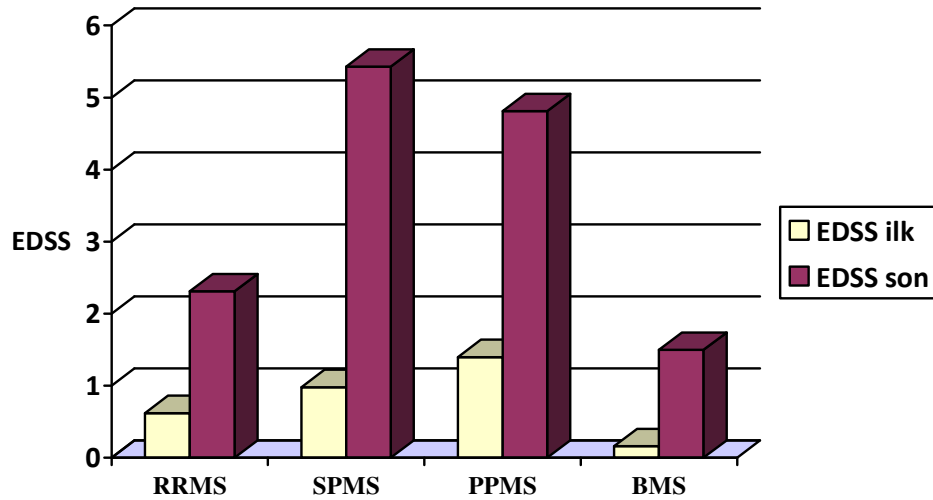
Şekil 12. MS’de son vizitteki EDSS skoruna göre hastaların dağılımı

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 ($p>0.05$).



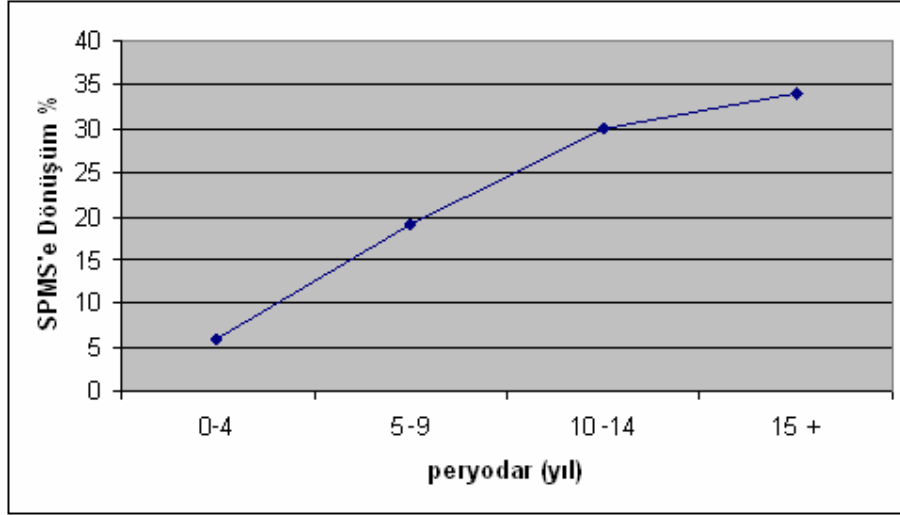
Şekil 13. MS'de son vizitteki EDSS skorunun cinsiyete göre dağılımı

Şekil 14'de MS'da klinik seyre göre ortalama ilk ve son EDSS skorlarının dağılımı görülmektedir.



Şekil 14. MS'de klinik seyre göre ortalama ilk ve son EDSS skorlarının dağılımı

Çalışmamızda RRMS ile başlayan 100 hastanın 34'ünün (%34) ortalama 8.55 ± 3.09 yılda SPMS 'e dönüştüğü tespit edildi. Çalışmamızdaki hastaların %6'sının 0-4 yıl aralığında, %19'unun 5-9 yıl aralığında, %30'unun 10-14 yıl aralığına ve %34'ünün 15 yıl ve üzeri yılda SPMS'e dönüştüğü saptandı. Şekil 15'te SPMS'e dönüşün zamansal dağılımı görülmektedir



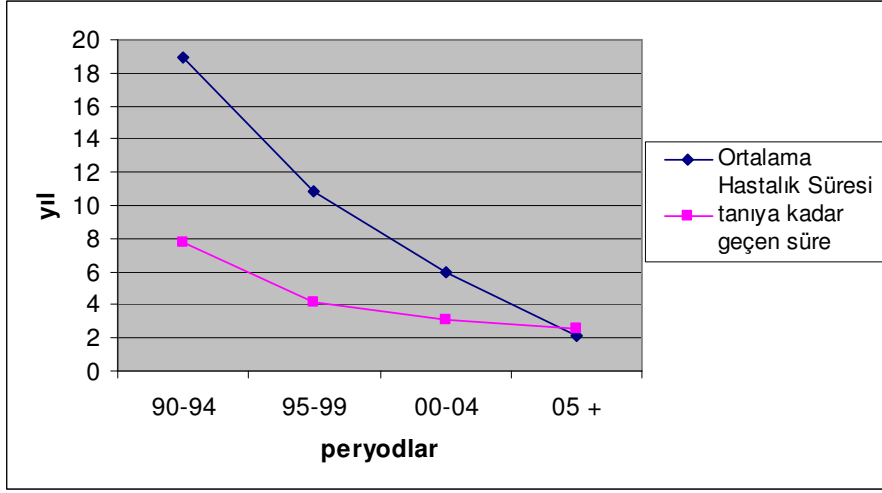
Şekil 15: SPMS'e dönüşümün zamansal dağılımı

MS'de hastalık süresi ile SPMS'e dönüşüm arasındaki lineer korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.0001$).

Çalışmamızdaki 117 hastada ilk semptom ile kesin tanı arasında geçen süre ortalama 3.88 ± 3.66 yıl olarak belirlendi.

Şekil 16'da İlk semptom ile kesin tanı arasında geçen sürenin 5'er yıllık periyotlar şeklinde zamansal dağılımı görülmektedir. Peryotlar arasında ilk semptom ile tanı arasında geçen sürenin lineer korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.0001$).

14 hastada (%11,5) pozitif aile öyküsü saptanmıştır. Bunlardan 7 hastanın bir kardeşinde, 6 hastanın bir kuzeninde, bir hastanında annesinde MS olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 16. MS hastalarında ilk semptom ile kesin tanı arasında geçen ortalama sürenin zamansal dağılımı

4. TARTIŞMA

Multipl skleroz, 150 yıl önce tanımlanmış olan 20-40 yaşları arasında sık görülen santral sinir sistemi (SSS)'nde beyaz cevherde yineleyici ya da ilerleyici inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır (2,3). MS çok çeşitli klinik semptomlarla ortaya çıkabileceği gibi farklı klinik tablolarla da seyredebilir. Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yatarak veya poliklinikten MS tanısıyla takip ve tedavi edilen 121 hastanın epidemiyolojik ve demografik özellikleri incelenmiştir.

Multipl skleroz kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. Yapılan birçok çalışmada kadın erkek oranının 2:1 olduğu gösterilmiştir. Fakat geç başlangıçlı MS olgularında kadınlarda post menapozal dönemde bu oranın değişebildiği gösterilmiştir (4).

MS'de kadın erkek oranı ile ilgili yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda Modrego ve Pina (16) 44 MS'li hastada kadın erkek oranını 1.93:1, Itoh ve ark. (17) 37 MS hastasında kadın erkek oranını 1.84:1, Houzen ve ark. (72) 27 MS hastasında kadın erkek oranının 2.85/1, McDonnell ve Hawkins (73) 2.1:1, Karni ve ark.(74) Poser tanı kriterlerine göre kesin ve olası MS tanısı alan 272 hastada kadın erkek oranını 1.64:1 olarak hesaplamışlardır. Totaro ve ark. (75) İtalya'da yaptıkları çalışma da MS'li hastalarda kadın erkek oranını 2:1, Benito-Leon ve ark. ise (76) 1.6:1 olduğunu saptamışlardır. Bizde çalışmamızda MS'de kadın erkek oranını 2.27:1 olarak tespit etmiş olup, bu veriler literatür bulguları ile uyumludur.

Multiple skleroz genç yetişkinleri etkileyen kronik bir hastalıktır. En sık 20-40 yaşları arasında görülmekle birlikte MS'in aslında 10-59 yaş aralığını içeren geniş bir yaş diliminde görüldüğü bilinmektedir. Bencsik ve ark. (77) ortalama başlangıç yaşının 28 olduğunu göstermişlerdir. Piperidou ve ark. (78) kadınlarda ortalama başlangıç yaşını 27.2, erkeklerde ise 30.4 olarak bulmuşlardır. McDonnell ve Hawkins (73) MS için ortalama başlangıç yaşını 31.6 olarak göstermişlerdir. Radhakrishnan ve ark. (79) ortalama başlangıç yaşını 26.5, erkeklerde ortalama başlangıç yaşını 30.1 ve kadınlarda ortalama başlangıç yaşını 24.3 olarak bulmuşlardır. Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalar sınırlı olup, Birgili tarafından (80) Trakya

Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD'da yapılan tez çalışmasında erkeklerde ortalama başlangıç yaşı 30.47, kadınlarda ortalama başlangıç yaşı ise 29.41 olarak bildirilmiştir.

Bizde çalışmamızda her iki cinsten ortalama başlangıç yaşını 30.41, erkeklerde 29.84, kadınlarda ise 30.80 olarak bulduk. Her iki cinsiyetteki hastaların ortalama başlangıç yaşları arasında anlamlı farklılık bulunmadığı görüldü. Hastalarımızın ortalama başlangıç yaşına bakıldığında; 12 hastanın 15-19, 23 hastanın 20-24, 25 hastanın 25-29, 22 hastanın 30-34, 14 hastanın 35-39, 14 hastanın 40-44, 9 hastanın 45-49, 2 hastanın 50-54 yaş aralığında başladığı görüldü. Çalışmamızın sonuçlarının MS'in sıklıkla 20-40 yaşları arasında görüldüğü ile ilgili literatür bilgileri ile uyumlu olduğu izlendi.

MS 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 (2,3,5).

Hauzen ve ark. (72) 27 MS'li hastanın %48.1'inin duyuşal bulgularla, %40.7'sinin motor bulgularla, %18.5'inin görme bozukluğu bulguları ile başladığını göstermişlerdir. Tola ve ark. (81) İspanya'da 54 MS'li hastanın %55'inin duyuşal semptomlarla, %49'unun piramidal traktus bulgularıyla, %31'nin beyinsapı bulgularıyla, %24'ünün serebellar bulgularla ve %14'ünün optik nörit ile başladığını tespit etmiştir. Totaro ve ark. (75) İtalya'da yaptıkları bir çalışmada %23.3 hastanın motor semptomlarla, %22.9 hastanın duyuşal semptomlarla, %13.3 hastanın beyinsapı bulgularıyla, %10.3 hastanın ise görme kaybıyla başladığını ve %30 hastanın birden fazla semptomla başladığını tespit etmiştir. Bufill ve ark. ise (82), hastalarda en yaygın başlangıç semptomu olarak motor bulguları saptamışlardır.

Ülkemizde 1998'de Kantarcı ve ark. (83)'nin 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. Birgili (80) Edirne'de yaptığı çalışmasında başlangıç semptomlarını %30 hastada duyuşal, %26 hastada

motor, %14 hastada serebellar, %8 hastada beyinsapı ve %4 hastada diğer bulgular olarak tespit etmiştir.

Bizim çalışmamızda da, hastaların % 32.2'nin motor bulgularla, %23,9'unun sensoriyel bulgularla, %21.4'ünün beyinsapı-serebellar bulgularla, %15.7'sinin görme bozukluğuyla ve %6.6'sinin diğer bulgularla başladığı görüldü. Literatür ile uyumlu olarak hastalarımızda en yaygın başlangıç semptomlarının motor ve duysal bulgular olduğu saptanmıştır. Çalışmamız retrospektif olarak planlandığı için serebellar ve beyinsapı bulguları değerlendirme güçlüğü nedeniyle aynı başlık altında incelenmiştir.

Multiple skleroz klinik seyri RRMS, PPMS, SPMS, BMS ve relapsing progresif multiple skleroz şeklinde olabilir. En sık görülen form RRMS'dir. 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 hastalarında ise minimal özürülük vardır. Genelde duysal semptomlarla başlar. RPMS kötü prognoza sahiptir. PPMS'de olduğu gibi ilerleyici fakat PPMS'den farklı olarak ataklarla seyreder.

En sık görülen form RRMS'dir. Ford ve ark. (84) 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. Rodriguez ve ark. (85) 162 MS'li hastanın %58'nin RRMS, %46'sının PPMS ve % 28'inin SPMS olduğunu tespit etmişlerdir. Benito-Leon ve ark. (76) 85 MS'li hastasının % 76.6'sının RRMS, %18.8'inin PPMS ve % 10.6'sının SPMS olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da MS'li hastalar klinik seyirlerine göre sınıflandırıldığında; hastaların % 54.5'inin RRMS, %28'inin SPMS, %12.3'ünün PPMS ve %4.9'unun BMS tanısı aldığı görüldü. Literatür ile uyumlu olarak RRMS formunun en sık olarak görüldüğü tespit edildi.

MS'de farklı altgruplarda klinik seyir ve prognozun da farklı özellikler göstermesi beklenebilir. Çoğu çalışmada, erken başlangıç yaşı, kadın cinsiyeti, görsel

ve duysal bulgularla başlangıç, relapsing seyir, monosemptomatik başlangıç, ilk semptom süresinin kısa olması, birinci ve 2. atak arasındaki sürenin uzun olması, ilk 5 yıldaki düşük özürülük derecesi iyi prognostik özellikler olarak vurgulanmıştır. Kötü prognozu düşündüren başlangıç özellikleri olarak geç başlangıç yaşı, erkek cinsiyeti, piramidal, serebellar veya sfinkter semptomlarla başlangıç, ilk ataktan kısmi düzelme, ilk iki atak arası sürenin kısa olması, ilk yıllardaki atak sıklığının fazla olması bildirilmiştir (86).

RRMS'li hastaların SPMS'e dönmesi hastalığın doğal seyrinin sonucudur. Runmarker ve Anderson (87) RRMS tanısı alan hastaların on yıl içinde %50'sinin SPMS'e dönüştüğünü bildirmişlerdir. Weinshenker ve ark. (88) 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. Tremlett ve ark. (89) Kanada'da yaptıkları bir çalışmada serilerinde RRMS ile başlayan % 87.6 hastanın ortalama 18.9 yılda %58.2'sinin SPMS'e dönüştüğünü belirlemiştir.

Bizim çalışmamızda da RRMS ile başlayan hastaların ortalama 8.5 yılda % 34 oranında SPMS'e dönüştüğü belirlendi. Çalışmamızdaki hastaların %6'sı 0-4 yıl aralığında, %19'unun 5-9 yıl aralığında, %30'unun 10-14 yıl aralığına ve % 34'ünün 15 yıl ve üzeri yılda SPMS'e dönüştüğü saptandı. Literatür ile uyumlu olarak hastalık süresi ile SPMS'e dönüşüm arasındaki lineer koreasyon istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p < 0.0001$).

Çalışmamızda ortalama hastalık süresi 8.00 ± 5.9 yıl olarak saptandı. Hastaların cinsiyetine göre hastalık sürelerinin dağılımında ise 37 erkek hastanın ortalama hastalık süresi 8.37 ± 7.2 yıl, 84 kadın hastanın ortalama hastalık süresi de 7.83 ± 5.2 yıl olarak bulundu. Her iki cinsiyet arasında ortalama hastalık süreleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

SPMS ile RRMS karşılaştırıldığında; ortalama hastalık süresi SPMS'de RRMS'den anlamlı düzeyde 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 anlamlı düzeyde 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 ($p<0.001$). Başlangıç semptomu olarak beyinsapı-serebellar bulgular RRMS grubunda SPMS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla gözlenmiştir ($p<0.001$). RRMS ve SPMS’de kadın cinsiyet lehine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde üstünlük saptanmıştır ($p<0.001$). RRMS ve SPMS grupları arasında ortalama başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p> 0.05$).

PPMS ile SPMS karşılaştırıldığında; ortalama hastalık süresi SPMS’de PRMS’den anlamlı düzeyde uzun bulundu. Motor semptom ile başlangıç açısından PPMS’de SPMS’e göre, PPMS lehine anlamlı düzeyde üstünlük saptanmıştır ($p<0.001$). Başlangıç semptomu olarak optik nörit SPMS grubunda PPMS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla gözlenmiştir ($p<0.001$). 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 ($p> 0.05$).

RRMS ile PPMS karşılaştırıldığında; motor semptom ile başlangıç açısından PPMS’de RRMS’e göre, PPMS lehine anlamlı düzeyde üstünlük saptanmıştır ($p<0.001$). 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 ($p<0.001$). 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. (5) yaptıkları çalışmada ortalama EDSS skorunu 4.3 olarak bulmuşlar. Bufill ve ark. (82) ortalama EDSS skorunu 4, kadınlarda ortalama EDSS skorunu 3.5 ve erkeklerde 4.5 olarak saptamışlar. Benito-Leon ve ark. (76) ortalama EDSS skorunu 2.5 olarak saptamışlar. RRMS’de hastalarda EDSS skorları ortalama 0-4 aralığında, PPMS’de EDSS skorları 3-9 aralığında ve SPMS’de ise 1.5-9.5 aralığında bulunmuştur. Pugliatti ve ark. (90)

EDSS skalası kullanarak takip ettikleri hastaların %65'inde minimal veya orta derecede nörolojik defisit olduğunu (EDSS 0-3.5), %19.7'sinde ciddi nörolojik defisit olduğu (EDSS 4.5-5.5), ve %15'inin tekerlekli sandalye ve yatağa bağlı derecede ağır nörolojik olduğunu (EDSS 6-9.5) göstermiştir.

Bizim çalışmamızda ortalama EDSS skoru 3.33, kadınlarda ortalama EDSS skoru 3.35 ve erkeklerde ortalama EDSS skoru 3.43 olarak saptandı. Hastalarımızın %61.2'sinin EDSS 0-3 aralığında olup minimal veya hafif derecede nörolojik defisit, %24.8'i EDSS 4-5 aralığında olup orta derecede nörolojik defisit ve % 14'ünün EDSS 6-9 aralığında olup ağır nörolojik defisiti olduğunu tespit ettik.

MS'in ailesel kümelenmesi de bilinen bir gerçektir. MS hastalarının yaklaşık %15'inde ailede etkilenmiş bir başka birey daha vardır; en yüksek risk ise hastanın kardeşlerinde söz konusudur. Çeşitli serilerde MS'in ailevi sıklığı araştırılmış, %3-22 arasında değişen değerler bildirilmiştir (91). Sadovnick ve ark. (50) hastaların yaklaşık %20'sinin bir başka hasta akrabası olduğu gösterilmiştir. Fricska-Nagy Z ve ark. (92) Macaristan'da ailesel MS sıklığını % 5-10 arasında saptamışlardır. Çalışmamızda ailesel MS sıklığı % 11.57 olarak saptanmıştır. Ailesel özellik gösteren hastalar daha çok aynı kuşak içinde olup etkilenen diğer kişinin MS'linin kardeş ya da kuzenlerinden biri olduğu gözlenmiştir.

Multipl sklerozda iyi bilinen bir gerçek de hastaların çoğunun ilk semptomları ile MS kesin tanısı alıncaya kadar geçen latent bir sürenin varlığıdır. Casquero ve ark. (93) İspanya'da yaptıkları bir çalışmada 1987 yılından önce başlayan hastalarda ilk semptom ile kesin tanı arasında geçen süreyi 10.2 yıl, 1987-1996 yılları arasında başlayan hastalarda ise 2.1 yıl olarak bulmuşlardır. Pugliatti ve ark. (90) İtalya'da yaptıkları bir çalışmada ilk semptom ile tanı arasında geçen ortalama sürenin 1968-72 periyodunda 10.1 ± 7.4 den 1993-97 periyodunda 1.1 ± 1.2 'e kadar azaldığını tespit etmişlerdir. Özellikle, ortalama değerleri 1968-72 ve 1993-97 beş yıllık periyodunda 8'den 0.6'ya ve 5.9'dan 1.9'a düşmüş olarak saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda da ilk semptom ile tanı arasında geçen süre ortalama 3.88 ± 3.66 yıldır. 1990-94 yılları arasında başlayan hastalarda ilk semptomdan tanıya kadar geçen ortalama süre 7.76 yıl, 1995-99 yılları arasında tanı konan hastalarda 4.10 yıl, 2000-04 aralığında tanı konan hastalarda 3.06 yıl ve 2005'ten sonra tanı

konan hastalarda 2.54 yıl olarak saptandı. Bu dönemde ortalama hastalık süresi 90-94 yılları arasında başlayan hastalarda 18.9 yıl, 95-99 aralığında başlayanlarda 10.8 yıl, 2000-04 aralığında başlayanlarda 6.03 yıl ve 2005'ten sonra tanı alanlarda 2.15 yıl olarak saptandı. Peryodlar arasında ilk semptom ile tanı arasında geçen sürenin lineer korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.0001$). Bu sapmalar farklı zaman periyodlarındaki tanı hassasiyetlerine, örneğin MRG gibi yeni tanı prosedürlerine atfedilebilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada kliniğimizde takip ettiğimiz MS'li hastaların başlangıç yaşları ve yakınmaları, klinik alttıplerin sıklığı, hastalığın takip süresince her bir klinik alt tipinde nasıl seyrettiği ve klinik alttıpler arasındaki farklılıklar literatür eşliğinde sunulmuştur. İncelenen hasta grubu sayısı yeterli olmamakla birlikte, özellikle bölgemizde MS epidemiyolojisi ile ilgili ilk kayıtlı veriler olması açısından, daha sonra yapılacak daha geniş tabanlı çalışmalara ışık tutabileceğini ümit etmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Bradly 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. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Emre M (Çeviren) s.771-797, 8.baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2006.
3. Compston A, Ebers G, Lassman H, McDonald I, Bryan Matthews B, Wekerle H (editors). Symptoms and signs of multiple sclerosis. McAlpine's Multiple Sclerosis. 3. baskı, London: Churchill Livingstone, 1998.
4. Poser CM, Brinar VV. Multiple sclerosis 2001. Clin Neurol Neurosurg 2002;104:165-167.
5. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK (editors). Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. 1. baskı, London: Martin Dunitz, 2003.
6. Dinter H, Stock G, Perez HD. Multiple sclerosis pathogenesis and models. J Mol Med 1997; 75:164.
7. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. Clin Neurol Neurosurg 2004; 106:147-158.
8. Eraksoy M, Akman Demir G. Merkez sinir sisteminin miyelin hastalıkları. A. Emre ÖGE (editör). İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nöroloji. İstanbul: Nobel kitabevi, 2004: 505-535.
9. 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.

10. Hammond SR, McLeod JG, Millingen KS, Stewart-Wynne EG, English D, Holland JT, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in three Australian cities: Perth, Newcastle and Hobart. *Australian Brain* 1988; 111:1-25.
11. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK (editors). *Epidemiology and genetics. Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. 1. baskı, London: Martin Dunitz, 2003.
12. Dean G, Eilan M. Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and the risk of developing multiplesclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatri* 1997; 63:565-568.
13. Kurtzke JK. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis: part I and II. *Acta Neurol scand* 1975; 51:110-137.
14. Ebers G, Sadovnic AD. The geographic distribution of multiple sclerosis: A review. *Neuro-epidemiology* 1993; 12:1-5.
15. Tunalı G. Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2004; 2:161-164.
16. Modrego JP, Pina MA. Trends in prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bajo Aragon, Spain. *J Neurol Sci* 2003; 216:89-93.
17. 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.
18. Skender-Gazibara M, Dozic DC, Jovanovic V, Dozic S. Etiopathogenesis of multiple sclerosis. *Arch oncology* 2001; 9:8-10.
19. Hemmer B, Cepok S, Nessler S, Sommer N. Pathogenesis of multiple sclerosis an update on immunology. *Curr Opin Neurol* 2002; 15:227-231.

20. Sawcer S, Robertson N, Compston A. Genetic epidemiology of multiple sclerosis. Thompson AJ, Polman C, Hohlfeld R (editors). Multiple Sclerosis Clinical Challenges and Controversies. 1.bask1, London: Martin Dunitz, 1997:13-35.
21. Hohlfeld R. Cytocine Networks in MS. The International MS Journal 2000; 7:41-50.
22. Lucas K, Houhlfeld R. Tolerance and Autoimmune Disease. New insights on immunological Tolerance Mechanisms. The International MS Journal 2000; 7:41-50.
23. Qin Y, Duquette P. B-cell Immunity in MS. The International MS Journal 2003; 10: 31-36.
24. Ebers G, Sadovnic AD. Epidemiology. Paty DW, Ebers G (editors). Multiple Sclerosis. Philadelphia: Davis, 1997:5-28.
25. Paty DW, Ebers GC: Multiple sclerosis. Davis Comp. Philadelphia, 1998.
26. Polman CH. New insight into disease mechanisms in multiple sclerosis. The International MS Journal 2000; 7: 40-41.
27. 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.
28. F.Giulini, VW Yong. Immune-mediated Neurodegeneration and Neuroprotection in MS. The International MS Journal 2003; 10: 60-63.
29. Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2002; 104:168-171.

30. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359:1221-1231.
31. Martinelli Bonesci F, Rovaris M, Comi G, Filippi M. The use of magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: lessons learned from clinical trials. *Mult Scler* 2004; 10:341-347.
32. Savrun FK, Uzun N, Kızıltan M, Siva A. Uyarılmış potansiyel amplitüdüleri multipl sklerozdaki aksonal hasarı gösterir mi? *Yeni Symposium* 2003; 41:7-11.
33. Özakbaş S, İdiman E, Paköz B, Örmeci B. Primer progresif multipl sklerozda demografik ve klinik özellikler. *Türk Nöroloji Dergisi* 2003; 9:74-77.
34. Lycklama G, Thompson A, Filippi M, Miller D, Polman C, Fazekas F, Barkhof F. Spinal –cord MRI in Multipl sklerosis. *Lancet Neurol* 2003; 2:555-562.
35. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH. Primer progressif multipl sclerosis. *Brain* 1997; 120:1085 -1096.
36. Clanet M. MS Forum. The symptoms of multiple sclerosis and their Management proceddings of the MS Forum - Modern Management Workshop. 1994.
37. Lisak D. Overview of symptomatic manegement of multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2001; 33:224-30.
38. Bitsch A, Briick W. MRI –pathological correlates in MS. *The International MS Journal* 2002; 8:89-95.
39. Weinshaker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995;13:119-146.

40. Eraksoy M, Hensiek A, Kurutuncu M, Akman –Demir G, Kline M, Gedizlioğlu M, et al. A genome screen for linkage disequilibrium in Turkish Multiple Sclerosis. *J neuroimmunology* 2003; 143:129-132.
41. Bahar SZ, Aktin E, Felçler. A. Emre ÖGE (editör). İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nöroloji. İstanbul: Nobel kitabevi, 2004: 19-27
42. Clanet MG, Brassat D. The management of multiple sclerosis patients. *Curr Opin Neurol* 2000; 13:263-270.
43. Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol Neurosurg Psikiatry* 1993; 56:1317-20.
44. Fuhr P, Kappos L. Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2001; 112:2185-2189.
45. Feinsod M, Abramsky O, Auerbach E. Electrophysiological examinations of the visual system in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1973; 20:161-175.
46. Kesselring J, Miller DH, Robb SA, Kendall BE, Moseley IF, Kingsley D, et al. Acute Disseminated encephalomyelitis: MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. *Brain* 1990; 113:291-302.
47. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK (editors). Diagnosis and differential diagnosis. Multiple Sclerosis in Clinical Practice.1. baskı, London: Martin Dunitz, 2003.
48. Turan ÖF. Multipl skleroz'un Ayırıcı Tanısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology* 2004; 2:210-215.

49. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald' criteria. *Ann Neurol* 2005; 58:840-846.
50. Sadovnic AD, Ebers GC, Ward RH. Multiple sclerosis: Updated risks for relatives. *J Med Genet* 1988; 29:533.
51. Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H, Wohlfahrt J, et al. Familial risk of multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *American Journal of Epidemiology* 2005; 162:774-778.
52. Comi G. Why treat early multiple sclerosis patients? *Curr Opin Neurol* 2000;13: 235-40.
53. Rudick RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, Kinkel RP, Ransohoff RM. Management of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1997; 337:1604-1611.
54. Prochazkova L. Mega doses methylprednisolone in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1997; 150 (Suppl1): 120.
55. Hall GL, Compston A, Scolding NJ. Beta-interferon and multiple sclerosis. *Trend Neurosci* 1997; 20(2):63-7.
56. Revel M. Interferon-beta in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2003; 100 (1): 49-62.
57. Peterson A. Advance in Multiple Sclerosis Clinical Research and Therapy (Book reviews). *Acta Neurol Scan* 2000; 102:411.
58. Fidler JM, Dejoy SQ, Gibbons JJ. Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. Suppression of B lymphocyte function. *J Immunol* 1986; 137: 727-32.

59. Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-25.
60. Edan G, Morrissey S, Le Page E. Rationale for the use of mitoxantrone in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 223: 35-39.
61. Muraro PA, Douek DC, Packer A, Chung K, Guenaga FJ, Cassiani-ingore R, et al. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. *J Exp Med* 2005; 201: 805-16.
62. Presta LG. Engineering of therapeutic antibodies to minimize immunogenicity and optimize function. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58:60-56.
63. Von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha 4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 68-72.
64. Polman CH, O'connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
65. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galeta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-23.
66. Langer-Gould A, Atlas SW, Gren AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005; 353: 375-83.
67. Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*.1983; 33: 1444-1452.

68. Notwedt MW, Riisie T. The use of quality of life measures in multiple sclerosis research. *Mult sclerol* 2003; 9:63-72.
69. Willoughby EW, Paty DW. Scales for rating impairment in multiple sclerosis: a critique. *Neurology* 1988; 38:1793-1798.
70. Kurtke J.F. The disability status scale for multiple sclerosis: Apolpogia pro DSS sua. *Neurology* 1989; 39:291-302.
71. Karatay F. Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası, 41. Ulusal Nöroloji Kongresi Özet Kitabı, 2005:106.
72. 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.
73. McDonnell GV, Hawkins SA. Multiple sclerosis in northern Ireland: a historical and global perspective. *Ulster Med J* 2000; 69 (2): 97-105.
74. 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 (1): 82-6.
75. Totaro R, Marini C, Cialfi A, Giunta M, Carolei A. Prevalence of multiple sclerosis in the L'Aquila district, central Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68 (3):349-352.
76. 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 (4):238-42.

77. 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 Hungary. *Eur Neurol* 2001; 46 (4): 206-9.
78. Piperridou HN, Heliopoulos IN, Maltezos ES, Milonas IA. Epidemiological data of multiple sclerosis in the province of Evros, Greece. *Eur Neurol* 2003; 49 (1): 8-12.
79. Radhakrishnan K, Ashok PP, Sridharan R, Mousa ME. Prevalence and pattern of multiple sclerosis in Benghazi, north-eastern Libya. *J Neuro Sci* 1985; 70 (1):39-46.
80. Birgili Ö. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalında multiple skleroz tanısı ile izlenen hastaların epidemiyolojik ve demografik özellikleri. Uzmanlık tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji bölümü,2004.
81. Tola MA, Yugueros MI, Fernandez-Buey N, Fernandez-Herranz R. Prevalence of multiple sclerosis in Valladolid, northern Spain. *J Neurol* 1999;246(3):170-4.
82. 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 (5):577-581.
83. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, Karabudak R, Sutlas N, Agaoğlu J,et al. Survival Turkish multiple sclerosis study group (TUMSSG). *Neurology* 1998; 51 (3):765-72.
84. 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 (3): 260-265.

85. 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 (1): 28-33.
86. Yüceyar N, Arıcı Ş, Kısabay A, Sağduyu Kocaman A. Naturel history and early prognostic clinical factors in multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)* 2007; 24 (2) : 135-143.
87. Runmarker B, Anderson O. Prognostic factors in a MS incidence cohort with 25 years of follow up. *Brain* 1993; 116:117-134.
88. 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: 133–46.
89. Tremlett H, Yinshan Zhao, Devonshire V. Naturel history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14 (3): 314-24.
90. Pugliatti M, Sotgiu S, Solinas G, Castiglia P, Pirastru MI, Murgia B, et al. Multiple sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for a true increasing risk. *Acta Neurol Scand* 2001;103(1):20-26.
91. McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED. *MS. A Reappraisal*, 2nd edn, Churchill Livingstone, Edinburg,1972.
92. 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 (2): 260-261.
93. Casquero P, Villoslada P, Montalban X, Torrent M. Frequency of multiple sclerosis in Menorca, Balearic islands, Spain. *Neuroepidemiology* 2001; 20 (2): 129-33.

6. EKLER

EK-A: MS Hastalarının Epidemiyolojik ve Demografik Özellikleri

Sıra	Prot No	Adı soyadı	Cins	Doğum Yeri ve 0-15 yaş	Başlanğıç yaşı+	Hast. Süresi (yıl)	İlk Şikayet	Klinik Seyir	SPMS Dönüşüm Süresi / zamanı	EDSS (İlk)	EDSS (Son)	Aile Öyküsü Akrabalık (Anne-Baba)	İlk semp ile kesin tanı Süresi (yıl)	Aldığı tedaviler
1	273675	A.G	E	Elazığ	25	12	sensoriyel	RRMS		1	4		1	İMT
2	606688	A. Ö	E	Bingöl	28	4	motor	RRMS		0.5	3		4	İMT
3	423446	A. G	K	Elazığ	28	12	ON	SPMS	11 yıl --2007	1	4.5		2	İMT
4	537059	A.C	K	Elazığ	30	7	motor	PPMS		1	6.5		2	İmuran
5	553815	A.D	K	Elazığ	19	10	ON	RRMS		0	4		3	imuran
6	491968	A.Ö	K	Elazığ	43	2	motor	RRMS		1	3		10	İMT
7	490819	A. A. Ş	K	Adana	28	1	Diğer	RRMS		0.5	1		1	İMT
8	77351	A. H	K	Elazığ	23	18	sensoriyel	SPMS	10 yıl - 2000	0.5	5		10	mitoxantron
9	625526	A. K	K	Elazığ	30	3	BS	RRMS		1	2		2	İMT
10	660498	A. Ö	K	Elazığ	25	1	BS	RRMS		1	2		-	İMT
11	591421	A.K	K	Elazığ	43	1	BS	RRMS		0.5	2		1	İMT
12	653865	A.U	K	Tunceli	31	3	Sensoriyel	RRMS		0.5	2		1	İMT
13	587500	A.A	E	Elazığ	43	2	BS	RRMS		1	2	Kuzeni MS	-	İMT
14	632888	A. S	K	Tunceli	25	20	ON	BMS		0.5	2		10	ST
15	108630	B. B	E	Tunceli	26	2	Diğer	RRMS		0.5	1		1	İMT
16	635564	B.A	E	Bingöl	40	1	BS	RRMS		0.5	2		2	İMT
17	361938	C. B	K	Elazığ	33	18	MOTOR	SPMS	10 yıl -1988	1	7		8	mitoxantron
18	280897	C.Y	E	Elazığ	41	6	sensoriyel	RRMS		0.5	3		2	İMT
19	587922	C.D	E	Elazığ	27	27	motor	SPMS	10 yıl -1988	1	5		7	imuran
20	605064	D. A	K	Elazığ	26	2	BS	RRMS		0.5	1		0, 5	İMT
21	465813	D. A	E	Ankara	30	2	ON	RRMS		1	2		1	İMT

EK-A: MS Hastalarının Epidemiyolojik ve Demografik Özellikleri (Devam)

Sıra	Prot No	Adı soyadı	Cins	Doğum Yeri ve 0-15 yaş	Başlangıç yaşı+	Hast. Süresi (yıl)	İlk Şikayet	Klinik Seyir	SPMS Dönüşüm Süresi / zamanı	EDSS (İlk)	EDSS (Son)	Aile Öyküsü Akrabalık (Anne-Baba)	İlk semp ile kesin tanı Süresi (yıl)	Aldığı tedaviler
22	521139	E.K	K	Elazığ	40	5	motor	PPMS		1	6		2	İMT
23	664335	E.U	K	Elazığ	20	14	motor	SPMS	4 yıl -2004	1	5		7	İMT
24	648372	E. D	K	Elazığ	28	20	motor	SPMS	10 yıl -1988	1	5		8	İMT
25	615160	E.M. A	K	Erzurum	18	2	BS	RRMS		0.5	1		1	İMT
26	665557	E.T	K	Tunceli	45	10	sensoriyel	RRMS		1	2		10	İMT
27	408529	E.T	K	Elazığ	25	7	ON	PPMS		1	5		5	AST
28	512422	E.K	E	Elazığ	45	10	motor	SPMS	9 yıl 2007	1	4		6	AST
29	603841	E.K	E	Elazığ	24	16	motor	SPMS	6 yıl - 2002	1	4		2	imuran
30	632928	E. A	K	Elazığ	15	2	ON	RRMS		1	1		4	İMT
31	491423	E.O	K	Elazığ	23	2	ON	RRMS		0.5	1		0,5	İMT
32	328899	F.A. A	K	Elazığ	23	11	ON	SPMS	9 yıl - 2006	0.5	5		2	İMT
33	446226	F. A	K	Elazığ	23	13	Sensriyel	RRMS		1	4		0,5	İMT
34	510526	F. A	K	Elazığ	24	12	ON	RRMS		0.5	2.5		6	İMT
35	308450	F.B	K	Elazığ	42	5	sensoriyel	RRMS		1	3		1	İMT
36	674700	F. Y	K	Elazığ	40	18	motor	SPMS	10 yıl -1998	0.5	6.5		8	AST
37	585052	F. B	K	Bingöl	26	2	Diğer	RRMS		0.5	1		1	İMT
38	550640	F.D	E	Elazığ	33	25	motor	SPMS	10.yıl - 1993	1	7.5		10	imuran
39	551503	F. K	K	Elazığ	46	14	sensoriyel	PPMS		1	7		10	imuran
40	598816	F.B	K	Elazığ	20	4	sensoriyel	RRMS		0	1		2	İMT
41	663307	F.K	K	Elazığ	37	3	sensoriyel	RRMS		2.5	3	Kardeşi MS	1	İMT
42	646099	G. Ö	E	Muş	17	13	ON	SPMS	8.yıl -2003	1	6.5		4	AST

EK-A: MS Hastalarının Epidemiyolojik ve Demografik Özellikleri (Devam)

Sıra	Prot No	Adı soyadı	Cins	Doğum Yeri ve 0-15 yaş	Başlanğıç yaşı+	Hast. Süresi (yıl)	İlk Şikayet	Klinik Seyir	SPMS Dönüşüm Süresi / zamanı	EDSS (İlk)	EDSS (Son)	Aile Öyküsü Akrabalık (Anne-Baba)	İlk semp ile kesin tanı Süresi (yıl)	Aldığı tedaviler
43	492967	G.B	K	Muş	30	1	Diğer	RRMS		0	4		4	İMT
44	572013	G. K	K	Elazığ	21	7	motor	SPMS	5.yıl - 2006	1	4	Kardeşi MS	3	mitoxantron
45	644236	H.H. B	E	Elazığ	37	1	sensoriyel	RRMS		0	1	Ablası MS	15	İMT
46	564068	H. E	E	Bingöl	33	2	BS	RRMS		0	1		1	İMT
47	711926	H.D	K	Elazığ	27	1	ON	RRMS		0	2		4	İMT
48	500633	H. A	E	Elazığ	43	11	motor	PPMS		0.5	3.5		1	İMT
49	634400	H.T	K	Elazığ	43	13	BS	SPMS	10. yıl -2005	1	6		6	imuran
50	646555	H.B	K	Mersin	44	2	BS	RRMS		1	4		2	İMT
51	594422	H. K	K	Elazığ	36	19	ON	SPMS	9.yıl - 1998	0.5	6		8	İMT
52	608539	H.K	K	Elazığ	24	4	motor	PPMS		1	3	Ablası MS	1	İMT
53	447993	H.E	K	İstanbul	17	9	motor	SPMS	8.yıl -2007	1	3.5		3	İMT
54	650949	H.E	E	Muş	22	6	motor	PPMS		2	5.5		5	İMT
55	672146	H. Ö	K	Elazığ	41	7	sensoriyel	BMS		0	1		1	İMT
56	456361	İ. K	K	İstabil	19	10	sensoriyel	RRMS		0.5	3		5	İMT
57	532984	K. G	E	Elazığ	26	18	BS	SPMS	13.yıl -2003	0.5	4.5		8	İMT
58	436603	L. N	K	Elazığ	34	5	Diğer	RRMS		0.5	2		1	İMT
59	476585	L. Ö	K	Gaziantep	25	3	sensoriyel	RRMS		0.5	2		2	İMT
60	679022	M.Ç	E	Tunceli	24	2	sensoriyel	PPMS		2	4	2 teyze 2Amcaoğlu	1	İMT
61	366866	M.H.Y	E	Elazığ	27	4	BS	RRMS		0	3		1	İMT
62	544532	M.G	K	Elazığ	16	8	sensoriyel	RRMS		1	3		3	İMT

EK-A: MS Hastalarının Epidemiyolojik ve Demografik Özellikleri (Devam)

Sıra	Prot No	Adı soyadı	Cins	Doğum Yeri ve 0-15 yaş	Başlangıç yaşı+	Hast. Süresi (yıl)	İlk Şikayet	Klinik Seyir	SPMS Dönüşüm Süresi / zamanı	EDSS (İlk)	EDSS (Son)	Aile Öyküsü Akrabalık (Anne-Baba)	İlk semp ile kesin tanı Süresi (yıl)	Aldığı tedaviler
63	469798	M. A	E	Aksaray	25	10	sensoriyel	PPMS		2	5		5	İMT
64	406273	M.S	E	Tunceli	33	3	BS	RRMS		0	2		6	İMT
65	322507	M.A	K	Elazığ	31	12	BS	RRMS		0.5	3.5		4	İMT
66	645178	M.R	E	Bingöl	22	2	Motor	RR-MS		3	3		3 yıl	İMT
67	512443	M.K	K	Bingöl	23	11	motor	SPMS	8.yıl - 2005	1	6		5	İMT
68	384724	M.Y	E	Kayseri	17	12	motor	RRMS		1	3		7	İMT
69	445132	N. S	E	Elazığ	21	28	BS	SPMS	20.yıl - 2000	2	8	Kardeşi MS	13	AST
70	349457	N. G	K	Elazığ	27	10	ON	SPMS	5.yıl - 2003	0.5	3.5		3	AST
71	508879	N. E	K	Elazığ	30	18	motor	SPMS	10.yıl --1998	1	6		3	İMT
72	449424	N. K	K	Bingöl	47	4	ON	BMS		0.5	2.5		20	ST
73	561578	N.Ş	K	Diyarbakı	20	11	motor	SPMS	6.yıl - 2003	2	8.5	Anne, kuzen kardeş MS	4	AST
74	316449	N. A	K	Elazığ	36	8	BS	RRMS		0	2		2	İMT
75	657237	N. T	E	Muş	27	3	motor	PPMS		1	4		2	İMT
76	587181	N. A	K	Elazığ	36	4	BS	RRMS		0.5	3.5		1	İMT
77	486399	N. Ş	K	Elazığ	25	3	sensoriyel	RRMS		3	3	Kuzeni MS	6	İMT
78	147195	N. K	K	Ankara	35	11	BS	RRMS		0	3		4	İMT
79	401725	N. P	K	Elazığ	49	5	sensoriyel	RRMS		1	2.5		2	İMT
80	478857	N.B	E	Elazığ	53	3	sensoriyel	RRMS		0	2		4	İMT
81	470511	N.Ç	K	Elazığ	16	3	BS	RRMS		0	1		1	İMT
82	453910	N.G	K	Elazığ	28	3	Diğer	RRMS		2	2		1	İMT

EK-A: MS Hastalarının Epidemiyolojik ve Demografik Özellikleri (Devam)

Sıra	Prot No	Adı soyadı	Cins	Doğum Yeri ve 0-15 yaş	Başlangıç yaşı+	Hast. Süresi (yıl)	İlk Şikayet	Klinik Seyir	SPMS Dönüşüm Süresi / zamanı	EDSS (İlk)	EDSS (Son)	Aile Öyküsü Akrabalık (Anne-Baba)	İlk semp ile kesin tanı Süresi (yıl)	Aldığı tedaviler
83	356440	N. K	K	Bingöl	34	10	motor	SPMS	5.yıl -2003	1	7		5	imuran
84	448613	O.B	E	Bingöl	28	4	motor	PPMS		2	4.5		7	İMT
85	494489	Ö.Y	E	Tunceli	23	2	sensoriyel	BMS		0	2		1	İMT
86	646259	Ö. U	E	Elazığ	34	2	Sensoriyel	RRMS		0	2		1	İMT
87	546822	Ö.Ü	E	Elazığ	23	11	diğer	RRMS		1	2.5		3	İMT
88	460741	P.E	K	Elazığ	36	3	sensoriyel	RRMS		0	3		3	İMT
89	460554	P.S	K	Elazığ	22	2	sensoriyel	RRMS		1	2		1	İMT
90	312048	R.A	K	Elazığ	36	6	ON	BMS		0	1		1	İMT
91	51805	R. S	E	Elazığ	34	10	BS	RRMS		1	2	Kardeşi MS	1	İMT
92	640361	S.Y.H		Elazığ	28	6	motor	SPMS	4.yıl 2005	1	4		1	mitoxantron
93	558671	S. H	E	Bingöl	48	6	motor	SPMS	5.yıl - 2007	1	4		6	İMT
94	451107	S.E	K	Elazığ	52	5	motor	RRMS		1	2		4	İMT
95	436534	S.P	K	Elazığ	28	11	BS	SPMS	5.yıl -2002	1	5		6	İMT
96	344540	S.K	E	Elazığ	23	10	motor	SPMS	6.yıl -2004	1	3.5	Eşi MS	1	İMT
97	567637	S. S	K	Elazığ	32	8	BS	RRMS		0.5	2		2	İMT
98	566769	S.Y	K	Bingöl	19	9	ON	RRMS		1	2			İMT
99	191854	S.A	K	Elazığ	37	6	motor	RRMS		0	2		1	İMT
100	231347	S.K	K	Elazığ	32	8	motor	RRMS		0	3		3	İMT
101	270869	S. O	K	Tunceli	33	12	ON	SPMS	10.yıl - 2006	1	3		4	İMT
102	679019	S. A	K	Elazığ	32	10	BS	RRMS		0	2	Kuzeni MS halakızı	6	İMT

EK-A: MS Hastalarının Epidemiyolojik ve Demografik Özellikleri (Devam)

Sıra	Prot No	Adı soyadı	Cins	Doğum Yeri ve 0-15 yaş	Başlangıç yaşı+	Hast. Süresi (yıl)	İlk Şikayet	Klinik Seyir	SPMS Dönüşüm Süresi / zamanı	EDSS (İlk)	EDSS (Son)	Aile Öyküsü Akrabalık (Anne-Baba)	İlk semp ile kesin tanı Süresi (yıl)	Aldığı tedaviler
103	177824	S. Y	K	Elazığ	16	8	Diğer	RRMS		0	1		1	İMT
104	462154	S.Y	K	Elazığ	36	11	motor	RRMS		0.5	3.5		5	İMT
105	164763	S.B	K	Elazığ	26	10	BS	RRMS		0	2		5	İMT
106	346566	S.E	K	Elazığ	36	13	motor	SPMS	9.yıl -2004	1	5		6	İMT
107	403373	S. K	K	Elazığ	40	3	sensoriyel	PPMS		0	4	Kardeşi MS	3	İMT
108	488688	S.Y	K	Elazığ	44	3	motor	PPMS		2	5		1	İMT
109	281143	S. Ç	K	Elazığ	32	8	motor	SPMS	6.yıl -2006	1	6.5		4	AST
110	206042	S.K	K	Tunceli	32	18	ON	SPSS	8.yıl -1998	0.5	4		7	İMT
111	537872	Ş. A	E	Muş	22	16	BS	SPMS	8.yıl -1998	0.5	5		8	İMT
112	646106	T.K	K	Bingöl	23	1	motor	RRMS		0	2.5		3	İMT
113	417968	T. Ç	K	Tunceli	36	15	sensoriyel	SPMS	12.yıl -2005	3	7		5	İMT
114	519224	Ü. Y	K	Elazığ	48	9	motor	RRMS		0.5	3		1	İMT
115	369801	Y.D	K	Elazığ	36	10	sensoriyel	SPMS	8.yıl -2006	0.5	4		3	İMT
116	525079	Y.G	E	Elazığ	18	8	BS	RR_MS		0.5	3		--	İMT
117	579781	Y.E	K	Zongulda	36	8	sensoriyel	RRMS		0	2		1	İMT
118	284536	Z.A	K	Elazığ	48	12	ON	BMS		0	1		10	İMT
119	469507	Z.S	K	Elazığ	33	2	sensoriyel	RRMS		1	2		1	İMT
120	604249	S. Ç	E	Bingöl	21	10	motor	PPMS		2, 5	3	Kardeşi MS	-	İMT
121	516317	Z. Ö	K	Elazığ	45	3	motor	PPMS		2	4		1	İMT

7. ÖZGEÇMİŞ

1965 tarihinde Kırşehir’de doğdum. İlk-orta ve lise öğrenimimi Kırşehir’de tamamladım. 1993 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2004 yılından itibaren Fırat Üniversitesi Nöroloji Ana Bilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen bu görevime devam etmekteyim.