

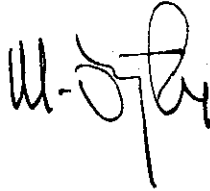
**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA KLİNİK VE DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLER**

Uzmanlık Tezi

Dr. Özlem ACAR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet ÖZMENOĞLU



TRABZON - 2004

TEŐEKKÖR

Tez konusunun seçiminde ve çalışmaların yÖrÖtÖlmesinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Hocam Prof. Dr. Mehmet ÖZMENOĞLU'na, çalışma boyunca ilgi ve desteğini gÖrmÖŐ olduğum Sayın Yrd. Doç. Dr. Cavit BOZ'a teŐekkÖr ederim.

Laboratuvar çalışmalarının yÖrÖtÖlmesinde desteğini gÖrmÖŐ olduğum Sayın Dr. KurtuluŐ BURUK ile diğer Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ÖĞretim Öyelerine ve sonuçların istatistiksel açıdan yorumlanmasında yardımcı olan Dr. Nuray MISIR'a da ayrıca teŐekkÖr ederim.

Dr. Özlem ACAR

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
BAEP	: Beyin sapı uyarılmış potansiyeli
BOS	: Beyin Omirilik Sıvısı
DNA	: Deoksiribonükleikasit
DNTP	: Deoksitriboz trifosfat
DTR	: Derin tendon refleksi
EDSS	: Extended Disability Status Skala
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
ELİSA	: Enzim linked immunosorb assay
GA	: Glatiramar asetat
HHV-6	: Human herpesvirus-6
HHV-7	: Human herpesvirus 7
HHV-8	: Human herpesvirus 8
HIV	: Human immunodeficiency virus
HLA	: Human Lökosit antijen
HTLV	: Human T hücre lenfotropik virüs
IL	: Interleukin
INO	: İnternükleer oftalmopleji
KKMS	: Klinik Kesin Multipl Skleroz
KOMS	: Klinik Olası Multipl Skleroz
LDKMS	: Laboratuvar Destekli Kesin Multipl Skleroz
MBP	: Miyelin basic protein
MFDH	: Mono Fazik Demiyelinizan Hastalık

MHC	: Major histocompatibility kompleks
MLF	: Medial Longitudinal Fasikulus
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
NAA	: N-asetil aspartat
PAN	: Poliarteritis nodoza
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PPMS	: Primer Progressif Multipl Skleroz
PRMS	: Progressif Relapsing Multipl Skleroz
RRMS	: Relapsing Remitting Multipl Skleroz
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPMS	: Sekonder progressif Multipl Skleroz
SSPE	: Subakut sklerozan panansefalit
SSS	: Santral sinir sistemi
TNF	: Tümörnekroziz faktör
VEP	: Görsel uyarılmış potansiyeli

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1.	GİRİŞ.....	1
2.	GENEL BİLGİLER.....	2
	MULTİPL SKLEROZ TANIMI.....	2
	KLİNİK BULGULAR.....	2
	HASTALIĞIN GİDİŞİ VE PROGNOZ.....	5
	KLİNİK EPİDEMİYOLOJİ.....	8
	ETİYOLOJİ.....	15
	PATOGENEZ.....	19
	PATOLOJİ.....	20
	MULTİPL SKLEROZ'UN TANISI.....	21
	MULTİPL SKLEROZ'UN TANI KRİTERLERİ.....	25
	MULTİPL SKLEROZ'UN AYIRICI TANISI	25
	MULTİPL SKLEROZ ATAK TEDAVİSİ.....	26
	MULTİPL SKLEROZ'DA YENİ TEDAVİ STRATEJİLERİ.....	33
3.	MATERYAL VE METOD.....	35
4.	BULGULAR.....	45
5.	TARTIŞMA.....	58
6.	SONUÇLAR.....	71
7.	ÖZET.....	74
8.	İNGİLİZCE ÖZET.....	75
9.	KAYNAKLAR.....	76

GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS) inflamatuvar aktivite ile ilişkili demiyelinizasyon ve aksonal injüri ile karakterize Santral Sinir Sisteminin (SSS) kronik bir hastalığıdır. Genç erişkinlerde kronik nörolojik sakatlığın en sık nedenidir.

Hastalığın doğal seyrinin anlaşılması, prognoza etki eden faktörlerin belirlenmesi için yapılan epidemiyoloji çalışmalarında Multipl Skleroz'un başlangıç yaşı, başlangıç semptomları, sıklığı, şiddeti, yineleyen semptomlar ile klinik seyir ve prognozunun hastalar arasında belirgin değişkenlik gösterdiği, Multipl Skleroz'lu hastaların farklı coğrafya bölgelerinde farklı klinik ve demografik özelliklere sahip olduğu tespit edilmiştir.

Multipl Skleroz'un etiyolojisi bilinmemektedir. Çevresel ajanlara maruz kalma ile tetiklenen genetik yatkınlığa bağlı geliştiği ileri sürülmektedir. Farklı coğrafya bölgelerinde hastalığın farklı paterni, bazı küçük topluluklarda vakaların kümelenmesi, insidans oranlarının bazı bölgelerde aynı kalırken bazı alanlarda artış göstermesi, bir çok enfeksiyöz ajanın Multipl Skleroz'lu hastaların Beyin Omirilik Sıvısı (BOS) veya serumunda artmış seviyelerde tespit edilmesi, deneysel çalışmalarda bazı virusların SSS'de demiyelinizasyona neden olduğunun bilinmesi Multipl Skleroz'un etiyolojisinin yalnız genetik faktörlerle açıklanamayacağını göstermiş, enfeksiyöz hipotezi desteklemiştir.

Bu çalışmada Doğu Karadeniz Bölgesindeki Multipl Skleroz hastalarının başlangıç yaşı, semptomları, klinik seyri, prognozu etkileyen faktörleri, sakatlık dereceleri şeklinde klinik ve demografik özelliklerinin incelenmesi, prognoz üzerine etkili olan faktörlerin araştırılması ile hastalığın doğal seyri hakkında bilgi sahibi olunması ve etiyolojide enfeksiyöz ajanlar ile arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır; elde edilen sonuçlar literatür bilgileriyle karşılaştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

MULTİPL SKLEROZ TANIMI

Multipl Skleroz (MS); inflamatuvar aktivite ile ilişkili demiyelinizasyon ve aksonal injüri ile karakterize SSS'nin kronik bir hastalığıdır.

Hastalığın patolojik tanımını ilk kez Jean Cruveilhier 1835 yılında spinal kord ve ponsta tanımlamıştır (1). 1849'da Frerich yaşayan bir kişide ilk kez MS'ü teşhis etmiştir. Charcot 1868 yılında hastalığın belirti ve bulgularını tanımlamış, primer patolojik sürecin miyelinin seçici yıkımı ile ortaya çıkan demiyelinizasyon alanında oluştuğunu göstermiş ve lezyonları "sclerose en plaques" olarak adlandırmıştır. 19. yüzyılın sonlarında hastalığın klinik bulguları, prevalansı tanımlanmış ve literatürde "multiple" veya "disseminate sclerosis" olarak yer almıştır.

KLİNİK BULGULAR

MS'da miyelin harabiyeti SSS'nin bir çok farklı bölgesinde oluşabileceği için semptom ve bulgular oldukça değişkenlik gösterir.

İlk ve sık rastlanan belirtilerden biri olan optik nöritis; sıklıkla göz hareketleriyle belirginleşen gözde ağrıyla karakterize, santral görmenin etkilendiği, görme kaybının (scotoma) değişik derecelerini içeren akut veya subakut, unilateral sendrom şeklinde tanımlanır. Bilateral optik nöritisli MS vakalarında bulgular asimetrik olarak başlar. Rekürrensler oldukça fazladır. Santral skotomlar görülebilir. Optik radyasyon tutulumuna bağlı homonim şeklindeki görme alanı defektleri nadiren oluşur. Tek taraflı optik sinir disfonksiyonunda ışık, normalden etkilenmiş göze çevrildiğinde her iki pupilde genişleme olur (Marcus-Gunn pupili). Akut optik nöritis sinirin orbita içindeki ön bölümünde gelişirse papillit sonucu optik diskte ödem görülür. Bu bulgu çocuklarda adütlilerden daha sıktır. Retrobulber tutulumda akut dönemde fundoskopik muayene normaldir. MS'da optik sinir lezyonu sıklıkla retrobulberdir. Akut dönemde fundoskopik muayene normaldir. Daha

sonra optik diskte aksonal harabiyet ve gliosis sonrasında solukluk ortaya çıkar. Bu solukluk diskin temporal bölgesinde daha belirgindir.

MS'da okülomotor sinir tutulumu nadirdir. En sık bulgu internükleer ve vestibulo-oküler bağlantıların lezyonlarıdır. Internükleer oftalmopleji (INO); horizontal göz hareketlerinde abduksiyon yapan gözde horizontal nistagmus ve adduksiyon kısıtlılığı ile karakterizedir. Adduksiyon yapamayan göz tarafında medial longitudinal fasikulusun (MLF) lezyonuna bağlıdır. Konverjans korunmuştur. Bilateral INO olduğunda yukarı bakışta vertikal nistagmus ile ortaya çıkar.

Nistagmus MS'da oldukça sık bir bulgudur. "Jelly like nistagmus" MS için karakteristiktir. Primer pozisyonda titreme şeklinde küçük ve hızlı amplitüdü osilasyonlar şeklinde görülür.

Vestibüler kompleksin içindeki veya bağlantılarındaki harabiyet sonucunda MS hastalarında vertigo görülebilir. Komplet işitme kaybı genellikle tek taraflıdır ve nadir bir şikayettir.

MS'da yüzün duyusunun subjektif veya objektif bozukluğu oldukça sıktır. Trigeminal nevralji genç adütlerde MS'un erken bulgusu olabilir. Fasiyal miyokimi, hemifasiyal spazm MS'a bağlı olarak görülebilir.

Duyusal semptomlar MS'un başlangıç belirtisi olarak oldukça sıktır, hastalığın gidişi sırasında hemen hemen her hastada ortaya çıkar. Duyusal belirtiler spinotalamik, posterior kolumn, dorsal kök lezyonlarına bağlıdır. Duyusal semptomlar bir ekstremitede veya gövdede uyuşukluk, karıncalanma, iğnelenme, sıkılık, gerginlik, soğukluk, şişkinlik şeklinde algılanır. Radiküler ağrılar tek taraflı veya bilateral özellikle alt torasik ve abdominal bölgede olabilir. En sık duyusal bulgular eklem pozisyon ve vibrasyon duyusunun bozukluğu, dört ekstremitede distal uçlarda ağrı ısı ve dokunma duyusunda azalmadır.

Kortikospinal trakt disfonksiyonu MS'da duyusal bozukluk kadar sıktır. Hastalığın teşhisi konulduğunda hastaların % 40'ında motor semptomlar vardır. Spinal kordun inen motor traktında lezyonların sık oluşumuna bağlı üst ekstremitelerdeki güçsüzlükten ziyade paraparezi, parapleji daha sıktır. Spastisite kollardan daha çok bacaklarda belirgindir. Derin tendon refleksi (DTR) artmıştır. Devamlı klonus, ekstansör plantar yanıtlar görülür. Bu bulgular sıklıkla asimetriktir. DTR'ler nadiren refleks arkının segmental seviyede kesilmesine bağlı azalabilir. Aşıl refleksi spinal kordun sakral segmentlerinin lezyonlarında

beraberinde sfinkter ve seksüel problemlerle veya olmaksızın kaybolabilir. Bazen serebellar lezyonların hipotonitesine bağlı refleksler azalabilir. Amiyotrofi görülebilir sıklıkla elin küçük kaslarını etkiler. Fasikülasyonlar gibi alt motor nöron bulguları MS'da görülmez. Hastalığın spinal formunda güçsüzlük alt ekstremitelerin tutulumu ile başlar, üst ekstremiteye yayılacak şekilde yukarıya doğru ilerler.

Serebellar yolların bozukluğu; yürüyüş imbalansı, koordinasyon bozukluğu, konuşmada peltekleşme şeklinde ortaya çıkar. Muayenede üst ekstremitelerde sıklıkla dismetri, disdiadokinezi, kompleks hareketlerde inkoordinasyon, hipotoni gözlenir. Trunkal ataksi nedeniyle yürüyüş bozulmuştur.

Sfinkter ve seksüel disfonksiyon genellikle alt ekstremitelerde motor bozukluğun derecesi ile paraleldir. Mesane disfonksiyonu ile ilişkili en sık şikayet sıkışmadır. Detrüsör kontraksiyonunun inhibe olmamasına bağlıdır. Hastalık ilerledikçe üriner inkontinans sık hale gelir. Spinal kordun sakral segmentlerinin tutulumu ile mesane hipoaktivitesi semptomları olan idrar akışının yavaşlamasına, miksiyonun kesilmesi ve tam olmayan mesane boşalması gelişmesine neden olur. Sakral dermatomlarda duyuşal defisit genital, anal, üretral hipoestezi ile ilişkili mesane doluluğunun algılanmasının kaybı ve atonik dilate mesane sonucu taşma ile beraber mesane boşalır. MS'lu kadınlarda idrar yolu enfeksiyonu özellikle sıktır. Konstipasyon fekal inkontinanstan daha sıktır.

Demans MS'un en nadir nedenlerinden biridir. Hastaların % 5'den daha azında ortaya çıkar. Bununla birlikte hastalar sıklıkla hafıza zayıflığından, mental kapasitedeki azalmadan yakınır. Nöropsikolojik testler hastaların % 35-65'de kognitif bozukluk olduğunu göstermektedir. Dikkat, yakın hafıza, bilginin hızında anormaliteler MS'lu hastalarda sıktır (2). Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) total lezyon yükü ile nöropsikolojik test bozukluğu arasında korelasyon gösterilmiştir (3). Depresyon en sık bulgudur. Öfori şiddetli veya orta mental bozukluk ile ilişkilidir.

MS'lu hastaların çoğu benign ve geçici epileptik nöbet aktivitesine sahiptir. Genel olarak antikonvülsanlara iyi cevap verir (4). MS hastalarının genel popülasyona göre epilepsi sıklığı ve epilepsi türü tartışmalıdır (4- 7).

Afazi, apraksi, agnozi gibi kortikal sendromların prevalansı düşüktür.

Lhermitte Fenomeni; boynun ekstremitelere fleksiyonu veya omurların aşağıya doğru getirilmesi sonucu elektrik şoku tarzında geçici duyuşal semptom MS hastalarında nadir değildir. Boyun ve baş hareketleri ile ortaya çıkabilir. Demiyelinizan lezyon bölgelerinden

köken alan motor veya duyuşsal paroksizmal ataklar ortaya çıkabilir. Beyin sapındaki lezyonlara bağılı paroksizmal olarak fasiyal parestezi, trigeminal nevralsi, çift görme, ataksi ve dizartri görülebilir. Motor sistem tutulumu sonucu gövdenin, bir veya iki ekstremitenin kasının ağırlı tonik kontraksiyonuna neden olabilir.

Uhtoff fenomeni; vücut ısısında küçük bir artış sonucunda semptom ve bulgularda geçici kötüleşme olarak tanımlanmaktadır. Bu durumun vücut ısısının artışında, sinirlerdeki ileti bloğı sonucu olduğı düşünölmektedir.

Yorgunluk MS'da karakteristik bulgudur. Birçok hasta sabah kalktıında bitkinlik yorgunluk hissettiğinden şikayet eder. Hastalığın şiddeti veya semptom ve bulgularla yorgunluk arasında korelasyon zayıftır.

Başlangıç nörolojik semptom ve bulgu hastaların % 10 veya % 20'de yorgunluktur. Optik nöritis % 16, INO % 17, nistagmus % 20, vertigo % 4-14, yürümede bozukluk % 18, duyu kaybı % 30-50 (sıklıkla bacaklarda ve posterior kolumdan kaynaklanmaktadır), artmış DTR % 20, bacaklarda güçsüzlük % 10, spastisite % 10 ve mesane bozukluğı % 3-10 sıklığında görülür (8).

Hastaların % 50 veya daha fazlasında herhangi bir zamanda görölen semptom ve bulgular ise; kognitif değışiklikler % 70, öfori % 10-60, depresyon % 25-54, yorgunluk % 80, optik nöritis % 65, optik atrofi % 77, retinal sinir lif kaybı % 80, nistagmus % 85, vertigo % 5-50, dizartri %50, ekstremitte ataksisi % 50, yürüyüş ve gövde ataksisi % 50-80, duyu kaybı % 90, DTR'de artma % 90, bacaklarda güçsüzlük % 90, spastisite % 90, ekstansör veya fleksör spazmlar % 50, kramplar % 50, amiyotrofi % 50, mesane bozukluğı % 80, seksüel bozukluk kadınlarda % 50, erkeklerde % 75 olarak bulunmuştur (8).

HASTALIĞIN GİDİŞİ VE PROGNOZ

Relapsların oluşumu MS'un karakteristik klinik bulgusudur. Relaps akut veya subakut seyirle MS semptomlarının aniden kötüleşmesi veya yeni semptomların ortaya çıkması olarak tanımlanır. Bu semptomların en az 24 saat sürmesi ve bir önceki alevlenme ile arasında en az bir ay olması gerekmektedir. Semptomlar günler veya haftalar boyunca pik yapar, daha sonra değışik derecelerde remisyona girer. 1996'da hastalığın dört ana tipi tanımlanmıştır (9).

1-Relapsing-Remitting MS (RRMS): Ataklar arasındaki periyotta hastalığın progresyonu olmayan sakatlığın tam iyileşmesi ile karakterize akut ataklar olarak tanımlanır.

2-Primer Progressif MS (PPMS): Başlangıçtan itibaren hastalığın progresyonu ile karakterizedir. Geçici minör düzelmeler olabilir.

3-Sekonder Progressif MS (SPMS): Başlangıç relapsing-remitting gidişten sonra görülür. Minör remisyonlarla beraber relapslı veya relapssız hastalığın progresyonu ile karakterizedir.

4-Progressif Relapsing MS (PRMS): Akut relapslarla devam eden başlangıçtan itibaren hastalığın progresyonu ile karakterize formdur.

Multipl Skleroz klinik seyir ve prognozu değişkenlik gösteren bir hastalıktır. MS'un doğal seyrini tespit etmede hastalığın neden olduğu fiziksel ve psikososyal kısıtlılıkları değerlendiren Kurtzke'nin Extended Disability Status Scale (EDSS) özürülük ölçeği kullanılmaktadır (10). MS'un bazı özel formları tanımlanmıştır.

Benign MS: RRMS'un bir subtipidir. Uzun süre devam eden periyotta sakatlığın çok az veya hiç progresyon göstermemesi ile ayrılır. Hastalığın başlangıcından sonraki on yılda minör sakatlığa sahip (EDSS ≤ 3) hastalar için kullanılmaktadır (11). Bununla birlikte vakaların çoğunda 25 yıllık periyot sonunda anlamlı sakatlık gelişir. Tek atak progressif MS; nadir bir durumdur tek atağı progressif faz takip eder. SPMS'un subtipi olduğu düşünülmektedir.

Malign MS: Hastalığın hızlı progresyonu ile karakterizedir. Hastalığın başlangıcından sonraki birkaç ay içinde ölüm veya belirgin sakatlığa yol açar.

MS'lu hastaların % 80-85'i başlangıçta RRMS, % 10-15 PPMS formundadır. Küçük bir kısmı ise PRMS'dur (12). Çalışmalar göstermiştir ki; RRMS hastalığın başlangıcından sonraki on yıl içinde SPMS'a dönüşmektedir. Yirmi beş yıl sonra ise yaklaşık olarak % 90'ı SPMS'dur (12).

Relaps sıklığı MS hasta çalışma populasyonlarında oldukça değişken bir şekilde rapor edilmiştir. 1987'de Ebers ve Weinshenker tarafından her yılda her hasta için 0.14-1.1 sınırları arasında tespit edilmiştir (13).

Tüm MS populasyonunda yıl başına ortalama relaps sıklığı 0.5'tir ve hastalığın başlangıcından sonraki her yıl için 0.9-1.8'dir (14).

MS'lu hastalarda sakatlığın progresyonuna yönelik uzun dönem çalışmalarının sonuçları; yaklaşık 10 yıllık periyotta hastaların yürümelerinde bozulma olacağını, 15-20 yıllık periyot sonunda yürümek için tek taraflı desteğe ihtiyaç duyacakları döneme girdiklerini, yaklaşık 30 yıllık dönem sonunda ise yalnızca birkaç adım yürüyebilir hale geleceklerini ileri sürmektedir (13, 15-17).

Bronnum-Hansen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada erkek MS'lu hastalarda ortalama sürvey (sağ kalım süresi) 28 yıl, bayan MS hastalarında ortalama sürvey 33 yıl olarak tespit edilmiştir (17). Hastaların % 50'si pnömoni, üriner enfeksiyon, pulmoner emboli gibi MS'un komplikasyonlarından vefat etmektedir.

MS'un prognozunu etkileyen klinik ve demografik faktörler belirtilmiştir (18, 19).

1. MS kadınlarda erkeklerden daha benign gidiş gösterir.

2. Farklı yaş gruplarında hastalığın paterni değişir. Hasta 40 yaşın üzerinde ise kötü prognoz gösterir. Genç hastalarda relapsing remitting form daha sık iken; geç başlangıçlı hastalık progressif olma eğilimindedir.

3. Motor, serebellar, sfinkter semptomları ile veya birkaç fonksiyonel sistemi tutarak başlangıç kötü prognoza sahip iken, duyuşal semptomlar ve optik nöropati ile başlangıç iyi prognoz lehinedir.

4. Hastalığın başlangıç dönemlerinde ataklar sık, birinci ve ikinci ataklar arasındaki interval kısa ise prognoz kötüdür.

5. Tam remisyona sağlanamamışsa, sakatlığın progresyonu hızlı ise prognoz kötüdür.

6. MS başlangıçtan itibaren progressif ise prognoz kötüdür.

Teşhisten beş yıl sonra düşük sakatlık derecesine sahip hastalarda, beş yıl sonra yüksek sakatlık derecesine sahip hastalara göre prognoz daha iyidir (20).

MS'da hastaların EDSS 6 puanına ulaşması için geçirmesi gereken süre; hastalığın başlangıcından ilk iki yıl içinde geçirdiği atak sayısı, ilk atak aralığının uzunluğu, EDSS skorunun 3'e ulaşması için gereken süre ile pozitif korelasyon göstermektedir (21).

Relapsların prognozdaki etkileri ile ilgili bulgular; EDSS 4'e ulaşana kadar PPMS ile RRMS'lu hastalarda sakatlığın ilerleme oranı benzerdir. EDSS 4'e ulaştıktan sonra da PPMS ile PRMS'lu hastalarda sakatlığın ilerlemesinin oranı benzerdir (22).

Klinik ve demografik faktörlere ek olarak MS'lu hastalarda MRG bulgularının prognostik değeri olabilir (23-26). MS'u düşündüren klinik izole sendromlu hastalardaki

beyin MRG lezyonlarının total volümü ve sayısı Klinik Kesin MS'a (KKMS) dönüşümün olasılığını ve gelecek on-dört yıldaki sakatlığın progresyon oranını göstermektedir (23,24).

MS doğurganlık yaşında maksimum insidansa sahiptir. Hamilelik sırasında MS'da relapslar azalır. Postpartum ilk üç aylık periyotta relapslar hamilelikten önceki seviyesine geri döner (27, 28). Bu çalışmalarda hamilelik sırasında relaps oranı 0.35, postpartum dönemde 1.05 olarak tespit edilmiştir. Feto-plesental ünite interleukin-10 gibi sitokinleri sekrete eder. Bu da annenin selüler immünite mediatörleri sitokinlerin üretimini baskılar. Bu konsept hamilelik sırasındaki remisyonu, postpartum dönemdeki alevlenmesini açıklar. MS'lu hamile kadınlarla yapılan çalışmada ölü-doğum, dış gebelik, spontan abortuslarda artma görülmez. MS'un hamileliğin gidişine veya fetusa kötü etkisi yoktur. Fetusa toksik ilaçlardan kaçınılmalıdır.

KLİNİK EPİDEMİYOLOJİ

Genç erişkinlerde en önemli sakatlık nedenlerinden olan MS bayanlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülür (29). Hastalığın progressif formu erkeklerde daha sıktır (29, 30). Zıt olarak ailesel MS, erken başlangıçlı MS, ikizlerde, Human Lökosit Antijen (HLA) DR2 alleli pozitif bireylerde ise kadın/erkek oranı 2/1 daha fazladır (29).

MS'un ortalama başlangıç yaşı 30'dur (14, 31). Başlangıcın pik yaşı 23-24'ttir (31). MS semptomları hastaların % 70'de 20-40 yaşları arasında başlar (12, 32). % 10'nunda yaşamın erken döneminde, % 20'sinde geç dönemde ortaya çıkar (14). 15 yaşından önce, 50 yaşından sonra başlangıç nadirdir (31). Bununla birlikte MS 15 aylık çocuklarda ve 60 veya 70 yaşlarındaki bireylerde nadir de olsa rapor edilmiştir (33, 29).

MS beyaz ırkta, ılıman ve soğuk iklim kuşağında, orta ve yüksek sosyoekonomik düzeye sahip kişilerde ve kırsal alanda yaşayanlara göre şehirde yaşayanlarda daha sık görülmektedir (34, 35).

Tüm dünyada yaşayan iki milyon MS'lu hasta olduğu tahmin edilmektedir. Bunun yaklaşık 350.000'i ABD'de yaşamaktadır. Her yıl 9000 yeni vakanın geliştiği tahmin edilmektedir (30).

MS'un prevalansı farklı coğrafya bölgelerinde 1/100.000'den daha az veya 100/100.000'den daha fazla olmak üzere oldukça geniş varyasyonlar göstermektedir.

Prevalansı >30/100.000 olan bölgeler yüksek riskli, 5-29/100.000 olan bölgeler orta riskli, <5/100.000 olan bölgeler ise düşük riskli olarak kabul edilmektedir (36).

Yüksek riskli bölgeler; Kuzey ve Merkez Avrupa, İtalya, Kuzey ABD, Kanada, Güneydoğu Avustralya, eski Sovyet Birliğinin bir bölümü ve Yeni Zelanda'dır (29).

Orta riskli bölgeler Güney Avrupa, Güney Amerika, Kuzey Avustralya, Kuzey İskandinavya, eski Sovyetler Birliğinin diğer alanları, Güney Afrika ve merkez Amerika'dır (29).

Düşük riskli bölgeler Asya ve Afrika'nın diğer kısımları ile Meksika'dır (29).

MS'un prevalansındaki coğrafik varyasyonun çevresel ve genetik faktörlere bağlı olduğu görülmektedir (29, 37).

Çevresel etkilerin göstergesi; ırksal olarak oldukça homojen ülkelerde bile enlem artışı ile MS'un prevalansındaki artma eğilimidir (38-40).

Ekvatorдан uzağa doğru yaşanan yerlerde ve yüksek enlemlerde yaşayanlarda MS'un gelişim prevalansı artmaktadır (30, 34).

Ek olarak göçmenlerde yerli popülasyonunkine benzer prevalans oranı tanımlanmıştır (41, 42).

Bir ülkeden göç durumunda ortaya çıkan MS'un düşük prevalansı MS'un geç gelişimiyle ilişkilidir. Kişi 15 yaşından önce göç etmişse göç ettiği ülkenin MS gelişim riskine sahiptir. 15 yaşından sonra göç etmişse doğduğu ülkenin MS riskine sahiptir (34).

Siyah Afrikalılar, Doğu Asyalılar, yerli Amerikalılar gibi bazı ırk gruplarında MS'un sürekli düşük prevalansa sahip olması genetik faktörlerin rolünü düşündürmektedir (38, 41, 43, 44).

MS'un prevalansında farklı etnik kökene sahip birbirine oldukça yakın yerleşim birimlerinde de belirgin farklılıklar olabilir. Örneğin Malta'da prevalans oranları 4.2/100.000 iken; komşusu Sicilya adasının prevalansı 53.3/100.000'dür (45, 46).

Kuzey Avrupa kökenli soylarda diğer ırksal gruplara göre MS daha fazla teşhis edilmektedir (34).

1980'ne kadar Avrupa'da 36°-46° enlem arasındaki ülkelerde MS'un prevalansının kuzey ve merkez Avrupa'ya göre daha düşük (5-25/100.000) olduğu bilinirken; İtalya'da ve diğer güney Avrupa ülkelerinde yakın zamanda yapılan çalışmalar sonunda MS'un prevalansının öncesine göre oldukça yükseldiği görülmektedir (47).

İskandinavya'da MS'un dağılımı Kurtzke tarafından çalışılmıştır (48,49).

Danimarka'da 1950'den 1980'e kadar üç dekattaki insidans oranları sırasıyla 5.1, 3.8, 4.3'dür (50). 1950-1960 yılları arasındaki bu düşük insidans 35 yaşın altındaki birey sayısındaki azlığa bağlıdır.

Norveç'in kuzeyinde son on yılda MS'un insidansı artmakta iken doğu ve batısında hala düşüktür (51).

1964'den 1979'a MS Finlandiya'nın batı ve güney bölgeleri arasında farklılıklar göstermektedir (52). 1979-1993 yılları arasında bir insidans çalışmasında güney Uusimaa'da insidans 5.1/100.000, batı Seinajoki'da 11.6, komşu Vaasa'da 5.2 olarak bulunmuştur (53). Bu sonuçlar MS'un Seinajoki'da yaygın olduğunu, hastalığın yüksek familial gruplar oluşturduğunu göstermektedir (52). MS'un prevalansı Seinajoki'da ve Uusimaa'da artmakta iken; Vaasa'da değişmemektedir (54).

İsveç'te insidansın progressif bir şekilde düştüğü görülmektedir. 1950-1964 arasında 4.2/100.000 iken; 1974-1988 yılları arasında insidans 2/100.000'dir (55). Kuzey İsveç'in Vastebottern bölgesinde MS 125/100.000 olarak tespit edilmiştir. MS'un bu prevalansı önceki raporlardan ve İskandinavya'da diğer bölgelerden daha yüksektir (56).

Yakın epidemiyolojik çalışmalar İngiltere'de MS'un sıklığının arttığını göstermektedir. Galler'de 1985 yılında MS'un prevalansı 117/100.000 iken 1988'de 120/100.000'dir (57). Bu durum MS'un mortalitesindeki azalmaya bağlanmıştır. İskoçya'nın Tayside Health Board bölgesinde Grampian bölgesine benzer, İngiltere ve Galler bölgesinden daha yüksek prevalans ölçümleri tespit edilmiştir (58). Kuzey Büyük Britanya ve Kuzey İrlanda'da MS İngiltere ve Galler'den daha sıktır.

Almanya'nın güney Lower Saxony'da 1969-1989 yılları arasında yıllık insidans 2.6/100.000'dan 4.6'ya ve prevalans 51/100.000'den 118'e artmıştır (59). Almanya'nın güney Hesse'de Almanlar arasında prevalans diğer etnik gruplar arasından dört kat daha fazla bulunmuştur. Diğer Avrupa kıta ülkeleri ile karşılaştırıldığında Alman soyunu taşıyanlarda MS riski artmıştır (60).

Polonya'nın batısında prevalans 1965-1981 yılları arasında 51/100.000'den 43/100.000'e azalmıştır (61).

Fransa'da MS'un prevalansı Avrupa'da beklenenden düşüktür. Prevalans farklı çalışmalara göre 38-58/100.000 arasında değişmektedir (62).

Kuzey İspanya'da Valladolid bölgesinde 50/100.000 ile MS'un artan bir riski tespit edilmiştir (63).

İtalya'da önceki epidemiyolojik çalışmalar MS'un 4-21/100.000 gibi düşük prevalansını göstermekte iken yakın zamandaki çalışmalarda 39-102/100.000 gibi artan prevalansı göstermektedir.

Bagheria'da yapılan çalışma Sicilya'da MS'un yüksek sıklığını doğrulamaktadır ve denizden yükseklikten bağımsız homojen dağılımı göstermektedir (64). Sardunya hariç İtalya ve Sicilya arasında eğim farkı yoktur. Bütün çalışmalar bu adada son iki dekatta MS'un prevalansında ve insidansında İtalya ile karşılaştırıldığında iki kat fazla artış olduğunu göstermektedir. Sardunya popülasyonunda MS riski İtalya'nın diğer bölgelerinden daha yüksektir (65). Yakın zamandaki çalışmalarda kuzeybatı Sardunya'da MS'un prevalansı 144/100.000 ve artma eğiliminde olduğu bulunmuştur (66). Bu bulgular hastalığın dağılımı "enleme ilişkili eğimi takip eder" hipotezini çürütmektedir.

Epidemiyoloji çalışmalarında Multipl Skleroz'un farklı coğrafya bölgelerinde farklı klinik ve demografik özellikler gösterdiği tespit edilmiştir. MS başlangıç yaşı, başlangıç bulguları, sıklığı, şiddeti, relapsların sonucu, progresyonu ile hastalar arasında belirgin klinik heterojenite gösterir.

Kanada MS hasta serilerinde hastalığın ortalama başlangıç yaşı 30.5 olarak saptanmıştır. Duyusal semptomların en sık başlangıç semptomu olduğu, optik nörit ve sinsin motor defisitinin ikinci sıklıkta görüldüğü tespit edilmiştir. Optik nörit ve duyusal semptomlarla başlangıç genç hastalarda daha sık iken; motor defisit yaşlı hastalarda daha siktir. Bir dekat sonra hastaların yarısından çoğunda remitting başlangıç progressif faza ilerlemektedir. Hastalığı yaşamın beşinci veya daha sonraki dekatında başlayan hastaların progressif seyir gösterdiği tespit edilmiştir. Hastalığın progressif faza ilerlemesinin ortalama zamanı 5.8 yıl olarak tespit edilmiştir. EDSS 3'e ulaşılması için geçen ortalama süre 7.6 yıl, EDSS 6 olması için geçen süre 14.9 yıl, EDSS 8 olması için geçen ortalama süre 46.39 yıl olarak saptanmıştır. Progressif MS'un başlangıçtan itibaren EDSS 3, 6, 8'e ulaşması için geçen süre sırasıyla 1.4, 4.5, 24 yıl olarak belirlenmiştir. MS'un başlangıçtan itibaren ölüme kadar ortalama süresi 15.1 yıl, ortalama sürvey zamanı EDSS 10'a ulaşılması için gereken süre hastaların % 88'de 40 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların % 1.5'unun MS'a bağlı nedenlerden eksitus olduğu belirtilmiştir (12).

MS hastalarında prognostik faktörleri değerlendiren çalışmada Kanada serilerinde erkek cinsiyet, geç başlangıç yaşı anlamlı olarak kötü prognoz, optik nörit ile başlangıç ise iyi prognoz lehine bulunmuştur. Yavaş motor semptomla başlangıç veya ekstremitate ataksisi

ve denge bozukluğu şeklindeki serebellar semptomlarla başlangıç kötü prognoz lehinedir. Progressif başlangıç, BOS oligoklonal IgG bandının varlığı ve HLA DR2 aleli pozitifliği kötü prognoz bulgusu olarak tespit edilmiştir. Progressif hastalık erkeklerde bayanlardan daha fazla olarak tespit edilmiştir. Progressif hastalık yavaş başlangıçlı motor defisit ve spinal tutulum ile ilişkili olarak bulunmuştur (67).

Almanya epidemiyolojik serilerinde ise ortalama sürvey zamanı 35 yıl olarak tespit edilmiştir. Cinsiyete göre sürvey oranlarına bakıldığında her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmezken; başlangıç yaşı ile sürvey oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (68).

Beş Avrupa ülkesinde yedi merkezi içeren çalışmada Norveç ve Hollanda serilerinde motor ve duyuşal semptomlarla başlangıç, Almanya serilerinde duyuşal semptomlarla başlangıç, İspanya serilerinde ise duyuşal semptomlar daha sık olmak üzere motor semptomlarla başlangıç yine sık olarak tespit edilmiştir. Total populasyonda duyuşal semptomlarla başlangıçlı motor semptomlarla başlangıç takip etmektedir. Primer progressif hastalarda başlangıç yaşı relapsing hastalarla karşılaştırıldığında 10 yıl daha fazla olarak tespit edilmiştir. Remitting formdaki hasta grubunda piramidal ve serebellar semptomlarla başlangıç kötü prognoz bulgusu iken; progressif formda sakatlık üzerine etkili anlamlı bir prognostik faktör tespit edilmemiştir. Sekonder progressif MS'lu hastalarda başlangıç ortalama yaşı 33.8, remitting gidişli formda 28.7 olarak tespit edilmiştir. 40 yaşında piramidal ve serebellar semptomlarla başlangıçlı erkek hastalarda 6.6 yıl sonra EDSS'nin 4'e; 20 yaşında duyuşal semptom başlangıçlı erkek hastalarda 6.6 yıl sonra EDSS'nin 2'ye ulaşması başlangıç yaşı yüksekliğinin sekonder progresyona hızlı dönüşümde oldukça anlamlı risk faktörü olduğunu göstermiştir. Piramidal ve serebellar semptomlarla başlangıçın % 50 oranında progressif forma dönüş riskini artırdığı, duyuşal semptomlarla başlangıçın % 30, görsel semptomlarla başlangıçın ise % 50 oranında progressif forma dönüş riskini azalttığı tespit edilmiştir (69).

İskoç MS'lu hastalarda ortalama sürvey 24.5 yıl olarak tespit edilmiştir. Bayanlarda ortalama sürvey erkeklere göre biraz daha uzun bulunmuştur. 50 yaş üzerinde başlangıçlı hastalarda 10 yıllık sürvey erkek hastalarda % 44, bayan hastalarda % 22 oranında azalmıştır. Başlangıç yaşı ve cinsiyet ile sürvey arasında anlamlı korelasyon kurulmuştur. Beyin sapı semptomları ile başlangıç gösteren hastaların SSS'nin diğer bölgelerini tutan başlangıç semptomlarıyla karşılaştırıldığında daha uzun sürveye sahip olduğu tespit

edilmiştir. Optik nöritli hastalarda sürvey beyin-sapı tutulumlu hastaları takip etmektedir. Duyusal veya serebellar semptom başlangıçlı hastalarda sürvey kısa olarak tespit edilmiştir. Yalnızca beyinsapı semptomu başlangıçlı hastalar için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. İlk relapsın başlangıcı arasındaki süre bir yıl altında ise, yaşam beklentisinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Psikiyatrik semptomu sahip hastalar ile psikiyatrik semptomu olmayan hastalar arasında sürvey açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmezken; psikiyatrik semptomlara hastalığın farklı dönemlerinde sahip olma ile sürvey arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Semptomların başlangıcında veya on yıl içinde psikiyatrik semptomu olan hastalarda sürveyin anlamlı derecede azaldığı bulunmuştur. Üriner semptomlar için de benzer patern vardır. Hastalığın ilk on yılı içinde üriner semptomu olan hastalarda sürvey anlamlı derecede azalmış olarak tespit edilmiştir. Relapsing remitting formda seyreden hastalarda sürvey progressif formdan anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. BOS analizleri vakaların üçte ikisine yapılmış, sürvey ve BOS analizleri arasında anlamlı korelasyon olmadığı tespit edilmiştir. Hastaların % 62'sinin MS'un komplikasyonlarına bağlı olarak vefat ettiği gösterilmiştir (70).

İskoçya'nın kuzeydoğusunda Grampian bölgesinde MS'un klinik görünümünü araştıran bir çalışmada MS hastalarında kadın/erkek oranı 1.8/1 olarak tespit edilmiştir. Hastaların dörtte üçünde başlangıç yaşı 20-50 yaş arasında, % 12'sinde 50 yaşından büyük, % 7'sinde ise 20 yaşın altındadır. Hastalarda başlangıç ve ölüm arasındaki süre 24.5 yıl olarak saptanmıştır. Kadın ve erkek hastalar arasında sürvey periyodunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiş olup hastaların üçte biri relapsing remitting paterne, % 9'u başlangıçtan itibaren progressif forma, % 22'si sekonder progressif gidişe sahip bulunmuştur. Hastalığın prognozu ve gidişinde bayan ve bay arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Başlangıç yaşı genç olan, optik nörit ve beyin sapı başlangıç semptomlu, spinotalamik lezyon ve posterior kolum lezyonuna sahip, hastalığın başlangıcı ve birinci relapsı arasındaki süre kısa olan, remitting seyirli hastalarda prognoz iyi iken; 50 yaşın üzerinde başlangıç gösteren, serebellar, piramidal, spinal kord lezyonu olan ve polisemptomatik başlangıçlı, relapsing progressif ve progressif seyir gösteren hastalarda ise prognozun kötü olduğu tespit edilmiştir. Optik nörit, beyin sapı, spinal kord lezyon başlangıçlı hastaların anlamlı şekilde remitting gidişe, polisemptomatik başlangıçlı hastaların ise sıklıkla başlangıçtan itibaren progressif gidişe sahip olduğu saptanmıştır. Hastalığın şiddeti, başlangıç semptomlarının süresi ve prognoz arasında anlamlı ve

doğrusal ilişki tespit edilmiştir. Hastalığın başlangıcı ve birinci relapsı arasındaki sürenin uzunluğu yine uzun sürvey ile korele olduğu tespit edilmiş ve MS'un aile hikayesine sahip hastaların hastalığın başlangıcından itibaren anlamlı bir şekilde progressif gidişe sahip olduğu belirlenmiştir. Hastalığın prognozu ve gidişi ile hastalığın başlangıcı ve çocukluk çağındaki ikametgahı ve BOS parametreleri ile arasında ilişki tespit edilmemiştir (71).

ABD Kalifornia ve Los Angeles'da serebellar semptom ve geç yaş başlangıçlı hastaların yüksek mortalite oranlarına; duyuşal veya spinal semptom başlangıçlı hastaların ise iyi prognostik gidişe ve düşük mortalite oranlarına sahip olduğu tespit edilmiştir (72).

Minnesota, Olmsted bölgesinde hastaların % 33'ü piramidal, % 22'si duyuşal, % 13'ü serebellar, % 12'si beyin sapı, % 9'u görsel fonksiyon bozukluğu semptomlarına sahipti. Hastaların % 58'i RRMS, % 14 PPMS, % 28'i SPMS olarak tespit edilmiştir (73).

Norveç Hordaland ve Vestfold'da ortalama sürvey zamanı 27 yıl olarak tespit edilmiştir. 23.7 yıl ile erkek cinsiyet kötü prognoz lehine bulunmuştur. 35 yaşından sonra başlangıç gösteren hastalardaki ortalama sürvey zamanı 21.7 yıl ile yine kötü prognoz bulgusu olarak tespit edilmiştir. Progressif gidiş, vertigo semptomları ile başlangıç MS'lu hastalarda göze çarpıcı bir şekilde yine kötü prognoz lehine değerlendirilmiştir (74).

Hong Kong popülasyonunda MS'un epidemiyoloji çalışmasında 53 MS hastası tespit edilmiştir. Hastaların 48'i kadın, 5'i erkektir. Kadın/erkek oranı 9.6/1 olarak saptanmıştır. Hastalığın başlangıç ortalama yaşı 29.4'dur. Hastaların %72'si Relapsing Remitting seyir göstermektedir. Hastalarda başlangıç semptomu pareteziler % 66, ekstremite kuvvetsizliği %64 sıklıkta tespit edilmiştir. BOS'da oligoklonal bant 10 hastada pozitif saptanmıştır. Hastaların teşhis sırasında ortalama EDSS puanı 3, iki yıllık periyot içinde ortalama relaps sayısı 1.1 olarak tespit edilmiştir. Hong Kong popülasyonu güney Çin'in % 99.7'ni oluşturmaktadır. Bu nedenle Hong Kong prevalansı Çin MS hastalarının prevalansının 0.77/100.000 olduğunu göstermektedir (75).

Japonya'da MS prevalansı 4/100.000, kadın/erkek oranı 2.1/1 (76, 77); Malezya'da prevalans 2/100.000, kadın/erkek oranı 6.6/1 (78); Tayland'da prevalans 2/100.000, kadın/erkek oranı 4/1 olarak tespit edilmiştir (79). Bu sonuçlar Asya'da MS'un düşük prevalansını ve yüksek kadın/erkek oranı şeklindeki iki karakteristik bulgusunu göstermektedir.

Türk MS'lu hastalarda sürvey ve sakatlığın belirleyicilerini araştıran çalışmada hastalığın ortalama başlangıç yaşı 27.6 ve hastalığın ortalama süresi 8.44 yıl olarak tespit

edilmiştir. Duyusal ve motor semptomlarla başlangıcın en sık prezentasyon semptomu olduğu gösterilmiştir. Polisemptomatik başlangıcın monosemptomatik başlangıca oranı 0.66 olarak tespit edilmiştir. Hastaların %62'si relapsing remitting formda, % 12'si primer progressif, % 25'i sekonder progressif seyirli saptanmıştır. 15 ve 25 yıllık sürvey sırasıyla % 94.6 ve %89 olarak tespit edilmiştir. Başlangıçtan 15 yıl sonra Türk MS'lu hastaların % 66'da EDSS >3, % 41'de EDSS >6, % 10.5'de EDSS >8, % 5.4'de EDSS 10 olarak tespit edilmiştir. Kötü prognozla ilişkili prognostik faktörler; primer progressif başlangıç ve sfinkterik semptomlarla başlangıç olarak belirlenmiştir. Erkek cinsiyet, motor semptomlarla başlangıç, beş yıl içindeki atak sıklığı olumsuz gidişin göstergeleri olarak tespit edilmiştir. Optik nörit ve duyusal başlangıçlı relapsing gidiş anlamlı olarak olumlu bulunmuş. Ancak olumlu sonuç ile anlamlı korelasyon tespit edilememiştir (80).

ETİYOLOJİ

Klinik, epidemiyolojik, patolojik çalışmalar MS'un çevresel ajanlara maruz kalma ile tetiklenen genetik yatkınlığa bağlı geliştiğini ileri sürmektedir.

Genetik Faktörler

MS'da açık bir ailesel geçiş vardır.

MS'lu hastaların yaklaşık %20'si birinci, ikinci veya üçüncü dereceden akraba bulunmuştur (81, 82).

MS gelişim riski MS'lu hastaların birinci derece akrabalarında % 3-5 iken, ikinci ve üçüncü derece akrabalarda % 1.5-2.5 olarak tespit edilmiştir (81, 82).

İkiz çalışmalarında ise monozigot çiftlerde MS oranı dizigot çiftlerden oldukça yüksektir. Monozigot ikizlerde % 30 iken, dizigot ikizlerde % 3-5'dir (83, 84).

Birinci derece akrabalarda MS'un prevalansı genel populasyon prevalansına benzerdir. Birinci derece akrabalarda beklenen değerden 25 kez daha düşüktür (85).

Aile çalışmalarından elde edilen dataların detaylı analizleri MS'un en az iki gen veya birkaç gene bağlı olduğunu ileri sürmektedir (86, 87).

MS'a kromozom 6'nın kısa kolunda HLA class II bölgesinden bir faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. MS'lu hastalar ile HLA-A3, HLA-B7, HLA-DR2 arasında ilişki gösterilmiştir (88, 89). Spesifik olarak HLA-DW2 haplotipi hastalığın riskinde göze çarpıcı bir artış ile ilişkilidir (87). Bununla birlikte MS ve HLA class II gen arasındaki ilişki hala açık değildir.

T-hücre reseptör, immunglobulinler, tümör-nekroz faktör-alfa (TNF- α), miyelin basic protein (MBP) ve CTLA-4'ün MS'a olan katkıları araştırılmıştır (90-97). Sonuçlar negatif veya zıttır. Ancak CTLA-4 geni için ümit vadetmektedir. Bu çalışmalar HLA bölgesinin önemini ortaya koymuştur. 2, 17, 19. kromozomların uzun kolları 7, 5, 3, 2'nci kromozomun kısa kolu gibi bazı lokuslar ileri sürülmektedir.

Çevresel Faktörler

MS'u tetikleyen bazı yiyecekler, toksinler, psikolojik stres, anestezi, cerrahi, diğer fiziksel travmalar gibi bir çok çevresel faktör suçlanmıştır (98-102). Yakın zamandaki çalışmalar, her gün birkaç saat güneş ışığı ile MS arasında ters orantı olduğunu ileri sürmektedir (103, 104). Bunun Vitamin D eksikliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir (105).

Epidemiyolojik çalışmalar MS'un etiyolojisinde eksojen faktörlerin rolünü ortaya koymaktadır. Farklı coğrafya bölgelerinde hastalığın farklı paterni, göçe bağlı prevalanstaki değişiklikler, göç yaşının etkileri, bazı küçük topluluklarda vakaların kümelenmesi, insidans oranlarının bazı bölgelerde aynı kalırken bazı alanlarda artış göstermesi, epidemilerin ileri sürülmesi, ikiz çalışmalarında monozigot ikizlerin % 30 MS oranına sahip olma gerçeği MS'un etiyolojisinin yalnız genetik faktörlerle açıklanamayacağını göstermektedir (106).

Bir çok enfeksiyöz ajanın MS'lu hastaların BOS veya serumunda artmış seviyelerde tespit edilmesi, deneysel çalışmalarda bazı virusların SSS'de demiyelinizasyona neden olduklarının bilinmesi (107), viral enfeksiyonların neden olduğu MS'a benzer bazı miyelopatilerin olması (108, 109) enfeksiyöz hipotezi desteklemektedir.

MS'un patogeneğinde ve etiyolojisinde viral enfeksiyonların ilişkisi üç ana hipotez ile açıklanmaktadır. Birinci hipotez; MBP ve viral antijen arasındaki moleküler benzerlik MS'un otoimmün mekanizmasını aktive etmektedir (110). İkinci hipotez; adölesan dönemde gelişen virus enfeksiyonu SSS'de latent enfeksiyona neden olmakta ve latent

virusun reaktivasyonu oligodendrositlerde sitopatik ve/veya immunolojik hasara neden olmaktadır (111, 112). Üçüncü hipotez multipl skleroz'un alevlenmesine kan beyin bariyerinin permeabilitesini değiştirerek veya immün sistemin up regulasyonuna yol açan immün cevabı aktive ederek, viral ve bakteriyel antijenlere cevapta nöronal antijen spesifik otoreaktif T hücre klonlarının genişlemesi neden olabilir (113, 114).

İlk kez 1994 yılında Wilborn ve ark. MS hastalarının BOS'da, 1995 yılında ise Challoner ve ark. MS'lu hastaların beyin spesmenlerinde HHV-6 viral Deoksiribonükleikasiti (DNA) identifiye ederek MS'da HHV-6'nın rolünü ileri sürmüştür (111, 115).

MS'un patogenezinde Herpesvirus familyasının; HHV-6, Human herpesvirus 7 (HHV-7), Human herpesvirus 8'in (HHV-8) potansiyel rolünü araştıran çalışmalarda periferik mononükleer hücrelerde HHV-6 DNA prevalansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. MS'un gelişiminde HHV-6'nın önemli rol oynayabileceği ve beta interferon tedavisinin DNA prevalansını etkilemediği vurgulanmıştır (116, 117).

Hastalığın relaps ve remisyonları ile HHV-6 arasındaki ilişki tartışmalıdır. MS'da klinik alevlenme ile HHV-6 DNA'nın serumda tespiti arasında anlamlı korelasyon olduğunu veya hastalığın kliniği ile viral yüküklük arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar vardır (118, 119).

HHV-6, HHV-6A ve HHV-6B şeklinde iki sub tipe ayrılmaktadır. HHV-6B çocuklarda ekzantem subitum ve immün suprese adult bireylerdeki ensefalitlerden sorumludur. Çocuklarda febril nöbetler ve ensefalit gibi primer enfeksiyonun nörolojik komplikasyonları görülebilir. HHV-6 T hücre tropik bir virustur. HHV-6'nın latent veya reaktive enfeksiyonun MS alevlenmeleri üzerine olan etkilerini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. MS'un alevlenme riskinin aktif HHV-6 enfeksiyonlu hastalarda latent enfeksiyonlu hastalardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu veya MS'un patogenezi ile latent HHV-6A enfeksiyonu arasında ilişki olabileceği ileri sürülmüştür (120-122).

Bazı çalışmalarda ise MS ile HHV-6, HHV-7 ve HHV-8 arasında ilişki bulunamamıştır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile periferik mononükleer hücrelerde ve BOS'da HHV-6 DNA'nın tespit edilememesi MS'un patogenezinde virusların rolü olmadığını düşündürmüştür (123-128).

HHV-6 ile aktif enfekte MS beyin hücrelerinin immünohistokimyasal olarak boyanması, otopsi materyallerinde MS plaklarında HHV-6 DNA'nın tespiti MS'un patogeneğinde HHV-6'nın etkili olduğunu ileri sürmüştür (129-131).

MS'lu hastaların serumunda HHV-6'ya karşı IgM cevabı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (130).

MS'un patogeneğinde suçlanan diğer ajan *Chlamydia pneumoniae*'dir.

Chlamydia pneumoniae sıklıkla solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Bu ajanın SSS'ni hedef alabileceği, SSS tropizm yoluyla bir çok nörolojik hastalıkta etkili olabileceği ileri sürülmektedir (132).

Multipl Skleroz ve *Chlamydia pneumoniae* arasındaki ilişki ilk kez 1998'de yüksek EDSS skorlu MS hastalarının BOS'unda PCR DNA yöntemiyle *Chlamydia pneumoniae*'nin tespit edilmesi ile tanımlanmıştır. Hastaların antibiyotik tedavisine paralel nörolojik tablosunda iyileşme olduğu belirtilmiştir (133).

Takip eden çalışmalarda MS hastalarında BOS'da *Chlamydia pneumoniae* DNA'nın PCR yöntemiyle gösterilmesi MS'un patogeneğinde *Chlamydia pneumoniae*'nin rol oynayabileceğini ileri sürmüştür (134, 135).

MS'lu hastalarda ELİSA yöntemiyle *Chlamydia pneumoniae* elementer antijenine karşı Ig sentezi diğer nörolojik defisitli hastalardan daha yüksek oranda bulunmuştur (134).

Monosemptomatik MS'lu hastalarda BOS'da *Chlamydia pneumoniae*'nin varlığı organizma ile enfeksiyonun hastalığın gidişinde erken dönemde oluştuğunu ileri sürmektedir (136).

MS'un standart belirtisi olan intratekal immünglobulin üretimi BOS'da oligoklonal Ig bantları ile karakterizedir. MS'da bu bandın spesifik bir enfeksiyöz ajanın antikorunu temsil ettiği ileri sürülmüştür. MS'lu hastalarda *Chlamydia pneumoniae*'nin elementer vücut antijenine karşı BOS oligoklonal bant reaktivitesi gösterilerek MS'lu hastaların BOS'da oligoklonal bantların clamidya antijenlerine karşı antikorlar içerdiği sonucuna varılmıştır (137, 138).

BOS'da PCR DNA yöntemiyle MS ve *Chlamydia pneumoniae* arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalarda ise hastalığın patogeneğinde zayıf korelasyon kurulmuştur (139). Organizmanın nörolojik hastaların BOS'da oldukça sık olduğu ancak MS ile spesifik bir ilişkisi olmadığı ileri sürülmüştür (140).

Bununla birlikte bazı çalışmalarda Chlamydia pneumoniae ve MS arasında ilişki bulunamamıştır. PCR ve/veya kültür yöntemiyle Chlamydia pneumoniae için negatif sonuçlar elde edilmiştir (141-144).

MS'lu hastaların BOS'da Chlamydia pneumoniae'nin varlığı ile ilgili çelişkili sonuçların alınması Chlamydia pneumoniae DNA'nın tespiti ve için standart bir protokolün olmamasına bağlanmış, laboratuvar tespit tekniklerinin değişmesi gerektiğini vurgulamıştır (145).

PATOGENEZ

MS'un otoimmün olduğuna inanılır. SSS'de inflamatuvar cevaba ve kan beyin bariyerinin yıkımına oto antijenlere spesifik T hücrelerinin neden olduğu, miyelinin veya oligodendrositlerin yüzey antijenlerine karşı etki yapan antikorların ise demiyelinizasyona yol açtığı gösterilmiştir (146, 147).

T hücreleri periferde viruslar, diğer enfektif ajanlar veya bazı çevresel faktörlerle etkileşen MBP ve diğer miyelin proteinlerinin antijenlerine direk maruz kalma yoluyla veya miyelin antijenik determinantlarını içeren eksojen ajanlara maruz kalma yoluyla sensititize olmaktadır.

Geleneksel görüşe göre MS'un gidişinde T-hücre otoreaktivitesi direk olarak tek bir otoantijene karşıdır. Bununla birlikte ilerlemiş MS'da otoreaktivitenin değiştiği ve başlangıçtan itibaren sekonder otoantijenlerde artma olduğu gösterilmiştir (148).

Aktive olmuş T hücrelerinin adezyon molekülleri yoluyla endotel hücrelerine bağlanması artar.

Selektin, integrin, ve metaloproteinazlar salınarak endotel hücrelerine sıkı şekilde bağlanan T hücrelerinin ekstrasvazasyonu ile diapedez gerçekleşir. T hücreleri kan beyin bariyerini geçerek SSS içine girer (149).

Aktive T hücreleri interferon-gamma, lenfotoksin ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler salar.

Perivasküler makrofajlar, mikroglialar ve astrositler T hücrelerine major histocompatibility kompleks (MHC) class II ile kombine miyelinin komponentlerini sunarak T hücrelerinin daha fazla aktivasyonuna ve proliferasyonuna neden olur.

Sitotoksik T hücreleri, makrofajlar ve mikroglialar biyolojik aktif substantları ve proinflatuar sitokinleri üretir. Bu atak direk olarak oligodendrositleri etkiler. Hücrelerin ölümlüne ve demiyelinizasyona neden olur.

Aktive T hücreleri B hücrelerini miyeline karşı antikor üretmek için stimüle eder. Antijen antikor reaksiyonu komplemanın salınımına bu da fagositozu stimüle eder ve direk olarak oligodendrositlere hücum ederek onları yıkar.

Miyelinin yıkımı T hücrelerden salgılanan TNF-alfa, aktive makrofajlardan salınan proteaz, nitrikoksit, serbest oksijen radikalleri, TNF-alfa ve antikor bağlı komplemanın aktivasyonu ile olur.

İnflatuar cevap kan beyin bariyerinin yapısında değişikliğe yol açarak kan beyin bariyerinde yarığa neden olur diğer inflamatuvar hücreler ve monositlerin buraya akımına yol açar (150).

MS'un patogenezinde kalıcı nörolojik sakatlıktan sorumlu akson hasarının nedeni bilinmemektedir. Aksonlar direk immün atağa maruz kalmış olabilirler, demiyelinizasyon sonucu ortaya çıkan çevre inflamasyonuna bağlı injurilerden değer kaybedebilirler, miyelin kılıfının kaybına bağlı kronik demiyelinizan aksonlar dejenere olabilir. (151).

PATOLOJİ

MS akson hasarı ve demiyelinizasyon alanlarının SSS'de varlığı ile karakterizedir. Lezyonlar beyinde beyaz cevherin bazı spesifik alanlarında; lateral ve dördüncü ventrikülün kenarlarında, periaquaduktal bölgede, korpus kallozumda, optik sinirde, kiazmada, traktlarda, beyin sapının subpial bölgesinde daha sıktır (152).

Spinal kordda ise median fissürün yanında anterior kolumda ve dorsal kolumun santralinde görülür (152). Kısaca BOS'a yakın beyaz cevher alanlarında gelişme eğilimindedir ki; bunun nedeni açık değildir.

MS lezyonları akut, kronik aktif, kronik sessiz lezyonlar olarak üçe ayrılır.

Akut lezyonlar; uniform görünümde, lenfositlerin ve makrofajların perivasküler yoğun inflamatuvar aktivitesi, akson hasarı ve demiyelinizasyonla karakterizedir.

Kronik aktif lezyonlar uzun dönemde oluşmuş, lezyonların kenarlarında akut lezyonlara benzer histopatolojik bulgular, merkezde ise eski aktivitenin uzamış bulgusunu

veya az miktarda devam eden yeni aktivite bulgusunu gösteren patolojik aktivitenin farklı aşamalarını içeren bulgularla karakterizedir.

Kronik sessiz lezyonlar eski lezyonlardır. Histopatolojik olarak kronik aktif lezyonların santral bölgelerine benzer.

MS lezyonlarının diğer önemli yönü de değişim göstermeleridir. Farklı MS hastaları arasında oligodendrosit patolojisi ve demiyelinizasyonun immüno patolojik ve yapısal paterninde derin heterojenite bulunmaktadır (153, 154).

Geleneksel olarak MS'un demiyelinizasyonla karakterize olduğuna ve hastalığın geç dönemine kadar aksonların nispeten korunduğuna inanılırdı. Hastalığın erken döneminde miyelin ve aksonların her ikisinde de yıkım olur. İmmünohistokimyasal boyaların kullanılması sonrasında Trapp ve ark. MS'lu hastaların beyinlerinde akut lezyonlarda ve kronik aktif lezyonların kenarlarında aksonların durmadan transeksiyona uğradığını tespit etmiştir. Transekte aksonların sayısı akut lezyonlarda kronik lezyonlardan daha fazla olarak bulunmuştur (155, 156).

Hafif MS veya erken MS'lu hastalarda akson bütünlüğünü gösteren N-asetil aspartat (NAA) beyin seviyesi anlamlı bir şekilde azalmış olarak tespit edilmiştir (157). İlginç olarak normal görüntümlü beyaz cevherde de NAA azaldığı görülmüştür. Normal görüntümlü beyaz cevherde NAA seviyesindeki azalma lezyon oluşumuna öncül olabilir (158).

Oligodendrositler lezyonların merkezinde miyelin kaybı ile orantılı olarak azalır, kenarlarda ise artmaktadır veya korunmuştur.

Hastalığın erken döneminde remiyelinizasyon oluşur ancak bu aksonların rejenerasyon süreci ile paralel değildir.

MULTİPL SKLEROZ'UN TANISI

Multipl skleroz'un tanısı medikal hikaye, klinik muayene, MRG, Uyarılmış potansiyeller ve BOS bulguları ile konulur (159). Kesin multipl skleroz tanısı zaman içinde birden fazla atak gözlenmesi, SSS'nin değişik bölgelerinde lezyonların gösterilmesi ve bu klinik tablonun başka bir hastalık ile açıklanamaması ile konulur (160).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG MS lezyonlarının tespitinde yüksek sensitiftir. MRG ile spinal kord ve beyindeki 2 mm'den büyük skleroz alanları tespit edilebilir.

MS lezyonları tipik olarak periventriküler bölge, korpus kallozum ve sentrum semiovalede bulunma eğilimi gösterir. Başlangıçta küçük, ovoid şekilde, santralde lokalize, asimetrik ve derin beyaz cevherde yerleşimlidirler.

Ventriküllere dik, 5 mm'den daha büyük en az üç lezyon MS için spesifiktir. Bu kriterler % 88 sensitif, % 100 spesifiktir (161).

Yeni inflamatuvar lezyonlar MRG'de T2 ve flair serilerde hiperintens, T1'de hipointens olarak görülür. MRG'nin MS plaklarına duyarlılığı %88-93 arasındadır (161,162). MRG bulguları MS için spesifik olmayıp Sarkoidoz, Behçet, Sjögren sendromu, HIV, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Lyme ve Poliarteritis nodoza'da (PAN) benzer görüntülere rastlanabilir.

MRG ile hastalık aktivitesi de belirlenebilir. Kontrastlı MRG'de aktif yeni plaklar kontrast tutar. Kontrast aktivitesi T1'de artar. Kontrast tutulumu bir aydan kısa sürer, sekiz haftaya uzayabilir. Kortikosteroid ile tedaviden sonra kontrast tutulum azalır. Kronik ve eski plaklar kontrast tutmaz. MRG'de kontrast tutulumu aktif lezyonun varlığını düşündürür. Fakat bu mutlaka hastalık aktivitesinin artışı ile korele değildir.

Total MRG lezyon sayısı ve lezyon yükü ve klinik sakatlığın derecesi arasında korelasyon vardır (163).

MRG'de görülen lezyonların çoğu patolojide görülen lezyon ile korelasyon gösterir (164). Ancak MRG'de oldukça geniş görülen bazı lezyonlar patolojik muayenede oldukça küçük görülebilir. Bu durum MRG'deki anormal sinyal artışının bozulmuş kan beyin bariyerine bağlı plağın etrafında su tutulumunun artmasına bağlı olduğunu düşündürür.

KKMS'lu hastaların %90'da beyaz cevher lezyonları vardır.

Kranial MRG anormalitelerinin yoğunluğu klinik sakatlığın derecesi ile korele olmayabilir. Geniş lezyonlara sahip hastalar minör klinik bulgulara sahip olabilir.

Spinal MRG'de lezyonlar etkilenmiş trakta vertikal olarak uzanır ve transvers kesitlerde daha iyi tespit edilir.

Konvansiyonel MRG'de kronik plakların demiyelinizasyonu ve gliozisinden akut plakların ödemi ayırmak zordur.

Yeni MRG teknikleri Magnetik Transfer Görüntüleme ve Spektroskopik MRG ise MS'in aktivitesi ile koreledir.

MS'in ödem, kan beyin bariyer bozukluğu, demiyelinizasyon, gliozis, sellüler infiltrasyon, aksonal kayıp gibi patolojik mekanizmasının değerlendirilmesine izin verir.

Klinik sakatlığın derecesi ile korelasyon gösterir.

Spektroskopik MRG'de NAA, kolin, kreatin, laktat identifiye edilir.

Spektroskopik MRG ile MS beyaz cevher lezyonlarında aksonal kaybı gösteren N-asetil aspartatta azalma tespit edilmiş NAA azalma ile klinik sakatlık arasında paralellik saptanmıştır (165).

Kronik fonksiyonel bozuklukta aksonal kaybın demiyelinizasyondan daha çok klinik sakatlıkla ilişkili olduğu, kontrast tutan lezyonlar veya T2 lezyon yükünden çok hastalığın progresyonu ile korele olduğu bulunmuştur (166)

Magnetik Transfer görüntülemenin konvansiyonel T2 ağırlıklı görüntülerden daha yüksek patolojik sensitiviteye sahip olduğu, T2 lezyon yükü ile yüksek oranda korelasyon gösterdiği, ancak hastalığın yükünü göstermede sınırlı olduğu tespit edilmiştir (167).

Beyin Omirilik Sıvısı

MS'da BOS gross olarak normal, berrak ve normal basınçtadır.

Total lökosit sayısı hastaların 2/3'de normaldir. %5'den azında 15 hücre /mm³ bulunur.

BOS proteini MS hastalarının çoğunda normaldir.

Hastaların % 20-30'da albümin seviyeleri artmıştır.

MS'te en sık bulgu diğer protein komponentlerine göre BOS'ta Ig seviyelerinin artmasıdır. Özellikle Ig G'de artış görülür. IgM, IgA sentezi de artmıştır.

BOS IgG üretiminin artışı BOS ve serumda IgG ve albümin miktarını ölçerek değerlendirilir.

$$\text{IgG indeksi} = \frac{\text{BOS IgG} / \text{BOS albümin}}{\text{Seum IgG} / \text{serum albümin}} > 0.66 \text{ dir.}$$

BOS IgG üretim anormalitesi (IgG indeksi veya IgG sentez oranı) klinik kesin MS'li hastaların %90'dan çoğunda mevcuttur.

IgG'nin artışına bağlantılı olarak BOS'un elektroforetik analizinde katot bölgesinde serumda olmaksızın iki veya daha fazla bant görülür. BOS'da oligoklonal bant pozitif olarak değerlendirilir.

Klinik kesin MS'lu hastaların %95'inde oligoklonal bant pozitifdir (168).

Normal BOS elektroforezinde katot bölgesinde Ig'lerin homojen dağılımı görülür.

Oligoklonal bant ve IgG indeksi meningoensefalit, nörosfiliz, Guillain Barr sendromu, meningeal karsinomatosis ve Subakut Sklerozan Panensefalit'li (SSPE) hastaların % 90'da pozitif olabilir (169).

BOS'da oligoklonal bandın yokluğunun iyi prognoz lehine olduğu ileri sürülmüştür (170).

MS'lu hastaların BOS'da saptanan miyelin basic protein aktif demiyelinizasyonun göstergesidir. MBP akut demiyelinizasyonda yükselir. Kronik hastalarda normaldir (171). Akut atak döneminde % 70-90 artan MBP olguların çoğunda iki hafta içinde normale döner.

Uyarılmış Potansiyeller

Klinik bulguları desteklemek ve subklinik lezyonları ortaya çıkarabilmek için uyarılmış potansiyeller adı verilen elektrofizyolojik testlerden yararlanılmaktadır.

Uyarılmış Potansiyeller SSS'nin duyu yollarının bütünlüğünü kontrol eden incelemelerdir. Nöron impulslarının hızını ölçmek için kullanılırlar. Demiyelinizan nöronlarda sinir sinyallerinin geçişi miyelinli olanlardan yavaştır. İletim bloğu nedeniyle kaydedilen potansiyellerin latansları uzar, amplitüdüleri düşer.

Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP): Görme yollarının görme sinirinden başlayarak serebral kortekste temsil edildiği alana kadar olan bölümünü test eder. Bu testle optik sinirin ileti hızı ölçülür. Optik nörit geçirmiş bir hastada görme, görme alanı ve göz dibi muayeneleri normal olsa bile VEP yanıtları uzamış olabilir. Optik nöritli hastalar anormal VEP latansına sahiptir. Kesin MS'li hastaların % 85-90'da VEP anormaldir.

Beyin sapı uyarılmış potansiyeller (BAEP): İşitme sinirinde hangi sinapslarda sorun olduğunu ortaya koyar. Beyin sapına kadar olan elektriki aktiviteyi kaydeder. Kesin MS'li hastaların % 67'de anormaldir.

MS'da BAEP bulguları: I.dalga genellikle elde edilir. I-V.dalga pikler arası latans (IPL) genellikle uzamıştır. V.dalga anormalikleri en sık rastlanan bulgudur. V. dalga ileri vakalarda kadedilemeyebilir. III. dalga saptanıyorsa III-V latent süresi genellikle uzamış bulunur.

MULTİPL SKLEROZ'UN TANI KRİTERLERİ

Multipl skleroz tanısında 1982'de Amerikan MS Derneği tarafından kurulan komite Poser ve ark. tarafından önerilen kriterleri kullanmayı kabul etmiştir (160). Bu kriterler oluşturulduğunda MRG çekimleri henüz yeni yapılmaya başlandığı için; MRG paraklinik bir öge olarak dahil edilmiştir. Ancak son yıllarda MS'un tanı şemasına MRG sonuçlarını dahil eden çalışmaların olması ve hastalığı modifiye eden ilaçların kullanılmaya başlanması tanının daha erken ve titiz bir şekilde konması ihtiyacını doğurmuştur. Bunun üzerine Amerikan Ulusal MS Derneği ve Uluslararası MS Federasyonu Multipl Skleroz tanısı için kullanılmakta olan Poser kriterleri yerine yeni McDonald kriterlerini önermiştir (172).

Önerilen kriterler, MS'u düşündüren monosemptomatik hastalıkta, değişik prezentasyonla başvuran hastalarda, tipik olarak relapsing remitting gidiş gösteren hastalarda, sinsi progresyonu olan, atak ve remisyonları açık olmayan hastalarda MS'in teşhisini kolaylaştırmaktadır.

Yeni kriterler MRG pozitif ise laboratuvar desteği olmaksızın MS tanısını koymayı sağlamaktadır.

MULTİPL SKLEROZ'UN AYIRICI TANISI

Sistemik Lupus Eritematozus, Poliarteritis nodoza, Primer SSS granülomatöz anjiitisi, Sarkoidoz, Meningovasküler Sifiliz, Aterosklerotik serebrovasküler hastalıklar, Sjögren sendromu, Lyme Hastalığı, Behçet Hastalığı, Kronik inflamatuvar demiyelinizan

poliradikülopati, Familial veya sporadik spinoserebellar dejenerasyon, B 12 vitamin eksikliğine bağlı subakut kombine dejenerasyon, Human T Lenfotropik Virus (HTLV) I miyelopati, Arterio-venöz malformasyonlar, Beyin ve spinal kord tümörleri, Servikal spondiloz, Torasik disk, Arnold-Chiari malformasyonu, Human Immündeficiency Virus (HIV) miyelopatisi, Leber's atrofi, Akut iskemik optik nöropati, Nörosifiliz, Friedrech Ataksisi.

MULTİPL SKLEROZ ATAK TEDAVİSİ

Kortikosteroidler

MS'da progressif hastalıkta veya relapsın tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. RRMS hastalarının % 85'i kortikosteroid tedavisi ile iyileşme gösterir. Kortikosteroidlerin atak süresini kısaltmaları nonspesifik antiinflamatuvar ve antiödem etkileriyle olmaktadır. Kortikosteroidlerin antijen prezente eden hücrelerin sekresyonunun inhibisyonu, aktive T hücrelerinin, TNF-alfa, İnterleukin (IL-6) sekresyonunun inhibisyonu, T hücrelerinden gama interferon, IL-12 sekresyonunun inhibisyonu etkileri vardır (173).

MS relapslarının standart tedavisinde IV metilprednizolon 3-5 gün 1000 mg/gün dozunda önerilmektedir (174,175). Akut optik nöritde kortikosteroidin randomize kontrollü çalışması IV metilprednizolon tedavisini takiben oral kortikosteroid kullanımının yalnız oral kortikosteroid kullanımından daha üstün olduğunu göstermiştir (176). Başka bir çalışmada ise IV ve oral metilprednizolon tedavisi karşılaştırıldığında EDSS'nin azalmasında iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (177).

Mide irritasyonu, kan şekerinde yükselme, su tutulması, insomnia, duygu durum değişiklikleri, osteoporoz yapabilir. IV metilprednizolon ile ani ölüm ve aritmi bildirilmiştir.

Adrenokortikotropik Hormon (Acth)

ACTH adrenal glandlardan kortikosteroidlerin salınımını sağlayan anterior pitiuter hormondur. Steroidlerin sekresyonundaki artış antiinflamatuvar ve immunosupressif etki

sonucu MS'un alevlenmelerine etkili olmaktadır. Hastalığın şiddetini, relapsların süresini kısaltmaktadır. Ancak uzun dönemde hastalığın gidişine herhangi bir etkisi gösterilememiştir. Katarakt, glokom, miyopati, osteoporoz, immunosopressif özelliklerine bağlı enfeksiyonlar sonucu ve yüksek doz IV kortikosteroid tedavisi ile ilgili klinik çalışmalardan sonra ACTH'nın uzun dönemde kullanımı tartışmalıdır (178).

Plazmaferez

MS'un uzun ve kısa dönem tedavisinde etkileri açık değildir. Primer ve sekonder MS'un plazmafereze tedavisinde farklı sonuçlar vardır. İmmün sistemi suprese edici tedavi alan hastalar arasında yapılan çalışmada immünosupressif tedavi ve plazmaferez uygulanmış hastaların yalnız immünosupressif tedavi alan hastalardan daha iyi olduğu tespit edilmiştir (179). Diğer çalışmada ise kombine tedavi ile belirgin fark tespit edilmemiştir (180).

İMMÜNOMODÜLATÖR TEDAVİ

İnterferonlar

Bir grup protein olan interferonlar viral enfeksiyonlar ve diğer stimuluslara cevapta hücreler tarafından üretilmektedir. İmmunomodulatör ve antiviral etkilidirler. İlk kez 1957'de tanımlanmışlardır. Üç ana tipi vardır. İnterferon alfa beta ve gamma. İnterferon alfa ve beta beyaz kan hücrelerinden ve bazı fibroblast gibi konnektif doku hücrelerinden üretilirler. İnterferon gamma primer olarak aktive T hücrelerinden üretilir. İnflamasyon ve Multipl Skleroz'daki alevlenmelerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. MS'u kötüleştirdiği tespit edilmiştir.

İnterferon Beta I-B (Betaferon)

İmmün sistem üzerinde supresör lenfosit aktivitesini artırarak diğer immün hücrelerin aktivasyonunu inhibe eder. İnterferon beta ile azalmış immün cevap Multipl Skleroz'lu hastalarda SSS miyelin harabiyetine, sinir impulslarının yavaşlamasına ve MS

semptomlarının ortaya çıkmasına engel olur. 1988 yılında rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak bir bakteride üretilmiştir. 1993 yılında RRMS'lu hastalarda iki yıl sonra plasebo grubuna göre alevlenme oranlarında ve alevlenmeler arasındaki ortalama sürede, MRG değerlendirmelerinde yeni lezyonlarda belirgin azalmaya neden olduğu ancak sakatlık ve hastalığın progresyonu üzerine etkili olmadığı tespit edilmiştir (181). Yakın zamanda yapılan çalışmada SPMS hastalarında İnterferon beta I-b tedavisinin hastalığın progresyonunu azalttığı görülmüştür (182).

Betaferon subkutan olarak uygulanır. Hamilelikte kullanılmaz. İnterferon beta I-b genellikle iyi tolere edilir. En sık yan etkisi grip benzeri sendromdur. Diğer nadir yan etkileri karaciğer fonksiyon testleri ve kan hücreleri üzerine olan etkileridir. Hastaların % 5' de enjeksiyon yerinde reaksiyonlara neden olur. Depresyon ve intihar düşünceleri yine nadiren görülebilir.

İnterferon Beta I-A (Avonex, Rebif)

İnterferon beta I-b'den farklı olarak rekombinant DNA teknolojisi ile memelilerin hücrelerinden üretilmiştir. Avonex'in Relapsing MS'lu hastalarda sakatlığın progresyonunu, alevlenme oranlarını ve MRG'de aktif ve yeni lezyonların sayısını plasebo grubuna göre azalttığı tespit edilmiştir (183). CHAMPS çalışması sonucunda ise birincil klinik epizoda sahip MRG'de MS ile uyumlu lezyonu olan hastalarda klinik kesin MS'a dönüşümde ve ikinci alevlenmede belirgin gecikme sağladığı görülmüştür (184). IMPACT çalışmasında SPMS'lu hastalarda relapsları azalttığı, progresyonu yavaşlattığı tespit edilmiştir (185). Avonex 30 mcg haftada bir IM olarak uygulanır.

Rebif'in 22 ve 44 mcg'lik dozları vardır. Haftada üç kez subkutan olarak uygulanmaktadır. PRISMS çalışmasında RRMS'lu Rebif 22 mcg, 44 mcg ve plasebo alan hastalar karşılaştırıldığında MRG'deki aktif lezyonların sayısında, relaps oranlarında, sakatlığın progresyonunda Rebif alan grupta belirgin azalma gözlenmiştir. Yüksek doz grubunda sonuçlar bir miktar daha iyi bulunmuştur (186).

Rebif 44 mcg ve Avonex'in karşılaştırıldığı EVIDENCE çalışmasında ise Rebif 44 mcg kullanan hastaların Avonexe göre relapssız kalma sürelerinin daha fazla olduğu, MRG'deki hastalık aktivitesini azalttığı tespit edilmiştir (187, 188).

ETOMS çalışmasında MRG ve kliniğinde nörolojik disfonksiyonun birincil epizoduna sahip MS'ü düşündüren hastalarda 22 mcg Rebif'in klinik kesin MS'a dönüşümü azalttığı görülmüştür (189).

SPECTRIMS çalışmasında SPMS'lu hastalarda Rebif'in sakatlığın progresyonu üzerine etkili olduğu tespit edilmiştir (190).

En sık yan etkisi grip benzeri sendromdur. Diğer nadir yan etkileri karaciğer fonksiyon testleri, troid fonksiyon testleri ve kan hücreleri üzerine olan etkileridir. Enjeksiyon yerinde reaksiyonlara neden olur. Depresyon ve intihar düşünceleri yine nadiren görülebilir. Hamilelikte önerilmez.

Glatiramar Asetat (GA)

Beyin ve spinal kordda sinir liflerini saran miyelinin bir komponenti olan MBP'e benzer dört aminoasitten oluşan sentetik bir proteindir. İlacın etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Miyelin harabiyetine neden olan T hücre aktivitesini bloke ederek etkili olduğu düşünülmektedir. RRMS'lu hastalarda yapılan kontrollü klinik çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında yıllık relaps oranlarında ve sakatlığın progresyonunda belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir. Yapılan bir çok çalışmada düşük sakatlık skoruna sahip hastalarda daha iyi sonuçlar alınmıştır. GA günde bir kez subkutan olarak uygulanır. En sık yan etkisi enjeksiyon yerindeki reaksiyonlardır. GA enjeksiyonundan sonra hastaların % 13'de ilk veya herhangi bir zamandaki enjeksiyonun ilk dakikaları içinde geçici flashing, kalp çarpıntısı, anksiyete, göğüste sıkışma hissi, zor nefes alma şeklinde onbeş dakika kadar süren reaksiyon nadiren görülebilir ve kendiliğinden düzelebilir. Hamilelikte kullanımı önerilmez. Anne sütüne geçişi tam olarak bilinmemektedir. GA'ın plasebo kontrollü çalışmasında 18-45 yaş arasında EDSS skoru 5 ve 5'in altında olan RRMS'lu hastalarda iki yıl sonunda relaps oranında % 29'luk bir azalma tespit edilmiş. Yıllık relaps oranları GA alan grupta 0.59 plasebo alan grupta 0.84 olarak tespit edilmiştir (191).

Mitoksantron

Antineoplastik ilaç grubuna girmektedir. MS'da miyelin kılıfının harabiyetine yol açan T hücreleri, B hücreleri ve makrofajların aktivasyonunu suprese ederek etkili olmaktadır.

Plasebo kontrollü multisenter çalışmada iki yıl her üç ayda bir 12mg/m² dozunda mitoksantron tedavisi verilen SPMS ve PRMS'li hastalarda sakatlığın progresyonunda, relapsların sayısında ve MRG'de yeni lezyonların sayısında azalma tespit edilmiştir. Mitoksantron PPMS'de önerilmez (192-194).

İlaç normal kardiyak fonksiyonları olan hastalara önerilir. Periyodik kardiyak monitörizasyon tedavi boyunca yapılmalıdır. Mitoksantron beyaz kan hücrelerinin sayısında azalmaya neden olarak enfeksiyonlara karşı riski artırabilir. Karaciğer fonksiyon testleri her doz öncesinde tekrarlanmalıdır. Bu tedavi boyunca canlı virüs aşlarıyla immünizasyondan kaçınılmalıdır. İlacın alınmasından 24 saat sonunda idrar mavi-gri renk, gözlerde skleralar mavimsi renk alır. Hamilelik sırasında kullanılırsa doğum defektlerine neden olabilir. Anne sütüne geçebilir. Bulantı, geçici işitme kaybı, adet düzensizliklerine neden olabilir.

İMMÜNOSUPRESSİF TEDAVİ

Siklofosfamid: Potent immünosupresif bir ajandır. Genellikle kanser tedavisinde kullanılır. Progressif MS'un tedavisinde siklofosfamid etkinliği tartışmalıdır. Avrupa ve Amerika merkezli plasebo kontrolsüz çalışmalarda PPMS ve SPMS'lu hastalarda siklofosfamid tedavisinin hastalık progresyonunu azalttığı, özellikle genç bayanlarda etkili olduğu gösterilmiştir. Kanada merkezli kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmada yaşlı, SPMS ve PPMS'lu hastalarda siklofosfamid tedavisinin yararı gösterilememiştir. Yüksek doz ile kısa süreli tedavinin yan etkileri saç dökülmesi, mesane hasarı, bulantı, enfeksiyon riskidir. Uzun dönem kullanımında sterilité, artmış kanser riski ve mutasyonlar görülebilir. Siklofosfamid lenfositler üzerine sitotoksik etkili bir ajandır (195, 196).

Azotiyopürin: MS'un tedavisinde azotiyopürinin kullanımı tartışmalıdır. Azotiyopürin sık atak geçiren steroid tedaviye yanıt alınamayan PPMS ve SPMS hastalarında kullanılmaktadır (197, 198). Çalışmaların % 60'da relapsı azalttığı, progresyonu yavaşlattığı tespit edilmiştir. Anemi, lökopeni, karaciğer hasarı azotiyopürinin potansiyel yan etkileridir. Uzun süreli kullanımında lenfoma ve lösemi gibi kanser yapıcı

etkileri görülebilir. Yakın zamandaki bir çalışmada hastaların % 55'de yan etkiler gösterilmiştir (199).

Kladribin: Kladribinin hastalık aktivitesinin MRG bulgularını azalttığı gösterilmiş ancak ikna edici bir klinik etki gösterilememiştir. Azalmış trombosit sayısı ile kemik iliği supresyonu, enfeksiyonlar yan etkileridir (200).

Siklosporin A: Organ transplantasyonlarında rejeksiyon oranlarını azaltmakta kullanılmaktadır. Bir çok immünosupressif ajanın aksine T helper hücrelerine spesifik etki gösterir. Siklosporin A'nın kullanımı ile ilgili böbrek hasarı ve yüksek kan basıncı şeklinde ciddi yan etkiler görülebilir. Siklosporin A ve azotiyoptürini karşılaştıran çalışmada iki yıl sonunda her iki tedavi grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (201).

Metotreksat: Otoimmün hastalıklar üzerine etkili sentetik bir immünosupressif ajandır. Kronik progressif MS'lu 60 hastada yapılan randomize plasebo kontrollü çift kör çalışmada düşük doz 7.5 mg metotreksat tedavisi sonucunda plasebo grubu ile karşılaştırıldığında metotreksat alan grupta hastalığın progresyonunda anlamlı bir yavaşlama tespit edilmiştir (202).

İntravenöz İmmunglobülin: İki yıl süreyle aylık 0.15-0.2 g/kg dozunda IV immunglobulin uygulanan 150 RRMS'lu hastada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sakatlığın progresyonunda ve relaps oranlarında azalma tespit edilmiştir. Ancak hastalık aktivitesinin izlenmesi için MRG kullanılmamış, EDSS değişikliği için bir veri sunulmamıştır (203). Ig'lerle ilgili ikinci bir doğrulayıcı araştırmanın olmaması Kuzey Amerika multipl skleroz pratiğinde kullanılmasını kısıtlamıştır. Başka bir çalışmada MS hastalarında hastalık aktivitesinin klinik MRG belirteçlerinde IV Ig'lerin yararı olmadığı bulunmuştur (204).

SEMPTOMATİK TEDAVİLER

Spastisite: Majör antispastik ilaçlar baklofen, benzodiazepinler, dantrolen, tizanidindir. Önerilen başlangıç tedavisi gece benzodiazepinlerin kullanılmasıdır. Bu yaklaşım fleksör ve ekstansör spazmları önlemede oldukça etkilidir. GABA a reseptörlerini etkileyerek antispastik etki gösterirler. Sedasyon, sersemlik ve bellek bozukluğu gibi kullanımını sınırlayan yan etkileri vardır. İlaç toleransı ve bağımlılığına da yol açabilir. Spastisite artarsa dozu ve sıklığı artırılabilir ve baklofen tedaviye eklenebilir. 120 mg dozuna çıkılabilir. Baklofen medulla spinaliste GABA b reseptör agonisti olarak etki eder. Geçici sedasyon, bulantı, depresyon, vertigo, konfüzyon yan etki olarak görülebilir. Majör komplikasyonları olan nöbet ve halüsinasyon ilacın kesilmesini gerektirir. Baklofen ile spazmlar kontrol edilemezse baklofen ve siklobenzaprine kombinasyonu denenebilir. Dantrolenin antispastik etkisi periferiktir. Kas düzeyinde sarkoplazmik retikuluma etki ederek kalsiyum salınımını değiştirir. Tizanidine MS hastalarında etkili antispastik bir ajandır. Spinal eksitabilite geçişini azaltarak alfa2 adrenerjik agonist olarak etki eder. Tireonin ise medulla spinaliste glisin sentezinin potansiyel prokürsörü olarak antispastik etki gösterir. Kontrol edilemeyen şiddetli spastisiteye alternatif yaklaşım baklofenin subaraknoid mesafeye infüzyon pompası ile verilmesidir (205). Oral baklofen tedavisinden daha düşük dozlarda spastisite çözümlür. Antispastik etki enjeksiyondan sonra sekiz saatten az sürer. Botulinium toksin enjeksiyonları spastisite tedavisinde etkilidir. Medikal tedavi yetersizse parsiyel anterior ve posterior lumbal ve sakral rizotomi yapılabilir.

Tremor: Motor kapasiteyi düşüren semptomlar arasında tedavisi en zor olanıdır. MS'da en sık rastlanan türü aksiyon tremorudur. Postural tremor da sıktır. Propranolol, primidon, benzodiazepinler özellikle klonezapam sınırlı etkilere sahiptir. Bazı hastalar için talamik cerrahi, talamotomi yapılabilir.

Paroksizmal Ataklar: Trigeminal nevralsi hastaların %1-2'de görülür. Fenitoin, klonazepam, baklofen, amitripilin tedavide kullanılmaktadır. Ağrılı tonik nöbetler ya da Lhermitte belirtisi gibi diğer motor ve duyuşsal paroksizmal ataklar karbamazepin, klonazepam, amitripiline iyi yanıt verir. Gabapentin yine duyuşsal paroksizmal ataklarda etkilidir.

Mesane ve bağırsak disfonksiyonu: MS hastalarında mesane kontrol bozukluğu sık rastlanan bir semptomdur. Mesane sorunu spinal tutulum nedeniyle ortaya çıkar. Spinal lezyonlar retansiyon ve inkontinans şeklinde mesane bozukluklarına yol açabilir. İnkontinans şikayeti propantheline veya oxybutynin gibi antikolinergik ajanlarla tedavi edilir. Kapsaisin ve bazı türevlerinin mesane içine uygulanması yeni bir alternatif tedavidir. Vazopressin analogu desmopressin spreyn kullanımı nadiren semptomatik hiponatremiye yol açsa da gece idrar sıklığı ve enüreziste etkilidir. İdrar retansiyonu betanecholchlorid gibi kolinerjik ilaçlar ve intermittant kateterizasyon yöntemiyle kontrol altına alınabilir. Konstipasyon, depolama ve fekal inkontinans sık problemdir. Sıvı alımının artırılması gibi konservatif tedaviler denenebilir.

Seksüel disfonksiyon: Prostaglandinlerin veya papaverinin intrakavernöz enjeksiyonları ereksiyonu sağlar.

Ağrı: MS hastalarında sık rastlanan bir bulgudur. Özellikle şiddetli miyelopatili hastalarda sık şikayettir. Karbamazepin, baklofen, amitriptilin, gabapentin oldukça etkilidir.

Depresyon: Hastalık sürecine bağlı veya tedavi yan etkisi olarak gelişen depresyonda antidepresan ilaçlar, psikoterapi uygulanır.

Yorgunluk: MS hastalarında çok sık rastlanan işlev bozukluğuna yol açan bir semptomdur. Pemolin gibi SSS uyaranları, amantadin gibi dopaminerjik ilaçlar veya antidepresanlar önerilir.

MULTİPL SKLEROZ'DA YENİ TEDAVİ STRATEJİLERİ

Kemik iliği kök hücre transplantasyonu: Bu tedavi stratejisinin altındaki temel kavram hastanın tüm immün sisteminin devreden çıkarılması ve doğru işlev gören immün hücrelerle yeniden yapılandırılmasıdır.

T hücresi aşılması: Önce periferik kanda otoreaktif T hücreleri izole edilir, inaktif hale getirilir ve immün sistemin düzenleyici hücrelerini duyarlı hale getirmek için aşı olarak yeniden enjekte edilir.

Trimoleküler kompleksi hedef alan stratejiler: Trimoleküler kompleks T hücre reseptörü, majör histokompatibilite kompleksi molekülleri ve antijenik peptidten oluşmaktadır. T hücresi antijen sunan hücre etkileşiminin özgüllüğünü sağladığı için spesifik immünoterapinin hedefi kabul edilmektedir. İmmünolojik girişimler bu bileşenlerden herhangi birine yönlendirilebilir.

Sistemik Antijen Tedavisi: Çözünbilir protein antijeninin sistemik yoldan uygulanmasının klonal anergi ve delesyon ya da immün sapmanın başlatılmasıyla etkin bir antijene özgü T hücresi toleransı ile sonuçlandığı gösterilmiştir.

T hücresi aktivasyonu için gereken ikinci sinyalleri hedefleyen stratejiler: TCR kompleksinin işe katılmasına ek olarak T hücreleri IL2 veya hücre yüzey moleküllerinin bağlanması gibi çözünür faktörlere bağlı ikinci sinyale gereksinim duyarlar. T hücresi aktivasyonu için CD28/sitotoksik T lenfositli bağlantılı antijen CTLA-4-B7-1/B7-2 gereklidir. CD28 T hücre aktivasyonunu başlatacak sinyaller yollarken CTLA-4 azaltan bir molekül olarak iş görür. B7-2 Th2 gelişimini kontrol etmektedir. Bir çok çalışma CTLA-4 ve anti B7 antikoru kullanılarak yapılmıştır.

Adhezyon molekülleri ve Matriks metaloproteinazları: Adhezyon moleküllerinin etkileşimlerini bloke ederek efektör hücrelerin sinir sistemine alınmaları azaltılabilir böylece hastalık süreci önlenir. Matriks metaloproteinazları kan beyin bariyeri yıkılmasının ve doku hasarının yeni karakterize edilmiş medyatörleridir. Matriks metaloproteinaz inhibitörleri kullanılabilir.

Sitokine dayalı ve kemokine dayalı yaklaşımlar: Terapötik yaklaşımlarda downreguluar sitokinlerin (İnterleukin-10) kullanılması ya da TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin inhibe edilmesi hedeflenmektedir.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmaya Doğu Karadeniz Bölgesinin farklı illerinden KTÜ Tıp Fakültesine başvuran ve Nöroloji Anabilim Dalı tarafından izlenen Multipl Skleroz hastaları alınmıştır.

Çalışmada toplam 152 MS hastasının cinsiyet, başlangıç yaşı, başlangıç semptomları, klinik seyri, sakatlık dereceleri, atak sayısı, prognozu etkileyen faktörleri, tedavi protokolleri, hastalık süresi şeklindeki klinik ve demografik özellikleri belirlenmiştir.

Hastaların ayrıntılı hikaye ve nörolojik muayenesi ile BOS incelemesi, MRG ve uyarılmış potansiyel (VEP, BAEP) tetkikleri yapılmıştır.

Hastaların MRG görüntülemeleri kontrassız ve Gd DTPA kontrastlı aksiyal, sagittal ve koronal kesitlerin T1, T2, ağırlıklı ve proton dansite inceleme teknikleri ile yapılmıştır.

BOS incelemelerinde hücre, protein, şeker, immünglobulin, albumin ve oligoklonal bant tetkikleri istenmiştir.

MS tanısı Poser ve ark. önerdiği kriterlere göre Klinik kesin MS, laboratuvar destekli kesin MS (LDKMS), klinik olası MS (KOMS), laboratuvar destekli olası MS(LDOMS) şeklinde konmuştur (160). (Tablo1)

Tablo1: MS'da Poser tanı kriterleri

	Atak sayısı	Klinik bulgu	Paraklinik bulgu	BOS OB-IgG
Klinik kesin MS				
Tip I	2	2		
Tip II	2	1 ve	1	
Lab. Destekli Kesin MS				
Tip I	2	1 veya	1	(+)
Tip II	1	2		(+)
Tip III	1	1 ve	1	(+)
Klinik Olası MS				
Tip I	2	1		
Tip II	1	2		
Tip III	1	1 ve	1	
Lab. Destekli Olası MS	2			(+)

Kontrolleri 1 ile 3 ay arasında değişen sürelerle yapılan hastaların sakatlık dereceleri Kurtzke'nin EDSS ölçeğine göre belirlenmiştir (10). (Tablo 2). Bu sakatlık skoru hastaların sakatlık derecelerine 0'dan 10'a kadar numara verilerek ve klinik muayene bulguları ile hesaplanmıştır.

Tablo 2: EDSS Extended Disability Status Skala

0:	Normal nörolojik muayene
1.0:	Sakatlık olmaksızın bir Fonksiyonel Sistem'de (FS) minimal bulgular
1.5:	Sakatlık olmaksızın birden fazla FS'de minimal bulgular (birden fazla FS 1 puan alır)
2.0:	Bir FS'de minimal sakatlık (bir FS'de 2 puan, diğerleri 0 veya 1 puan alır)
2.5:	İki FS'de minimal kısıtlılık (İki FS 2 puan, diğerleri 0 veya 1 puan alır)
3.0:	Bir FS'de orta derecede sakatlık (bir FS'de 3 puan, diğerleri 0 veya 2 puan alır) veya üç dört FS'de minimal sakatlık (üç veya dört FS 2 puan, diğerleri 0 veya 1 puan alır)
3.5:	Bir FS'de orta dereceli sakatlığa rağmen tam ambulatuar (bir FS 3 puan) ve bir veya iki FS 2 puan veya iki FS 3 puan ya da beş FS 2 puan (diğerleri 0 veya 1 puan)
4.0:	Yardım almaksızın yürütebilir, bir FS'de 4 puan alır (diğerleri 0 veya 1 puan) ve şiddetli sakatlığa rağmen günde oniki saat çalışabilir. 500 m dinlenmeden ve yardımsız yürütebiliyor.
4.5:	Yardımsız yürütebilir, tam gün çalışabilir, fakat bir FS'de 4 puan almasından dolayı (diğerleri 0 veya 1 puan) oluşan şiddetli sakatlık nedeniyle günlük yaşam aktivitelerinde minimal yardıma ihtiyacı olabilir. 300 metre dinlenmeden ve yardımsız yürütebilir.
5.0:	Dinlenmeden veya yardımsız 200 metre yürütebilir, şiddetli sakatlık tüm günlük yaşam aktivitelerini etkiler. FS'den biri 5 puan diğerleri 0 veya 1 puan veya birden fazla FS'de 4 puan alır.
5.5:	Dinlenmeden veya yardımsız 100 metre yürütebilir, şiddetli sakatlık tüm günlük yaşam aktivitelerini etkiler. FS'den biri 5 puan diğerleri 0 veya 1 puan veya birden fazla FS'de 4 puan alır.
6.0:	Aralıklı veya sürekli unilateral destek (baston, koltuk değneği) yardımı ile dinlenmeksizin 100 metre yürütebilir. (birden fazla FS'de 3 puandan büyük ve diğer FS'ler eşit kombinasyondadır)
6.5:	Sürekli bilateral destek (baston, koltuk değneği) yardımı ile dinlenmeden 200 metre yürütebilir. (İkiden fazla FS'de 3 puandan büyük ve diğer FS'ler eşit kombinasyondadır)
7.0:	Yardımla bile 5 metreden fazla yürütemez, mobilizasyon için tekerlekli sandalye uygundur. TS'ye transferini kendisi yapabilir. Bu durumda günde oniki saat çalışabilir. (Piramidal fonksiyon tek başına 5 puan alırken, birden fazla FS 4 puan ve diğer FS'ler eşit kombinasyondadır)
7.5:	Ancak birkaç adım atabilir, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, transferlerinde yardıma ihtiyaç duyar. Standart tekerlekli sandalyeyi gün boyunca hareket ettiremez. Motorize tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyar. (birden fazla FS 4'den yüksek puan alırken diğer FS'ler eşit kombinasyondadır)
8.0:	Yatağa veya sandalyeye tümüyle bağımlıdır, gıntün büyük kısmında yatak dışında

	olabilir, kendine bakma aktivitelerinin çoğunda yardım alır. (FS'lerin çoğu 4'den yüksek puan alır)
8.5:	Yatağa günün büyük kısmında bağımlıdır, kollarını bir miktar etkin biçimde kullanabilir, kendine bakma ile ilgili aktivitelerinin çoğunda yardım alır. FS'lerin çoğu 4'den büyüktür. Diğerleri ise eşit kombinasyondadır.
9.0:	Yatak dışına çıkması zordur. İletişim kurabilir ve yemek yiyebilir. FS'lerin tamamı yakını 4'den büyük, diğerleri ise eşit kombinasyondadır.
9.5:	Tamamen yatağa bağımlıdır. Etkili iletişim kuramaz ve yutamaz, yiyemez. Tüm FS'ler 4'den büyüktür.
10 :	MS'a bağlı ölüm

FONKSİYONEL SİSTEMLER

Piramidal fonksiyonlar:

0 -Normal

1-Özürsüzlük olmaksızın anormal bulgular

2-Minimal özürsüzlük

3-Hafif yada orta paraparezi veya hemiparezi;
ağır monoparezi

4-Belirgin paraparezi veya hemiparezi;orta
tetraparezi; yada monopleji

5-Parapleji, hemipleji ya da belirgin tetraparezi

6-Tetrapleji

7-Bilinmeyen

Serebellar fonksiyonlar:

0-Normal

1-Özürsüzlük olmaksızın anormal bulgular

2-Hafif ataksi

3-Orta trunkal yada ekstremitate ataksisi

4-Ağır ataksi,tüm ekstremiteler

5-Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe

6-Bilinmeyen

X-İncelemede zayıflık testi etkiliyorsa (piramidalde
3.derece ve fazlası) 0 numaradan sonra X eklenir.

Beyin sapı fonksiyonları:

0-Normal

1-Yalnızca bulgular

2-Orta derecede nistagmus yada diğer hafif özürllükler

3-Ağır nistagmus, belirgin ekstraokuler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde orta derecede özürllülük.

4-Belirgin dizartri yada belirgin başka özürllülük

5-Yutma yada konuşma yeteneğinin kaybı.

6-Bilinmeyen

Bağırsak ve mesane fonksiyonları:

0-Normal

1-İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi yada idrar retansiyonu

2-Orta derecede idrar duraklaması, idrara sıkışma, bağırsak veya mesanede retansiyon yada nadiren idrar kaçırma

3-Sık idrar kaçırma

4-Neredeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği

5-Mesane fonksiyonunun kaybı

6-Mesane ve bağırsak fonksiyonunun kaybı

7-Bilinmeyen

Duyusal fonksiyonlar:

0-Normal

1-Bir yada iki ekstremitede yalnızca vibrasyon veya şekil çizmede azalma

2-Bir yada iki ekstremitede dokunma ağrı ve pozisyon duyusundan hafif azalma ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyonda orta derecede azalma ; yada 3-4 ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru.

3-Bir yada iki ekstremitede dokunma acı ve pozisyon duyusundan orta derecede azalma ve veya temel olarak vibrasyon kaybı yada 3-4 ekstremitede hafif derecede dokunma acı ve veya orta derecede tüm proprioseptif

testlerde bozukluk.

- 4- Bir yada iki ekstremitede tek başına yada kombine olarak belirgin derecede dokunma acı duyusundan azalma yada proprioseptif kaybı yada ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma acı ve veya ağır derecede tüm proprioseptif testlerde bozukluk
- 5- Bir yada iki ekstremitede duyu kaybı yada dokunma acı duyusundan orta derecede azalma ve veya tüm proprioseptif testlerde vücudun kafa altında kalan bölümlerinin çoğunda bozukluk.
- 6- Vücudun kafa altında kalan bölümlerinde temel olarak duyu kaybı
- 7-Bilinmeyen

Görsel yada 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
- 3- Kötü gözde geniş skotom yada görme alanında derecede azalma ancak maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99
- 4- Kötü gözde görme alanında belirgin derecede azalma ve maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/100-20/200 ,
3.derece artı iyi gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 veya daha az
- 5- Kötü gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/200'den az 4. derece artı iyi gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 veya daha az

6-Bilinmeyen

X-Temporal solukluk varsa 0-6 derecelere X eklenir.

Serebral mental fonksiyonlar:

0-Normal

- 1-Yalnızca duygudurum bozukluğu
- 2-Mental fonksiyonlarda hafif azalma

- 3- Mental fonksiyonlarda orta derecede bozulma
- 4- Mental fonksiyonlarda ileri derecede bozulma
- 5-Demens yada kronik beyin sendromu
- 6-Bilinmeyen

Hastaların EDSS skorları atak döneminde değil; son atağından altı ay sonraki dönemde değerlendirilmiştir.

Semptomların en az 24 saat süreyle aniden kötüleşmesi veya yeni semptomların ortaya çıkması atak olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların atak sayısı hastalık süresine bölünerek atak oranları bulunmuştur.

Progresyon; kötüleşmenin en az altı aydan beri devam etmesi olarak değerlendirilmiştir.

Hastalığın süresi; semptomların başlangıç yılından son nörolojik muayene dönemi arasındaki süre olarak alınmıştır.

Hastaların klinik seyir tipleri ataklar arasındaki peryotta hastalığın progresyonu yok, sakatlığın iyileşmesi tam ise RRMS; başlangıçtan itibaren hastalığın progresyonu varsa PPMS; başlangıç relapsing-remitting gidişten sonra minör remisyonlarla beraber hastalık progresyon gösteriyorsa SPMS; akut relapslarla devam eden başlangıçtan itibaren hastalığın progresyonu ile karakterize ise PRMS; hasta tek klinik epizoda sahip ise MFDH olarak değerlendirilmiştir. Uzun süre devam eden peryotta sakatlığı çok az veya hiç progresyon göstermeyen hastalar Benign MS olarak tanımlanmıştır.

Hastaların başlangıç semptomları motor, duyuşal, optik, beyinsapı-serebellar, miyelopati, diğer (sfinkter disfonksiyonu gibi) olarak altı kategoriye ayrılmıştır.

Hastaların klinik ve demografik özellikleri tespit edilip, bağımlı değişken olarak EDSS sakatlık skoru alınarak multivariete lineer regresyon analizi ile prognoza etki eden faktörler, korelasyon analizi ile hastalığın doğal seyri belirlenmiştir.

MS'un etiolojisinde enfeksiyon ajanlar ile ilişkisinin belirlenmesi amacıyla bilgilendirilmiş olur alınan 92 MS hastasından, 36'sı diğer nörolojik defisitli (inflamatuvar veya demiyenilizan hastalığı olmayan) ve 14'ü sağlıklı 50 bireyden oluşan kontrol grubundan periferik mononükleer hücrelerde HHV-6, HHV-7, HHV-8 DNA araştırmak üzere kan örneği; 30 MS hastası ve 30 diğer nörolojik defisitli hastadan oluşan kontrol grubundan ise Chlamydia pneumoniae DNA araştırmak üzere BOS örneği alınmıştır.

Kullanılan araç, gereç ve kimyasallar

Çalışmada; santrifüjler (Heraeus Megafuge 1.0R, Sigma 1-15), inkübatör (Dedeoğlu), derin dondurucu (Philco), buzdolabı (Profilo), vorteks (Heidolph Reax), otomatik pipetler (Rainin, Biohit, Finnpipette), otomatik pipet uçları, plastik pastör pipetleri, deiyonize su sağlayıcısı (Barnstead), santrifüj ve PCR tüpleri (0.2, 0.6, 1.5 ve 15 ml'lik), polaroid kamera ve filmleri (Polaroid), elektroforez tankı, jel kütveti ve tarakları (Owl), doğru akım üreticisi (E-C Apparatus Corp., ABD), ultraviyole ilüminatörü (Vilber Lourmat, Fransa), buz makinesi (Scotman), thermal cyler (Techne genius, İngiltere), pH metre (Hanna, Portekiz), distile su cihazı (Şimşek Laborteknik), otoklav (Medexport, Rusya), sodium dodecyl sulfate, hidroklorik asit, sodyum hidroksid, asetik asit (Merck, ALMANYA), etilen diamin tetra asetik asit, proteinaz K, trizma HCl, izoamil alkol, tamponlu fenol (Sigma, ABD), phosphate buffered saline-PBS tabletleri (Oxoid, İNGİLTERE), kloroform, agaroz (AppliChem, ALMANYA), etidyum bromür, brom fenol mavisi, ksilen siyanol, alkol (%70 ve 96'lık), Hi-Lo™ DNA marker (Minessota Molecular), Taq seti (Promega), deoksitükleotid tri fosfat-dNTP seti (Fermentas), oligonükleotid primerler (Iontek) kullanılmıştır.

Kan ve BOS örnekleri

Periferel kandaki mononükleer hücreler (periferel blood mononuclear cells-PBMC), EDTA'lı tüpte alınan 18 ml kan örneğinden Ficoll density gradient (BIOCROM AG) yöntemiyle izole edilmiştir (206). Hücreler fosfat tamponlu tuzlu (phosphate buffered saline-PBS) içinde süspanse edilerek, beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri ise küçük hacimlere bölünerek -20°C'de saklanmıştır.

DNA izolasyonu

Örnekler çözüldükten sonra 1:1 oranında lizis tamponu (10 mM Tris HCl pH 7.5, 1 mM etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) pH 8.0, % 0.5 sodyum dodesil sülfat (SDS), 100µg/ml proteinaz K) ile karıştırılmıştır. Karışım 56°C'de 2 saat inkübe edilerek DNA fenol-kloroform ekstraksiyon ve etanol pesipitasyonu yöntemleri ile izole edilmiştir (206). Tris-EDTA tamponu (TE, pH 8.0) içinde çözülerek ve kullanılıncaya kadar -20°C'de saklanmıştır.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Örneklerde HHV-6, 7, 8 ve *C. pneumomonía* varlığı PCR ve nested PCR yöntemleriyle araştırılmıştır. Çalışmada kullanılan primerler Tablo 3'de ürün uzunlukları ve referansları ile birlikte sunulmuştur.

HHV-6 için 50µl reaksiyon karışımına [PCR buffer (Promega), 0.2 mM dNTP (herbiri), 1.5 mM MgCl₂, 1U Taq DNA polimeraz (Promega), 0.2 µM primer (herbiri)] 10µl DNA ilave edilip, primerin referansında belirtilen amplifikasyon koşulları modifiye edilerek kullanılmıştır (207). Örnekler thermal cyclers'daki (Techne) uygun programa (94°C'de 5 dk sonra 40 döngü olmak üzere 94°C'de 2 dk, 57°C'de 2 dk, 72°C'de 2 dk ve final ekstensiyon 72°C'de 5 dk) yerleştirilmiştir. İlk tur PCR ile elde edilen ürün ikinci turda kalıp olarak kullanılarak ve aynı programda amplifikasyon yapılmıştır.

HHV-7 için reaksiyon karışımına [PCR buffer (Promega), 0.2 mM dNTP (herbiri), 1.5 mM MgCl₂, 1U Taq DNA polimeraz (Promega), 0.2 µM primer (herbiri), %0.01 jelatin] 10µl DNA ilave edilip, thermal cyclers'daki uygun programa (94°C'de 5 dk sonra 39 döngü olmak üzere 94°C'de 2 dk, 60°C'de 2 dk, 72°C'de 2 dk ve final ekstensiyon 72°C'de 5 dk) yerleştirilmiş (208, 209). İlk tur PCR ile elde edilen ürün ikinci turda kalıp olarak kullanılarak ve aynı programda amplifikasyon yapılmıştır.

HHV-8 için için de PCR buffer (Promega), 0.2 mM dNTP (herbiri), 1.5 mM MgCl₂, 1U Taq DNA polimeraz (Promega), 0.2 µM primer (herbiri)] ve %0.001 oranında jelatin içeren 20 µl'lik reaksiyon karışımına 5µl DNA ilave edilip, bazı modifikasyonlarla birlikte primerin referansında belirtilen amplifikasyon koşulları (94°C'de 5 dk sonra 35 döngü olmak üzere 94°C'de 30 sn, 56°C'de 30 sn, 72°C'de 45 sn ve final ekstensiyon 72°C'de 5 dk) kullanılarak ürün elde edilmeye çalışılmıştır (210).

BOS örneklerinde *Chlamydia pneumonia* araştırmak için ise 0.5 µM her bir primer, 0.2 mM herbir dNTP, buffer ve 1.5 U Tag polimeraz içeren reaksiyon karışımı kullanılmıştır. Kalıp DNA ilave edilen karışım, thermalcyclers'da 94°C'de 1 dk, 55°C'de 1 dk, 72°C'de 1 dk olmak üzere 30 döngü yapılarak amplifikasyon yapılmıştır (211).

TE negatif kontrol olarak bütün çalışmalarda kullanılmıştır.

Tablo 3. Primerler

Primerin adı	Sekansı	Ürün boyu (bp)	Kaynak
HHV6-1	5'-GCG TTT TCA GTG TGT AGT TCG GCA G-3'	258	207
HHV6-2	5'-TGG CCG CAT TCG TAC AGA TAC GGA GG-3'		
HHV6-3	5'-GCT AGA ACG TAT TTG CTG CAG AAC G-3'		
HHV6-4	5'-ATC CGA AAC AAC TGT CTG ACT GGC A-3'		
HHV7-1	5'-TAT CCC AGC TGT TTT CAT ATA GTA AC-3'	124	208, 209
HHV7-2	5'-GCC TTG CGG TAG CAC TAG ATT TTT TG-3'		
HHV7-3	5'-CAG AAA TGA TAG ACA GAT GTT GG-3'		
HHV7-4	5'-AGA TTT TTT GAA AAA GAT TTA ATA AC-3'		
HHV8-1	5'-CGCCTGTAGAACGGAAACAT-3'	138	210
HHV8-2	5'-TTGCCCGCCTCTATTATCAG-3'		
Cpn-1	5'-TGA CAA CTG TAG AAA TAC AGC-3'	463	211
Cpn-2	5'-ATT TAT AGG AGA GAG GCG-3'		

bp=base pair

Amplifikasyon ve görüntüleme

TE negatif kontrol olarak master mix'e ilave edilmiştir. Elde edilen ürünler 0.5µg/ml etidyum bromür içeren %2'lik agaroz jelde moleküler ağırlık standardı ve bilinen PCR ürünleri eşliğinde yürütülmüştür. Ultraviyole ilüminatörde uygun büyüklükteki band varlığı araştırılmıştır.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Bu çalışmada elde edilen verilerin karşılaştırılmasında Windows SPSS istatistik paketi kullanılmıştır. Prognostik faktörleri belirlemek için bağımlı değişken olarak EDSS sakatlık skoru alınarak multivariete lineer regresyon analizi yapılmıştır. P değerlerini hesaplamak için regresyon katsayısının t dağılımı kullanılmıştır. Regresyon katsayısı için % 95 güvenilirlik sınırı kullanılmıştır. Regresyon analizi için R² de hesaplanmıştır. Bu

istatistik regresyon modelinde yer alan başlangıç yaşı, başlangıç semptomları, cinsiyet, atak oranı, ataklar arasındaki süre, hastalık süresi ve klinik seyir gibi prognostik değişkenlerle açıklanan EDSS skorundaki total varyasyonun oranı olarak yorumlanmıştır.

MS hastaları ve kontrol grubu hastaların elde edilen enfeksiyöz parametre verilerinin karşılaştırılması için student t-testi ile korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm testlerde anlamlı p değeri $\alpha < 0.05$ olarak seçilmiştir.

BULGULAR

OLGULARIN KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Kliniğimizde takip edilen 152 Multipl Skleroz hastası çalışmaya alınmıştır. 152 MS hastasının 89'u (% 58.6) kadın, 63'ü (% 41.4) erkektir. Kadın/erkek oranı 1.41'dir.

Kadın hastaların ortalama yaşı 36.8, erkek hastaların ortalama yaşı 38.3'dür.

Tüm serinin ortalama yaşı ise 37.42 ± 10.16 (18-70) dir.

Kadın hastaların ortalama başlangıç yaşı 28.6, erkek hastaların ortalama başlangıç yaşı 30'dur.

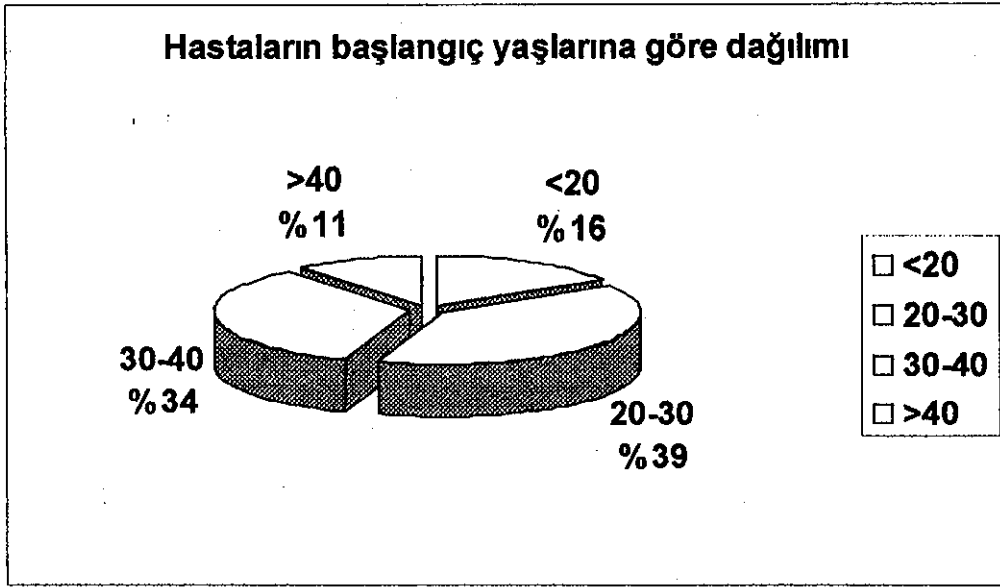
Tüm serinin ortalama başlangıç yaşı ise 29.18 (11-62) dir.

Kadın hastalardaki ortalama hastalık süresi 8.4 yıl, erkek hastalardaki ortalama hastalık süresi 8.7 yıl, incelenen tüm hastalardaki ortalama hastalık süresi ise 8.57 ± 6.6 yıl (1-32) dir. Tablo 4'de hastaların klinik ve demografik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo- 4. Hastaların Demografik Özellikleri

HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ			
Cinsiyeti	Kadın	Erkek	Tüm Seri
Hasta sayısı	89	63	152
Ortalama Başlangıç Yaşı	28.6 ± 10.3	30 ± 8.7	29.1 ± 9.7
Hastaların Ortalama Yaşı	36.8 ± 10.8	38.3 ± 9.0	37.4 ± 10.16
Ortalama Hastalık Süresi	8.4 ± 6.2	8.7 ± 7.1	8.5 ± 6.6

Hastaların başlangıç yaşlarına göre dağılımları; < 20 yaş: 24 (% 15.8) hasta, 20-30 yaş: 60 (% 39.5) hasta, 30-40 yaş: 52 (% 34.2) hasta, >40 yaş: 16 (% 10.5) hasta tespit edilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Hastaların başlangıç yaşlarına göre dağılımları

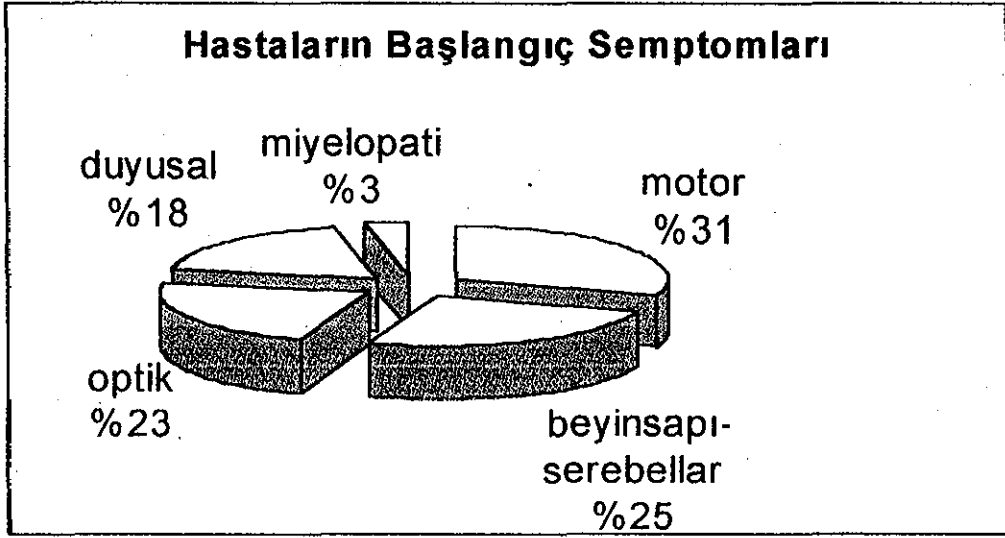
Hastaların kültürel düzeyleri; 61 (% 39.5) hasta ilkokul, 23 (% 15.1) hasta orta okul, 34 (% 22.4) hasta lise, 19 (% 12.5) hasta ise üniversite mezunu idi. Temel eğitim almayan 3 (% 2.0) hasta okuryazar, 12 (% 7.9) hasta ise okuryazar değildi.

15 (% 9.9) hastanın ekonomik durumu iyi, 126 (% 82.9) hastanın ekonomik durumu orta, 11 (% 7.2) hastanın ekonomik durumu kötü idi.

13 (% 8.6) hastada ek hastalık tespit edildi. Hastaların 7'sinde allerjik bünye, 5'inde guatr, 1 hastada sık herpes labialis enfeksiyonu geçirme öyküsü mevcuttu.

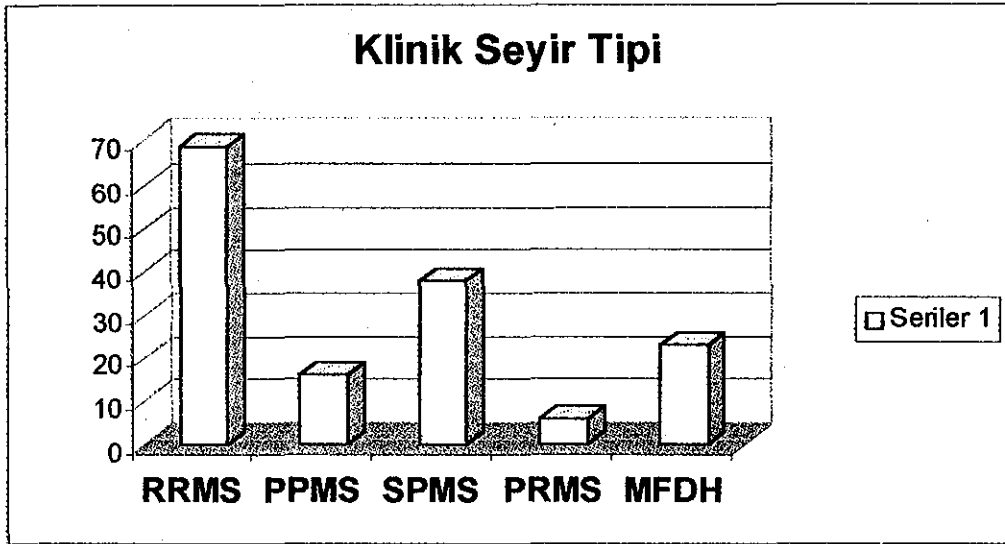
Başlangıç belirtileri 125 (% 82.2) hastada monosemptomatik, 27 (% 17.8) hastada polisemptomatik idi.

Hastaların başlangıç semptomlarına göre dağılımları; motor belirtilerle başlangıç 46 (% 30.3) hastada, beyinsapı-serebellar semptomlarla başlangıç 38 (% 25.0) hastada, duyuşal semptomlar 28 (% 18.4) hastada, optik nörit 35 (% 23.0) hastada, miyelopati 5 (% 3.3) hastada başlangıç belirtisi idi. (Şekil 2).



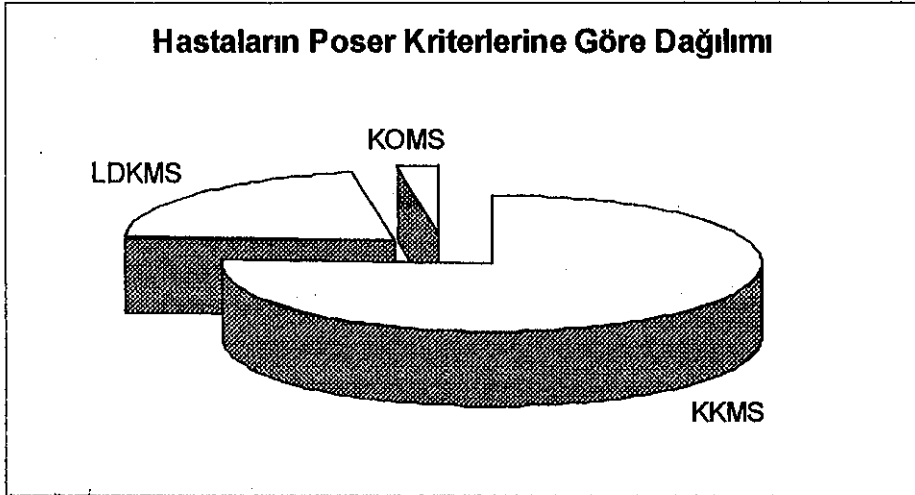
Şekil 2: Hastaların başlangıç semptomlarına göre dağılımları

Hastaların klinik seyir tiplerine göre dağılımları; 69 (% 45.4) hasta Relapsing Remitting MS, 16 (% 10.5) hasta Primer Progressif MS, 38 (% 25) hasta Sekonder Progressif MS, 23 (% 15.1) hasta Monofazik Demiyelinizan Hastalık, 6 (% 3.9) hasta Progressif Relapsing MS şeklinde seyir göstermekte idi (Şekil 3).



Şekil 3: Hastaların klinik seyir tiplerine göre dağılımları

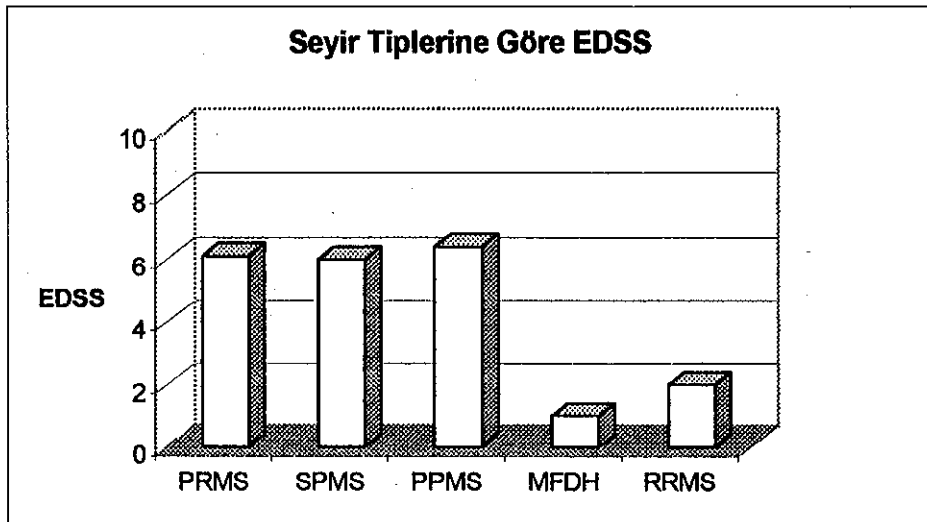
Poser kriterlerine göre hastaların 115 (% 75.7)'i Klinik Kesin MS (KKMS), 33 (% 21.7) hasta Laboratuvar Destekli Kesin MS (LDKMS), 4 (% 2.6) hasta Klinik Olası MS (KOMS) idi (Şekil 4).



Şekil 4: Poser kriterlerine göre hastaların dağılımı

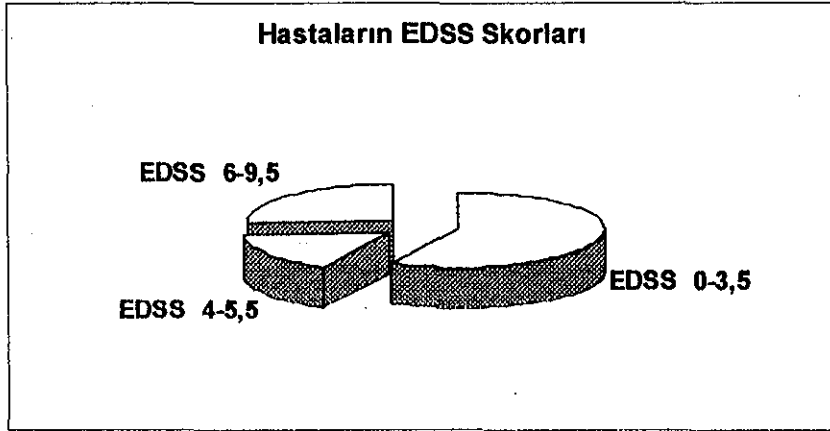
Hastaların seyir tiplerine göre ortalama EDSS puanları:

RRMS'da →2.2, PPMS'da →6.4, SPMS'da →6.0, MFDH →1, PRMS'da →6.1 olarak tespit edildi (Şekil 5).



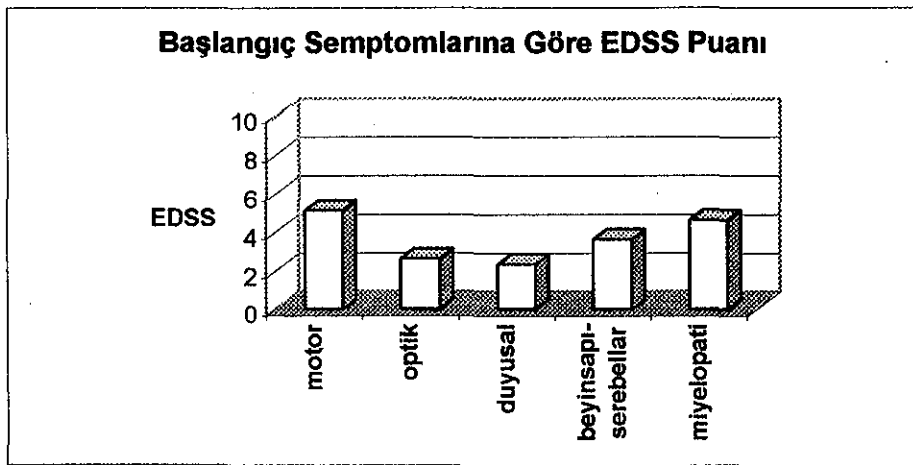
Şekil 5: Seyir Tiplerine göre ortalama EDSS puanı

EDSS puanı 0-3.5 arasında olan hasta sayısı 84 (% 55.3), 4-5.5 olan hasta sayısı 25 (% 16.4), EDSS 6-9.5 olan hasta sayısı ise 37 (% 24.3) olarak belirlendi (Şekil 6).



Şekil 6: Hastaların EDSS puanları

Başlangıç semptomlarına göre hastaların ortalama EDSS puanları; motor semptomlarla başlangıç gösteren hastaların ortalama EDSS puanı 5.1, optik tutulumla başlayan hastalarda ortalama EDSS puanı 2.6, duyuşsal semptomlarla başlangıç gösteren hastaların ortalama EDSS puanı 2.3, beyinsapı-serebellar bulgularla başlangıç gösteren hastaların ortalama EDSS puanı 3.6, miyelopati semptomlarıyla başlangıç gösteren hastaların ortalama EDSS puanı ise; 4.6 olarak tespit edildi (Şekil 7).



Şekil 7: Başlangıç semptomlarına göre hastaların ortalama EDSS puanları

İlk iki yılda tek atak geçiren hasta sayısı 99, birden fazla atak geçiren hasta sayısı 53'dür. İlk iki yılda birden fazla atak geçiren bu hastaların ortalama EDSS puanı 3.37'dir. Tek atak geçiren hastaların EDSS puanı ise 3.53 olarak tespit edildi.

İlk iki atak arasındaki süre bir yıldan az olan hasta sayısı 22 olup bu hastaların ortalama EDSS puanı 3.6 olarak tespit edildi.

Kadın hastaların ortalama EDSS puanı 3.5, erkek hastaların ortalama EDSS puanı 3.8 olarak saptandı.

Hastalık süresi on yılın üzerinde olan iki hastada EDSS puanı 1, dört hastada EDSS puanı 3, iki hastada ise EDSS puanı 2 olarak tespit edildi. Bu sekiz hasta benign seyirli MS olarak değerlendirildi.

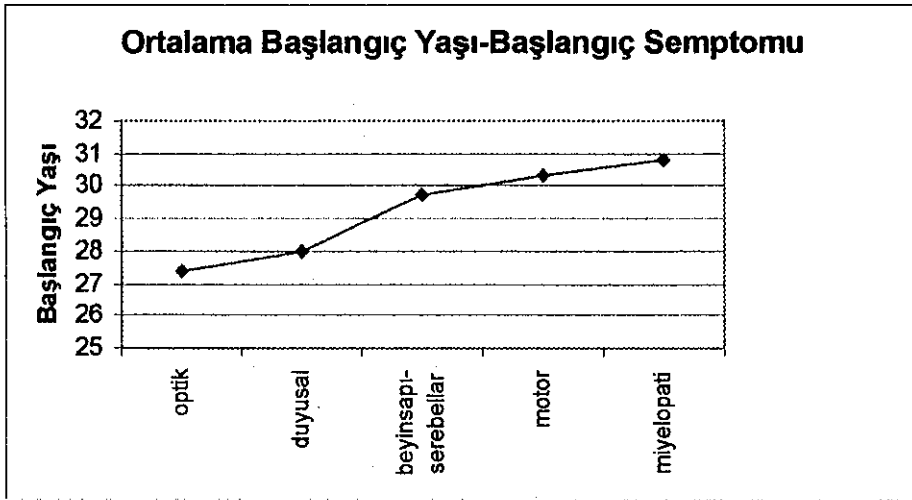
Hastalık süresi 10 yıldan fazla olan hastaların ortalama EDSS puanları 5.9'dur.

Hastaların klinik seyir tiplerine göre ortalama başlangıç yaşı; RRMS'lu hastalarda 28.3 yaş, PPMS'lu hastalarda 33.9 yaş, SPMS hastalarında 27.2, MFDH'lı hastalarda 31.4, PRMS'lu hastalarda 30.8 olarak bulundu. PPMS'lu hastalarda başlangıç yaşı tüm serinin ortalama başlangıç yaşından yüksektir.

İlk iki yılda birden fazla atak geçiren hastaların ortalama başlangıç yaşı 27.1 olarak tespit edildi. Tek atak geçiren hastaların ortalama başlangıç yaşı 28'dir.

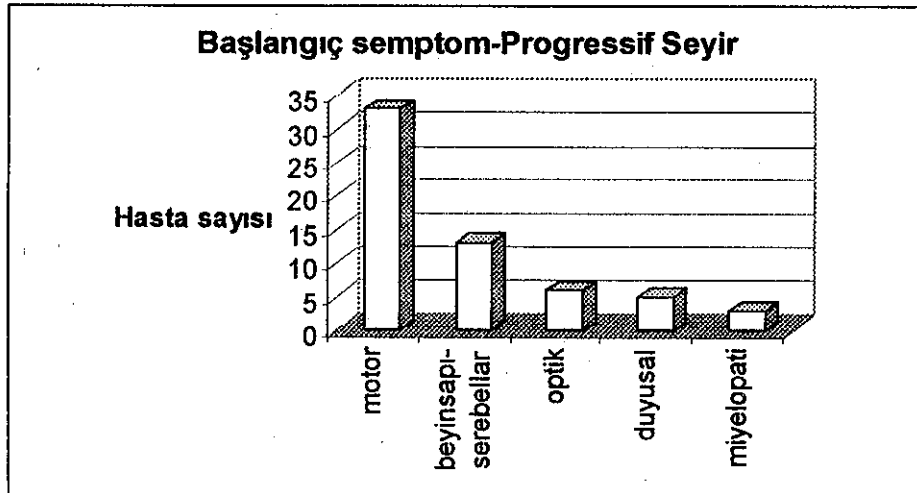
Motor başlangıç semptomlu hastalarda ortalama başlangıç yaşı 30.3, duyuşsal başlangıç semptomlu hastalarda ortalama başlangıç yaşı 28.9, optik tutulumla başlangıç gösteren hastalarda ortalama başlangıç yaşı 27.4, beyinsapı-serebellar başlangıç semptomlu hastalarda ortalama başlangıç yaşı 29.7, miyelopati başlangıç semptomlu hastalarda ise ortalama başlangıç yaşı 30.8 olarak tespit edildi (Şekil 8).

Hastaların klinik seyir tipleri ve cinsiyetleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; 16 PPMS hastanın 8'i kadın, 8'i erkekti. 38 SPMS hastasının 22'si kadın, 16'ı erkekti. 6 PRMS hastasının ise 2'si kadın, 4'ü erkekti. Progressif seyir gösteren 60 hastanın 32'si kadın, 28'i ise erkek idi.



Şekil 8: Başlangıç semptomu ve başlangıç yaşı arasındaki ilişki

Klinik seyir tiplerine göre hastaların başlangıç semptomları değerlendirildiğinde progressif seyir gösteren hastaların sıklıkla motor semptomlarla başlangıç gösterdiği tespit edildi. 60 progressif seyirli hastanın 33'ü (% 55) motor semptomlarla, 5'i (% 8.3) duyuşal, 6'sı (% 10) optik, 13'ü (% 21.7) beyinsapı-serebellar, 3'ü (% 5) miyelopati semptomları ile başlangıç gösterdiği saptandı (Şekil 9).



Şekil 9: Başlangıç semptomu ve progressif seyir arasındaki ilişki

Hastalardan birinin kız kardeşinde, diğerinin teyzesinde, diğer hastanın da kuzeninde olmak üzere üç hastada ailede MS saptandı.

Hastalardan ikisi (% 1.3) MS nedeniyle, bir hasta MS'a bağlı olmayan nedenlerden vefat etti.

SPMS'lu bir hastada epileptik nöbet gözlemlendi.

Kranial MR görüntülemesi yapılan 151 (% 99.3) hastanın 139 (% 91.4)'da MS ile uyumlu lezyonlar tespit edildi. Spinal MR görüntülemesi ise; 43 (% 28.3) hastaya yapıldı. Hastaların 31'inde (% 20.4) MS tipik lezyonları elde edildi.

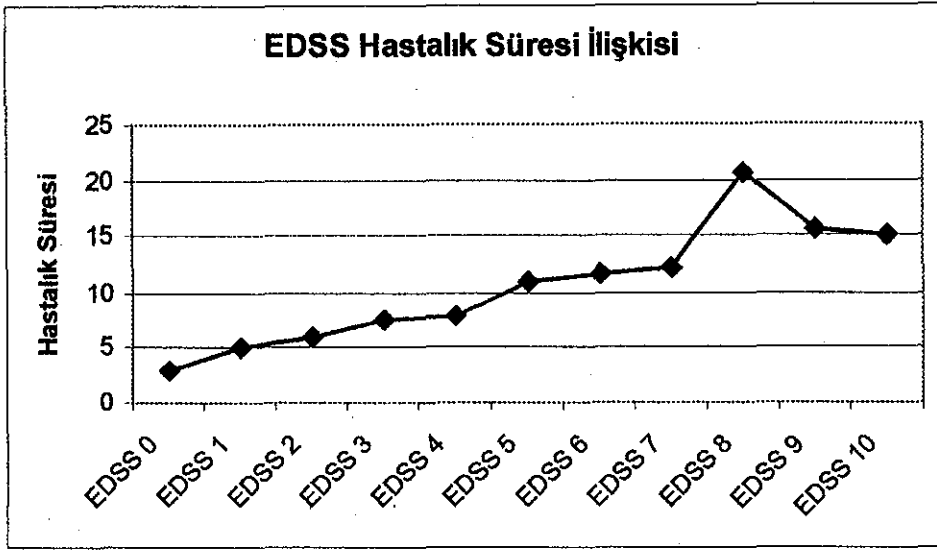
BOS oligoklonal bant lomber ponksiyon yapılan 80 (% 52.6) hastanın 46 (% 30.3)'sında pozitif bulundu. IgG indeksi 41 (% 27) hastada 0.66'nın üzerinde, 24 (% 15.8) hastada 0.66'nın altında tespit edildi.

Hastaların 67'si immunomodulator tedavi, 4'ü immünosupressif tedavi, 10 hasta ayda bir metilprednizolon şeklinde profilaksi tedavileri almakta idi.

Hastaların atak tedavilerinde yüksek doz steroid (1000mg metil prednizolon 3 veya 5 gün) kullanıldı.

PROGNOZ ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER

Korelasyon analizi ile hastalık süresi ile sakatlık derecesi arasında doğrusal bir ilişki saptandı ($r=0.58$, $p:0.0001$). Hastaların EDSS puanları ve ortalama hastalık süresi; EDSS 0 → 3 yıl, EDSS 1 → 5 yıl, EDSS 2 → 6 yıl, EDSS 3 → 7.6 yıl, EDSS 4 → 7.9 yıl, EDSS 5 → 11 yıl, EDSS 6 → 11.8 yıl, EDSS 7 → 12.2 yıl, EDSS 8 → 20.6 yıl, EDSS 9 → 15.5 yıl, EDSS 10 → 15 yıl olarak tespit edildi (Şekil 10).



Şekil 10: Hastalık süresi EDSS arasındaki ilişki

Prognoz üzerine cinsiyet, başlangıç yaşı, hastalık süresi, başlangıç semptomları, ilk iki atak arasındaki süre, atak oranı, ilk iki yıldaki atak oranının etkileri multivariete lineer regresyon analizleri kullanılarak değerlendirildi (Tablo 5).

Tablo 5: Prognoz üzerine etkili faktörler

Sabit	Katsayı	Katsayıların Standart Hatası	T değeri	Anlamlılık Düzeyi
Cinsiyet	-0.321	0.390	-0.824	0.412
Başlangıç Yaşı	1.1	0.023	0.473	0.637
Hastalık Süresi	0.222	0.033	6.819	<0.001*
Duyusal	-1.698	0.506	-3.358	<0.001*
Optik	-1.858	0.490	-3.789	<0.001*
Beyin Sapı- Serebellar	-0.654	0.498	-1.313	0.192
Motor	1.858	0.490	3.789	<0.001*
Miyelopati	-2.197	1.908	-1.151	0.252
Bir-ikinci atak arasındaki süre	0.276	0.579	0.477	0.634
Atak oranı	0.831	0.232	3.580	<0.001*
İlk 2 yılda atak oranı	-0.757	0.940	-0.805	0.423

F değeri=9.62 Belirtme Katsayısı (R²)=0.49 * İstatistiksel olarak anlamlı farklılık

Analiz sonuçlarına göre optik semptomlarla başlangıç iyi prognoz bulgusudur ($p<0.001$)

Motor semptomlarla başlangıç ise kötü prognostik faktör olarak tespit edildi ($p<0.001$).

Duyusal semptom ile başlangıç iyi prognoz belirtisidir ($p<0.001$).

Optik ve duyuşal semptomlarla başlangıç gösteren hastaların daha iyi prognoza; motor semptomlarla başlangıç gösteren hastaların ise daha kötü prognoza sahip olduğu gösterildi.

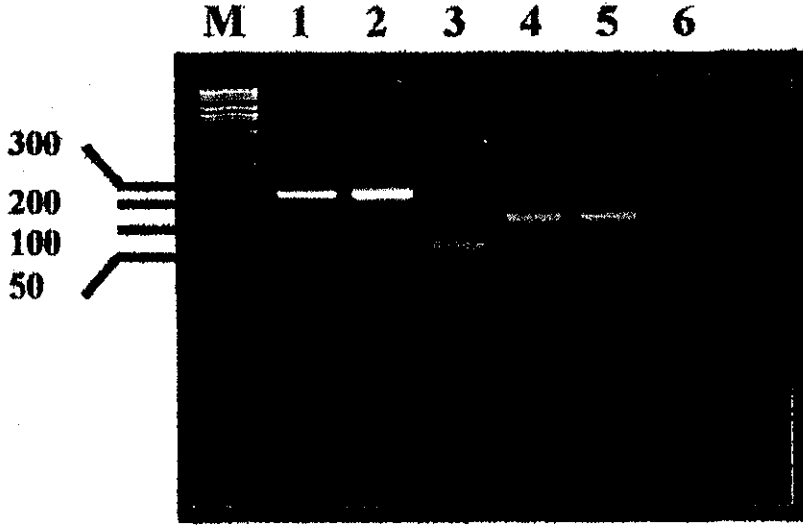
Atak oranı kötü prognoz bulgusu olarak belirlendi ($p< 0.001$). Atak sayısı arttıkça sakatlık derecesinde artış ile prognozun kötüleştiği tespit edildi.

Hastalık süresi yine kötü prognoz göstergesidir ($p<0.001$). Hastalık süresi arttıkça sakatlık oranı artmaktadır.

Cinsiyet, başlangıç yaşı ve iki atak arasındaki sürenin prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gösterilemedi ($p>0.005$).

MS İLE HHV-6, HHV-7, HHV-8, CHLAMYDIA PNEUMONIAE İLİŞKİSİ

HHV-6, HHV-7, HHV-8 DNA periferel mononükleer hücrelerde PCR yöntemiyle araştırılmak üzere 92 MS hastasının 31'den klinik alevlenme peryodu sırasında; 61'inden remisyon döneminde; 36'sı diğer nörolojik defisitli, 14'ü sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubundan alınan serum örnekleri alındı. HHV-6 DNA 92 MS hastasının 20'sinde (% 21.7), diğer nörolojik defisitli 36 hastanın 4'ünde, sağlıklı 14 bireyin 1'inde olmak üzere kontrol grubu 50 hastanın 5'inde (% 10) pozitif olarak saptandı.



- M: Moleküler ağırlık standardı (Hi-Lo DNA Marker)
 1: Bilinen ürün (259 bp, HBV DNA ürün)
 2: HHV-6 pozitif hasta (258 bp)
 3: Negatif kontrol
 4: Bilinen ürün (123 bp, tbc DNA ürün)
 5: HHV-7 pozitif hasta (124 bp)
 6: Negatif kontrol

Resim 1: PCR ile HHV-6 ve HHV-7 DNA Pozitifliği

MS hastaları ile kontrol grubu bireyler HHV-6 DNA pozitifliği yönünden student t-testi ile karşılaştırıldığında her iki grup arasında $\alpha=0.05$ önem düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($t=3.151$, $p<0.05$).

HHV-6 DNA pozitifliğinin hastaların klinik relaps veya remisyon döneminde alınan kan örnekleri ile arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. HHV-6 DNA pozitif tespit edilen 20 hastanın 14'nün kan örneği remisyon periyodu sırasında, 6'sının ise relaps döneminde alınmıştır. Hastalığın klinik alevlenme periyodu ile HHV-6 DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r= - 0.041$, $p=0.697$).

HHV-6 DNA pozitif tespit edilen 20 hastanın 11'i RRMS, 1 hasta PPMS, 5 hasta SPMS, 3 hasta ise MFDH idi. HHV-6 DNA pozitifliği ile klinik seyir arasında istatistiksel olarak $\alpha=0.05$ önem düzeyinde anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.603$).

HHV-7 DNA 92 MS hastasının 53'ünde (% 57.6), sağlıklı 14 bireyin 6'sında, diğer nörolojik defisitli 36 hastanın 8'inde olmak üzere kontrol grubu bireylerin 14'ünde (% 28) pozitif olarak tespit edildi.

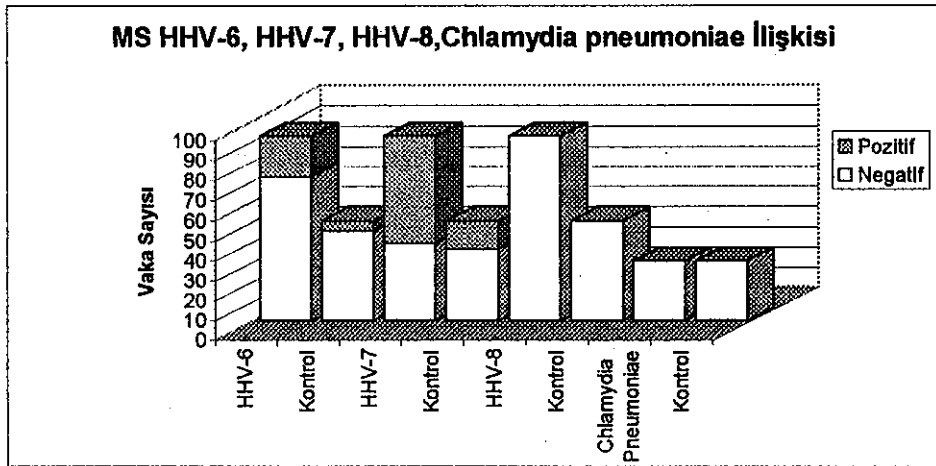
MS hastaları ile kontrol grubu bireyler HHV-7 DNA pozitifliği yönünden student t-testi ile karşılaştırıldığında her iki grup arasında $\alpha=0.05$ önem düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($t=-0.473$, $p=0.639$).

HHV-7 DNA pozitif tespit edilen 53 hastanın 38'inden remisyon döneminde, 15'inden relaps döneminde iken kan örnekleri alındı. HHV-7 DNA ile hastaların klinik alevlenme periyodu arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendiğinde klinik aktivasyon ile HHV-7 DNA pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi ($r=-0.133$, $p=0.206$).

HHV-7 DNA pozitif saptanan 53 hastanın 25'i RRMS, 5'i PPMS, 14'ü SPMS, 8'i MFDH, 1'i PRMS'dur. HHV-7 DNA ile klinik seyir tipi arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde klinik seyir tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.857$).

Hastaların 12'sinde hem HHV-6 hem de HHV-7 pozitif olarak saptandı.

HHV-8 DNA ne MS hastalarında ne de kontrol grubu bireylerin hiçbirinde pozitif olarak saptanmadı.



Şekil 11: MS ile HHV-6, HHV-7, HHV-8, Chlamydia Pneumoniae ilişkisi

30 MS hastası ve 30 kontrol grubu hastadan *Chlamydia pneumoniae* DNA tespiti için alınan BOS örneklerinde MS hastaları ve kontrol grubu bireylerinin hiçbirinde *Chlamydia pneumoniae* DNA pozitif olarak tespit edilmedi.

TARTIŞMA

Genç erişkinlerde en önemli sakatlık nedenlerinden olan Multipl Skleroz klinik seyir ve prognozu değişkenlik gösteren bir hastalıktır.

Epidemiyoloji çalışmalarında hastalığın farklı popülasyon bölgelerinde farklı klinik paterne sahip olduğu tespit edilmiştir.

MS'un klinik gidişini ve prognozunu tahmin edebilmek profilaktif tedavi imkanlarının ortaya çıkması ile daha da önem kazanmıştır.

Çalışma Doğu Karadeniz Bölgesine hizmet veren geniş hasta popülasyonuna sahip merkezde yapılması nedeniyle Doğu Karadeniz Bölgesinde hastalığın doğal seyri, klinik ve demografik özellikleri hakkında bilgi vermektedir.

Hastaların tanısı son yıllarda MS'un tanısı şemasına MRG sonuçlarını dahil eden bir çok çalışma sonrasında önerilen ancak yeni olan McDonald kriterleri yerine Poser Kriterlerine göre yapılmıştır.

MS'lu hastaların sakatlık durumlarının saptanması prognozun belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Hastaların fiziksel ve fonksiyonel kapasitelerini doğru olarak yansıtması ve standart uygulama kolaylığı olması nedeniyle çalışmamızda olguların özür lülük derecelerinin tespiti için Kurtzke'nin EDSS ölçeği kullanılmıştır (10).

MS bayanlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (29). Çalışmamızda literatür verileriyle uyumlu olarak kadın/erkek oranı 1.41 olarak tespit edilmiştir. Hong Kong MS hasta popülasyonunda kadın/erkek oranı 9.6/1 olarak saptanmıştır (75). Bizim sonuçlarımız Asya'da MS'un artmış kadın/erkek oranına göre düşüktür. İskoç MS hastalarında bulgularımıza benzer şekilde kadın/erkek oranı 1.8/1'dir (71).

MS'un ortalama başlangıç yaşı epidemiyolojik çalışmalarda 30 olarak belirlenmiştir (14, 31). Hastaların % 70'de semptomlar 20-40 yaşları arasında başlamaktadır (12, 32). Tüm serimizdeki olguların ortalama başlangıç yaşı literatürle uyumlu olacak şekilde 29.1

olarak belirlenmiştir. Hastalarımızda ortalama başlangıç yaşı 30.5 olan Kanada MS hasta serilerine benzer ortalama başlangıç yaşı tespit edilmiştir (12).

Hastalarımızın başlangıç yaşlarına göre dağılımı İskoç MS hasta serilerine benzerdir (71). % 73'ü 20-40 yaş, % 15'i 20 yaşın altında, % 10.5'i 40 yaş üzerinde olduğu saptanmıştır.

MS'un etiolojisinde genetik faktörlerin rolü olduğu belirtilmekte; ailesel geçiş ileri sürülmektedir. MS'lu hastaların yaklaşık % 20'si birinci, ikinci, üçüncü dereceden akraba bulunmuştur. MS gelişim riski hastaların birinci derece akrabalarında % 3-5 iken, ikinci ve üçüncü derece akrabalarında % 1.5-2.5 oranında bulunmuştur (81, 82). Hastalarımızın birinin teyzesinde, birinin kuzeninde, diğerinin kız kardeşinde olmak üzere üçtünün birinci dereceden akrabalarında ailesel geçiş saptanmıştır. Hasta serimizde ailesel geçiş oranı % 1.3 olarak tespit edilmiştir.

MS'un aile hikayesine sahip İskoç MS hastalarının hastalığın başlangıcından itibaren anlamlı bir şekilde progressif gidişe sahip olduğu belirlenmiştir (71). Bizim ailesel geçiş tespit ettiğimiz hastalarımızın hiç biri progressif seyire sahip değildir. Tümünün Relapsing Remitting MS hastası olduğu tespit edilmiştir.

MS'un orta ve yüksek sosyoekonomik düzeye sahip kişilerde ve kırsal alanda yaşayanlara göre şehirde yaşayanlarda daha sıklıkla görüldüğü bilinmektedir (34, 35). Bizim hastalarımızın % 80'nin sosyoekonomik düzeyi orta idi. % 39'u ilkokul mezunu, % 12'si üniversite mezunu idi.

Başlangıç semptomlarına bakıldığında hastalarımızın % 30'unun motor semptomlarla, % 25'inin beyin sapı-serebellar semptomlarla, % 23'ünün optik semptomlarla, % 18'nin ise duyuşal semptomlarla başlangıç gösterdiği saptanmıştır. Hastalarımızda motor semptomlarla başlangıcın en sık prezentasyon semptomu olduğu tespit edilmiştir. Duyuşal semptomlarla başlangıç üçüncü sıklıkta bulunmuştur. Sonuçlarımız motor ve duyuşal semptomlarla başlangıcın daha sık olduğu Norveç ve Hollanda MS serilerine, duyuşal semptomlar daha sık olmak üzere motor semptomlarla başlangıcın yine sık olarak görüldüğü İspanya serilerine benzerdir (69). Duyuşal semptomlarla başlangıcın birinci sıklıkta, optik nörit ve motor semptomlarla başlangıcın ikinci sıklıkta görüldüğü Kanada MS hasta serilerine göre motor semptomlarla başlangıç hastalarımızda daha sık, duyuşal semptomlarla başlangıç ise daha az olarak tespit edilmiştir (12). Türk MS'lu hastalarda sakatlığın belirleyicilerini araştıran çalışma sonuçlarıyla uyumlu olarak motor

semptomlarla başlangıç sık tespit edilmişken, duyuşal semptomlarla başlangıç daha az sıklıkta saptanmıştır (80).

MS'lu hastaların % 80-85'i başlangıçta RRMS, %10-15'i PPMS formundadır. RRMS hastaları hastalığın ilerleyen döneminde SPMS formuna dönmektedir (12). Hastalarımızın klinik seyir tiplerine göre dağılım oranları literatürle uyumlu olarak % 45'i RRMS, % 10.5'i PPMS, %24'i SPMS şeklinde bulunmuştur. % 58'i RRMS, % 14'ü PPMS, % 28'i SPMS olan Minnesota, Olmsted bölgesindeki hastaların klinik seyir tiplerine benzerdir (73).

Hastaların klinik seyir tiplerine göre başlangıç yaşları RRMS'da 28.3, PPMS'da 33.9 olarak tespit edilmiştir. Tüm serideki hastaların başlangıç yaşı ise 29 bulunmuştur. PPMS'lu hastalarda ortalama başlangıç yaşı tüm serideki ve RRMS'lu hastaların ortalama başlangıç yaşından daha yüksek olarak saptanmıştır. Yedi merkezi içeren Avrupa MS hasta serilerinde de PPMS'lu hastaların ortalama başlangıç yaşı RRMS'lu hastaların ortalama başlangıç yaşından yüksek tespit edilmiştir (69). Sonuçlarımız Avrupa MS hasta serilerine benzerdir.

Hastalardan ikisi MS'a bağılı nedenlerden, diğeri MS'a bağılı olmayan nedenlerden vefat etmiştir. Hastalarımızın ölüm oranı % 1.3'dür. Ölüm oranı % 1.5 olan Kanada MS hasta serilerine benzerdir (12). İskoç MS'lu hasta serilerinde ise hastaların % 62'nin MS'a bağılı nedenlerden eksitus olduğu belirtilmiştir (70). Bizim verilerimizdeki ölüm oranı İskoç MS hasta serilerine göre oldukça düşüktür.

Duyusal semptomlarla başlangıç gösteren hastaların ortalama başlangıç yaşı 29, optik nörit semptomlarıyla başlangıç gösteren hastaların ortalama başlangıç yaşı 27, motor semptomlarla başlangıç gösteren hastalarda ortalama başlangıç yaşı ise 30 olarak tespit edilmiştir. Kanada MS hasta serilerine benzer şekilde optik nörit ve duyuşal semptomlarla başlangıç genç hastalarda daha sık iken motor defisit semptomlarıyla başlangıç ise yaşlı hastalarda daha yüksek oranda saptanmıştır (12).

Hastalığı yaşamın beşinci ve altıncı dekadında başlamış beş hastamızın Kanada MS hasta serilerine benzer şekilde klinik olarak progressif seyir gösterdiği tespit edilmiştir (12).

Progressif seyir gösteren toplam 60 hastamızın 32'i bayan 28'i erkektir. Hastalığın seyrinde her iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kanada MS hasta

serilerinde ise progressif hastalık erkeklerde bayanlardan daha fazla olarak tespit edilmiştir (67).

Progressif seyir gösteren 60 hastanın 33'de (% 55) başlangıç semptomu motor bulgular idi. Kanada MS hasta serilerine benzer şekilde olgularımızda progressif hastalık motor defisit ile ilişkili bulunmuştur (67). Avrupa MS hasta çalışmasında sonuçlarımızla uyumlu olarak motor ve beyin sapı semptomlarıyla başlangıçta progressif forma dönüş riskinin arttığı tespit edilmiştir (69).

Hastalarımızda Türk MS'lu hastalarda sakatlığın belirleyicilerini araştıran çalışma sonuçlarına benzer şekilde monosemptomatik başlangıcın daha sık olduğu saptanmıştır (80).

Hastalığın doğal seyrinin tespiti için yapılan bir çok çalışmanın amacı hastalığın prognozunu etkileyen faktörleri belirlemektir.

Çalışmamızda prognoz üzerine cinsiyet, başlangıç yaşı, hastalık süresi, başlangıç semptomları, ilk iki atak arasındaki süre, atak oranı ve ilk iki yıldaki atak oranının etkileri değerlendirilmiştir.

Başlangıç semptomlarına bakıldığında literatürle uyumlu olarak optik ve duyuşal semptomla başlangıç gösteren hastaların daha iyi prognoza, motor semptomlarla başlangıç gösteren hastaların ise daha kötü prognoza sahip olduğu tespit edilmiştir (18, 19). Kanada MS hasta serilerinde bulgularımıza benzer şekilde optik nörit ile başlangıç iyi prognoz lehine iken, motor semptom ve beyin sapı bulguları ile başlangıç kötü prognoz bulgusu olarak saptanmıştır (67). Norveç, Hollanda, İspanya ve Almanya MS hasta serilerinde de bizim sonuçlarımıza benzer şekilde relapsing MS'lu hasta grubunda piramidal semptomlarla başlangıç kötü prognoz lehine bulunurken progressif MS'lu hastalar için sakatlık üzerine anlamlı prognostik faktör tespit edilememiştir (69). İskoç MS'lu hastalarda ise beyin sapı ve optik semptomlarla başlangıç iyi prognoz göstergesi iken duyuşal ve serebellar semptomlarla başlangıç kötü prognoz bulgusu olarak tespit edilmiştir (70). Duyuşal semptomların kötü prognoz lehine olması bizim bulgularımıza zıttır. ABD Kalifornia, Los Angeles bölgesinde yapılan çalışmada bizim bulgularımıza benzer şekilde duyuşal semptom başlangıçlı hastaların iyi prognoza, serebellar semptom başlangıçlı hastaların ise kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır (72). Norveç Hordaland ve Vestfold bölgesi MS hastalarında beyin sapı-serebellar semptomlarla başlangıç kötü prognoz lehine değerlendirilmiştir (73).

MS'un bayanlarda erkek hastalardan daha iyi prognozla seyrettiği bilinmektedir (18, 19). Norveç, İskoç, Almanya, Kanada MS hasta serilerinde erkek cinsiyet kötü prognoz göstergesi olarak tespit edilmişken, hastalarımızda literatürle uyumlu olmayarak cinsiyetin prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunamamıştır. Bayan hastaların ortalama EDSS puanı 3.5, erkek hastaların ortalama EDSS puanı ise 3.8 olarak bulunmuştur. İskoçya'nın Grampian bölgesinde MS hastalarında bizim sonuçlarımıza benzer şekilde hastalığın prognozu ve gidişinde bayan ve bay arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (71).

MS'da geç başlangıçlı hastalığın progressif olma eğiliminde olduğu belirlenmiştir (18, 19). Kanada, Almanya, Norveç, Hollanda, İspanya, İskoç ve ABD MS hasta serilerinde geç başlangıç yaşı kötü prognoz bulgusu iken, hastalarımızda başlangıç yaşının prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunamamıştır. Bu durum toplam MS hasta sayımızın diğer çalışmalardaki hasta sayılarına göre az olmasına bağlı olabilir.

MS'da klinik seyir tipinin prognoza etkili olduğu, başlangıçtan itibaren progressif gidişin kötü prognoz gösterdiği tespit edilmiştir (18, 19). Relapsing-Remitting formda seyreden hastalarımızda prognoz literatürle uyumlu olarak progressif formdan daha iyi bulunmuştur. RRMS'lu hastalarda ortalama EDSS puanı 2, Progressif MS'lu hastalarda ise ortalama EDSS puanı 6,4 olarak tespit edilmiştir. Norveç, İskoç, Kanada MS hasta serilerinde benzer şekilde progressif MS'lu hastalarda prognoz daha kötüdür.

İlk iki atak arasındaki süre bir yılın altında olan hastalarda prognoz kötüdür (18, 19). Birinci ve ikinci ataklar arasındaki süre bir yıldan kısa süren hastalarımızda literatürle uyumsuz olarak prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı kötü bir etki bulunamamıştır. İskoç MS'lu hasta serilerinde ise ilk iki atak arasındaki süre bir yılın altında olan hastalarda kötü prognoz tespit edilmiştir (70).

MS'da ilk iki yıldaki atak sayısı ile kötü prognoz arasında ilişki kurulmuştur (18). Olgularımızda ilk iki yıldaki atak oranı ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. İlk iki yılda tek atak geçiren olguların ortalama EDSS puanı 3.53, birden fazla atak geçiren hastaların EDSS puanı ise 3.37 olarak saptanmıştır.

Hastalarımızda hastalık süresi boyunca geçirilen atak oranının prognoz üzerine kötü prognostik etkisi olduğu saptanmıştır.

Hastalık süresi ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulmuştur. Hastalık süresi arttıkça hastaların sakatlık skorlarında belirgin artış olduğu tespit edilmiştir.

İskoç MS hastalarında da bizim sonuçlarımıza benzer şekilde hastalığın şiddeti, başlangıç semptomlarının süresi ve prognoz arasında anlamlı ve doğrusal ilişki tespit edilmiştir (71).

Multipl Sklerozlu hastalar klinik seyirlerinde iyi huylu, geçici veya dirençli epileptik nöbet aktivitesine sahip olabilir. Çalışmalarda epileptik nöbetlerin varlığının MS'un başlangıç semptomu olabileceği, özellikle parsiyel nöbet aktivitesinin daha sıklıkla görüldüğü belirtilmiştir (4-7). Nöbetli hastaların klinik gidişi ve antiepileptik tedaviye cevabı ise açık değildir. Paul A ve ark.'ları MS'lu hastaların % 68'sinin jeneralize tonik klonik, %13'ünün kompleks parsiyel, % 7'sinin parsiyel nöbet aktivitesine sahip olduğu, antiepileptik tedaviyle hastaların % 77'sinin nöbetsiz, % 22'sinin tekrarlayan, % 11'inin ise dirençli epileptik nöbetleri olduğunu saptamıştır. MS'lu hastaların nöbet aktivitelerinin iyi huylu ve tedaviye cevap verdiği sonucuna varılmıştır (4). MS'da epilepsinin prevalansı % 2-3 oranında seyretmektedir. MS'lu hastalarda epileptik nöbet aktivitesinin genel populasyona göre görülme sıklığı ise tartışmalıdır. İzlanda'da MS'lu hastalarda nöbetlerin oluşum riski genel populasyondan üç kez daha fazla bulunmuştur. Minnesota Olmsted bölgesinde ise MS'lu hastalardaki nöbet insidansı genel populasyona benzer oranda tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda bir hastada (% 0.7) epileptik nöbet aktivitesine rastlanmıştır. Hastamızın nöbetleri jeneralize tonik klonik tarzda idi. Antiepileptik tedaviye yanıtı mevcuttu.

Hastalarımızdan birinin tüm ataklarını gebelik sonrasında geçirdiği tespit edilmiştir. MS doğurganlık yaşında maksimum insidansa sahiptir. Postpartum ilk üç aylık dönemde relapslar hamilelikten önceki seviyesine geri döner (27, 28). Feto-plental ünit interleukin-10 gibi sitokinleri sekrete eder. Bu da annenin sellüler immünite mediatörleri sitokinlerin üretimini baskılar. Bu konsept hamilelik sırasındaki remisyonu, postpartum dönemdeki egzeserbasyonu açıklar.

MS etiyojisi bilinmeyen hastalıktır. Çevresel ajanlara maruz kalma ile tetiklenen genetik yatkınlığa bağlı geliştiği ileri sürülmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar MS'un etiyojisinde eksojen faktörlerin rolünü ortaya koymaktadır. Farklı coğrafya bölgelerinde hastalığın farklı paterni, göçe bağlı prevalanstaki değişiklikler, göç yaşının etkileri, bazı küçük topluluklarda vakaların kümelenmesi, insidans oranlarının bazı bölgelerde aynı kalırken bazı alanlarda artış göstermesi, epidemilerin ileri sürülmesi, ikiz çalışmalarında monozigot ikizlerin % 30 MS

oranına sahip olma gerçeği MS'un etiyojisinin yalnız genetik faktörlerle açıklanamayacağını göstermektedir (106).

Bir çok enfeksiyöz ajanın MS'lu hastaların BOS veya serumunda artmış seviyelerde tespit edilmesi, deneysel çalışmalarda bazı virusların SSS'de demiyelinizasyona neden olduklarının bilinmesi (107), viral enfeksiyonların neden olduğu MS'a benzer bazı miyelopatilerin olması (108, 109) enfeksiyöz hipotezi desteklemektedir.

İlk kez 1994 yılında Wilborn ve ark. MS hastalarının BOS'da, 1995 yılında ise Challoner ve ark. MS'lu hastaların beyin spesmenlerinde HHV-6 viral DNA'yı tanımlayarak MS'da HHV-6'nın rolünü ileri sürmüştür (111, 115).

Hastalarımızda MS'un etiyojisinde enfeksiyon ajanlarının potansiyel rolünü belirlemek için 92'i MS hastası, 36'ı diğer nörolojik defisitli 14'ü sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda HHV-6, HHV-7, HHV-8 DNA periferik mononükleer hücrelerde PCR yöntemiyle araştırılmıştır. HHV-6 DNA 31'i klinik egzersizasyon periyodunda, 61'i remisyon döneminde olan 92 MS hastasının 20'de (% 21.7), diğer nörolojik defisitli 36 hastanın 4'de, sağlıklı 14 bireyin 1'de olmak üzere kontrol grubu 50 hastanın 5'de (% 10) pozitif olarak saptanmıştır.

Herpesvirus ailesinin (HSV, VZV, CMV, HHV-6, HHV-7, HHV-8) MS'un patogeneğinde potansiyel rolünü araştıran Alvarez R ve ark. 62'si interferon beta tedavisi almakta, tümü remisyonunda olan 102 RRMS'lu hasta ve 102 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığında periferik mononükleer hücrelerde yalnızca HHV-6 DNA prevalansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmuştur. HHV-6 DNA'yı MS'lu hastalarda sağlıklı kontrollerden 2.26 kez daha sık tespit edilmiştir. İnterferon tedavisi alan ve almayan hastalarda HHV-6 prevalansında anlamlı fark saptanmamıştır (116).

Serimizdeki MS hastaları ile kontrol grubu bireyler HHV-6 DNA pozitifliği yönünden karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. MS hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Alvarez R ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde 2 kat daha fazla oranda HHV-6 DNA pozitifliği saptanmıştır. İnterferon tedavisi alan 41 hasta ile almayan hastalarımızda HHV-6 prevalansı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Herpesvirus ailesi ve MS arasındaki ilişkiyi araştıran benzer çalışmada 43'ü beta interferon tedavisi alan 102 RRMS hasta ve 102 aynı cins, yaşta kontrol grubunda periferik mononükleer hücrelerde MS'lu hastalarda % 49.02, donörlerde % 21.5 oranında

yalnızca HHV-6 DNA için anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Beta interferon ile tedavi edilen ve edilmeyen hastalar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Sonuç olarak HHV-6'nın MS'un gelişiminde önemli rol oynayabileceği ve beta interferon tedavisinin DNA prevalansını etkilemediği ileri sürülmüştür (117).

Alvarez R ve ark.'larının sonuçlarına benzer şekilde MS hastalarımızda % 21.7, kontrol grubu bireylerde ise % 10 oranında HHV-6 DNA pozitifliği saptanmıştır. İnterferon ile tedavi edilen ve edilmeyen hastalarımız arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Her iki çalışmada HHV-6 DNA pozitif tespit edilen MS hastalarının tümü RRMS seyire sahiptir. Serimizde HHV-6 DNA pozitif tespit edilen 20 hastadan 11'i RRMS, 1 hasta PPMS, 5 hasta SPMS, 3 hasta ise MFDH idi. Hastalarımızda HHV-6 DNA pozitifliği ile klinik seyir arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Hastalığın relaps ve remisyonları ile HHV-6 DNA arasındaki ilişki veya HHV-6 latent veya reaktive enfeksiyonun MS egzeserbasyonları üzerine olan etkileri bir çok klinik çalışma ile araştırılmıştır.

Berti R ve ark. HHV-6 DNA'yı 59 MS hastasından alınan 215 serum örneğinde klinik egzeserbasyon periyodu sırasında alınan örneklerin % 22'de (4/18), remisyonunda alınan örneklerin % 5.6'da (11/197) tespit ederek MS'da klinik egzeserbasyon ile HHV-6 DNA'nın serumda tespiti arasında anlamlı korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (118).

Alvarez-R ve ark. tarafından MS'un egzeserbasyon ve progresyonu ile HHV-6 DNA arasındaki ilişki 103 RRMS'lu hasta ve 46 sağlıklı kontrol grubundan 33 hasta relaps, 70 hasta remisyonunda iken alınan 149 serum örneğinde analiz edildiğinde; HHV-6 DNA periferik kan mononükleer hücrelerde hastaların % 53.4'de, sağlıklı bireylerin % 30.4'de saptanmıştır. Relaps veya remisyonundaki hastalar arasında HHV-6 DNA için anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışma ile viral yüküklük ile hastalığın kliniği arasında korelasyon olmadığı ileri sürülmüştür (119).

Serimizde 92 MS hastasının 31'den klinik egzeserbasyon periyodunda 61'den ise remisyon döneminde örnekler alınmıştır. MS hastalarının % 21.7'de kontrol grubunun ise % 10'da HHV-6 DNA pozitif tespit edilmiştir. HHV-6 DNA 20 hastanın 14'de remisyon periyodu sırasında, 6 hastada ise relaps döneminde iken pozitif olarak tespit edilmiştir. Hastalığın kliniği ile HHV-6 DNA pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; MS'un

klirik egzeserbasyon peryodu ile HHV-6 DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

HHV-6 HHV-6A ve HHV-6B şeklinde iki subtipde ayrılmaktadır. Kim JS ve ark. 34 MS hastasının 7'de, 6 transvers myelitli hastanın 2'de, periferel mononükleer hücrelerde HHV-6 DNA'nın bütün genomik dizilerini HHV-6A varyantı olarak tespit ederek MS'un patogenezinde HHV-6A ile arasında ilişki olabileceğini göstermiştir (122). Bizim çalışmamızda HHV-6 tip analizi yapılmamıştır.

Bununla birlikte bazı çalışmalarda MS ve HHV-6 arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir. Hay KA ve ark. PCR ile periferel mononükleer hücrelerde MS'lu hastaların % 7'de, kontrollerin % 14'de HHV-6 DNA tespit etmişlerdir (123).

Kuveyt'te 13 diğer nörolojik hastalıklı hasta ve 18'i relapsing-remitting MS, 6'i sekonder progressif 24 MS'lu hastadan akut relaps döneminde iken alınan serum örneklerinin hiçbirinde nested PCR ile HHV-6 DNA tespit edilememiştir. 20 sağlıklı kontrol bireyin yalnız birinde HHV-6 DNA pozitif bulunması Kuveyt'te MS'un patogenezinde virusların rolü olmadığı sonucuna varılmıştır (126).

Bizim çalışmamız Türk MS'lu hastalarda virusların rolünü araştıran ilk çalışma olması nedeniyle; HHV-6 DNA'nın diğer nörolojik defisitli 36 hastada, 14 sağlıklı kontrol bireyde % 10 ve 31'i relaps 61'i remisyonda 92 MS hastasında % 21.7 oranında pozitif tespit edilmesi Türk MS'lu hastalarda MS'un patogenezinde virusların rolü olduğunu göstermektedir.

Golberg SH ve ark. 13 RRMS, 1 PPMS, 7 SPMS, 3 klasifiye edilemeyen 24 MS'lu hastadan progressif hastalığın farklı dönemlerinde, remisyonda ve egzeserbasyon sırasında alınan 96 serum örneğinde HHV-6 DNA'yı SPMS'lu bireyden farklı zamanlarda alınan 15 serum örneğinin yalnız birinde saptarken MS'lu hastaların serumunda HHV-6 DNA'nın sıklıkla tespit edilemediği sonucuna varmıştır (127).

Cermelli C ve ark. 13 diğer nörolojik defisitli hastanın % 21'de, 12 sağlıklı kontrolün % 26'da ve 13 MS'lu hastanın % 57.8'de otopsi materyallerinde MS plaklarında HHV-6 DNA'yı tespit ederek MS'un patogenezinde HHV-6'nın etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (131).

Hastalarımızda HHV-7 DNA 92 MS hastasının 53'de (% 57.6), sağlıklı 14 bireyin 6'da , diğer nörolojik defisitli 36 hastanın 8'de olmak üzere kontrol grubu hastaların 14'de (% 28) pozitif olarak tespit edilmiştir.

MS hastaları ile kontrol grubu bireyler HHV-7 DNA pozitifliği yönünden karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Taus C ve ark. 25 RRMS, 7 olası MS, 9 diğer nörolojik defisitli hastanın BOS örneklerinin hiç birinde PCR ile HHV-6 ve HHV-7 DNA tespit edememiştir. Periferal mononükleer hücrelerde ise MS hastaları ve kontrol grubu arasında HHV-6 ve HHV-7 DNA için istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edememiştir (124).

Bizim hastalarımızda da benzer şekilde MS hastaları ve kontrol grubu bireyler arasında HHV-7 DNA tespiti açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Alvarez ve ark. Herpesvirus familyası ve MS arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarında MS hastalarında kontrol grubu ile kıyaslandığında bizim sonuçlarımıza benzer şekilde HHV-7 DNA'yı istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek tespit etmemiştir (116).

HHV-7 DNA pozitif tespit edilen 53 hastanın 38'den remisyon döneminde, 15'den relaps döneminde iken kan örnekleri alınmıştır. HHV-7 DNA ile hastaların klinik egzersizasyon periyodu arasındaki ilişki incelendiğinde klinik aktivasyon ile HHV-7 DNA pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

HHV-7 DNA pozitif saptanan 53 hastanın 25'i RRMS, 5'i PPMS, 14'ü SPMS, 8'i MFDH, 1'i PRMS'dur. HHV-7 DNA ile klinik seyir tipi arasındaki ilişki korelasyon değerlendirildiğinde klinik seyir tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Hastalarımızın 12'sinde HHV-6 ve HHV-7 birlikte pozitif saptanmıştır. Bu hastaların 5'i SPMS, 7'si RRMS seyir gösterdiği saptanmıştır. Literatür verilerinde HHV-6 ve HHV-7 birlikte pozitifliğine rastlanılmamıştır.

MS'un patogenezinde ve etiolojisinde viral enfeksiyonların ilişkisi üç ana hipotez ile açıklanmaktadır. Birinci hipotez; genetik yatkın bireylerde çevresel ajanlar tarafından immün yanıt tetiklenmektedir. MBP ve viral antijen arasındaki moleküler benzerlik MS'un otoimmün mekanizmasını aktive etmektedir. Human herpesvirus-6'nın (HHV-6) antijenik bölgesinde ve MBP'de homolog proteinler tespit edilmiştir (110). İkinci hipotez; epidemiyolojik çalışmalar genç adult dönemde çevresel ajanla karşılaşma sonrasında MS gelişeceğini ileri sürmektedir. Adolösan dönemde gelişen virus enfeksiyonu SSS'de latent enfeksiyona neden olmakta ve latent virusun reaktivasyonu oligodendrositlerde sitopatik ve/veya immunolojik hasara neden olmaktadır. HHV-6 bu mekanizma yoluyla MS'un

patogenezinde ve etiyolojisinde rol oynayabilir (111). Herpesvirus olan HHV-6 nörotropik viruslardır ve latent enfeksiyona neden olup yeniden reaktive olabilirler (112). Üçüncü hipotez multipl skleroz'un alevlenmesine kan beyin bariyerinin permeabilitesini değiştirerek veya immün sistemin up regülasyonuna yol açan immün cevabı aktive ederek, viral ve bakteriyel antijenlere cevapta nöronal antijen spesifik otoreaktif T hücre klonlarının genişlemesi neden olabilir. Üst solunum yolu enfeksiyonları interferon gammanın artışına neden olmakta bu da kan beyin bariyerinde değişikliğe ve SSS içine immün sistemin geçişine neden olmaktadır (113, 114).

HHV-8 DNA ne MS hastalarında ne de kontrol grubu bireylerin hiçbirinde pozitif olarak tespit edilmemiştir.

Merelli E ve ark. periferik mononükleer hücrelerde PCR DNA yöntemiyle 56 MS hastasının yalnız 3'de HHV-6 DNA tespit ederken; hastaların hiçbirinde HHV-8 DNA saptamamıştır. Beyin ve spinal kord plaklarında ise yalnız 5 MS hastasında HHV-8'i pozitif, tümünde ise HHV-6'ı negatif olarak tespit etmiştir. MS'un patogenezinde HHV-6 ve HHV-8'in etkili olduğu hipotezini çürütmüştür (125). Bizim hastalarımızda da benzer şekilde HHV-8 DNA hem MS hastalarında hem de kontrol grubu bireylerde saptanmamıştır.

Chlamydia pneumoniae sıklıkla solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Bu ajanın SSS'ni hedef alabileceği, SSS tropizm yoluyla bir çok nörolojik hastalıkta etkili olabileceği ileri sürülmektedir (132).

Multipl Skleroz ve *Chlamydia pneumoniae* arasındaki ilişki ilk kez 1998'de yüksek EDSS skorlu MS hastalarının BOS'unda PCR DNA yöntemiyle *Chlamydia pneumoniae* tespit edilmesi ile tanımlanmıştır. Hastaların antibiyotik tedavisine paralel nörolojik tablosunda iyileşme olduğu belirtilmiştir (133).

Aynı grup tarafından 17 RRMS, 20 kronik progressif MS ve 27 diğer nörolojik defisitli hastada BOS *Chlamydia pneumoniae* PCR DNA MS hastalarında % 97 (17/17, 19/20), diğer nörolojik defisitli hastalarda % 18 (5/27) oranında tespit edilmiştir. ELİSA yöntemiyle *Chlamydia pneumoniae* elementer antijenine karşı Ig sentezi ise MS'lu hastalarda % 86 ile diğer nörolojik defisitli hastalardan daha yüksek oranda bulunmuştur (134).

BOS'da Chlamydia pneumoniae DNA 32 MS ve 30 kontrol grubundan oluşan 62 BOS örneğinde yalnız MS hastalarında (% 9.3) gösterilmiştir (135). Elde edilen sonuçlar MS'un patogeneğinde Chlamydia pneumoniae'nin rol oynayabileceğini ileri sürmüştür.

BOS'da Chlamydia pneumoniae'nin varlığı monoseptomatik MS'lu hastalarda iki farklı üniversite laboratuvarında ve farklı PCR tekniği ile % 41 ve % 54, klinik kesin MS hastalarında % 72 ve % 61 olarak saptanmış; diğer nörolojik defisitli kontrollerde ise % 7 ve % 16 oranında tespit edilmiştir. Çalışma MS'lu hastaların BOS'da Chlamydia pneumoniae'nin yüksek prevalansını, Monoseptomatik MS'lu hastalarda Chlamydia pneumoniae'nin varlığı ise organizma ile enfeksiyonun hastalığın gidişinde erken dönemde oluştuğunu ileri sürmektedir (136).

MS ve Chlamydia pneumoniae arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalarda ise hastalığın patogeneğinde zayıf korelasyon kurulmuştur. BOS'da PCR DNA yöntemiyle kesin MS'lu 10 hastanın 5'de, Chlamydia pneumoniae pozitif tespit edilmiş. İkinci bir seride ise kesin MS'lu 20 hastanın 2'de, olası MS'lu 17 hastanın 3'de ve diğer nörolojik defisitli hastaların ise hiçbirinde Chlamydia pneumoniae tespit edilmemiştir. Çalışmanın sonucunda bulguların MS ve Chlamydia pneumoniae arasındaki ilişkiyi desteklediği ancak diğer çalışmalara göre daha düşük pozitiflik elde edildiği vurgulanmıştır (139).

Diğer bir çalışmada ise 47 diğer nörolojik defisitli hastanın 20'de (% 43), 58 MS hastasının 12 de (% 21) BOS'da Chlamydia pneumoniae için PCR DNA pozitifliği tespit edilmiştir. 67 normal kontrol hastasının BOS örneği ise Chlamydia pneumoniae PCR DNA negatif bulunmuştur. Organizmanın nörolojik hastaların BOS'da oldukça sık olduğunu ancak MS ile spesifik bir ilişkisi olmadığı sonucuna varılmasına neden olmuştur (140).

Çalışmamızda 30 MS hastası ve 30 diğer nörolojik defisitli hastadan oluşan kontrol grubunda BOS'da Chlamydia pneumoniae DNA tespiti için BOS alınmıştır. MS hastaları ve kontrol grubu bireylerin hiçbirinde Chlamydia pneumoniae DNA pozitif olarak tespit edilmemiştir.

Bununla birlikte bazı çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde Chlamydia pneumoniae ve MS arasında ilişki bulunamamıştır. PCR ve/veya kültür yöntemiyle Chlamydia pneumoniae için negatif sonuçlar elde edilmiştir (141-143). 70 MS'lu, 30 diğer nörolojik defisitli kontrol hastasından oluşan çalışmada MS'lu hastaların yalnız % 2.9'da, kontrollerin ise hiçbirinde BOS'da Chlamydia pneumoniae DNA tespit edilmemiştir (144).

MS'lu hastaların BOS'da Chlamydia pneumoniae'nin varlığı ile ilgili çelişkili sonuçların alınması Chlamydia pneumoniae DNA'nın tespiti ve ekstraksiyonu için standart bir protokolün olmamasına bağlanmıştır. MS'lu hasta ve kontrollerden alınan 53 BOS örneği PCR DNA yöntemiyle Chlamydia pneumoniae araştırılmak üzere farklı üç laboratuara gönderilmiştir. Laboratuvarların birinde MS'lu hastaların çoğunda Chlamydia pneumoniae pozitif, kontrollerin tümü negatif olarak tespit edilirken; diğer iki laboratuarda ise örneklerin hiç birinde Chlamydia pneumoniae gösterilememiştir. Chlamydia pneumoniae'nin varlığı ile ilgili çelişen bu raporlar laboratuvar tespit tekniklerinin değişmesi gerektiğini vurgulamaktadır (145).

Bizim çalışmamızda da Chlamydia pneumoniae DNA'nın kontrol grubu hastalar ve MS'lu hastaların hiçbirinde tespit edilmemesi laboratuvar tespit tekniklerine bağlanabilir.

SONUÇLAR

1. Kliniğimizde takip edilen 152 MS hastasının 89'u kadın, 63'ü erkekti. Kadın/erkek oranı 1.4 olarak tespit edildi.
2. Hastalarımızın ortalama yaşı 37.4, hastalığın ortalama başlangıç yaşı ise 29.1'dir.
3. İncelenen tüm hastalardaki ortalama hastalık süresi 8.5 yıl olarak belirlendi.
4. Hastaların başlangıç yaşlarına göre dağılımının 20-30 yaşları arasında % 39.5, 30-40 yaşları arasında % 34.2 şeklinde yoğunlaşma gösterdiği tespit edildi.
5. Başlangıç belirtileri hastalarımızın % 82'de monosemptomatik, % 17'de polisemptomatik idi. Hastalarımızın % 30'nun motor semptomlarla, % 25'nin beyinsapı-serebellar, % 18'nin duyuşal, % 23'nün optik nöriti % 3'nün miyelopati semptomları ile başlangıç gösterdiği saptandı.
6. Hastalarımızın % 45'i RRMS, % 10'nu PPMS, % 25'i SPMS, % 15'i MFDH, % 3.9'u PRMS şeklinde seyir göstermekte idi.
7. Poser tanı kriterlerine göre hastalarımızın % 75'i Klinik Kesin MS, % 21'i Labaratuar Destekli Kesin MS, % 2'si Klinik Olası MS idi.
8. Hastalarımızın 84'nün (% 55.3) EDSS puanı 0-3.5 arasında, 25'nin (% 16.4) EDSS puanı 4-5.5 arasında, 37 (% 24.3) hastanın EDSS puanı ise 6-9.5 arasında idi.
9. Motor semptomlarla başlangıç gösteren hastaların ortalama EDSS puanı 5.1, optik tutulumla başlayan hastalarda ortalama EDSS puanı 2.6, duyuşal semptomlarla başlangıç gösteren hastaların ortalama EDSS puanı 2.3, beyinsapı-serebellar bulgularla başlangıç gösteren hastaların ortalama EDSS puanı 3.6, miyelopati semptomlarıyla başlangıç gösteren hastaların ortalama EDSS puanı ise; 4.6 olarak tespit edildi.
10. İlk iki yılda tek atak geçiren hasta sayımız 99, birden fazla atak geçiren hasta sayımız ise 53 olarak saptandı.
11. İlk iki atak arasındaki süre bir yıldan az olan hasta sayısı 22'dir.

12. Hastalık süresi 10 yılı geçmesine rağmen EDSS puanı 0-3 arasında olan 8 hasta benign seyirli MS olarak değerlendirildi.
13. PPMS'lu hastalarda ortalama başlangıç yaşı tüm serinin ortalama başlangıç yaşından yüksek olarak saptandı.
14. Progressif seyir gösteren hastalarımızın sıklıkla motor semptomlarla başlangıç gösterdiği tespit edildi.
15. Hasta serimizde 3 hastada ailede MS tespit edildi. Ailesel geçiş oranı %1.3 olarak belirlendi.
16. Hastalarımızın birinde epileptik nöbet gözlemlendi.
17. Prognoz üzerine etkili faktörler değerlendirildiğinde; hastalarımızda hastalık süresi ile sakatlık derecesi arasında doğrusal ilişki olduğu saptandı.
18. Başlangıç semptomlarının prognoz üzerine olan etkisi değerlendirildiğinde optik ve duyuşsal semptomlarla başlangıç gösteren hastaların daha iyi prognoza; motor semptomlarla başlangıç gösteren hastaların ise daha kötü prognoza sahip olduğu tespit edildi.
19. Atak oranı kötü prognoz bulgusu olarak belirlenmiştir. Atak sayısı arttıkça sakatlık derecesinde artış ile prognozun kötüleştiği saptandı. Ancak hastalarımızda ilk iki yıldaki atak oranı ile prognoz arasında korelasyon gösterilemedi.
20. Hastalık süresi yine kötü prognoz göstergesidir. Hastalık süresi arttıkça sakatlık oranında artış tespit edildi.
21. Hastalarımızda cinsiyet, başlangıç yaşı ve iki atak arasındaki sürenin prognoz üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı gösterildi.
22. HHV-6 DNA; 92'si MS hastası, 36'sı diğer nörolojik defisitli, 14'ü sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda PCR yöntemiyle 92 MS hastasının 20'inde (% 21.7), diğer nörolojik defisitli 36 hastanın 4'ünde, sağlıklı 14 bireyin 1'inde olmak üzere kontrol grubu 50 hastanın 5'inde (% 10) pozitif olarak saptandı.
23. MS hastaları ile kontrol grubu bireyler HHV-6 DNA pozitifliği yönünden karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi.
24. Hastalığın klinik alevlenme periyodu ile HHV-6 DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamadı.
25. HHV-6 DNA pozitifliği ile klinik seyir arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

26. HHV-7 DNA; 92 MS hastasının 53'ünde (% 57.6), sağlıklı 14 bireyin 6'sında, diğer nörolojik defisitli 36 hastanın 8'inde olmak üzere toplam 50 kontrol bireyinin 14'ünde (% 28) pozitif olarak tespit edildi.
27. MS hastaları ile kontrol grubu bireyler HHV-7 DNA pozitifliği yönünden karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.
28. Klinik aktivasyon ile HHV-7 DNA pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı.
29. HHV-7 DNA pozitifliği ile klinik seyir tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.
30. HHV-8 DNA; MS hastalarında, ne de kontrol grubu bireylerin hiçbirinde pozitif olarak tespit edilmedi.
31. 30 MS hastası ve 30 kontrol grubu hastada, Chlamydia pneumoniae DNA, MS hastaları ve kontrol grubu bireylerin hiçbirinde pozitif olarak saptanmadı.

ÖZET

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Bu çalışmada Doğu Karadeniz Bölgesindeki Multipl Skleroz hastalarının klinik ve demografik özelliklerinin incelenmesi, prognoz üzerine etkili olan faktörlerin araştırılmasıyla hastalığın doğal seyri hakkında bilgi sahibi olunması ve etiyolojide enfeksiyon ajanlar ile arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Poser kriterlerine göre MS tanısı almış kliniğimizde takip edilen 152 Multipl Skleroz hastasının ayrıntılı hikaye ve nörolojik muayenesi ile sakatlık dereceleri Kurtzke'nin EDSS ölçeğine göre belirlenmiştir.

Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 29.18 ve hastalığın ortalama süresi 8.57 yıl olarak tespit edilmiştir. Motor semptomlarla başlangıcın en sık başlangıç semptomu olduğu saptanmıştır. EDSS puanı 0-3.5 arasında olan hasta sayısı % 55.3, 4-5.5 olan hasta sayısı % 16.4, EDSS 6-9.5 olan hasta sayısı ise % 24.3 olarak belirlenmiştir. Hastalık süresi ile sakatlık derecesi arasında korelasyon olduğu, optik ve duyuşal semptomlarla başlangıç gösteren hastaların daha iyi prognoza; motor semptomlarla başlangıç gösteren hastaların ise daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Cinsiyet, başlangıç yaşı ve iki atak arasındaki sürenin prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Atak oranı kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir.

HHV-6 DNA, PCR ile periferik mononükleer hücrelerde 92 MS hastasının 20'sinde (% 21.7), kontrol grubu 50 hastanın 5'inde (% 10)'de pozitif olarak saptanmıştır. MS hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. HHV-7 DNA, 92 MS hastasının 53'ünde (% 57.6), kontrol grubu 50 hastanın 14'ünde (% 28) pozitif olarak saptanmıştır. Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. HHV-8 DNA ve BOS'da Chlamydia pneumoniae DNA, MS hastaları ve kontrol grubu bireylerin hiçbirinde pozitif olarak saptanmamıştır. Elde edilen sonuçlar, MS'un patogeneğinde HHV-6'nin rolünü desteklemektedir.

SUMMARY

CLINICAL AND DEMOGRAPHICAL CHARACTERISTICS OF MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

The aim of this study is: to investigate the clinical and demographic characteristics of MS patients in Eastern Blacksea Region; to obtain information about the natural progress of the disease by probing into the factors effective on the prognosis; and to determine the relationship between MS and infectious agents in etiology.

The detailed history, neurological examination and degree of disability in 152 MS patients in our clinic with MS diagnosis according to posser criteria were determined using Kurtzke's EDDS scores.

The average starting age and the average duration of the disease were determined as 29.18 years and 8.57 years respectively. Motor symptoms were found to be the most frequent first signs of the disease. The numbers of patients with EDDS scores of 0-3.5, 4-5.5, and 6-9.5 were found to be 55.3%, 16.4%, and 16.4% respectively. It was found that there is a correlation between the duration of the disease and the degree of disability; that the patients with a beginning of optic and sensory symptoms have a better prognosis; and that the patients with a beginning of motor symptoms have a worse prognosis. Sex, age of beginning, and the duration between two attacks have no statistically significant effect on the prognosis. The rate of attack was found as a bad prognostic factor.

The PCR of HHV-6 DNA in peripheral mononuclear cells was found positive in 20 (21.7%) of the 92 MS patients, and in 5 (10%) of the 50 patients in the control group. A statistically significant difference was found in the MS patients compared to the control group. The HHV-7 DNA was found positive in 53 (57.6%) of the 92 MS patients and in 14 (28%) of the 50 control group patients. No statistically significant difference was found compared to the control group. The HHV-8 DNA and Chlamydia pneumoniae DNA in CSF was not detected in any of the MS and control group patients. The results obtained support the role of HHV-6 in the pathogenesis of MS.

KAYNAKLAR

1. Wynn DR, Radiguez M, O'Fallon M, Kurland IT: A Reappraisal of the epidemiology of MS in Olmsted Country Minesota. *Neurology*, 40: 780-786, 1990.
2. Rao SM, Leo GJ, Bernandin L, Unverzagt F: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Neurology*, 41: 685-691, 1991.
3. Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J et al: Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis. *Neurology*, 42: 1291-1295, 1992.
4. Paul A. Nyquist, MD, MPH; Gregory D. Cascino, MD; and Moses Rodriguez, MD: Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo Clinic, Rochester, Minn, 1990-1998. *Mayo Clinic Proc*, 76: 983-986, 2001.
5. Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, Mac Manus DG, McDonald WI: Seizures due to multiple sclerosis seven patients with MRI correlations. *J Neurology Neurosurg Psychiatry*, 56: 1317-1320, 1993.
6. Moreau T, Sochurkova D, Lemesle M, et al: Epilepsy in patients with multiple sclerosis radiological- clinical correlations. *Epilepsia*, 39: 893-896, 1998.
7. Olafsson E, Benedikz J, Hauser WA: Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis a population based study in Iceland. *Epilepsia*, 40: 745-747, 1999.
8. Paty DW, Ebers GC: Clinical features. In: Paty DW, Ebers GC, eds. *Multiple sclerosis*. Philadelphia: FA Davis, pp. 135-191, 1997.
9. Lublin FD, Reingold SC: Defining the clinical course of Multiple sclerosis : results of an internatinal survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46: 907-911. 1996
10. Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33: 1444-1452, 1983.
11. McAlpine D: The bening form of multiple sclerosis. A study based on 241 cases seen within 3 years of onset and followed up until the 10th year or more of the disease. *Brain*, 84: 186-203, 1961.
12. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*, 112:133-146, 1989.

13. Weinshenker BG, Ebers GC: The natural history of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*, 14: 255-261, 1987.
14. Vukusic S, Confavreux C: The natural history of multiple sclerosis. In: Cook SD, ed. *Handbook of multiple sclerosis*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, pp. 433-447, 2001.
15. Confavreux C, Grimaud J, Vukusic S, Moreu T: Peut-on prédire l'évolution de la sclérose en plaques? *Rev Neurol*, 154: 624-628, 1998.
16. Weinshenker BG, Rice GPA, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study.IV. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials. *Brain*, 114: 1057-1067, 1991.
17. Bronnum-Hansen H et al: Survival of patients with multiple sclerosis in Denmark. *Neurology*, 44: 1901-1907, 1994.
18. Ebers GC, Paty DW: Natural history studies and applications to clinical trials. In: Paty DW, Ebers GC, eds. *Multiple sclerosis*. Philadelphia: FA Davis, 192-228, 1997.
19. Kantarci OH, Weinshenker BG: Prognostic factors in multiple sclerosis. In: Cook SD, ed. *Handbook of multiple sclerosis* 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 449-463, 2001.
20. Kraft G, Cantazaro M: *Living with multiple sclerosis: A wellness approach*. New York. Demos Vermande. 1996.
21. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. II. Predictive value of the early clinical course. *Brain*, 112: 1419-1428, 1989.
22. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P: Relapses and Progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 343: 1430-1438, 2000.
23. O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, et al: The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain*, 121: 495-503, 1998.
24. Brex P, Ciccarelli O, O'Riordan J, Sailer M, Thompson A, Miller D: A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 346: 158-164, 2002.
25. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, et al: The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain*, 116: 135-146, 1993.

26. Sailer M, O'Riordan JI, Thompson AJ, et al: Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination. *Neurology*, 52: 599-606, 1999.
27. Sadovnick AD, Eisen K, Hashimoto SA, Farguhar R, Yee IML, Hooge J, Kastrukoff L, Oger JF, Paty DW: *Arch Neurol*, 51: 1120-1124, 1994.
28. Worthington J, Jones R, Crawford M, Forti A: a 3-year prospective study. *J.Neurol*, 241: 228-33.
29. Ebers GC, Sadovnick AD. Epidemiology. In: Paty DW, Ebers GC, eds. *Multiple sclerosis*. Philadelphia: FA Davis, 5-28, 1997.
30. Joy JE, Johnston RB, (eds) *Multiple sclerosis*. Washington. National Academy Press 2001
31. Paty DW, Noseworthy JH, Ebers GC: Diagnosis of multiple sclerosis. In: Paty DW, Ebers GC, eds. *Multiple sclerosis*. Philadelphia: FA Davis, pp. 48-134, 1997.
32. Confavreux C, Aimard G, Devic M: Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain*, 103: 281-300, 1980.
33. Miller AE: Clinical features. In: Cook SD, ed: *Handbook of multiple sclerosis*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, pp. 231-232, 2000.
34. O'Connor P: *Multiple sclerosis. The facts you need*. New York: Firefly. 1999.
35. Kurtzke JF: Multiple sclerosis. *Changing Times Neuroepidemiology*, 10: 1-8, 1991.
36. Kurtzke JF: A reassessment of the distribution of multiple sclerosis: parts I and II. *Acta Neurol Scand*, 51: 110-157, 1975.
37. Pryse-Phillips W, Costello F: The epidemiology of multiple sclerosis. In: Cook SD, ed. *Handbook of multiple sclerosis*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, pp. 15-31, 2001.
38. Kuroiwa Y, Shibasaki H, Ikeda M: Prevalence of multiple sclerosis and its north-south gradient in Japan. *Neuroepidemiology*, 2: 62-69, 1983.
39. Kurtzke JF, Beebe GW, Norman JE: Epidemiology of multiple sclerosis in U.S. veterans. I. Race, sex and geographic distribution. *Neurology*, 29: 1228-1235, 1979.
40. Hammond SR, McLeod JG, Millingen KS, et al: The epidemiology of multiple sclerosis in three Australian cities: Perth, Newcastle and Hobart. *Brain*, 111: 1-25, 1988.
41. Dean G: Annual incidence, prevalence and mortality of MS in white South African-born and in white immigrants to South Africa. *BMJ*, 2: 724-730. 1967.
42. Gale CR: Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol*, 47: 425-448, 1995.

43. Yu YL, Woo E, Hawkins BR, Ho HC, Huang CY: Multiple sclerosis amongst Chinese in Hong Kong. *Brain*, 72: 321-327, 1989.
44. Hader WJ, Feasby TE, Noseworthy JH, Rice GP, Ebers GC: Multiple sclerosis in Canadian Native people. *Neurology*, 35: 300, 1985.
45. Vassallo L, Elian M, Dean G: Multiple sclerosis in southern Europe. II. Prevalance in Malta in 1978. *J Epidemiol Comm Health*, 33: 111-113, 1979.
46. Dean G, Grimaldi G, Kelly R, Karheusen L: Multiple sclerosis in southern Europe. I. Prevalence in Sicily in 1975. *J Epidemiology Comm Health*, 33: 107-110, 1979.
47. Rosati G: Descriptive epidemiology of MS in Europe in the 1980s: A critical overview. *Ann Neurol*, 36 Suppl 2: S164-S4, 1994.
48. Kurtzke JK: Further considerations on the geographic distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 43: 283-97, 1967.
49. Kurtzke JK: Further features of the Fennoscandian focus of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 50: 478-502, 1974.
50. Koch-Henrichsen N, Brommun-Hansen H, Hyllested K: The Danish multiple sclerosis registry: a 44-year review. In: Firhaber W, Lauer K, editors. *Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update*. Darmstadt: Leucht-turm-Vergal/LTV Press; pp. 79-86, 1994.
51. Gronlie SA, Myrvoll E, Hansen G, Gronning M, Mellgren SI: Multiple sclerosis in North Norway, and first appearance in an indigenous population. *J Neurol*, 247: 129-33, 2000.
52. Lauer K: Multiple sclerosis in the old World : the new old map. In: Firhaber W, Lauer K, editors. *Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update*. Darmstadt: Leuchtturm-Verlag/LTV Press; pp. 14-27, 1994.
53. Sumelahti M-L, Tienari P, Wikström J, Palo J, Hakama M: Regional and temporal variation in the incidence of multiple sclerosis in Finland in 1979-1993. *Neuroepidemiology*, 19: 67-75, 2000.
54. Sumelahti M-L, Tienari P, Wikström J, Palo J, Hakama M: Increasing prevalence of multiple sclerosis in Finland. *Acta Neurol Scand*, 103: 153-58, 2001.
55. Svenningsson A, Runmarker B, Lyche J, Anderson O: Incidence of multiple sclerosis during two fifteen year periods in the Gothenburg region of Sweden. *Acta Neurol Scand*, 82: 162-68, 1990.
56. Sundstrom P, Nystrom L, Forsgren L: Prevalance of multiple sclerosis in Vasterbotten County in northern Sweden. *Acta Neurol Scand*, 103: 214-18, 2001.

57. Hennessey A, Swingler RJ, Compston DAS: The incidence and mortality of multiple sclerosis in South East Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 52:1085-1089, 1989.
58. Forbes RB, Wilson SV, Swingler RJ: The prevalence rate of multiple sclerosis in Tayside, Scotland: do latitudinal gradients really exist? *J Neurol*, 246:1033-40, 1999.
59. Poser S, Stickel B, Krtisch U, Burkhardt D, Nordman D. Increasing incidence of multiple sclerosis in south Lower Saxony, Germany. *Neuroepidemiology*, 8: 207-13, 1989.
60. Lauer K, Firnhaber W: Descriptive and analytical epidemiological data on multiple sclerosis from a long term study in southern Hesse, Germany. In: Firnhaber W, Lauer K, editors. *Multiple sclerosis in Europe: an epidemiological update*. Darmstadt: Leuchtturm-Verlag/LTV Press; pp. 147-58, 1994.
61. Wender M, Pruchnik-Grabowska D, Hertmanoska H, Kowal P, Zielinska M, Namysl I, et al: Epidemiology of multiple sclerosis in western Poland a comparison between prevalence rates in 1965 and 1981. *Acta Neurol Scand*, 72: 210-17, 1985.
62. Confavreux C, Darchy P, Alperovitch A, Aimard G, Devic M: Les Sud-Est francais, zone a haut risque de sclerose en plaques? *Presse Med*, 16: 622-23, 1987.
63. Tola MA, Yugueros MI, Fernandez-Buey N, Fernandez Herranz R: Prevalence of multiple sclerosis in Vallaloid, northern Spain. *J Neurol*, 246: 170-74. 1999.
64. Salemi G, Ragonese P, Aridon P, Scola G, Saporito V, Conte S, et al: Incidence of multiple sclerosis in Bagheria City, Sicily, Italy. *Neurol Sci*, 21: 361-365, 2000.
65. Granieri E, Casetta I, Govoni V, Tola MR, Marchi D, Murgia SB, et al: The increasing incidence and prevalence of MS in a Sardinian province. *Neurology*, 55: 842-48, 2000.
66. Pugliatti M, Sotgiu S, Solinas G, Castiglia P, Pirastru MI, Murgia B, et al: Multiple sclerosis epidemiology in Sardinia: for a true increasing risk. *Acta Neurol Scand*, 103: 20-26, 2001.
67. Weinshenker BG, Rice GPA, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain*, 114: 1045-1056, 1991.
68. Sigr d Poser, John F. Kurtzke, Wolfgang Poser and Gustav Schlaf: Survival in Multiple Sclerosis. *J Clin. Epidemiol*, Vol. 42, No. 2, pp. 159- 168, 1989.

69. Riise T, Gronning M, Fernandez O, Lauer K, Midgard R, Minderhoud JM, Nyland H, Palffy G, Poser S, Aarli J: Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol.Scandinavia*, 85: 212-218, 1992.
70. Jayant G Phadke: Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in north east Scotland. *J. Of Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 50: 523-531, 1987.
71. Jayant G Phadke: Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain*, 113: 1597-1628, 1990.
72. Barbara R. Visscher, Kai- Shen Liu, Virginia A. Clark, Roger Detels, Roberta M. Malmgren and Jan P. Dudley: Onset symptoms as predictors of mortality and disability in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand* , 70: 321-328, 1984.
73. M. Rodriguez, MD, A. Siva, MD, J. Ward, K. Stolp-Smith, MD, O'Brien, PhD and L. Kurland, MD, DrPH: Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: A population- based study in Olmsted County, Minnesot A . *Neurology*, 44: 28-33, 1994.
74. Riise T, Gronning M, J.A. Aarli, H. Nyland, J. P. Larsen and A. Edland: Prognostic factors for life expectancy in multiple sclerosis analysed by cox-models. *J. Clin. Epidemiol*, Vol, 41. No, 10, pp. 1031-1036, 1988.
75. KK Lau, LKS Wong, LSW Li, YW Chan, HL Li, V Wong: Epidemiological study of multiple sclerosis in Hong Kong Chinese: questionnaire survey. *HKMJ*, 8: 77-80, 2002.
76. Kira J, Kanai T, Nishimura Y, et al: Western versus Asian types of multiple sclerosis: immunogenetically and clinically distinct disorders. *Ann Neurol* 40: 569- 574, 1996.
77. Kuroiwa Y, Hung TP, Landsborough D, Park CS, Singhal BS: Multiple sclerosis in Asia. *Neurology*, 27: 188-192, 1977.
78. Tan CT: Multiple sclerosis in Malaysia. *Neurol. J. Southeast Asia*, 2: 1-5, 1997.
79. Vejjajiva A: Multiple sclerosis in Thailand. *Neurol. J. Southeast Asia*, 2: 7-0, 1997.
80. Kantarcı O. MD, Siva, A. MD, Eraksoy, M. MD, Karabudak, R. MD, Süttaş, N. MD, Ağaoğlu, J. MD, Turan, F. MD, Özmenoğlu, M. MD, Togrul, E. MD, Demirkiran, M. MD; The Turkish Multiple Sclerosis Study Group: Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. *Neurology*, Vol 51(3), 765-762, 1998
81. Sadovnick AD, Baird PA: The familial nature of multiple sclerosis: age-corrected empiric recurrence risks of children and siblings of patients. *Neurology*, 38: 990-991, 1988.

82. Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH: Multiple sclerosis: update risks for relatives. *Am J Genet*, 29: 533-541, 1988.
83. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GPA, et al: A population-based twin study of multiple sclerosis: update. *Ann Neurol*, 33: 282-285, 1993.
84. Mumford CJ, Wood NW, Kellar-Wood H, Thorpe J, Miller D, Compston DAS: The British Isles survey of multiple sclerosis in twins. 44: 11-15, 1994
85. Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ: A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis susceptibility: a critical review. *Nature*, 377: 150-151, 1995.
86. Ebers GC, Sadovnick AD: Susceptibility: genetics in multiple sclerosis. In Cook SD, ed. *Multiple sclerosis*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 29-47, 1997.
87. Hillert J, Masterman T: The genetics of multiple sclerosis. In: Cook SD, ed. *Handbook of multiple sclerosis*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 33-65, 2001.
88. McFarlin de, Lachmann, P.1. Hopeful genes and immunology. *Nature*, 341,26,693-694, 1989.
89. de Jong BA, Huizinga TW, Zanelli E, Giphart MJ, Bollen EL, Uitdehaag BM, Polman CH, Westendorp RG: Evidence for additional genetic risk indicators of relapse-onset MS within the HLA region. *Neurology*, 59 (4): 549-55, 2002.
90. Hillert J, Olerup O: Germ-line polymorphism of TCR genes and disease susceptibility-fact or hypotesis? *Immunol Today*, 13: 47-49, 1992.
91. Hillert J: Immunoglobulin gamma constant gene region polymorphisms in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 43: 9-14, 1993.
92. Hashimoto LL, Walter MA, Cox DW, Ebers GC: Immunoglobulin heavy chain variable region polymorphisms and multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol*, 44: 77-83, 1993.
93. Fugger LM, Morling N, Sandberg-Wollheim M, Ryder LP, Svejgaard A: Tumour necrosis factor alpha gene polymorphism in multiple sclerosis and optic neuritis. *J Neuroimmunol*, 27: 85-88, 1990.
94. Rose J, Gerken S, Lynch S, et al: Genetic susceptibility in familial multiple sclerosis not linked to the Myelin basic protein gene. *Lancet*, 341: 1179-1181, 1993.
95. Tienari PJ, Wikstrom J, Sajantila A, Palo J, Peltonen L: Genetic susceptibility to multiple sclerosis linked to myelin basic protein gene. *Lancet*, 340: 987-991, 1992.
96. Ligers A, Xu C, Saarinen S, Hillert J, Olerup O: The CTLA-4 gene is associated with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 97: 182-190, 1999.

97. Flinstad Harbo H, Celius EG, Vartdal F, Spurkland A: CTLA-4 promoter and exon 1 dimorphisms in multiple sclerosis. *Tissue Antigens*, 53: 106-110, 1999.
98. Lauer K: Diet and multiple sclerosis. *Neurology*, 492(suppl 2): 55-61, 1997.
99. Butler EJ: Chronic neurological disease as a possible form of lead poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 15: 119-128, 1952.
100. Mortensen JT, Bronnum-Hansen H, Rasmussen K: Multiple sclerosis and organic solvents. *Epidemiology*, 92: 168-171, 1998.
101. Goodin DS, Ebers GC, Jonson KP, Rodriguez M, Sibley WA, Wolinsky JS: The relationship of MS to physical trauma and psychological stress. *Neurology*, 52: 1737-1745, 1999.
102. Matthews WB: Some aspects of the natural history. In: Matthews WB, Acheson ED, Batchelor JR, Weller RO, eds. *McAlpine's multiple sclerosis*. New York: Churchill Livingstone, pp. 73-95, 1985.
103. Hammond SR, English DR, McLeod JG: The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. *Brain*, 123: 968-974, 2000.
104. Freedman D, Dosemeci M, Alavanja M: Mortality from multiple sclerosis and exposure to residential and occupational solar radiation: a case control study based on death certificates. *Occup Environ Med*, 57: 418-421, 2000.
105. Hayes CE, Cantorna MT, Deluca HF: Vitamin D and multiple sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med*, 216: 21-27, 1997.
106. Granieri E, Casetta I, Tola MR, Ferrante P: Multiple Sclerosis: infectious hypothesis. *Neurol Sci*, 22(2): 179-85, 2001.
107. Dal Canto MC: Experimental models of virus-induced demyelination. In: Cook SD, ed. *Handbook of multiple sclerosis*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, pp. 67-113, 2000.
108. Petito CK, Navia BA, Cho ES, Jordan BD, George DC, Price RW: Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*, 312: 874-879, 1985.
109. Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al: Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*, 2: 407-410. 1985.
110. Tejade-Simon MV, Zang YC, Hong J, Rivera VM, Zhang JZ: Cross-reactivity with myelin basic protein and human herpesvirus-6 in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 53(2): 189-197, 2003.

111. Challoner P.B, Smith K.T, Parker J.D, MacLeod D.L, Coulter S.N, Rose T.M, Schultz E.R, Bennett J.L, Garber R.L, Chang M, Schad P.A, Stewart P.M, Nowinski R.C, Brown J.P, Burner J.C: Plaque- associate expression of human herpes virus 6 in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United states of America*, 92(16): 7440-7444, 1995.
112. F.G.A. Moore & C.Wolfson : Human herpes virus 6 and multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, Vol: 106(2): 63-83, 2002.
113. Panitch, Hillel S: Influence of Infection on Exacerbations of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, 36: 25-28, 1994.
114. Hafler DA: The distinction blurs between an autoimmune versus microbial hypothesis in multiple sclerosis. *J. Clin Invest*, 104: 527-529, 2000.
115. Wilborn F, Schmidt C.A, Brinkmann V, Jendroska K, Oettle H, Siegert W: A potential role for human herpes virus 6 in nervous system disease. *J. Neuroimmunology*, 49: 213-214. 1994.
116. Alvarez-Lafuente R, Martin-Estefania C, de las Heras V, Castrillo C, Cour I, Picazo JJ, Varela De Seijas E, Arroyo R. Prevalence of herpesvirus DNA in MS patients and healthy blood donors. *Acta Neurologica Scandinavica*, 105(2): 95-99, 2002.
117. Alvarez R, Cour I, Kanan A, Benedicto M, Martin-Estefania C, Arroyo R, Varela de Seijas E, Picazo JJ: Detection of viral genomes of the Herpesviridae family in multiple sclerosis patients by means of the polymerase chain reaction .*Enferm Infecc Microbiol Clin*, 18(5): 223-228, 2000.
118. Berti R, Brennan MB, Soldan SS, Ohayon JM, Casareto L, McFarland HF, Jacobson S: Increased detection of serum HHV-6 DNA sequences during multiple sclerosis (MS) exacerbations and correlation with parameters of MS disease progression. *J. Neurovirol*, 8(3): 250-256, 2002.
119. Alvarez-Lafuente R, Martin-Estefania C, de Las Heras V, Castrillo C, Picazo JJ, Varela de Seijas E, Gonzalez RA: Active human herpesvirus 6 infection in patients with multiple sclerosis. 59(6): 929-933, 2002.
120. Chapenko S, Millers A, Nora Z, Logina I, Kukaine R, Murovska M: Correlation between HHV-6 reactivation and multiple sclerosis disease activity. *J Med Virol*, 69(1): 111-117, 2003.
121. Yoshikawa T, Asano Y: Central nervous system complications in human herpesvirus-6 infection. *Brain Dev*, 22(5): 307-314, 2000.
122. Kim JS, Lee KS, Park JH, Kim MY, Shin WS: Detection of human herpesvirus 6 variant A in peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients. *Euro Neurology*, 43(3): 170-173, 2000.

123. Hay KA, Tenser RB: Leukotropic herpesvirus in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 6(2): 66-68, 2000.
124. Taus C, Pucci E, Cartechini E, Fie A, Giuliaini G, Clementi M, Menzo S: Absence of HHV-6 and HHV-7 in cerebrospinal fluid in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 101(4): 224-228, 2000.
125. Merelli E, Bedin R, Sola P, Barozzi P, Mancardi GL, Ficarra G, Franchini G: Human herpes virus 6 and human herpes virus 8 DNA sequences in brains of multiple sclerosis patients, normal adults and children. *J. Neurol*, 244(7): 450-454, 1997.
126. Al-Shammari S, Nelson RF, Voevodin A: HHV-6 DNAemia in patients with multiple sclerosis in Kuwait. *Acta Neurol Scand*, 107(2): 122-124, 2003.
127. Golberg SH, Albright AV, Lisak RP, Gonzalez-Scrano F: Polymerase chain reaction analysis of human herpesvirus-6 sequences in the sera and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Neurovirol*, 5(2): 134-139, 1999.
128. Rodriguez Carnero S, Martinez-Vazquez C, Potel Alvarellos C, Alvarez Fernandez M, Prieto Gonzalez JM, Noya Garcia M, La Fuente Aguado Jd J, Sopena Arguelles B: Lack of human herpesvirus type 6 DNA in CSF by nested PCR among patients with multiple sclerosis. *Rev Clin Esp*, 202(11): 588-591, 2002.
129. Knox KK, Brewer JH, Henry JM, Harrington DJ, Carrigan DR: Human herpes virus 6 and multiple sclerosis: systemic active infections in patients with early disease. *Clin Infect Dis*, 31(4): 894-903, 2000.
130. Friedman JE, Lyons MJ, Cu G, Ablashi DV, Whitman JE, Edgar M, Koskiniemi M, Vaheri A, Zabriskie JB: The association of the human herpesvirus-6 and MS. *Multiple Sclerosis*, 5(5): 355-362, 1999.
131. Cermelli C, Berti R, Soldan SS, Mayne M, D'ambrosia JM, Ludwin SK, Jacobson S: High frequency of human herpes virus 6 DNA in multiple sclerosis plaques isolated by laser microdissection. *J Infect Dis*, 187(9): 1377-87, 2003.
132. Yucesan C, Sriram S: Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system. *Curr Opin Neurol*, 14(3): 355-9, 2001.
133. Sriram S, Mitchell W, Stratton C: Multiple sclerosis with Chlamydia pneumonia infection of the CNS. *Neurology*, 50(2): 571-2, 1998.
134. Sriram S, Stratton CW, Yao S, Tharp A, Ding L, Mitchell W: Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann. Neurology*, 46: 6-14, 1999.
135. Sotgiu S, Piana A, Pugliatti M, Sotgiu A, Deiana GA, Sgaramella E, Muresu E, Rosati G: Chlamydia pneumoniae in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and neurological controls. *Multiple sclerosis*, 7(6): 371-374, 2001.

136. Sriram S, Yao SY, Stratton C, Calabresi P, Mitchell W, Ikejima H, Yamamoto Y: Comparative study of the presence of *Chlamydia pneumoniae* in the cerebrospinal fluid of patients with clinically definite and monosymptomatic multiple sclerosis. *Clin Diagn Lab Immunol*, 9(6): 1332-7, 2002.
137. Yao SY, Stratton C, Mitchell W, Sriram S: CSF oligoklonal bands in MS include antibodies against *Chlamydia* antigens. *Neurology*, 56(9): 1168-76, 2001.
138. Derfuss T, Gurkov R, Then Bergh F, Goebels N, Hartmann M, Barz C, Wilske B, Autenrieth I, Wick M, Hohfeld R, Meinl E: Intrathecal antibody production against *Chlamydia pneumoniae* in multiple sclerosis is part of a polyspecific immune response. *Brain*, 124(Pt 7): 1325-35, 2001.
139. Layh schmitt G, Bendl C, Hildt U, Dong-Si T, Juttler E, Schnitzler P, Grond-Ginsbach C, Grau AJ: Evidence for infection with *Chlamydia pneumoniae* in a subgroup of patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 47(5): 652-5, 2000.
140. Gieffers J, Pohl D, Treib J, Ditmann R, Stephan C, Klotz K, Hanefeld F, Solbach W, Haass A, Maass M: Presence of *Chlamydia pneumoniae* DNA in the cerebrospinal fluid is a common phenomenon in a variety of neurological disease and not restricted to multiple sclerosis. *Ann Neurology*, 49(5): 585-9, 2001.
141. Boman J, Roblin P.M, Sundstrom P, Sandstrom M, Hammerschlag M.R: Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* in the central nervous system of patients with MS. *Neurology*, 11: 265, 2000.
142. Saiz A, Marcos M.A, Graus F, Vidal J, Jimenez de Anta M.T: No evidence of CNS infection with *Chlamydia pneumoniae* in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol*, 248: 617-618, 2001.
143. Numazaki K, Chibar S: Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* in the central nervous system of patients with MS. *Neurology*, 57: 746, 2001.
144. Chatzipanagiotou S, Tsakanikas C, Anagnostouli M, Ioannidis A, Nicolaou C: Detection of *Chlamydia pneumoniae* in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis by combination of cell culture and PCR: no evidence for possible association. *Mol Diagn*, 7(1): 41-3, 2003.
145. Kaufman M, Gaydos CA, Sriram S, Boman J, Tondella ML, Norton HJ: Is *Chlamydia pneumoniae* found in spinal fluid samples from multiple sclerosis patients? Conflicting results. *Multiple Sclerosis*, 8(4): 289-294, 2002.
146. Hafler, DA and H.L. Weiner, MS: a CNS and systemic autoimmune disease. *Immunol Today*, 10(3): 104-7, 1989.
147. Steinmann L: Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell*, 85: 299-302, 1996.

148. Tuohy VK, Yu M, Yin L, et al: The epitope spreading cascade during progression of experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Immunol Rev*, 164: 93-100, 1998.
149. Wekerle H, et al: Cellular immune reactivity within the the CNS. *Trends Neurosci*, 9: 271-277, 1986.
150. Hohlfeld R: Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis. Principles, problems and perspectives. *Brain*, 120: 865-916, 1997.
151. Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R: Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol*, 12: 295-302, 1999.
152. Prineas JW: Pathology of multiple sclerosis. In: Cook SD, ed. *Handbook of multiple sclerosis*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, pp. 289-324, 2001.
153. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H: A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. A study of 113 cases. *Brain*, 122: 2279-2295, 1999.
154. Lucchinetti C, Bruck W, Rodriguez M, Lassmann H: Multiple sclerosis: lessons from neuropathology. *Semin Neurol*, 18: 337-349, 1998.
155. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L: Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 338: 278-285, 1998.
156. Trapp BD, R.M. Ransohoff and E Fisher: Neurodegeneration in multiple sclerosis:relationship to neurological disability. *Neuroscientist*, 5: 48-57,1999.
157. De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, et al: Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol*, 58: 65-70, 2001.
158. Arnold DL: Magnetic resonance spectroscopy: imaging axonal damage in MS. *J Neuroimmunol*, 98: 2-6, 1999.
159. Brett EM ed: *Pediatric Neurology*, Edinburg,Churcill Livingstone 1991.
160. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al: New diagnostic criteria for MS. *Ann Neurology*, 3: 227-231,1983.
161. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S et al: Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*, 38: 1822-1825,1988.
162. Paty DW, Oger JF, Kastrukoff LF, et al: MRI in the diagnosis of MS. *Neurology*, 38: 180-185,1988.

163. Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP et al: Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology*, 44: 635-641,1994.
164. Newcombe J, Hawkins CP, Henderson CL et al: Histopathology of multiple sclerosis lesions detected by magnetic resonance imaging in unfixed postmortem central nervous system tissue. *Brain*, 114: 1013-1023, 1991.
165. Arnold DA, Riess GT, Matthews PM et al: Use of proton magnetic resonance spectroscopy for monitoring disease progression in multiple sclerosis. *Ann Neurology*, 36: 76-82,1994.
166. Stefano ND, Narayanan S, Matthews PM, Mortilla M, Dotti M, Federico A, Arnold DL: Proton MR Spectroscopy To Assess Axonal Damage in Multiple Sclerosis and other white matter disorders. *J Neurovirol*, 6 Suppl 2: 121-9, 2000.
167. Rovaris M, Horsfield MA, Filippi M: Correlations between Magnetization Transfer metrics and other MR abnormalities in multiple sclerosis. *Neurology*, 53 (5suppl3): 40-5, 1999.
168. Anderson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, et al: Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57: 897-902,1994.
169. Hart GR, Sherman DG: The diagnosis of MS. *JAMA*, 4: 498. 1982.
170. Avasarala JR, Cross AH, Trotter JL: Oligoclonal band number as a marker for prognosis in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 58(12): 2044-5, 2001.
171. C. Martin- Mondiere, C. Jacque, A. Delassalle, P. Cesara, C. Carydakis and J.D. Degos: Cerebrospinal myelin basic protein in multiple sclerosis identification of two groups of patients with acute exacerbation. *Arch Neurology*, No:3, Vol:44, 1987.
172. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurology*, 50: 121-7, 2001.
173. Whitaker JN: Rationale for immunoterapi in multiple sclerosis. *Ann Neurology*, 36(Suppl 1): 5,103,1994.
174. Compston A: Treatment and management of multiple sclerosis. In: Mc Alpine's, editör. *Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone, pp.437-98, 1998.
175. Miller DM, Weistock-Guttman B, Bethoux F, Lee JC, Beck G, Block V, et al: A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Multiple Sclerosis*, 6: 267-73, 2000.

176. Beck RW, Cleary PA, Malcolm MS et al: A randomized controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med*, 326: 581-588, 1992.
177. Barnes D, Hughes RA, Morris RW, Wade-Jones O, Brown P, Britton T, et al: Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet*, 349: 902-6, 1997.
178. Flippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, Candelise L: Corticosteroid or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Review*. (4): CD001331,2000.
179. Khatri BO, McQuillen MP, Harrington GJ, Schmoll D, Hoffman RG: Chronic progressive multiple sclerosis: double-blind controlled study of plasmapheresis in patients taking immunosuppressive drugs. *Neurology*, 35(3): 312-9,1985.
180. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Group. *Lancet*, 337(8739): 441-6, 1991.
181. Paty DW, Li DKB, UBC Study Group, IFNB Multiple Sclerosis study Group: Interferon beta-1b is effective in relapsing remitting multiple sclerosis ; II MRI analysis results of a multicenter, randomized, placebo controlled double-blind trial. *Neurology*, 43: 662-667, 1993.
182. European study Group on interferon beta1b in Secondary Progressive MS: Placebo controlled multicentre randomised trial of interferon beta 1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*, 352: 1491-1497. 1998.
183. Jacobs L, Cookfair D, Rudick R et al: Results of a phase III trial of intramuscular recombinant interferon as treatment for multiple sclerosis. *Ann Neurology*, 36: 259, 1994.
184. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al: Intramuscular interferon beta 1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 343: 898-904, 2000.
185. Cohen J, Goodman A, Heidenreich F, et al: Results of IMPACT, a phase 3 trial of interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology*, 56(suppl) A148, 2001.
186. PRISMS Study Group: Randomised double-blind placebo controlled study of interferon beta 1a in relapsing remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 352: 1498-1504, 1998.
187. Coyle P: Results of comparative efficacy trial using two formulations of interferon beta 1a in RRMS. *J. Neurolog Sci*, 187(suppl): S436, 2001.
188. Comparative study of Rebif to Avonex and orphan exclusivity. Accessed May 20, 2002.

189. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al: Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*, 357: 1576-1582, 2001.
190. Secondary Progressive Efficacy Trial of Recombinant Interferon beta1 a in MS (SPECTRIMS) Study Group: Randomized controlled trial of Interferon beta1 a in secondary progressive MS. *Neurology*, 56: 1496-1504, 2001.
191. Johnson K, Brooks B, Cohen J, et al: Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 45: 1268-1276, 1995.
192. Edan G, Miller D, Clanet M, et al: Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62: 112-118, 1997.
193. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al: Randomised placebo controlled trial of mitoxantrone in relapsing remitting multiple sclerosis : 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurology*, 244:153-159, 1997.
194. Hartung H-P, Gonsette R, and the MIMS-Study Group: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis (MS): clinical results and three-year follow-up of the MIMS trial . *Mult Scler*, 5(suppl): 15, 1999.
195. Weinstock-Guttman B, Kinkel R, Cohen J, et al: Treatment of fulminant multiple sclerosis with intravenous cyclophosphamide. *Neurologis*, 3: 178-185, 1997.
196. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group: the Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet*, 337: 441-446, 1991.
197. Fratiglioni L, Siracusa GF, Amato MP, Sita D, Amaducci L: Effectiveness of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci*, 9(3): 261-4, 1998.
198. Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, Eoli M: A double blind study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis. *J Neurolgy*, 240(5): 295-8, 1993.
199. Craner MJ, Zajicek JP: Immunosuppressive treatment in MS-side effects from azathioprine. *J Neurol*, 248: 625-26, 2001.
200. Rice G: Cladribine and chronic progressive multiple sclerosis: the results of a multicenter trial. *Neurology*, 48: 1730, 1997.
201. Dommasch D: Comparative clinical trial of cyclosporine in multiple sclerosis. *Neurol*, 38(7 Suppl 2): 28-9, 1988.

202. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, Daughtry MM: Low dose oral methotrexate reduces the rate of progressive multiple sclerosis. *Ann.Neurol*, 37(1): 30-40, 1995.
203. Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B: Randomised, placebo controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 349: 589-593, 1997.
204. Francis G, Freedman M, Antel J: Failure of intravenous immunoglobulin to arrest progression of multiple sclerosis; a clinical and MRI based study. *Mult. Scler*, 3: 370-376, 1997.
205. Coffey RJ, Cahill D, Steers W, et al: Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long term multicenter study. *J Neurourg*, 78: 226-232, 1993.
206. Fernandez C, Boutolleau D, Manichanh C, Mangeney N, Agut H, Gautheret-Dejean A: Quantitation of HHV-7 genome by real-time polymerase chain reaction assay using MGB probe technology. *J Virol Methods*, 106(1):11-16, 2002.
207. Chapenko S, Millers A, Nora Z, Logina I, Kukaine R, Murovska M: Correlation between HHV-6 reactivation and multiple sclerosis disease activity. *Journal of Medical Virology*, 69:111-117, 2003.
208. Yadav M, Nambiar S, Khoo S.P, Yaacob H.B: Detection of human herpesvirus 7 in salivary glands. *Archs oral biol*, 42 (8) : 559-67, 1997.
209. Cermelli C, Concari M, Pietrosevoli P, Meacci M, Sabbatini A.M, Divincenzo A, Carubbi F, Loria P, Bagni A, Carulli N, Portolani M: Herpesvirus DNA is frequently detected in liver tissue from hepatitis C patients. *J Clin Virol*, 14 (1) : 9-16, 1999.
210. Pan L, Milligan L, Michaeli J, Cesarman E, Knowles D.M: Polymerase chain reaction detection of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-optimized protocols and their application to myeloma. *J Mol Diagn*, 3 (1) : 32-38, 2001.
211. Gaydos C.A, Quinn T.C, Eiden J.J: Identification of Chlamydia pneumonia by DNA amplification of the 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol*, 30 (4) : 796-800, 1992.