



**ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**ADİYAMAN İLİNDE MULTİPL SKLEROZ  
TANISI ALMIŞ HASTALARIN DEMOGRAFİK,  
KLİNİK VE FONKSİYONEL TEST VERİLERİNİN  
RETROSPEKTİF ANALİZİ (2017-2024)**

**UZMANLIK TEZİ**

**HATİCE EKİNCİ**

**PROF. DR. YAŞAR ALTUN**

**Adıyaman/2025**

**T. C.**

ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ADİYAMAN İLİNDE MULTİPL SKLEROZ TANISI ALMIŞ  
HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE FONKSİYONEL TEST  
VERİLERİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ (2017-2024)

UZMANLIK TEZİ

HATİCE EKİNCİ

DANIŞMAN

PROF. DR. YAŞAR ALTUN

ADİYAMAN 2025

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

.....'nın “.....”  
.....” başlıklı tezi  
.../. /2025 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

| <b><u>Jüri Üyeleri</u></b> | <b><u>Unvanı Adı Soyadı</u></b> | <b><u>İmza</u></b> |
|----------------------------|---------------------------------|--------------------|
| Üye (Tez Danışmanı)        | : .....                         | .....              |
| Üye                        | : .....                         | .....              |
| Üye                        | : .....                         | .....              |
| Üye                        | : .....                         | .....              |
| Üye                        | : .....                         | .....              |

Bu tez Adıyaman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ....../....../2025 Tarih ve ..... Sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

.....  
(Unvanı, Adı ve SOYADI)  
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

## ÖZET

### ADİYAMAN İLİNDE MULTİPL SKLEROZ TANISI ALMIŞ HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE FONKSİYONEL TEST VERİLERİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ (2017-2024)

Hatice EKİNCİ

Nöroloji Anabilim Dalı

Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temmuz/2025

Danışman: Prof. Dr. Yaşar ALTUN

Bu çalışma, Adıyaman ilinde 2017-2024 yılları arasında 2017 McDonald kriterlerine göre Multipl Skleroz (MS) tanısı almış hastaların demografik, klinik ve fonksiyonel özelliklerini retrospektif olarak incelemeyi amaçlamaktadır. Hastalık süresi ve eşlik eden hastalıklar gibi demografik verileri değerlendirecektir. Bunun yanı sıra, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulguları (lezyon sayısı, lokalizasyonu, gadolinyum tutulumu), Genişletilmiş Özürlülük Durum Skorları (EDDS) skorları, Oligoklonal bant (OKB) varlığı ve bant sayısı gibi klinik parametreler ile 25 adım yürüme testi, 9 delikli çivi testi ve dijital sembol testi gibi fonksiyonel değerlendirme sonuçları detaylı olarak analiz edilecektir. Araştırma, MS hastalarının kullandığı immün modülatör tedavi türlerini, tedavi değişim nedenlerini ve tedavi süreçlerinde gelişen yan etki profilini de kapsamaktadır. Çalışma, Adıyaman ilindeki MS hastalarının demografik, klinik ve fonksiyonel özelliklerini ortaya koyarak, bu bölgeye özgü hasta profilinin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Adıyaman ilinde MS hastalarına yönelik yapılan ilk kapsamlı araştırma olması sebebiyle, elde edilen veriler literatürde önemli bir boşluğu doldurmayı ve ilerde yapılacak çalışmalara temel oluşturmayı hedeflemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Fonksiyonel test, Klinik test, Multipl Skleroz

## **ABSTRACT**

### **Retrospective Analysis of Demographic, Clinical and Functional Test Data of Patients Diagnosed with Multiple Sclerosis in Adıyaman Province (2017–2024)**

**Hatice EKINCI**

**Department of Neurology**

**Adıyaman University, Faculty of Medicine, July/2025**

**Supervisor: Prof. Dr. Yasar ALTUN**

This study aims to retrospectively examine the demographic, clinical, and functional characteristics of patients diagnosed with multiple sclerosis (MS) according to the 2017 McDonald criteria between 2017 and 2024 in the province of Adıyaman. Demographic data such as disease duration and comorbidities will be evaluated. In addition, clinical parameters including MRI findings (number and localization of lesions, gadolinium enhancement), Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores, the presence and number of oligoclonal bands (OCBs), as well as functional assessments such as the 25-Foot Walk Test, the Nine-Hole Peg Test, and the Digit Symbol Substitution Test will be analyzed in detail. The study also encompasses the types of immunomodulatory treatments used by MS patients, the reasons for treatment modifications, and adverse event profiles observed during treatment processes. By outlining the demographic, clinical, and functional characteristics of MS patients in Adıyaman, this research aims to contribute to the understanding of the patient profile specific to this region. As the first comprehensive study on MS patients conducted in Adıyaman, the data obtained are expected to fill an important gap in the literature and serve as a basis for future research.

**Keywords:** Functional testing, Clinical testing, Multiple Sclerosis

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince manevi destekleriyle yanımda olan ve bu süreci daha anlamlı kılan değerli kişilere teşekkür etmek isterim.

Hayatımın her anında sevgileriyle ve destekleriyle yanımda olan; beni mutlu, güçlü ve insani değerlere önem veren bir birey olarak yetiştiren sevgili anneme ve babama en derin teşekkürlerimi sunarım. Özellikle asistanlık sürecinde yaşadığım zorlu dönemlerde her koşulda yanımda oldular, beni hep desteklediler. Varlıkları, sevgileri ve anlayışları bu süreci daha güçlü atlatmamı sağladı. Onlara minnettarım ve en içten şükranlarımı sunarım. Aynı zamanda canım ablam ve kardeşime de her zaman yanımda oldukları ve güç verdikleri için minnettarım.

Tez danışmanım ve aynı zamanda Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Yaşar Altun'a rehberliği, akademik katkıları ve örnek çalışkanlığı için sonsuz teşekkür ederim. Ayrıca Klinik Şefi Prof. Dr. Zeynal Abidin Tak'a da bilgi birikimi ve sakin, güven veren tavırları ile sürecime olan katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimi güzelleştiren, destekleriyle her zaman yanımda olan Dr. Özlem Kural, Kevser Doğan ve Damla Aydemir'e özel olarak teşekkür ederim. Aynı zamanda bu yolculuk boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma da şükranlarımı sunuyorum.

Son olarak, kısa süreli de olsa birlikte çalışma fırsatı bulduğum, değerli görüşleri ve destekleyici yaklaşımıyla bana ilham veren Zeynal Tunç Hoca'ya da teşekkür ederim.

Şu an aramızda bulunmayan, uzmanlık sürecime katkılarıyla iz bırakan iki kıymetli hocam, Sayın Dr. Erman Altunışık ve Sayın Dr. İlhan Çağ'a da ayrıca teşekkür ederim. Eğitimime ve mesleki gelişimime olan katkıları, destekleyici tavırları ve samimi yaklaşımları ile her zaman hatırlanacaklardır.

Bu süreçte emeği geçen ve katkı sunan herkese teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

....../....../20....

## ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Adıyaman Üniversitesi tarafından kullanılan bilimsel intihal tespit programıyla tarandığını ve hiçbir şekilde intihal içermediğini beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

.....  
(İmza)

.....  
(Öğrencinin Adı ve SOYADI)

## İÇİNDEKİLER

|                                                         |      |
|---------------------------------------------------------|------|
| JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....                              | iii  |
| ÖZET.....                                               | iv   |
| ABSTRACT .....                                          | v    |
| ÖNSÖZ.....                                              | vi   |
| ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ .....       | vii  |
| İÇİNDEKİLER .....                                       | viii |
| TABLolar DİZİNİ .....                                   | xi   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                    | xii  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....                    | xiii |
| 1. GİRİŞ.....                                           | 1    |
| 1.1. Multiple Sklerozun Tarihçesi .....                 | 1    |
| 1.2. Multiple Skleroz İmmünopatogenezi .....            | 5    |
| 1.2.1. T Hücrelerinin rolü .....                        | 6    |
| 1.2.2. B hücrelerinin rolü.....                         | 7    |
| 1.2.3. Treg hücrelerinin rolü .....                     | 8    |
| 1.2.4. Mikroglia ve makrofajların rolü .....            | 9    |
| 1.3. Multiple Skleroz Etyopatogenezi.....               | 12   |
| 1.3.1. Genetik nedenler.....                            | 12   |
| 1.3.2. Çevresel nedenler .....                          | 13   |
| 1.4. MS Epidemiyolojisi .....                           | 15   |
| 1.5. MS Klinik Belirti ve Bulguları .....               | 16   |
| 1.5.1. Optik nörit.....                                 | 17   |
| 1.5.2. Göz hareket bozuklukları.....                    | 17   |
| 1.5.3. Diğer kranial sinirler.....                      | 18   |
| 1.5.4. Kas güçsüzlüğü, hiperrefleksi ve spastisite..... | 19   |

|                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.5.5. Duyusal bulgular .....                                                                                   | 19 |
| 1.5.6. Yürüme güçlüğü ve yorgunluk.....                                                                         | 20 |
| 1.5.7. Depresyon .....                                                                                          | 20 |
| 1.5.8. Bilişsel bozukluklar .....                                                                               | 20 |
| 1.5.9. Koordinasyon bozukluğu ve tremor .....                                                                   | 21 |
| 1.5.10. Mesane, bağırsak ve cinsel işlev bozuklukları .....                                                     | 21 |
| 1.5.11. Nöbetler .....                                                                                          | 22 |
| 1.6. Tanısal İncelemeler .....                                                                                  | 23 |
| 1.6.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme .....                                                                      | 23 |
| 1.6.2. Beyin omurilik sıvısı incelemeleri.....                                                                  | 26 |
| 1.6.3. Uyarılmış potansiyeller .....                                                                            | 27 |
| 1.6.4. Optik koherans tomografi .....                                                                           | 27 |
| 1.6.5. Kognitif testler.....                                                                                    | 28 |
| 1.7. Santral Sinir Sisteminin Myelin Hastalıkları.....                                                          | 29 |
| 1.7.1. Nöromyelitis optika spektrum bozuklukları ve miyelin oligodentrosit glikoprotein antikör hastalığı ..... | 30 |
| 1.7.2. Akut dissemine ensefalomyelit.....                                                                       | 32 |
| 1.7.3. Nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozus .....                                                        | 33 |
| 1.7.4. Primer santral sinir sistemi vaskülit.....                                                               | 35 |
| 1.7.5. ANCA ilişkili vaskülitler .....                                                                          | 36 |
| 1.7.6. Nörobeçet hastalığı .....                                                                                | 37 |
| 1.7.7. Nörosarkoidoz .....                                                                                      | 38 |
| 1.7.8. Sjögren sendromu.....                                                                                    | 38 |
| 1.8. Multiple Sklerozun Klinik Varyantları .....                                                                | 40 |
| 1.8.1. Tümefaktif multiple skleroz.....                                                                         | 41 |
| 1.8.2. Balo'nun konsantrik sklerozu.....                                                                        | 41 |
| 1.8.3. Akut MS (marburg tip MS).....                                                                            | 42 |
| 1.8.4. Schilder hastalığı .....                                                                                 | 43 |
| 1.9. Multiple Sklerozun Klinik Tipleri .....                                                                    | 43 |
| 1.9.1. Radyolojik izole sendrom .....                                                                           | 43 |
| 1.9.2. Klinik izole sendrom.....                                                                                | 44 |
| 1.9.3. Relapsing remitting multiple skleroz.....                                                                | 44 |
| 1.9.4. Sekonder progresif multiple skleroz.....                                                                 | 45 |

|                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1.9.5. Primer progresif multiple skleroz .....                               | 46  |
| 1.10. Multiple Skleroz Tanısında 2017 ve 2024 McDonald Tanı Kriterleri ..... | 46  |
| 1.11. Multipl Sklerozun Ailevi Dağılımı .....                                | 49  |
| 1.12. Multiple Skleroz Tedavisi .....                                        | 50  |
| 1.12.1. Metilprednizolon (IVMP) ile atak tedavisi .....                      | 51  |
| 1.12.2. Plazmaferez ile atak tedavisi.....                                   | 51  |
| 1.12.3. İnterferonlar.....                                                   | 52  |
| 1.12.4. Natalizumab .....                                                    | 53  |
| 1.12.5. Sfingozin 1-fosfat reseptör modölatörleri .....                      | 54  |
| 1.12.6. Mitoksantron .....                                                   | 56  |
| 1.12.7. Glatiramer asetat.....                                               | 56  |
| 1.12.8. Alemtuzumab .....                                                    | 57  |
| 1.12.9. Fumarik asid deriveleri .....                                        | 58  |
| 1.12.10. Teriflunomid.....                                                   | 59  |
| 1.12.11. Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu.....                 | 60  |
| 1.12.12. Anti-CD20 monoklonal antikorları.....                               | 62  |
| 1.12.13. Kladribin .....                                                     | 64  |
| 2. TEZİN AMACI.....                                                          | 65  |
| 3. YÖNTEM .....                                                              | 66  |
| 3.1. Evren ve Örneklem .....                                                 | 66  |
| 3.2. Veri Toplama Yöntemi .....                                              | 66  |
| 3.3. Veri Toplama Araçları .....                                             | 66  |
| 3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi.....                                    | 67  |
| 4. BULGULAR.....                                                             | 68  |
| 5. TARTIŞMA .....                                                            | 81  |
| 6. SONUÇLAR.....                                                             | 106 |
| KAYNAKÇA.....                                                                | 107 |
| EKLER.....                                                                   | 153 |
| Ek-1. Etik Kurul İzni.....                                                   | 153 |
| ÖZGEÇMİŞ.....                                                                | 156 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

### Sayfa

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1. 1.</b> William Moxon tarafından 1870’lerde multipl skleroz için araştırılan tedavi yöntemleri. [10].....  | 3  |
| <b>Tablo 1. 2.</b> Multipl skleroz hastalarında başlangıç ve takip evrelerinde gözlenen nörolojik bulgular [70] ..... | 17 |
| <b>Tablo 1.3.</b> MS tanısında MRI bulguları ve ayırıcı tanıda uyarı işaretleri [155,156,203, 218,219].....           | 40 |
| <b>Tablo 1. 4.</b> 2014 ve 2017 McDonald Kriterleri [131,274].....                                                    | 49 |
| <b>Tablo 4. 1.</b> Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı .....                                                | 68 |
| <b>Tablo 4. 2.</b> Hastaların tedavi öncesi klinik bulgularının dağılımı .....                                        | 70 |
| <b>Tablo 4. 3.</b> Hastaların tedavi öncesi ve sonrası MR bulgularının dağılımı.....                                  | 71 |
| <b>Tablo 4. 4.</b> Hastaların tedavi sonrası yan etki bulgularının dağılımı .....                                     | 72 |
| <b>Tablo 4. 5.</b> Hastaların fonksiyonel test sonuçlarının dağılımı.....                                             | 73 |
| <b>Tablo 4. 6.</b> Hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar ölçümlerinin dağılımı.....                         | 74 |
| <b>Tablo 4. 7.</b> Hastaların tedavi öncesi ve sonrası EDSS skorlarının dağılımı.....                                 | 75 |
| <b>Tablo 4. 8.</b> Hastaların cinsiyetlerine göre demografik ve fonksiyonel testlerin dağılımı ....                   | 75 |
| <b>Tablo 4. 9.</b> Hastaların MS tipine göre demografik ve fonksiyonel testlerin dağılımı .....                       | 76 |
| <b>Tablo 4. 10.</b> Ailede MS öyküsüne göre fonksiyonel testler ve klinik bulguların dağılımı .77                     |    |
| <b>Tablo 4. 11.</b> Hastaların sigara kullanımlarına göre fonksiyonel testler ve klinik bulguların dağılımı.....      | 78 |
| <b>Tablo 4. 12.</b> Hastaların spinal bölgede lezyon durumuna göre fonksiyonel testlerin dağılımı .....               | 79 |
| <b>Tablo 4. 13.</b> Hastaların infratentorial lezyon durumuna göre fonksiyonel testlerin dağılımı .....               | 79 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

|                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. 1. Multiple Sklerozda hastalık sürecinin güncel modeli [10].....                                                         | 5  |
| Şekil 1. 2. İmmün hücrelerin rolü [11].....                                                                                       | 6  |
| Şekil 1. 3. Mikroglia ve makrofajların rolü [11].....                                                                             | 11 |
| Şekil 1. 4. Ükelere göre MS prevalansı ve veri güven düzeyleri [92,93].....                                                       | 16 |
| Şekil 1. 5. Multipl sklerozun klinik seyri orijinal kaynak[248] uyarlanmış, İTF nöroloji tarafından modifiye edilmiştir[70] ..... | 45 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|             |                                                                                |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 25FWT       | : 25 Adım Yürüme Testi                                                         |
| 9HPT        | : 9 Delikli Çivi Testi                                                         |
| ADEM        | : Akut Dissemine Ensefalomiyelit                                               |
| ALT / AST   | : Alanin / Aspartat Aminotransferaz (Karaciğer Enzimleri)                      |
| AQP4        | : Aquaporin-4                                                                  |
| ATP         | : Adenozin Trifosfat                                                           |
| BBB         | : Kan-Beyin Bariyeri                                                           |
| BCS         | : Balo'nun Konsantrik Sklerozu                                                 |
| BOS         | : Beyin Omurilik Sıvısı                                                        |
| CD4+ / CD8+ | : T Lenfosit Alt Tipleri                                                       |
| CIS/KIS     | : Klinik İzole Sendrom                                                         |
| DMF         | : Dimetil Fumarat                                                              |
| DMT         | : Hastalığın Seyrini Değiştiren Tedavi (Disease Modifying Therapy)             |
| DST / SDMT  | : Digit Sembol Testi / Symbol Digit Modalities Test                            |
| DSÖ         | : Dünya Sağlık Örgütü                                                          |
| EAE         | : Deneysel Otoimmün Ensefalomiyelit                                            |
| EBV         | : Epstein-Barr Virüsü                                                          |
| EDSS        | : Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası                                        |
| FLAIR       | : Sıvı Bastırılmalı Tersinir Görüntüleme (Fluid Attenuated Inversion Recovery) |
| FDA         | : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)                 |
| GA          | : Glatiramer Asetat                                                            |
| GWAS        | : Genom Düzeyinde İlişkilendirme Çalışması (Genome-Wide Association Study)     |
| Gd+         | : Gadolinyum Pozitif (Kontrast Madde Tutan Lezyon)                             |
| HLA         | : İnsan Lökosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen)                             |
| IFN-β       | : Interferon Beta                                                              |
| IL-6        | : Interlökin-6                                                                 |
| KFLC        | : Kappa Serbest Hafif Zincirler (Kappa Free Light Chains)                      |
| MADDEM      | : Multifazik Akut Dissemine Ensefalomiyelit                                    |

|           |                                                              |
|-----------|--------------------------------------------------------------|
| MAIT      | : Mukozaya Bağlı İnvaryant T Hücreleri                       |
| MOGAD     | : Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein Antikor Hastalığı      |
| MRG / MRI | : Manyetik Rezonans Görüntüleme / Magnetic Resonance Imaging |
| MS        | : Multipl Skleroz                                            |
| MSFC      | : Multipl Skleroz Fonksiyonel Bileşik Skoru                  |
| NMO       | : Nöromiyelitis Optika                                       |
| NMOSD     | : Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozuklukları                 |
| OKB       | : Oligoklonal Bantlar                                        |
| PML       | : Progresif Multifokal Lökoensefalopati                      |
| PPMS      | : Primer Progresif Multipl Skleroz                           |
| PPI       | : Proton Pompa İnhibitörü                                    |
| RIS       | : Radyolojik İzole Sendrom                                   |
| RRMS      | : Ataklarla Seyreden Multipl Skleroz                         |
| SPMS      | : Sekonder Progresif Multipl Skleroz                         |
| SSS       | : Santral Sinir Sistemi                                      |
| T1 / T2   | : Manyetik Rezonans Görüntüleme Sekansları                   |
| TMS       | : Tümeaktif Multipl Skleroz                                  |
| Treg      | : Düzenleyici T Hücreleri                                    |
| VEP       | : Görsel Uyarılmış Potansiyeller                             |
| VKİ       | : Vücut Kitle İndeksi                                        |
| WBC       | : Beyaz Kan Hücresi                                          |

## 1. GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS), santral sinir sisteminin (SSS) kronik inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalıdır. Heterojen klinik bulguları ve değişken seyri nedeniyle karmaşık bir nöroimmün hastalık olarak tanımlanır [1,2].

MS'in histopatolojik temelini, akson kaybı ve miyelin yıkımı ile karakterize demiyelinizan plaklar oluşturur. Bu plaklar sıklıkla perivenüler inflamatuvar odaklar şeklinde gelişir ve mikrogial aktivasyon, astrositoz ve oligodendrosit dejenerasyonu ile birlikte ilerler. Tipik olarak beyin, optik sinirler ve medulla spinalis bölgelerinde lokalizedir [1-3].

Etiyopatogeneizde immün disregülasyonun yanı sıra, genetik yatkınlık (HLA-DRB1\*1501 gibi aleller) ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı kabul edilmektedir. Özellikle D vitamini eksikliği, Epstein Barr Virüsü (EBV) ile geçirilmiş enfeksiyon, sigara, obezite ve erken çocukluk döneminde kuzey enlemlerine maruz kalmak gibi çevresel riskler MS gelişimiyle ilişkilendirilmiştir [4,5].

Epidemiyolojik olarak MS, sıklıkla 20–50 yaş aralığında ve kadınlarda erkeklere göre yaklaşık üç kat daha fazla oranda görülür [6]. En sık başlangıç formu olan Relapsing Remitting MS (RRMS), klinik izole sendromla (KİS) başlar; ataklarla seyreden, geri çekilen ve zamanla birikimli nörolojik hasara yol açan bir seyir gösterir. Hastalığın ileri döneminde sekonder progresif MS (SPMS) formuna evrilebilir [3].

MS, yalnızca inflamatuvar değil aynı zamanda nörodejeneratif bir hastalıktır. Erken evreden itibaren başlayan aksonal hasar ve beyin hacmi kaybı, hastalığın seyrini etkileyen önemli patofizyolojik süreçlerdir. Bu nedenle modern yaklaşımlar yalnızca lezyon takibini değil, atrofi göstergelerinin de hastalık aktivitesi değerlendirmesinde kullanılmasını önermektedir [3,7-9].

### 1.1. Multiple Sklerozun Tarihçesi

MS, yüzyıllar boyunca epizodik ve ilerleyici nörolojik bozukluklarla karakterize edilen bir durum olarak kabul edilmiştir. Başlangıçta parapleji veya genel anlamda omurilik hastalığı olarak sınıflandırılan bu durum, 19. yüzyılda diğer nörolojik hastalıklardan ayrılarak özgül bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamada, Jean-Martin

Charcot'nun MS'in klinik ve patolojik özelliklerini kapsamlı bir şekilde ortaya koyması önemli bir rol oynamıştır [10].

MS hastalığına dair en eski betimlemelerden biri, 14. yüzyılda Hollanda'da yaşamış olan Saint Ludwina of Schiedam'a aittir. Vatikan arşivlerindeki belgelerde, 16 yaşında buz pateni yaparken düşmesi sonucu bacaklarında güçsüzlük başladığı, ardından denge kaybı, güçsüzlük ve görme bozuklukları gibi ataklar yaşadığı belirtilmektedir. Bu semptomlar, günümüzde MS olarak değerlendirilmektedir [10]. Yaklaşık üç yüzyıl sonra, İngiltere Kralı III. George'un evlilik dışı torunu Augustus d'Este (1794-1848), 26 yıl boyunca tuttuğu günlüğünde, bugün MS olarak tanımlanabilecek ilerleyici nörolojik semptomlarını detaylı bir şekilde kaydetmiştir. İlk belirtisi, 28 yaşında İskoçya'da geçirdiği ve muhtemelen optik nevrit olan geçici görme kaybıdır. Daha sonra bacaklarında güçsüzlük ve yürüme bozukluğu gelişmiş ve 54 yaşında hayatını kaybetmiştir [10].

MS'in bireyselleştirilmesi, nöropatoloji alanındaki gelişmeler ve beyin ile omuriliğin sistematik incelenmesine olanak tanıyan otopsilerle mümkün olmuştur. 1838'de Robert Carswell, sinir sistemindeki dağınık plakları tanımlamış ve Pathological Anatomy adlı eserinde görsellerle yayınlamıştır. MS'in tanımlanmasının ardından, hastalıkla ilgili daha önce açıklanamayan gözlemler belirli bir kuramsal yapı içine yerleştirilmeye başlanmış ve üzerine yeni bilgiler inşa edilmiştir. Bu süreç günümüzde de devam etmektedir [10]. Başlangıçta Charcot'nun öğrencileri, hastalığın klinik sunumu ile otopside gözlenen patoloji arasındaki ilişkiyi kurmaya çalışmışlardır. Örneğin, Joseph Babinski 1885'te MS üzerine bir tez yazarak plakların beyin ve omurilikteki yerleşimini titizlikle tanımlamıştır. Pierre Marie ise MS'deki otonomik disfonksiyon ve yürüme bozukluklarını spinal lezyonlarla ilişkilendirmiştir [10].

19. ve 20. yüzyıllar boyunca, bakteriyel, spiroket ve viral enfeksiyonların MS'in nedeni olabileceğine dair pek çok iddia ortaya atılmış, ancak bunların hiçbirisi doğrulanamamıştır. 1930'larda, Dr. James Purves Stewart ve meslektaşları Kathleen Chevassut, Spirula insularis adlı bir mikroorganizmayı izole ettiklerini ve bu organizmaya karşı geliştirilen bir aşının MS hastalarının yarısında etkili olduğunu iddia etmişlerdir. Ancak bu bulgular kısa sürede hatalı ya da sahte olarak ortaya konmuştur [10]. MS'in enfeksiyöz bir hastalık olduğu düşüncesi, deneysel olarak bulaştırılabilir olması gerektiği fikrini doğurmuştur. MS hastalarından alınan beyin omurilik sıvısının hayvanlara enjekte

edilmesiyle hastalık belirtilerinin bulaştığına dair çeşitli iddialar ortaya atılmıştır. Örneğin Kuhn ve Steiner, Spirochaeta myelophthora adlı bir mikroorganizmanın tavşanlara bulaştırılabildiğini ileri sürmüşlerdir. W.E. Bullock ise tavşanlarda beyin omurilik sıvısıyla (BOS) beyaz cevher hasarı ve felce yol açacak viral bir patojenin varlığını savunmuştur. Ancak bu deneyler diğer laboratuvarlar tarafından tekrarlanamamıştır [10]. 1980'lerden itibaren, Lyme hastalığıyla benzerlikler nedeniyle spiroket enfeksiyonlarıyla ilişkili MS salgınları iddia edilmiştir. Günümüzde bazı nörologlar hâlâ enfeksiyöz bir başlangıç faktörünün olabileceğini düşünmekte ve özellikle EBV MS'in başlangıcında rol oynayabileceği fikrine yoğun ilgi göstermektedirler [10].

MS tanımlandıktan sonra sinir sistemi hastalıkları daha belirgin hale gelmiş ve 19. yüzyıl ortalarında hekimler çok çeşitli bitkisel ilaçlara yönelmiştir. Bu tedaviler arasında oldukça toksik olan akonit veya dikenli elma gibi bitkiler, misk veya badem yağı gibi hayvansal ürünler, kloroform, elektroterapi, diyet, egzersiz ve hidroterapi bulunmaktadır. Ancak bunların hiçbirinin etkili olmamıştır [10]. Charcot, MS'i tanımlayıp karakterize ettikten sonra, tedavi konusunda daha az iyimserdi. Kendi deneyimleriyle çeşitli tedavileri denemiş ancak bu girişimlerin cesaret verici olmadığını belirterek, "Ciddi bir şekilde tartışılacak bir tedavi henüz yok." yorumunu yapmıştır. 1875'te İngiltere'de William Moxon, MS ile ilişkili ilk tedavi serisini yayımlamıştır. MS tanısıyla tedavi edilen yedi hastadan bahsetmiş, çeşitli ilaç ve tıbbi uygulamalar denemiş ancak hiçbirinin etkili olmadığını bildirmiştir [10].

**Tablo 1. 1.** William Moxon tarafından 1870'lerde multipl skleroz için araştırılan tedavi yöntemleri. [10]

|                      |                    |                    |
|----------------------|--------------------|--------------------|
| Et diyeti            | Demir preparatları | Arsenik            |
| Kan alma             | Striknin           | Nux vomica         |
| Soğuk sünger         | Kinin              | Gümüş nitrat       |
| Galvanik stimülasyon | Belladon           | Hiyosiyamin        |
| Faradik stimülasyon  | Radix calumbae     | Atropin            |
| MİST etkileri        | Potasyum iyodür    | Bitki alkaloidleri |

19.yüzyılın sonlarına doğru, MS tedavisinde kullanılan yöntemler, bitkisel ilaçlar, hayvansal ürünler, kloroform, elektroterapi, diyet, egzersiz ve hidroterapi gibi çeşitli uygulamaları içermektedir. Ancak bu tedavilerin etkinliği konusunda net bir kanıt

bulunmamaktaydı [10]. 1930’larda Russell Brain, MS için önerilen tedavi yöntemlerinin çeşitliliğine dikkat çekerek, bu durumun tedavilerin etkisizliğinin bir kanıtı olduğunu belirtmiştir [10]. 1940’larda penisilinin keşfiyle birlikte antibiyotik çağı başlamış, MS’in enfeksiyöz kökenli olabileceği düşünülerek antibakteriyel, antifungal ve antiviral ilaçlar hastalarda denenmiştir. Ancak bu tedavilerin hastalığın seyrine belirgin bir etkisi olmadığı görülmüştür [10].

1950 ve 1960’larda, kontrollü klinik çalışmaların uygulanması ve immünolojik mekanizmaların anlaşılması, MS tedavisinde önemli bir dönüm noktası olmuştur. Özellikle Henry Miller ve ekibi tarafından yapılan çalışmalar, kortikosteroidlerin akut atakları azalttığını ve iltihabı baskıladığını göstermiştir [10]. 1960’lardan itibaren, kanser tedavisinde kullanılan immün baskılayıcı ilaçların MS’te de hastalık sürecini baskılayabileceği görülmüştür. Bu ilaçlar MS’li hastalarda test edilmiş ve bazı faydalar sağladığı bildirilmiştir. Ancak bu tedaviler, kronik bir hastalığın uzun süreli yönetimiyle bağdaşmayan ciddi yan etkilerle sınırlı kalmıştır [10].

1979’da uluslararası bir nörologlar paneli, MS için klinik araştırma protokollerini belirlemiş, bu da 1990’larda yapılan ve immün modülatör tedavilerin etkinliğini ortaya koyan çalışmalara öncülük etmiştir. Bu tedaviler; interferon beta-1b, glatiramer asetat ve interferon beta-1a gibi ilaçlarla relapsları ve kalıcı özürlülüğü azaltmıştır [10].

21.yüzyılda hastalığın çerçevesi, multipl sklerozun genetik olarak yatkın bireylerde, henüz net olarak tanımlanamamış bir çevresel ya da enfeksiyöz tetikleyiciyle başladığı, bağışıklık sistemi aracılığıyla ilerleyen bir süreç olduğu yönünde şekillenmiştir. Bu immün yanıt, merkezi sinir sisteminde inflamasyona neden olmakta, bu da öncelikle miyelin kılıfında hasar yaratmakta ve ilerleyen dönemde aksonal yapıları da etkilemektedir. Hastalığın yalnızca miyeline zarar vermediği, aynı zamanda aksonlara da hasar verdiği günümüzde çok daha iyi anlaşılmıştır [10].



**Şekil 1. 1. Multiple Sklerozda hastalık sürecinin güncel modeli [10]**

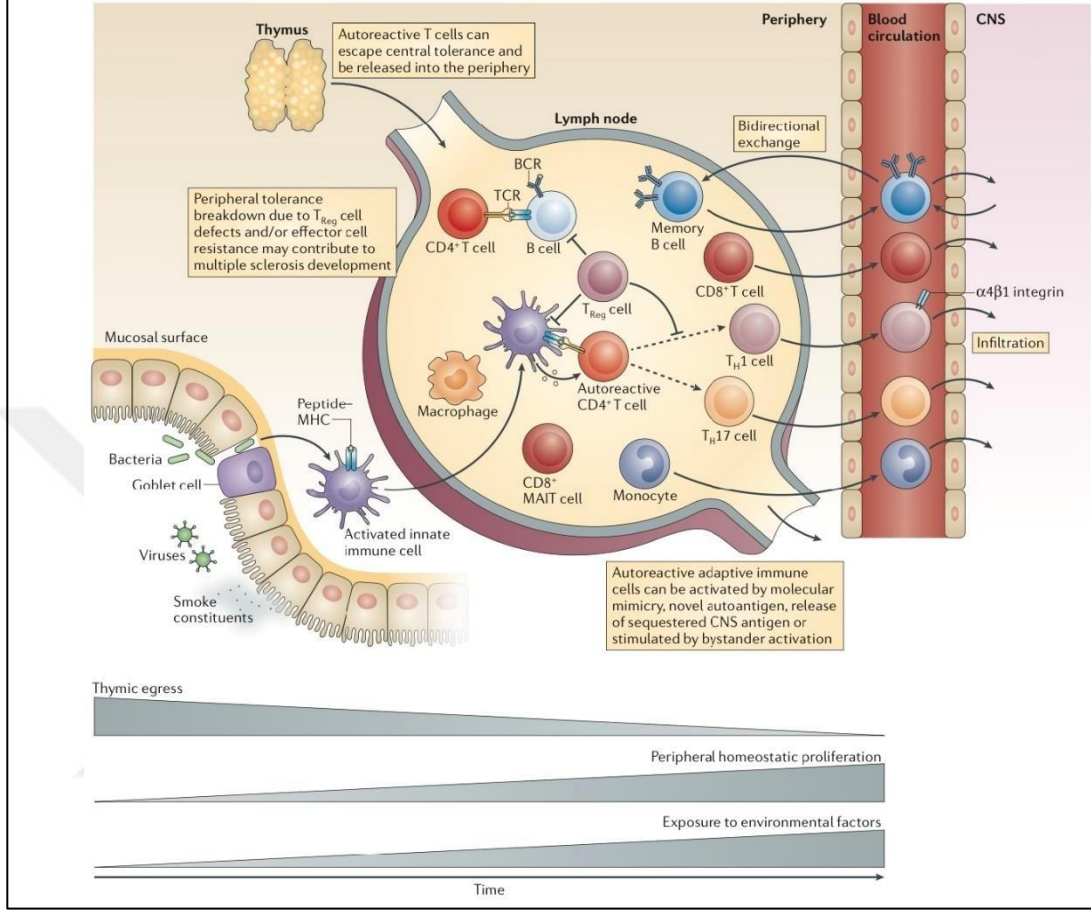
Ayrıca gelişen görüntüleme yöntemleri sayesinde, hastalık aktivitesinin klinik olarak sessiz kaldığı dönemlerde bile devam ettiği görülmüş ve MS'in yalnızca alevlenmelerle sınırlı bir hastalık olmadığı, altta ilerleyici bir süreç barındırdığı ortaya konmuştur. Buna paralel olarak, doku hasarının yalnızca görünür plaklarla sınırlı kalmadığı, merkezi sinir sistemi genelinde yaygın olabileceği kabul edilmektedir. Bu bilgiler hem hastalığın tanımlanmasını hem de tedaviye yaklaşımı değiştirmiştir [10].

Günümüzde, çeşitli immünmodülatör ve immünsüpresan tedaviler relaps sıklığını azaltmakta ve özürlülüğün ilerlemesini yavaşlatmakta etkilidir. Ayrıca yeni oral ilaçlar ve kök hücre tedavileri de araştırılmaktadır [10]. Bu gelişmeler, hastaların yaşamlarını kontrol etme ve geleceklerine yön verme olasılığı yaratmaktadır. Ancak, MS yalnızca biyolojik bir hastalık değildir; kişisel, ailesel, sosyal ve toplumsal yönleri de olan karmaşık bir süreçtir. Bu nedenle, hekim ile hasta arasındaki şeffaf, empatik ve tedavi odaklı ilişki, modern tedavi olanaklarıyla birlikte, hastalara daha bilinçli ve güvenli bir yaşam sunabilir [10].

## **1.2. Multiple Skleroz İmmünopatogenezi**

MS'in başlangıcında genetik ve çevresel etkileşimlerin karmaşık bir yapıda bir araya geldiği, ilerleyen süreçte ise çok hücreli bir immün patolojinin geliştiği kabul edilmektedir.

Bu süreç boyunca hem adaptif hem de doğuştan gelen bağışıklık hücreleri SSS'yi hedef alarak hasara neden olur [11].



Şekil 1. 2. İmmün hücrelerin rolü [11]

### 1.2.1. T Hücrelerinin rolü

MS lezyonların da T hücrelerinin erken evrelerde saptanabilir olması, bu hücrelere özgü santral sinir sistemi antijenlerinin sunumu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [12]. Demiyelinizasyon, hastalığın belirgin bir özelliğidir ve bu nedenle miyelin proteinleri (myelin basic protein, proteolipid protein, myelin oligodentrosit glikoproteini gibi) olası otoantijenler olarak öne çıkmıştır. Bu antijenler hem MS hastalarında hem de sağlıklı bireylerde dolaşımdaki CD4+ T hücreleri tarafından tanınabilir. Ancak bu hücrelerin frekansı ve bağlanma gücü açısından iki grup arasında farklı bulgular mevcuttur [13].

Deneysel otommün ensefalomyelit; MS'in hayvan modellerinde (EAE) modellerinde, CD4<sup>+</sup> T hücreleri SSS içinde antijen sunan hücreler (APC'ler ) tarafından tekrar aktive edilir ve bu durum inflamatuvar döngüyü besler. Aynı zamanda monositler SSS'ye çekilir ve epitop yayılımı yoluyla yeni CD4<sup>+</sup> T hücreleri aktive edilir [14]. TH1 ve TH17 alt grupları, bu süreçte başlıca rol oynayan CD4<sup>+</sup> T hücreleri olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle TH2 yönünde hücresel farklılaşmayı teşvik eden tedaviler geliştirilmiştir. IFN $\beta$ [15], glatiramer asetat [16] ve dimetil fumarat [17] gibi ilaçlar bu mekanizma ile etki gösterir.

CD8<sup>+</sup> T hücreleri, beyaz cevherde ve kortikal gri cevherin demiyelizan lezyonlarında CD4<sup>+</sup> T hücrelerine göre daha sık görülmekte olup, sayılarının artışı aksonal hasarın şiddeti ile yakından ilişkilidir [18]. Miyeline özgü CD8<sup>+</sup> T hücreleri, epitop yayılımı yoluyla kolayca aktive olabilir; bu durum, CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin baskın olduğu EAE modelinde de gözlenmiştir. SSS'deki monosit kökenli dentritik hücrelerin gerçekleştirdiği çapraz antijen sunumu da sürece katkı sağlamıştır [19].

Miyelin dışı astrosit kaynaklı antijenler de SSS içerisinde yerleşik ve dolaşıma katılmayan CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin oluşumunu tetikleyerek, farelerde kendiliğinden gelişen RRMS benzeri bir hastalık modelini başlatabilir [20]. Bu modelde hastalığın seyri ve patolojisi, B hücreleri ile viral tetiklenme tarafından şekillendirilmiş olup, bu durum hastalık heterojenitesine çok sayıda hücresel bileşenin ve çevresel etkileşimlerin katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. İnsanlarda, MS hastalarının aktif lezyonlarındaki CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin yaklaşık dörtte biri IL-17 üretebilir ve bunların mukozaya bağlı invariant T hücreleri (MAIT) olduğu düşünülmektedir [21]. RRMS hastalarında yapılan otolog hematopoetik kök hücre nakli, bu hücrelerin uzun süreli olarak azalmasına yol açmakta ve hastalık patogenezinde önemli roller üstlenebileceklerini düşündürmektedir [22].

### **1.2.2. B hücrelerinin rolü**

MS hastalarında B hücrelerinin SSS'deki varlığı ve sayısı zamanla değişkenlik gösterir. Klonal genişleme gösteren B hücreleri meninks, parankim ve beyin omurilik sıvısında (BOS) saptanabilir. Bu hücreler BOS'ta ölçülebilir düzeyde antikor üretir ve bu antikorlar tanısal değere sahiptir. Sekonder progresif MS'li hastalarda yaş ilerledikçe antikor salgılayan plazma hücrelerinin arttığı bildirilmiştir. Bu hastalarda meninkslerde üçüncül lenfoid yapılar görülebilir [23], bu durum diğer kronik inflamatuvar hastalıklardaki gibi uzun

sürekli inflamasyonun bir sonucudur [24]. Buna karşılık, primer progresif MS'te bu yapılar bulunmaz ve meningeal infiltrasyon daha difüzdür [25].

MOG, nörofaskin, kontaktin ve ATP'ye bağımlı KIR4.1 potasyum kanalı gibi bazı otoantijenlerin, bazı hasta alt gruplarında patojenik B hücreleri tarafından tanındığı bildirilmiştir [26]. Ancak bu bulgular henüz kesin olarak doğrulanmamıştır. Myastenia gravis, nöromiyelitis optika (NMO) ve otoimmün ensefalit gibi antikor aracılı diğer nörolojik hastalıklarda görülen klinik tutarlılık, antikor pozitif multipl sklerozlu hastalarda bulunmamaktadır [27].

Bilinen otoantijenlerin yokluğunda, B hücrelerinin aktivasyonu, seçilimi ve afinite maturasyonunu düzenleyen mekanizmalar büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır. Ancak, yakın dönemde B hücre reseptör çeşitliliğini analiz etmeye yönelik yeni nesil dizileme teknolojilerinin uygulanmasıyla, multipl skleroz hastalarının periferik bölgelerinde ve beyin omurilik sıvısında B hücre klon tipleri tanımlanabilmiştir [28,29]. Bu çalışmalar, antijenle karşılaşmış B hücrelerinin santral sinir sistemine geçişten önce servikal lenf nodlarında olgunlaşabileceğini göstermektedir [28,29]. Bu bulgular, belirli B hücre alt tiplerinin periferik düzeyde modülasyonunun tedavi açısından potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır [28,29]. Güncel Faz II klinik çalışmalar, CD20'ye özgü monoklonal antikorlar olan rituksimab [30] ve okrelizumabın [31] atak oranlarını azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Bu ilaçlar, B hücre alt tiplerinin çoğunu hedef alırken, otoantikor üretmeyen farklılaşmış plazma hücrelerini etkilememektedir [32].

### **1.2.3. Treg hücrelerinin rolü**

Multipl sklerozda otoimmün T ve B hücrelerinin aktivasyonu, bağışıklık sistemini dengeleyen düzenleyici hücrelerin işlev kaybı ile ilişkili olabilir. FOXP3 pozitif CD4<sup>+</sup> TReg hücreleri [33] ve IL-10 üreten Treg1 hücreleri [34], bu dengeyi sağlayan başlıca hücrelerdir. Ancak hastaların SSS'inde bu hücrelerin sayısı sınırlıdır [35]. Hastalığa yatkın bazı HLA sınıf II varyantlarının, timusta düzenleyici T hücre gelişimini etkileyerek periferde otoimmün hücreleri baskılamada yetersiz TReg hücrelerinin oluşmasına yol açabileceği düşünülmektedir [33].

Bazı çalışmalarda, MS hastalarında TReg hücre sayısının ve baskılayıcı kapasitesinin azaldığı bildirilmiştir [36,37]. Ayrıca TReg hücreleri, IFN $\gamma$  salgılayan TH1 benzeri bir fenotipe kayabilir; bu durum IFN $\beta$  tedavisiyle geri döndürülebilir [38]. CD4<sup>+</sup> T regülatör

hücrelerine ek olarak, CD8<sup>+</sup> T regülatör hücrelerinin de EAE modelinde rol oynadığı gösterilmiştir [39]. Bu hücreler, HLA-E'ye bağlı CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha az regülatör özellik gösterdiği multipl skleroz hastalarında da tanımlanmıştır [40]. Ayrıca nöroantijenlere özgü CD8<sup>+</sup> T regülatör hücrelerinin, ataklar sırasında daha düşük baskılayıcı kapasiteye sahip olabileceği bildirilmiştir [41].

Glatiramer asetat tedavisini takiben bazı hastalarda sitotoksik CD8<sup>+</sup> T regülatör hücre fonksiyonunun arttığı gözlemlenmiştir [42]. Ayrıca, natalizumab ile tedavi edilen bazı hastalarda, potansiyel bir CD103<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T regülatör hücre alt grubunda artış olduğu bildirilmiştir [43]. İlaç uygulamaları regülatör B hücrelerini de etkileyebilir: IFN- $\beta$  tedavisi, tedavi edilen multipl skleroz hastalarında IL-10 üreten geçiş fazındaki B hücrelerinin sayısındaki artış ile ilişkilendirilmiştir [44]. IL-35 salgılayanlar gibi diğer regülatör B hücre alt gruplarının da EAE modelinden iyileşme süreciyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [45]. Genel olarak, efektör ve regülatör hücreler arasındaki etkileşimlerin bozulması multipl sklerozda gözlenmektedir. Bu durum, merkezi sinir sistemine infiltre olabilen ve burada hasarı artıran otoimmün adaptif bağışıklık hücrelerin ortaya çıkmasıyla sonuçlanmaktadır [11].

#### **1.2.4. Mikroglia ve makrofajların rolü**

Mikroglia ve makrofajlar gibi mononükleer fagositler hem ataklarla seyreden hem de progresif tipteki multipl skleroz olgularında, lezyon bölgelerinde baskın olarak bulunan bağışıklık hücreleridir. Bu hücreler, T ve B lenfositleri gibi adaptif bağışıklık sistemi elemanlarıyla etkileşim kurmalarının yanı sıra, doğrudan nöroenflamatuvar doku hasarına da neden olabilirler. Özellikle miyelin hasarı ve uzaklaştırılması gibi süreçlerde fagositler temel rol oynamakta olup, bu mekanizma MS lezyonlarının karakteristik özelliğidir. Lezyonlardaki fagosit aktivitesi, bu hücrelerde biriken miyelin yıkım ürünlerine göre evrelendirilebilmektedir [46,47].

Fagositlerin oluşturduğu hasar, yalnızca miyelinle sınırlı değildir; bu hücreler sıklıkla aksonal hasarın bulunduğu alanlarda tespit edilmekte ve sayılarının, akut aksonal hasarın boyutuyla pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir [48,49]. Ayrıca, RRMS lezyonlarında yer alan mikroglia ve makrofajların, oksidatif stresin başlıca kaynaklarından biri olduğu gösterilmiştir [50]. Bu durumun hem beyaz cevher hem de gri cevher patolojisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir [51,52].

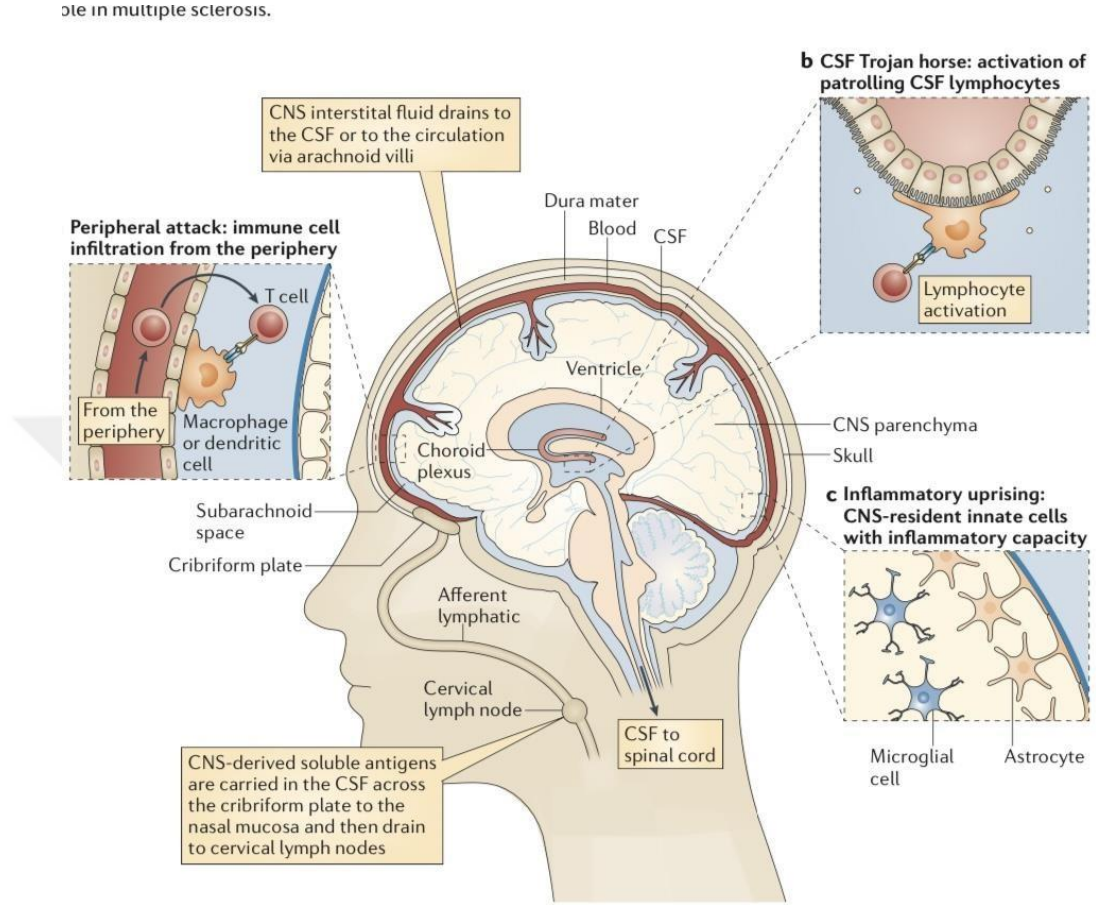
Hastalığın erken dönemlerinde SSS'ye giren adaptif bağışıklık hücreleri, zamanla üçüncül lenfoid yapılar oluşturarak inflamasyonun sürmesine katkıda bulunabilir [53]. Ancak son yıllarda, homeostatik bozulmaları algılayan mikroglia ve astrosit gibi SSS'ye özgü hücrelerin de nörotoksik mediyatörler (sitokinler, kemokinler, reaktif oksijen türleri vb.) üreterek nöroaksonal hasarı başlattığı ve sürdürdüğü gösterilmiştir [54,55].

Bu hücrelerin sadece hastalığın ileri evrelerinde değil, ilk klinik belirtilerden itibaren aktif olduğu düşünülmektedir. Öyle ki, hastalığın başında dahi mikroglia ve makrofajların sayısı ve aktivasyon durumu hem lezyonlarda hem de normal görünümlü beyaz cevherde artış gösterir [56,57]. Nöroaksonal hasar yayıldıkça, hasar görmüş nöronlardan çıkan aksonların çevresindeki mikroglialar aktive olur. Bu hücreler yeni lezyon oluşumunun merkezi olarak işlev görebilir ve erken dönem beyin atrofisine katkıda bulunabilir [58,59].

MS süresince mikroglia ile monosit kaynaklı makrofajların rollerinin net olarak ayırtılamamış olması, bu iki hücre tipinin morfolojik ve fonksiyonel benzerliklerinden kaynaklanmaktadır. Ancak transgenik EAE modelleri, bu hücrelerin ayrı ayrı incelenmesini mümkün kılmış ve bazı farklılıkları ortaya koymuştur. Örneğin, hastalığın başlangıcında demiyelinizasyonun daha çok monosit kökenli makrofajlar tarafından başlatıldığı, mikroglianın ise hücrel döküntüleri temizlediği görülmüştür [60]. Bu bulgular, mikroglianın inflamasyonu çözmede rol alabileceğini ve SSS homeostazını korumak adına sinaptik bağlantıları düzenleme ve nörotrofik faktör üretimi gibi fonksiyonlarla onarım süreçlerine katkı sağlayabileceğini göstermektedir [60,61].

Alzheimer hastalığında olduğu gibi, mikroglianın yetersiz nöroprotektif yanıtı MS patogeneze de benzer şekilde etki edebilir [55]. Buna karşılık, sağlıklı nöronlar mikroglianın fagositik aktivitesini baskılayan inhibitörleri sürekli olarak eksprese ederler [62]. Bu denge bozulduğunda mikroglia dokuya zarar verebilir ve nöroaksonal hasarı artıran bir döngü oluşabilir. Ayrıca, mikroglianın hedeflenmesiyle EAE modellerinde SSS inflamasyonunun azaldığı gösterilmiştir [63]. Aktive mikroglialar, astrosit fonksiyonlarını da olumsuz etkileyebilir. Astrositler, mikroglia gibi hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar özellikler sergileyebilir ve glia limitansı oluşturarak SSS'de bariyer görevi görürler. Ancak disfonksiyon geliştirdiklerinde, kemokin üretimiyle periferik immün hücrelerin SSS'ye girişine izin verebilirler. Mikroglia tarafından uyarıldıklarında ise CCL2 ve GM-CSF üretirler; bu da daha fazla mikroglia aktivasyonu ve inflamasyonla sonuçlanır.

Ayrıca, olgun oligodendrosit oluşumunu engelleyerek remiyelinizasyonu da bozabilirler [64].



**Şekil 1. 3. Mikroglia ve makrofajların rolü [11]**

Bu nedenle, astrosit kaynaklı proinflamatuvar mediyatörlerin hedeflenmesi hem periferik immün hücre girişini hem de SSS'deki kronik inflamasyonu sınırlayabilir ve bu da terapötik açıdan değerli olabilir [11]. SSS'ye yerleşik doğuştan bağışıklık benzeri hücrelerin MS patogeneziindeki rolü hâlâ tam olarak netleşmemiştir. Bu hücrelerin inflamasyonu baskılamakla mı yoksa doğrudan katkı sağlamakla mı görevli olduğu, muhtemelen SSS'nin farklı bölgelerinde ve hastalık evrelerinde değişkenlik göstermektedir. Bununla birlikte, bu hücrelerin ilerleyici nörodejenerasyonda gösterdiği proinflamatuvar etkilerin, hastalığın kronikleşmesiyle yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir [11].

### 1.3. Multiple Skleroz Etiyopatogenezi

Multipl sklerozun kesin nedeni ve bu nedenin her hastada farklı olup olmadığı hâlâ belirsizliğini korumaktadır. Bununla birlikte, hastalığın genetik olarak yatkın bireylerde ortaya çıktığı ve penetrasyonunun rastlantısal olaylar ile çevresel faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir. Genetik varyasyon, hastalığın toplam riskinin yaklaşık %30'unu açıklamaktadır ve tüm genom asosiyasyon çalışmaları (GWAS) sayesinde, multipl sklerozla ilişkili 100'den fazla farklı genetik bölge tanımlanmış olup, bunlar hastalığın genetik bileşeninin yaklaşık üçte birini açıklamaktadır [65]. Multipl skleroza neden olan çevresel belirleyicilerin anlaşılması konusunda daha az ilerleme kaydedilmiştir; bu da muhtemelen karmaşık ve zaman zaman çelişkili epidemiyolojik verilerin doğru yorumlanmasındaki zorluklar nedeniyle olmaktadır [66].

Baskın bir dışsal risk faktörünün bilinmemesi nedeniyle, multipl sklerozun periferde mi yoksa santral sinir sistemi içinde mi tetiklendiği sorusu hâlâ açıktır. Periferik modelde, otoreaktif T hücreleri çevresel faktörlerle aktive olabilmekte ve B hücreleri ile monositlerle birlikte SSS'ye taşınmaktadır. Santral modelde ise hastalığın gelişimi, SSS'ye özgü olaylarla tetiklenebilmektedir; bu, henüz tanımlanmamış viral enfeksiyonlara karşı gelişen inflamatuvar yanıtlar ya da primer nörodejeneratif süreçlerle ilişkili olabilir [55,67,68].

#### 1.3.1. Genetik nedenler

MS ile ilişkili genlerin çoğunun immünolojik işlevlere sahip olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, MS ile diğer otoimmün hastalıklar arasında belirgin bir genomik örtüşmenin bulunması doğaldır [65]. Bu durum, immünolojik süreçlerin bazılarının birlikte görülebileceğini ve bunun da MS'in periferik tetiklenme modelini destekleyebileceğini göstermektedir. Ancak bu örtüşmeler her zaman geçerli olmayabilir. Örneğin, tümör nekroz faktörü reseptörü 1'i (TNFR1) kodlayan genin aynı varyantı, MS'e yatkınlık sağlarken ankilozan spondilitte koruyucu bir etki göstermektedir; bu da TNFR1 yolunu hedef alan ilaçların MS ataklarını artırırken ankilozan spondilitte etkili olmasına neden olmaktadır [69].

Tüm genom asosiyasyon çalışmalarında, MS ile ilişkili 200'den fazla genetik varyant belirlenmiştir. Bu varyantların her biri hastalık riski üzerinde küçük etkilere sahip olup, farklı hastalarda bu varyantların çeşitli kombinasyonları, genetik yatkınlığa katkıda bulunabilir [70]. Multipl skleroz bağlamında yapılan bu analizler, interlökin-2, interferonlar ve nükleer

faktör- $\kappa$ B sinyal yollarının hastalığa yatkınlıkta rol oynayabileceğini işaret etmektedir [71]. Multipl skleroz riskine katkıda bulunan bazı genlerdeki mutasyonlar (örneğin, MANBA ve GALC) ile hastalık riski arasında ilişki olduğu gözlemlenmiştir. HLA genlerinde yer alan bazı polimorfizmler, çevresel etmenlerle etkileşime girerek hastalık gelişimini etkileyebilir [70].

Elde edilen bulgular, MS'in immünolojik mekanizmalarına dair önceki anlayışlarla tutarlılık göstermekte, ancak hastalık yollarını daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koymak için GWAS'ın daha kapsamlı kullanımı gerekmektedir. Epigenetik [72,73] transkriptomik [74] ve immün profillemeye [75,76] analizleri, genetik varyantlarının bağışıklık hücresi alt kümelerine özgü gen ekspresyonu düzenlenmesindeki farklılıklarla nasıl ilişkili olduğunu yeni yeni aydınlatmaya başlamıştır. İlişkili genetik varyantların çoğu kodlayıcı olmayan bölgelerde yer almakta ve bunların birçoğu bağışıklık hücrelerindeki gen artırıcı (enhancer) veya baskılayıcı (repressor) bölgelerle örtüşmektedir [72].

Genetik varyantlarla hastalık arasındaki korelasyonlar her zaman nedenselliği göstermez. Bugüne kadar, MS'le ilişkili genetik mekanizmaların işleyişine dair daha derinlemesine bir bakış sunan, ancak nedensel ilişkileri kesin olarak ortaya koymayan veriler yalnızca HLA-A\*02:01 ve HLA-DRB1\*15:01 varyantları [77,78] ile IL-2R $\alpha$  ve IL-7R $\alpha$  genleri [79,80] için elde edilmiştir. Bu veriler, MS yatkınlığında hem merkezi tolerans mekanizmalarının hem de sitokin yanıtlarındaki farklılıklar, sitokin üretimi ve homeostatik proliferasyon gibi nedenlerle ortaya çıkan efektör T hücresi fonksiyonlarındaki periferik değişikliklerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir [11]. Mevcut bilgiler hâlâ sınırlı olsa da MS ile ilişkili genetik polimorfizmlerin işlevsel etkilerine ilişkin güncel görüş şunu öne sürmektedir: HLA varyantları, T hücresi repertuarını etkileyerek hastalığın SSS özgüllüğünü esas olarak belirlerken; HLA dışı varyantlar, bağışıklık hücrelerinin aktivasyon eşiğini daha genel bir düzeyde etkileyerek, sonuçta SSS'ye yönelen bir otoimmün yanıtın oluşma olasılığını değiştirebilir [11].

### **1.3.2. Çevresel nedenler**

Multipl sklerozun gelişiminde çevresel etmenler, genetik risk faktörlerine benzer biçimde iki temel gruba ayrılır:

- i. Hastalığı doğrudan tetikleyenler
- ii. Bağışıklık sistemini dolaylı biçimde modüle edenler [81,82]

İlk grupta yer alan çevresel faktörler genellikle viral ya da mikrobiyal kökenlidir ve moleküler taklit yoluyla oto-reaktif T hücrelerini aktive ederek otoimmün süreçleri başlatabilir [81,82]. Ayrıca bazı durumlarda çevresel uyaranlar yeni otoantijenlerin ortaya çıkmasına neden olabilir [83]. SSS’de tropizm gösteren enfeksiyöz ajanlar, periferde saklı kalan antijenlerin salınımını tetikleyerek bağışıklık sisteminin merkezi sinir sistemine yönelmesini sağlayabilir [84,85].

İkinci gruptaki çevresel etkiler ise bağışıklık sisteminin aktivasyon eşiklerini dolaylı olarak etkiler. Enfeksiyon kaynaklı sistemik inflamasyon, periferik olarak salgılanan sitokinler aracılığıyla sinir sistemi üzerinde doğrudan etki yaratabilir. Örneğin, afferent sinir uçları uyarılabilir; sirkumventriküler organlar ve koroid pleksustaki bağışıklık hücreleri dolaşımdaki patojen sinyallerine yanıt verebilir [86,87]; ya da yüksek düzeydeki sitokinler kan beyin bariyerini geçerek perivasküler makrofajları aktive edebilir [88]. Bu bağlamda, mikrogial hücrelerin inflamatuvar aktivasyonu, otoimmün bir yanıt olmaksızın da nörodejenerasyonu başlatabilecek potansiyel bir mekanizmadır.

Bugüne kadar bildirilen çevresel etkenler arasında düşük D vitamini düzeyleri, güneş ışınlarından yoksun kalmak, ergenlerde ve erken erişkinlikte aktif veya pasif tütün ile etkileşim, ergenlik dönemi sırasında obezite [70], sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu ve sirkadiyen ritim bozuklukları, aşırı alkol ve kafein tüketimi yer almaktadır [70]. Ancak en güçlü kanıtlar sigara kullanımı ve EBV enfeksiyonunu desteklemektedir [66]. Yüksek düzeyde EBV’ye özgü antikorların varlığı ve geçirilmiş enfeksiyöz mononükleoz öyküsü, multipl skleroz riski ile ilişkilidir [66,89]. Bu bağlamda, EBV’nin SSS’de yeniden aktive olarak viral proteinler sunan B hücreleri aracılığıyla T hücrelerini uyarabileceği öne sürülmektedir [90]. Alternatif bir hipoteze göre ise EBV, SSS’ye özgü etkiden çok bağışıklık sisteminde genel bir düzen bozukluğu yaratmakta ve bu durum diğer otoimmün hastalıklarla olan ilişkisini de açıklamaktadır [84].

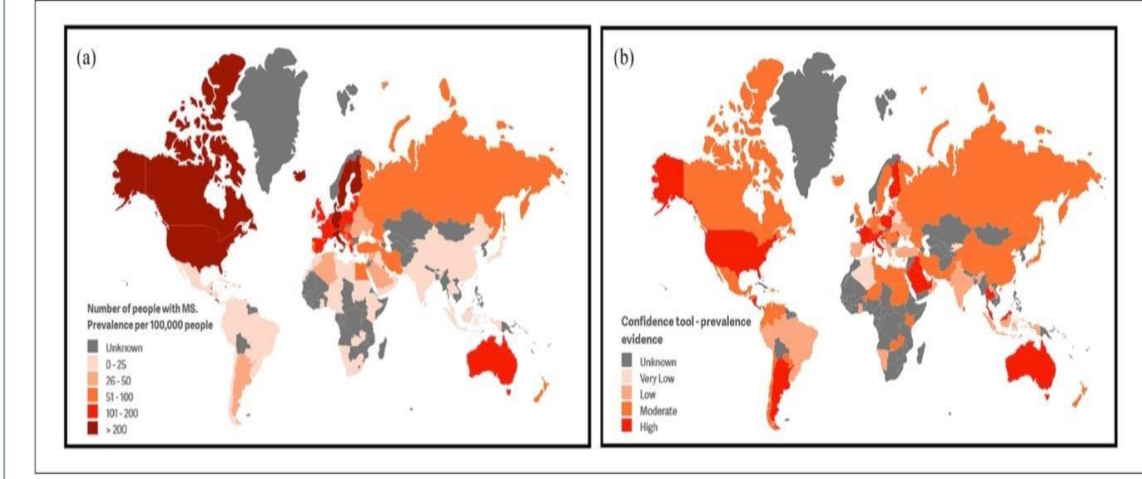
Son olarak, mikrobiyota da potansiyel bir çevresel belirleyici olarak dikkat çekmektedir. Deneysel modeller, bağırsak florasında meydana gelen değişikliklerin merkezi sinir sistemi inflamasyonunu ve hastalık şiddetini etkileyebileceğini göstermiştir. Ancak insanlar üzerinde bu ilişkinin varlığı henüz doğrudan ortaya konmamıştır [91].

#### 1.4. MS Epidemiyolojisi

Multiple Skleroz Uluslararası Federasyonu (MSIF) tarafından yayımlanan ve [www.atlasofms.org](http://www.atlasofms.org) adresinden erişilebilen MS Atlası, dünya genelinde MS epidemiyolojisine ve hasta kaynaklarına dair en kapsamlı ve güncel açık erişimli veri setlerinden birini sunmaktadır. İlk olarak 2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) iş birliğiyle hazırlanmış, 2013 ve 2020 yıllarında güncellenmiştir [92,93]. Atlas'ın üçüncü baskısında yer alan epidemiyolojik ankete göre, dünya genelinde MS ile yaşayan birey sayısının 2020 yılı itibarıyla 2,8 milyona ulaştığı tahmin edilmektedir. Bu oran, 2013'te kullanılan aynı yöntemle karşılaştırıldığında yaklaşık %30'luk bir artışı göstermektedir. Sadece 2013 ve 2020 yıllarında karşılaştırmalı veri sunan ülkeler dikkate alındığında, küresel MS prevalansındaki artış %50'ye ulaşmaktadır.

Küresel prevalans 100.000 kişi başına 35,9 olarak bildirilmiştir. 75 ülkenin verileri doğrultusunda hesaplanan birleşik yıllık insidans oranı 100.000 kişi başına 2,1'dir; bu da yaklaşık her 5 dakikada bir kişiye MS tanısı konduğunu göstermektedir [92,93]. 2013'ten bu yana MS prevalansı her DSÖ bölgesinde artmıştır. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Rusya Federasyonu, Avustralya, bazı Avrupa ülkeleri (Danimarka, Almanya, Polonya, Birleşik Krallık) ile Orta Doğu ve Kuzey Afrika bölgesinde anlamlı artışlar bildirilmiştir [92,93].

Global Burden of Disease (GBD) 2016 verileri de 1990-2016 arasında dünya genelinde MS prevalansında anlamlı bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Bu artışlar, hastalığın gerçek insidansındaki yükselmeden ziyade, erken tanı olanaklarının artması, sağlık hizmetlerine erişimde iyileşme ve artan sağkalım süresiyle ilişkilendirilmektedir. Multipl skleroz Atlası anketine katılan uzmanların büyük çoğunluğu, prevalans artışının başlıca nedenlerini MS tanısında iyileşme %60, MS tedavi ve destek hizmetlerindeki gelişme %56 ve MS'li bireyleri sayma kapasitesindeki artış %53 olarak bildirmiştir [92,93].



**Şekil 1. 4. Ülkelere göre MS prevalansı ve veri güven düzeyleri [92,93]**

Haritada, ülkelerde 100.000 kişi başına düşen MS prevalansı (turuncudan koyu kırmızıya artan tonlar) ve veri kaynaklarına göre belirlenen güven düzeyleri gösterilmektedir. Verisi olmayan veya kaynak belirtmeyen ülkeler gri ile işaretlenmiştir. Güven puanları; kapsanan nüfus oranı, veri yılı, kaynak türü ve kullanılan metodolojik ölçütlerin karşılanıp karşılanmadığı gibi değişkenler dikkate alınarak hesaplanmıştır. Puanlamaya göre ülkeler, çok düşük, düşük, orta ve yüksek güven düzeyleriyle sınıflandırılmıştır [92,93].

Pediyatrik MS olgularının tanınması da belirgin şekilde artmıştır. 2020 itibarıyla 47 ülke, 18 yaş altı toplamda 30.000'i aşkın vaka bildirmiştir; bu sayı 2013'te yalnızca 7.000'di. MS'in cinsiyet dağılımı ise kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksek olup, bazı ülkelerde bu oran 4:1 seviyesine ulaşmıştır [92,93]. Tanı yaşı ülkeler arasında değişiklik gösterse de, küresel ölçekte tanının daha erken konulmaya başlandığına dair belirgin bir eğilim saptanmamıştır. Ortalama tanı yaşı 2013'te 30 (aralık: 20–44), 2020'de ise 32'dir (aralık: 20–50). Bölgesel insidans farklılıkları da dikkat çekicidir: Avrupa'da en yüksek yıllık insidans oranı 6,8/100.000 saptanırken, Amerika kıtası 4,8 ile ikinci sıradadır. Güneydoğu Asya ve Afrika bölgelerinde ise bildirilen oranlar oldukça düşüktür (0,4/100.000) [92,93].

#### **1.5. MS Klinik Belirti ve Bulguları**

MS, merkezi sinir sisteminde çok odaklı tutulumla seyreden, zaman zaman akut kötüleşme ve düzelmelerin gözlendiği veya nörolojik bulguların yavaş bir ilerleme gösterdiği bir hastalıktır. MS'in belirtileri ve bulguları, diğer birçok hastalıktan farklı olarak

bireyden bireye belirgin farklılıklar gösterebilir. Multipl skleroz, SSS'nin farklı bölgelerini etkileyebildiği için, zaman içerisinde oldukça çeşitli klinik görünümle karşımıza çıkabilir [70].

**Tablo 1. 2.** *Multipl skleroz hastalarında başlangıç ve takip evrelerinde gözlenen nörolojik bulgular* [70]

| Belirti ve Bulgular                     | Başlangıç Döneminde<br>Görülme Sıklığı (%) | Hastalık Seyrinde<br>Görülme Sıklığı (%) |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|
| Görsel Problemler (Optik Nöropati)      | 23                                         | 90                                       |
| Beyin sapı Belirtileri                  | 40                                         | 70                                       |
| Motor İşlev Kaybı                       | 42                                         | 88                                       |
| Duyusal Bozukluklar                     | 52                                         | 70                                       |
| Serebellar Koordinasyon Sorunları       | 13                                         | 50                                       |
| Ürogenital ve Bağırsak Disfonksiyonları | 10                                         | 78                                       |
| Bilişsel ve Psikiyatrik Değişiklikler   | 4                                          | 3                                        |
| Paroksizmal Semptomlar                  | 5                                          | 20                                       |

### 1.5.1. Optik nörit

Optik sinir tutulumu genellikle subakut olarak başlar ve hızla ilerleyen görme keskinliği kaybı, göz hareketleriyle artan ağrı ve özellikle kırmızı renk tonunda azalma ve sıklıkla merkezi skotom ile karakterizedir. Görme kaybı çoğunlukla saatler ya da günler içinde en ağır seviyeye ulaşır; dakikalar veya haftalar sürmesi beklenmez. Optik Nörit Tedavi Çalışması (ONTT) verilerine göre hastaların %92'sinde göz hareketiyle ağrı saptanmış olup, bu durumun iltihaplı optik sinirin dura kılıfındaki gerilmeden kaynaklandığı düşünülmektedir [94].

Akut dönemde fundus muayenesinde olguların yaklaşık üçte ikisinde normal bulgular izlenir. ONTT çalışmasında hastaların neredeyse tamamında bir ay içinde görme keskinliğinde iyileşme gözlenmiş ve 15 yıllık takipte %72'sinin etkilenen gözde en az 20/20 düzeyine ulaştığı bildirilmiştir [94,95]. Ancak bu düzeye ulaşan hastalarda bile sıklıkla bulanık ya da soluk görme şikayetleri devam edebilir. VEP testinde ise, etkilenen gözde genellikle P100 dalga latansında uzama tespit edilir [96].

### 1.5.2. Göz hareket bozuklukları

İnternükleer oftalmopleji (INO), dorsal pons veya mezensefalon bölgesinde medial longitudinal fasikül (MLF) lezyonu sonucu oluşur. Bu durum, okülomotor ve abducens sinir çekirdekleri arasındaki bağlantının bozulmasına ve binoküler füzyonun sağlanamamasına yol açar. Klinik olarak en sık diplopi ile ortaya çıkar; bulanık görme ya da görüntülerin

sıçraması şeklinde de tarif edilebilir. Lezyon tarafında adduksiyon kaybı, karşı gözde ise abduksiyon sırasında nistagmus gelişimi izlenir. Ancak tam paralizisi nadir olup, sıklıkla adduksiyon hareketinin yavaşlaması görülür. Hafif olgularda yalnızca abduksiyon yapan gözde hafif nistagmus saptanabilir. Konverjansın korunmuş olması, rostral üçüncü sinir çekirdeklerinin sağlam olduğunu gösterir [96].

Muri ve Meienberg'in [97] 100 olguluk serisinde, 20 hastada tek taraflı, 14 hastada ise çift taraflı INO bildirilmiştir. Bilateral INO, multipl skleroz için neredeyse patognomonik bir bulgu olup, ileri evrelerde adduksiyonun tamamen kaybolduğu duvara bakan bilateral INO (WEBINO) tablosu gelişebilir. Ayrıca bir tarafta tam horizontal bakış felci ve karşı bakış yönünde INO saptanması, bir-buçuk sendromu olarak adlandırılır ve paramedian pontin retiküler formasyon (PPRF), abducens çekirdeği veya MLF lezyonuna bağlıdır. Üçüncü, dördüncü ve altıncı kranial sinirlerin izole paralizileri ise MS'te görece nadir görülür [96].

### **1.5.3. Diğer kranial sinirler**

Olfaktor sinir tutulumu MS hastalarının yaklaşık %40'ında saptanabilmektedir [98]; ancak klinik uygulamada koku değerlendirmesi nadiren yapılmaktadır. Trigeminal sinir tutulumu sık görülür ve genellikle ikinci ve/veya üçüncü dalları etkiler. Bu durum sıklıkla ağrılı seyreden trigeminal nevralji gelişimi ile sonuçlanır. Santral sinir sistemi lezyonları sinir kök çıkış bölgesini tuttuğunda, nadiren alt motor nöron tipi fasiyal sinir felci gelişebilir. Ancak MS'te daha tipik olan bulgu, frontalis ve orbikülaris okuli kaslarının korunmasıdır. İzole kranial sinir felçleri her zaman MRG ile tespit edilemeyebilir [96].

Vestibülokoklear sistem MS'te sıklıkla etkilenir. Hafif vertigo atakları hastalarda yaygındır ve sıklıkla eşlik eden spastisite ve posterior kolon disfonksiyonuyla birlikte duruş ve yürüme zorluklarına neden olur. Hastalar ani arkadan itilme hissi veya özellikle merdiven inerken dengesizlik yaşadıklarını tarif edebilirler. Beyin sapı ve serebellar lezyonlar belirgin vertigo ve akut dönemde bulantı-kusmaya yol açabilir; ancak benign pozisyonel vertigo da MS'te sık karşılaşılan bir durumdur [99]. Demiyelinizan lezyonlar, sıklıkla tek taraflı işitme kaybına neden olur ve çoğu zaman vertigo ve kulak çınlamasıyla birlikte seyreder. Spastik dizatri, motor sistemde belirgin tutulum olan hastalarda gelişirken, taramalı konuşma (scanning speech) tipik olarak serebellar disfonksiyonu yansıtır. İzole dil veya damak kası

güçsüzlüğü nadirdir; yutma güçlüğü ise motor koordinasyon bozukluğu zemininde ortaya çıkar ve genellikle ileri evre, ciddi özürllülüğü olan hastalarda görülür [96].

#### **1.5.4. Kas güçsüzlüğü, hiperrefleksi ve spastisite**

Multipl sklerozda kas güçsüzlüğü en sık karşılaşılan bulgulardan biridir. Bu durum genellikle omurilik veya beyin sapı lezyonlarına bağlıdır. Nadiren kapsüler veya hemisferik tutulum da görülebilir; özellikle tümör benzeri (TMS) tablolarla seyreden olgularda bu durum belirginleşir. Güçsüzlük ve spastisite zamanla ilerler ve bu ilerleme, progresif hastalık formlarında spinal kord hasarı ile doğrudan ilişkilidir. İzole ekstremitte güçsüzlüğü nadirdir; ancak primer progresif multipl sklerozun başlangıç bulgusu olabilir [96].

Kas atrofisi çoğunlukla hareketsizliğe bağlı gelişir ve erken evrede yaygın değildir. Canlı refleksler genç erişkinlerde ve anksiyetesi olan bireylerde görülebilmekle birlikte, refleks yayılımı, klonus veya babinski belirtisi gibi bulgular santral sinir sistemi hasarı lehine değerlendirilmektedir. Multipl sklerozda hiperrefleksi genellikle belirgindir ve omurilik yaralanmalarında gözlenen düzeyde olabilir [96]. Spastisite, multipl skleroz hastalarının yaklaşık %75'inde izlenmektedir [100]. Genellikle sabah ilk kalkışta veya uzun süre hareketsiz kalındığında alt ekstremitelerde ağrı, sertlik ve koordinasyon bozukluğu ortaya çıkar. Spastisite, egzersiz ve yürüyüşle azalabilirken; güçsüzlük, genellikle uzun süreli ambulasyonla kötüleşir. Ancak her iki durum sıklıkla birlikte görülür ve spinal kord tutulumu ile ilişkilidir. Spastisite erken dönemde yürüyüşü bozabilir ve özürllülüğü artırabilir [96].

#### **1.5.5. Duyusal bulgular**

Multipl skleroz hastalarında posterior kolon tutulumu yaygındır ve bu nedenle duyuşal yakınmalar sıklıkla gözlenir. Vibrasyon hissinin alt ekstremitelerde azalması, hastalar herhangi bir şikâyetle bulunmasa dahi motor veya diğer duyuşal bozukluklar olmaksızın muayenede tespit edilebilir [96]. Propriyosepsiyon kaybı genellikle geç dönemde ortaya çıkar ve çoğunlukla güçsüzlükle birlikte izlenir; izole propriyosepsiyon kaybı nadirdir. Spinotalamik trakt tutulumu daha seyrektr. Ağrı ve ısı duyusu kaybı genellikle tam kayıptan ziyade kısımdır ve hastalar çoğunlukla iğne batması hissinin azaldığını ifade eder [96].

Akut myelit ataklarında, ağrı ve ısı duyusu kaybına karşılık gelen belirgin bir duyu seviyesi saptanabilir; ancak bu durumlarda sıklıkla posterior kolonlar da eşzamanlı olarak etkilenmiştir [96]. Bu nedenle multipl sklerozda klasik Brown–Sequard sendromu nadir görülür. Pareteziler (karıncalanma, yanma veya uyuşma gibi anormal duyular) MS'te

yaygındır ve özellikle duysal bulgularla seyreden atakların ardından kalıcı hale gelebilir [96].

#### **1.5.6. Yürüme güçlüğü ve yorgunluk**

MS hastalarında yürüme bozuklukları ve yavaşlamış yürüyüş sıklıkla görülmektedir. Yürüme kapasitesini etkileyen başlıca faktörler arasında serebellar ve vestibüler disfonksiyon, kas güçsüzlüğü, spastisite ve duysal kayıplar yer almaktadır. Hastalık ilerledikçe, hastaların yürüme sürelerinde belirgin bir uzama meydana gelir[96].

Yorgunluk MS'te oldukça yaygın bir şikâyet olup, hastaların %75'inden fazlasında bildirilmektedir [101]. Düşük T2 lezyon yüküne sahip, belirgin motor bozukluğu bulunmayan bireylerde bile yorgunluk önemli bir sorun olarak öne çıkmaktadır. Çoğu hasta, sabah saatlerinde kendisini dinlenmiş hissetse de öğleden sonra erken saatlerde aşırı yorgunluk yaşadığını ifade etmektedir. Bu durum, MS'e bağlı yorgunluğun uyku kalitesinden ziyade hastalığın patofizyolojisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [96,101]. Dış görünüşü normal olan ve fiziksel bir engeli bulunmayan hastalarda bile yorgunluk önemli bir yakınma olabilir. Yorgunluğun patogenezi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır [96,101].

#### **1.5.7. Depresyon**

Multipl skleroz hastalarında depresyonun yaşam boyu görülme sıklığının %25-50 arasında değiştiği bildirilmektedir [102]. Periferik sinir sistemi hastalıklarında benzer düzeyde özürllük gelişen bireylerle karşılaştırıldığında, MS'te depresyonun daha sık ortaya çıkması, bu durumun doğrudan hastalığın beyindeki patofizyolojik süreçleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [103].

Depresyon tanısı alan MS hastaları ile depresyonu olmayanlar karşılaştırıldığında, depresyonu bulunan bireylerde T2-ağırlıklı MRG lezyon yükünün daha fazla, gri cevher hacminin ise daha düşük olduğu gösterilmiştir [104]. Önceki dönemlerde interferon tedavisinin depresyon gelişimini artırabileceği düşünülmüşse de güncel çalışmalar interferon kullanımının depresyon riskini artırmadığını ortaya koymuştur [105,106].

#### **1.5.8. Bilişsel bozukluklar**

Tahminlere göre, MS hastalarının yaklaşık yarısında farklı derecelerde bilişsel bozulma görülmektedir [107]. Bu bozulmalar çoğunlukla yürütücü işlevlerde, dikkat süresinde ve aynı anda birden fazla bilişsel işlemi sürdürebilme yetisinde ortaya çıkmaktadır.

Bu alanlardaki bozulmalar, genellikle bellek kusurlarından önce gelişir. Bellek etkilenmişse, en çok çalışma belleği etkilenmiştir, uzak bellek işlevleri görece korunmaktadır. Dil becerileri zaman zaman sözcük bulma zorluğu şeklinde etkilenebilse de afazi, apraksi, vizüospasyal bozukluklar ve diğer kortikal sendromlar MS’de nadir izlenmektedir. Yapılan araştırmalar, fiziksel engeli olmayan ya da hafif özürüllüğü bulunan hastalarda bile erken dönemde bilişsel işlevlerde bozulma saptanabileceğini göstermiştir [108].

Bilişsel zorluk yaşayan bireylerde sosyal işlevsellikte belirgin kayıplar meydana gelir ve bu hastalar sıklıkla özürüllük gelişimi veya iş kaybı ile karşı karşıya kalır [109]. MRG çalışmalarında, beyin hasarının artmasıyla bilişsel bozukluğun şiddetinin de arttığı gösterilmiştir. Özellikle gri cevher atrofisinin bilişsel gerileme ile güçlü bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir [110,111].

#### **1.5.9. Koordinasyon bozukluğu ve tremor**

MS hastalarının yaklaşık %50’sinde farklı tiplerde tremor görülebilmektedir [112,113]. Bazı hastalarda tremor, hastalığın en ciddi engellilik nedeni haline gelebilmektedir. Alusi ve arkadaşlarının rastgele seçilen 100 MS hastası üzerinde yaptığı çalışmada, olguların %58’inde tremor saptanmış; en sık etkilenen bölgeyi üst ekstremiteler (%56) olarak belirlenmiştir. Ayrıca en yaygın tremor tipi aksiyon tremoru olarak kaydedilmiştir. Üst ekstremitelerde gözlenen intansiyonel ya da hedefe yönelik serebellar tremor, multipl sklerozda tipik olup, belirgin işlev kaybına yol açabilmektedir. Buna karşılık, istirahat tremoru MS’te daha nadir izlenmektedir. Ciddi derecede özürüllüğü bulunan hastalarda ise titübasyon ve gövde dengesizliği yaygın olarak görülmektedir [96,112,113].

Hastalığın ileri evrelerinde, birçok hasta geniş tabanlı yürüyüş sergiler. Bu yürüyüş biçimi sıklıkla spastisite ve posterior kolon duysal kaybına bağlı gelişen ataksik bir bileşenle birlikte görülür [96].

#### **1.5.10. Mesane, bağırsak ve cinsel işlev bozuklukları**

Multipl skleroz hastalarında mesane ve bağırsak disfonksiyonu oldukça yaygındır. Marrie ve arkadaşlarının yaklaşık 10.000 MS hastasını kapsayan çalışmasında, hastaların %80’inin mesane veya bağırsakla ilgili semptomlar bildirdiği gösterilmiştir [114]. Bu hastaların %64’ü, son altı ay içerisinde en az bir kez idrar yolu enfeksiyonu geçirdiğini belirtmiştir; bu oran, genel kadın popülasyonuna kıyasla yaklaşık altı kat daha fazladır. MS hastalarının en sık çok rahatsız edici olarak tanımladığı belirtiler arasında idrara sıkışma

(%17,0), işeme güçlüğü (%12,5), idrar kaçırma (%8,4) ve noktüri (%20,9) yer almaktadır [115].

Ürolojik disfonksiyon açısından kadın cinsiyet, hastalık süresinin uzun olması ve özürllülük derecesinin yüksekliği risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Klinik olarak, alt ekstremitte güçsüzlüğü ve spastisite bulunan hastalarda otonomik sinir sistemi tutulumu daha sık izlenir. Noktüri, uykunun bölünmesine yol açarak yaşam kalitesini azaltmakta ve özellikle gece saatlerinde düşme riskini artırmaktadır. Mesane kontrolü beyin sapında bulunan miksiyon merkezi tarafından sağlanmaktadır. Bu merkez, torakal ve lomber omurilik seviyelerinden çıkan sempatik ve parasempatik sinir yolları aracılığıyla idrar yapmayı düzenlemektedir. Bir MRG çalışmasında, pontin bölge tutulumu olan hastalarda detrösor hiporefleksisi, spinal kord tutulumu olan hastalarda ise detrösor-sfinkter dissinerjisi gibi bozuklukların daha sık görüldüğü bildirilmiştir [115].

Bağırsak fonksiyonları da MS hastalarında sıklıkla etkilenmektedir. Spinal kord tutulumu belirgin olan MS hastalarının yalnızca %25'i normal bağırsak fonksiyonuna sahip olduğunu bildirmiştir; %36'sı konstipasyon, %30'u ise son üç ay içerisinde en az bir kez fekal inkontinans yaşadığını ifade etmiştir [116]. Bu oranlar, Hinds ve arkadaşlarının genel MS popülasyonunda yaptığı çalışma sonuçları ile uyumludur [117]. Bağırsak disfonksiyonunun altında yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak bu sorunların sosyal açıdan ciddi rahatsızlık yaratabileceği, enfeksiyon riskini artırabileceği ve mevcut spastisiteyi kötüleştirebileceği bilinmektedir [117].

Cinsel işlev bozuklukları da MS hastalarında sık rastlanan problemler arasındadır. Norveç'te 2–5 yıl önce MS tanısı alan 56 hasta üzerinde yapılan bir ankette, erkeklerin %50'si ve kadınların %14'ü cinsel işlevlerinden memnun olmadığını belirtmiştir [118]. Erkek hastalarda sıklıkla ereksiyon sağlama veya sürdürme güçlüğü, kadın hastalarda ise orgazma ulaşmada zorluk bildirilmiştir [118].

#### **1.5.11. Nöbetler**

Multipl skleroz hastalarının yaklaşık %2-5'inde nöbet geliştiği bildirilmektedir [119,120]. Bu oran, genel popülasyona kıyasla üç ila altı kat daha yüksektir. Ancak MS hastalarının yalnızca %0,5'inden daha azı, ilk nörolojik başvurusunu nöbet nedeniyle yapmaktadır. MS ile ilişkili nöbetlerin büyük çoğunluğu parsiyel başlangıçlı olup, motor,

duyusal veya kompleks parsiyel nöbetler şeklinde seyretmektedir. Sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler ise daha nadir görülmektedir.

MRG çalışmaları, nöbet öyküsü bulunan MS hastalarında, özellikle kortikal ve subkortikal bölgelerde lezyon sayısının, nöbet geçirmeyen hastalara göre daha fazla olduğunu ortaya koymuştur [121]. Bu bulgular, nöbetlerin patofizyolojisinde MS'e bağlı lezyonların doğrudan rol oynayabileceği düşüncesini desteklemektedir. Bununla birlikte, bazı durumlarda nöbetlerin MS lezyonları ile doğrudan ilişkilendirilemediği de bildirilmiştir. Ayrıca bazı hastalarda, nöbet benzeri klinik tabloların altında psikojenik non-epileptik nöbetler veya dissosiyatif ataklar bulunabileceği için, ayırıcı tanıda video EEG gibi ileri tetkik yöntemlerine başvurulması gerekebilir [122].

## **1.6. Tanısal İncelemeler**

### **1.6.1. Manyetik rezonans görüntüleme**

Multipl Skleroz tanısında, klinik bulgulara ek olarak en önemli yardımcı yöntemlerden biri manyetik rezonans görüntülemedir. 2017 yılında güncellenen McDonald kriterleri kapsamında, her MS şüphesi olan hastada beyin MRG'si çekilmesi önerilmektedir [123]. MRG ile santral sinir sistemi içinde yer alan demiyelinizan lezyonların dağılımı ve sayısı değerlendirilerek, hastalığın mekânsal ve zamansal yayılımı saptanabilir [123].

Spinal MRG, her olguda zorunlu olmasa da primer progresif seyirli MS tiplerinde, beyin görüntülemesinin tanı için yeterli olmadığı durumlarda ve özellikle spinal tutulumun ön planda olduğu vakalarda gereklidir [124]. Çocukluk çağındaki MS olgularında ise spinal MRG'nin erişkinler kadar belirgin katkı sağlamadığı bildirilmiştir. Görüntüleme, kontrastsız ve kontrastlı sekansları kapsayacak şekilde planlanmalı; böylece hem tanı koyma süreci hem de hastalığın aktivitesinin izlenmesi daha etkili biçimde gerçekleştirilebilmektedir. Bu kapsamda, Avrupa MS Görüntüleme Grubu (MAGNIMS) tarafından beyin ve spinal kord MRG kullanımıyla ilgili tanı ve izleme süreçlerine dair detaylı rehberler geliştirilmiştir [124]. Bu rehberler, MR'ın çekim zamanlamasından sekans parametrelerine kadar birçok teknik ayrıntıya açıklık getirmektedir.

MRG'nin MS tanısındaki bu merkezi rolü, yalnızca lezyonların varlığını saptamakla sınırlı kalmamakta; aynı zamanda hastalığın prognozu, tedaviye yanıtın izlenmesi ve klinik alt tiplerin ayrımında da kritik bilgiler sunmaktadır [125,126].

MRG, MS tanısında en değerli nörogörüntüleme yöntemlerinden biridir. Özellikle son yıllarda yüksek alan gücüne sahip cihazların (3T ve üzeri) yaygınlaşması, MS'e özgü yapısal değişikliklerin daha ayrıntılı değerlendirilmesine imkân tanımaktadır. Bu bağlamda, santral ven işareti, MS plaklarının karakteristik bir özelliği olarak öne çıkmaktadır [127].

Santral ven işareti, MS ile ilişkili lezyonların merkezinde küçük bir venöz yapının izlenmesiyle tanımlanır. Genellikle periventriküler bölgede yerleşmiş lezyonların merkezinden geçen bu ince ven yapısı, T2 ağırlıklı veya FLAIR sekanslarında hipointens bir çizgi ya da nokta şeklinde görüntülenebilir. Bu venöz yapı, lezyonun merkezine yakın konumlanmakta olup bazı durumlarda lezyonu kısmen ya da tamamen saran bir yerleşim gösterebilir. Santral venin varlığı, lezyonun MS'e bağlı olabileceğine dair özgüllüğü artıran bir görüntüleme bulgusu olarak değerlendirilir [127,128].

Bu işaretin tanısal değeri, MS ile benzer görüntüleme bulgularına sahip diğer nörolojik hastalıkların (örneğin iskemik vasküler lezyonlar) dışlanmasına yardımcı olması açısından oldukça önemlidir [128]. Ayrıca bu işaretin tanımlanabilirliği, kullanılan MRG tekniğine, alan gücüne ve kesit kalınlığına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir [127].

MS hastalığında demir birikimi, hastalığın ilerleyici doğasıyla paralel olarak önemli bir patolojik özelliktir. Derin gri cevher bölgelerinde (örneğin talamus, putamen, kaudat çekirdek) saptanan bu birikimler, kronik inflamasyon süreçleriyle ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Bu bölgelerdeki demir yükü, hücresel düzeyde oksidatif stresin artmasına, mikrogliyal aktivasyonun kronikleşmesine ve aksonal hasarın ilerlemesine katkıda bulunur[129]. Susceptibility-Weighted Imaging (SWI), paramanyetik maddelere karşı olan duyarlılığı nedeniyle demir birikiminin görüntülenmesinde üstünlük sağlamaktadır.

MS plaklarının özellikle ilerleyen evrelerinde, damar geçirgenliğinin bozulmasıyla birlikte kan-beyin bariyerinde hasar oluşur. Bu durum, plak içerisinde hem kan yıkım ürünlerinin (örneğin hemoglobin, hemosiderin) birikmesine hem de lokal demir yükünün artmasına yol açar. Zamanla kronikleşen lezyonlarda bu birikim artarak SWI'de hipointens sinyallerin daha belirgin hale gelmesine neden olur [129]. Bu nedenle, SWI ile MS lezyonlarının saptanabilirliği zamanla artmakta; özellikle çevresel hipointens halkalar (rim işareti) ya da plak içi yoğunluk farkları, demir içeriğiyle ilişkili olarak daha net izlenebilmektedir. Bu bulgular yalnızca tanısal değil, aynı zamanda prognostik açıdan da

önemlidir. Demir yükü artışı, lezyonun kronik inflamatuvar doğasının ve doku yıkımının bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir [129].

MS hastalarında T1 ağırlıklı MRG kesitlerinde izlenen hipointens lezyonlar, kara delik (black hole) olarak adlandırılmakta ve bu yapıların varlığı genellikle aksonal kayıp, şiddetli demiyelinizasyon ve kalıcı doku hasarı ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle kronik hipointens lezyonlar, geri dönüşsüz nöronal yıkımın göstergesi olarak kabul edilmekte ve hastalığın ilerleyici doğasına işaret etmektedir [130].

Bu lezyonlar bazen kontrast tutan aktif inflamatuvar alanlardan gelişebilir; ancak kalıcı hale geldiklerinde remiyelinizasyon gerçekleşmez. Klinik olarak bu durum, fonksiyonel kayıp, bilişsel gerileme ve motor bozulma ile korelasyon gösterebilir. Ayrıca bazı çalışmalarda, yeni gelişen T2 lezyonlarının belirli bir yüzdesinin zamanla kalıcı kara deliklere dönüşme riski taşıdığı da bildirilmiştir [131].

MS, yalnızca inflamatuvar değil, aynı zamanda nörodejeneratif bir hastalık olup, bu süreç beyin atrofisi ile izlenebilmektedir. Beyin hacmindeki azalma, hastalık süresince birikimli nöron ve akson kaybının bir sonucu olarak gelişmekte, sıklıkla sakatlık düzeyiyle korele seyretilmektedir [131].

Volümetrik MRG analizleriyle ölçülebilen total beyin hacmi, MS hastalarında sıklıkla azalmış olarak bulunur. Bu atrofik değişiklikler yalnızca ilerleyici formdaki hastalarda değil, RRMS formunda da gözlenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, RRMS hastalarında dahi yıllık beyin hacmi kaybının %0,4'ün üzerinde olduğu durumlarda, bu kaybın klinik progresyon riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [124].

Beyin atrofisi, özellikle EDSS skorlarıyla korele bulunmuş olmasına rağmen düşük EDSS skorlarına sahip hastalarda bile atrofik değişikliklerin izlenebildiği belirtilmiştir. Aynı zamanda atrofiyle birlikte lezyon yükünde artış, gri cevherde hacim kaybı ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi parametrelerin birlikte görülmesi, hastalığın nörodejeneratif doğasını desteklemektedir [8].

Literatürde, beyin atrofisinin tanısal değerinin yanı sıra tedavi etkinliğinin izlenmesinde de önemli bir biyolojik belirteç olduğu vurgulanmıştır. Bazı klinik çalışmalarda NEDA-4 (No evidence of disease activity) kavramının bir parçası olarak, beyin hacmi kaybının yıllık %0,4'ün altında olması, hastalık kontrolünün sürdürülebilirliği açısından önerilen eşik değer olarak tanımlanmıştır [9].

Dawson parmakları, MS hastalarında en sık rastlanan özgül görüntüleme bulgularından biridir. Bu yapılar, periventriküler beyaz cevherde, ventriküllere dik uzanan ve venüller boyunca sıralanmış uzunlamasına T2 hiperintens sinyal artışları olarak izlenir [131,132].

Bu görüntüleme bulgusu, perivenöz inflamasyonun ve myelin hasarının klasik bir göstergesi olarak kabul edilir. Özellikle sagittal flair kesitlerde belirginleşen Dawson parmakları, MS tanısında McDonald kriterlerine göre değerlendirilen dört anatomik dağılım alanından biri olan periventriküler yerleşimi göstermesi açısından da oldukça önemlidir. Bu yapılar bazen diğer demiyelinizan hastalıklarla da karıştırılabilir, ancak dağılım paternleri ve eşlik eden bulgular sayesinde ayırt edici niteliklerini korurlar [131,132].

### **1.6.2. Beyin omurilik sıvısı incelemeleri**

Multipl Skleroz tanısında, beyin omurilik sıvısı analizleri; özellikle OKB varlığı ve IgG indeksi gibi biyobelirteçler aracılığıyla tanı sürecine klinik ve görüntüleme bulgularını destekleyici nitelikte katkılar sağlar. 2017 McDonald kriterlerine göre, BOS'ta izole OKB pozitifliği, yeni bir klinik atak ya da MRG'de yeni bir lezyon saptanmasa bile, zamansal yayılımı destekleyici biyolojik bir kanıt olarak kabul edilmektedir [123].

OKB'nin pozitifliği, santral sinir sisteminde lokalize bir immün yanıtın göstergesi olup, intratekal IgG üretimini yansıtır. Her ne kadar MS için karakteristik bir bulgu olsa da çeşitli enfeksiyöz ve inflamatuvar nörolojik hastalıklarda da izlenebileceğinden, özgüllüğü sınırlıdır ve klinik ile birlikte yorumlanmalıdır [133].

IgG indeksi, BOS ve serum albümin düzeyleri arasındaki oranla hesaplanır; 0.70 üzeri değerler intratekal IgG üretimini işaret eder. Ancak kantitatif olan bu indeks, kalitatif olarak değerlendirilen OKB testine göre daha düşük özgüllüğe sahiptir [134]. MS'in erken evrelerinde IgG indeksi negatif sonuç verebilirken, OKB bir kez pozitifleştiğinde çoğunlukla kalıcıdır [135,136]. Günümüzde BOS değerlendirmelerinde en sık başvuru yöntem izoelektrik fokuslama olup, BOS ve serum örneklerinin birlikte incelenmesi esasına dayanır. MS'e özgü desenler arasında yalnızca BOS'ta bant bulunması (patern 2) ya da BOS'ta serumdan fazla bant saptanması (patern 3), özgül intratekal immün yanıtın varlığına işaret eder [135,136].

Sonuç olarak BOS incelemeleri, MS tanısını tek başına koyduracak nitelikte olmasa da özellikle ayırıcı tanı gerektiren ve görüntüleme bulgularının sınırda olduğu olgularda, yüksek özgüllük sunan değerli bir biyolojik göstergedir [135,136].

### **1.6.3. Uyarılmış potansiyeller**

Uyarılmış potansiyeller, MS tanısında kullanılan yardımcı nörofizyolojik yöntemler arasında yer almaktadır. Özellikle klinik bulgularla örtüşmeyen veya görüntüleme yöntemleriyle netleştirilemeyen lezyonların zaman ve mekânda yayılımını göstermek amacıyla kullanılmaktadır [3].

VEP, özellikle optik sinir iletiminde yavaşlamayı tespit ederek, sıklıkla klinik belirti göstermeyen optik nörit vakalarının tanısında yararlıdır [137]. En sık kullanılan parametre, P100 dalgasının latansı olup, bu değerdeki gecikme, demiyelinizasyonun en erken elektrofizyolojik göstergelerinden biridir [137].

### **1.6.4. Optik koherans tomografi**

Optik koherens tomografi (OCT), MS tanı ve izlem sürecinde kullanılan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Yüksek çözünürlüklü kesitsel retina görüntüleri elde edilmesini sağlayan OCT, özellikle optik sinirin değerlendirilmesinde önemli bir araç olarak kabul edilmektedir [137].

MS hastalarında en sık etkilenen yapılar arasında yer alan optik sinir, hem klinik olarak optik nörit öyküsü olan hem de subklinik tutulum gösteren bireylerde OCT ile değerlendirilebilir. Görme yollarındaki lezyonlar sadece VEP ile değil, OCT aracılığıyla da yapısal olarak saptanabilir. Özellikle retinal sinir lifi tabakası (RNFL) ve ganglion hücre iç katmanı (GCIP) kalınlıklarında meydana gelen incelme, santral sinir sistemi düzeyinde gerçekleşen nörodejeneratif sürecin periferik bir yansıması olarak yorumlanmaktadır [138,139].

OCT, optik nörit geçirmiş bireylerde aksonal kaybı gösterme kapasitesiyle öne çıkmakta; ancak optik nörit öyküsü olmayan MS hastalarında da RNFL incelmesi saptanabilmektedir. Bu özellik, OCT'yi VEP'le birlikte kullanıldığında subklinik optik yol tutulumunun değerlendirilmesinde oldukça değerli kılmaktadır [138,139].

OCT ölçümleri, yalnızca tanı amacıyla değil; hastalık progresyonunun izlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve nöron kaybının erken dönemde saptanması gibi nedenlerle de önem taşımaktadır. RNFL kalınlığındaki azalma; azalmış görme keskinliği,

kontrast duyarlılığı, renkli görme bozukluğu ve pupiller yanıt bozukluklarıyla ilişkilidir. Bu nedenle OCT, hem yapısal hem işlevsel ölçütleri destekleyici bir araç olarak nörolojik muayene bulgularına katkı sunmaktadır [138,139].

#### **1.6.5. Kognitif testler**

MS hastalarının önemli bir bölümünde, hastalığın seyri sırasında kognitif işlev bozuklukları gelişmektedir. Bu bozukluklar sıklıkla fiziksel kısıtlılık kadar görünür olmasa da özellikle bilgi işleme hızı, bellek, dikkat ve yürütücü işlevler gibi alanlarda ortaya çıkarak bireyin yaşam kalitesini ve işlevselliğini belirgin şekilde azaltabilir. Ne var ki bilişsel yetersizliklerin sistematik olarak değerlendirilmesi, klinik pratiğin bir parçası olmaktan hâlâ uzaktır [9,140,141].

Son yıllarda MS'te hastalık aktivitesini daha kapsamlı ve hassas biçimde değerlendirebilmek adına geliştirilen önemli kavramlardan biri de NEDA yaklaşımıdır. Bu yaklaşımın ilk tanımı olan NEDA-3, klinik atak olmaması, yeni veya gadolinyum tutan lezyon gelişmemesi ve sakatlık progresyonunun bulunmaması gibi üç temel parametreye dayanmaktadır. Ancak bu model, yalnızca inflamatuvar aktiviteye odaklanmaktadır. Bu nedenle kavrama yeni alt başlıklar eklenmiş ve NEDA-4, beyin volüm kaybının eşik değerin (%0,4/yıl) altında kalmasını da içerecek şekilde genişletilmiştir. Daha da ileri bir model olan NEDA-5 ise, bilişsel bozulma bulgularının da olmamasını kriterlerine dâhil ederek, MS'in nörodejeneratif doğasına dikkat çeken bütüncül bir değerlendirme sistemi sunmaktadır [9].

MS'e özgü bilişsel bozulmayı ölçmek üzere geliştirilen Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) test bataryasıdır. Bu batarya, uygulama kolaylığı, kısa sürede tamamlanabilmesi ve kültürel uyarlanabilirliği nedeniyle klinik uygulamada hızla yaygınlaşmıştır. BICAMS üç temel test içerir: SDMT (Symbol Digit Modalities Test – bilgi işleme hızı), CVLT-II (California Verbal Learning Test – sözel bellek) ve BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test – görsel-uzamsal bellek)[140].

BICAMS'ın uluslararası geçerliliği kanıtlanmış olmakla birlikte, 2017 yılında Özakbaş ve arkadaşları tarafından yapılan Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması sayesinde ülkemizdeki MS popülasyonu için de uygunluğu belgelenmiştir. Bu çalışma, BICAMS'ın Türk MS hastalarında bilişsel işlevleri değerlendirme açısından kullanılabilir ve tekrarlanabilir olduğunu göstermiştir [140].

Bilişsel testler yalnızca tanısal sınıflandırma amacıyla değil, aynı zamanda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, hastalık progresyonunun izlenmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi kararlarının yönlendirilmesi için de kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, bilişsel değerlendirmelerin MS izleminde rutin ve standart bir bileşen olarak ele alınması önerilmektedir [3,141].

### **1.7. Santral Sinir Sisteminin Miyelin Hastalıkları**

Beyin MRG'lerinde beyaz cevher lezyonlarına oldukça sık rastlanmakta olup, bu bulgular çoğu zaman MS ya da diğer demiyelinizan merkezi sinir sistemi hastalıklarını akla getirmektedir.

Son yıllarda MS'in görülme sıklığında artış bildirilmiştir [142]. Bu durumun, en azından kısmen, toplumda MS farkındalığının artması ve özellikle MRG gibi tanı araçlarının daha yaygın kullanıma girmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak tanı kriterlerinin uygun olmayan biçimde uygulanması, yanlış tanı oranlarının önemli ölçüde artmasına yol açmaktadır. Oysa MS'te erken tedavi, hastalık seyrini olumlu etkileyebildiğinden, tanının doğru ve zamanında konması son derece önemlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, MS tanısında karşılaşılan hatalara ve bunun sonucunda uygulanabilecek gereksiz ya da zararlı immünsüpresif tedavilerin yol açabileceği ciddi risklere dikkat çekmektedir [143,144]

MS tanısı almış ancak sonradan tanının hatalı olduğu anlaşılan hastalarda, en sık karşılaşılan yanlış tanı nedenlerinden biri yalnız başına migren ya da migrenin başka bir hastalıkla birlikte görülmesidir. Bu hasta grubu, yanlış tanı alan bireylerin yaklaşık beşte birini oluşturmaktadır. Bunun dışında, fibromiyalji, özgül olmayan beyaz cevher lezyonlarının varlığı, çeşitli psikiyatrik hastalıklar ve Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSD) sıklıkla MS ile karıştırılabilmektedir. Ayrıca, vaskülitik süreçlere bağlı gelişen beyaz cevher lezyonlarının da ayırıcı tanıda göz ardı edilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır [143].

MS'in ayırıcı tanısında, Alexander hastalığı, X'e bağlı adrenolökodistrofi, metakromatik lökodistrofi, Canavan hastalığı gibi genetik metabolik hastalıklar; toksoplazmoz, ilerleyici multifokal lökoensefalopati, nöroborreliyo gibi enfeksiyonlar; lenfoproliferatif hastalıklar da yer alır [144]. Günümüzde ayırıcı tanıda en değerli araç MRG olsa da yalnızca radyolojik bulgulara aşırı güven tanı hatalarına yol açabilir. MS tanısındaki

hataların önemi göz önünde bulundurulduğunda, özgül biyobelirteçlerin araştırılması bir zorunluluk hâlini almıştır [145].

### **1.7.1. Nöromyelitis optika spektrum bozuklukları ve miyelin oligodentrosit glikoprotein antikor hastalığı**

NMOSD, geleneksel olarak nöromiyelitis optika (NMO) veya Devic sendromu olarak bilinen; merkezi sinir sistemini etkileyen ve özellikle optik sinirler ile omuriliği tutan inflamatuvar bir hastalık grubunu tanımlar [146]. NMO patogenezinde merkezi rol oynayan aquaporin-4 (AQP4), osmotik dengesizliklere yanıt olarak suyun hücre zarından geçişini düzenleyen bir astrosit su kanalıdır. Bu molekül, merkezi sinir sisteminde başta optik sinirler ve omurilik olmak üzere, hipotalamus, periventriküler alanlar, beyin sapı, beyincik ve area postrema gibi bölgelerde belirgin şekilde eksprese edilir [147].

NMO, nadir görülen bir hastalık olup, insidansı 100.000 kişide 0,05 ile 0,4 arasında, prevalansı ise 100.000 kişide 0,52 ile 4,4 arasında değişmektedir. Genellikle genç erişkin bireyleri etkileyen bu hastalığın ortalama başlangıç yaşı 32,6 ile 45,7 yıl arasında saptanmıştır. Ayrıca, kadınlarda erkeklere kıyasla belirgin bir üstünlük göstererek, hastaların %68 ile %88'ini kadınlar oluşturmaktadır [148].

NMOSD'nin başlıca klinik özellikleri aşağıdaki gibidir:

- i. Optik nörit
- ii. Akut miyelit
- iii. Area postrema sendromu
- iv. Akut beyin sapı sendromu
- v. Semptomatik narkolepsi veya NMOSD'ye özgü diensefalik MRG lezyonlarıyla ilişkili akut diensefalik sendrom
- vi. NMOSD'ye özgü beyin lezyonlarıyla birlikte semptomatik serebral sendrom [149]

NMO hastalığında, özellikle çift taraflı veya hızla ardışık gelişen akut optik nörit ile longitudinal yaygın transvers miyelit (LETM), en sık karşılaşılan klinik bulgular arasında yer almaktadır [150].

Yaygın belirtiler arasında şunlar yer alır:

- i. Şiddetli görme keskinliği kaybıyla birlikte göz ağrısı.
- ii. Simetrik parapleji.

- iii. Duyusal kayıp.
- iv. Mesane disfonksiyonu [150]

NMOSD’de dikkat edilmesi gereken bazı uyarıcı semptomlar arasında bulantı ve kusma, geçmeyen hıçkırık, çift görme ve nistagmus gibi okülomotor bozukluklar, işitme ile denge sorunları yer almaktadır. Ayrıca narkolepsi, obezite ve akut solunum yetmezliği gibi daha sistemik bulgular da klinik tablonun bir parçası olabilir [146].

Mevcut tanı kriterleri, NMOSD’yi AQP4-IgG seropozitifliği temelinde iki alt tipe ayırır:

1. AQP4-IgG pozitif NMOSD
2. AQP4-IgG negatif veya durumu bilinmeyen NMOSD [151]

AQP4-IgG pozitif hastalarda, temel klinik özelliklerden yalnızca birinin varlığı tanı için yeterlidir; ancak alternatif tanıların dışlanması gerekir. AQP4-IgG negatif ya da testin yapılmadığı hastalarda, en az iki temel klinik bulgunun bulunması gereklidir. Bu bulgulardan biri mutlaka optik nörit, LETM ile seyreden miyelit veya area postrema sendromu olmalıdır. Ayrıca destekleyici MRG bulguları bulunmalı ve diğer tanımlar dışlanmalıdır [149].

NMOSD’de, LETM en belirgin miyelit bulgusu olarak kabul edilir ve lezyonlar en az üç ardışık omurga segmentine uzanır. Bu lezyonlar genellikle spinal kordun merkezi gri maddesini etkiler ve transvers düzlemde kord alanının %50’sinden fazlasını kaplar [152]. NMOSD’de, aksiyel T2 ağırlıklı görüntülerde, BOS’dan daha yüksek sinyal intensitesine sahip parlak benekli lezyonlar (bright spotty lesions) karakteristik bir bulgu olarak kabul edilir [153]. Hastalığın akut döneminde, spinal kordda şişlik gözlemlenebilir ve T1 ağırlıklı görüntülerde düzensiz kontrast tutulumu izlenebilir [154].

NMOSD’de optik nörit genellikle bilateral ve longitudinal olarak yaygındır; optik sinirin arka segmentinde başlar, kiazma ve optik traktusa kadar uzanır [155], [156]. NMO’ya özgü beyin lezyonları, genellikle periependimal bölgelerde asimetrik şekilde yerleşmiş, sınırları belirsiz nitelikteki flair ve T2 ağırlıklı hiperintens odaklar olarak izlenmektedir. En sık etkilenen anatomik yapılar arasında korpus kallozumun ependimal yüzeyi, diensefalon, beyin sapı ve area postrema yer almaktadır. Kortikal lezyonlar ise tipik olarak NMO ile uyumsuz kabul edilmekte olup, bu tür bir bulgu mevcutsa alternatif tanıların göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bununla birlikte, bazı olgularda subpial tabakada leptomeningeal kontrast tutulumuyla birlikte kortikal tutulum da rapor edilmiştir [152,157].

NMO'da gözlenen kontrast tutulum paternleri arasında bulut benzeri kontrastlanma ve endimal yüzey boyunca ince çizgi tarzında kontrast tutulumu öne çıkmaktadır. Bu iki görüntüleme bulgusu birlikte değerlendirildiğinde, lezyonların alev benzeri bir görünüm sergilediği bildirilmektedir. Öte yandan, ring ve açık ring tarzındaki kontrast tutulumları daha çok MS ile ilişkilendirilmektedir [152,157].

BOS incelemeleri, NMOSD ile MS ayırımında klinik açıdan önemli bilgiler sunar. NMOSD hastalarının yaklaşık %35'inde BOS'ta pleositoz saptanmakta olup, bu tablo genellikle nötrofil veya eozinofil baskınlığı ile karakterizedir [151]. Ayrıca, interlekin-6 (IL-6) düzeyleri, NMOSD olgularında MS'e kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur [158]. OKB, NMOSD'de bazı atak dönemlerinde geçici olarak pozitif saptanabilmekle birlikte, genel olarak OKB yokluğu hastalığın NMOSD lehine ayırt edilmesinde destekleyici bir bulgu olarak değerlendirilmektedir [149].

NMOSD ile MS'in doğru şekilde ayırt edilmesi tedavi planlaması açısından kritik öneme sahiptir. MS için onaylanmış bazı hastalık modifiye edici tedavilerin NMOSD hastalarında etkisiz kalabileceği, hatta bazı durumlarda klinik kötüleşmeye yol açabileceği bildirilmiştir [158]. Son yıllarda yürütülen klinik araştırmalar, NMOSD patofizyolojisinde önemli rol oynayan immünolojik mekanizmalara özellikle kompleman sistemi gibi hedeflere yönelik geliştirilen tedavi yaklaşımlarının etkinliğini ortaya koymuştur [159].

MOG antikor hastalığı, optik sinir ve omurilik tutulumuyla seyreden bir otoimmün hastalıklar grubunu ifade eder [160]. MOG antikor ilişkili optik nörit, sıklıkla optik sinirin anterior segmentinde belirgin inflamasyonla karakterizedir; bu durum, sinirin şiş ve ödemli bir görünüm sergilemesine neden olur. Bu inflamasyon, (AQP4)-IgG pozitif hastalara kıyasla daha belirgindir [161]. Manyetik rezonans görüntülemeye, optik sinir kılıfı boyunca kontrast tutulumu ve bu tutulumun orbital yağ dokusuna kadar uzanması, MOG antikor hastalığı için karakteristik bir bulgu olarak kabul edilir [155,156]. Ayrıca, konus medullaris tutulumu, MOG antikor hastalığında oldukça özgül bir MRG bulgusu olarak tanımlanmıştır [162].

### **1.7.2. Akut dissemine ensefalomyelit**

Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), SSS'nin akut başlangıçlı, monofazik seyirli, inflamatuvar ve demiyelinizan özellik taşıyan bir hastalıktır. Nadir olmakla birlikte, hastalığın tekrarlayan formları da görülebilmektedir. Bu formlardan biri olan multifazik

ADEM (MADEM), ilk ataktan en az üç ay sonra ADEM ile uyumlu klinik ve radyolojik özellikler gösteren; ancak farklı anatomik bölgeleri etkileyen yeni bir klinik epizodun ortaya çıkmasıyla tanımlanır [163].

ADEM sonrasında gelişen optik nörit (ADEM-ON), sıklıkla MOG antikoru pozitifliği ile ilişkilidir. Öte yandan, ADEM-NMOSD benzeri tablolar, ataktan üç ay veya daha uzun bir süre sonra gelişen optik nörit, LETM ya da area postrema sendromu gibi bulgularla karakterize olup, NMOSD ile benzerlik gösterebilir [163]. Bu klinik tablolar çoğunlukla çocukluk çağında görülmekte olup, olguların önemli bir kısmında hastalık başlangıcından önce geçirilmiş enfeksiyon veya aşılama öyküsü bulunmaktadır. Bununla birlikte, bazı olgularda herhangi bir tetikleyici bulunmaksızın spontan gelişim de izlenebilir. Klinik olarak baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç değişiklikleri, meningeal irritasyon bulguları ve epileptik nöbet gibi ensefalit benzeri semptomlar gözlenebilir [163].

MRG ile beyinde ve omurilikte yaygın, bazen diffüz ve büyük boyutlarda, sınırları belirsiz, yama tarzında ve kontrast tutan lezyonlar saptanabilir. Bu lezyonlar sıklıkla talamus gibi gri cevher alanlarını da tutabilir. Klinik iyileşmeyle birlikte lezyonlarda da belirgin radyolojik düzelme gözlenebilir. BOS incelemesinde çoğunlukla  $<100$  hücre/mm<sup>3</sup> düzeyinde lenfositozla birlikte, normal veya hafif artmış protein düzeyleri saptanabilir. OKB genellikle negatiftir; başlangıçta pozitif olan olgularda ise zamanla negatifleşme izlenebilir [163].

Nörolojik tablo hızlı ve ilerleyici özellik gösterse de ölümle sonuçlanan olgular oldukça nadirdir. Hastaların büyük çoğunluğu ya tamamen iyileşmekte ya da yalnızca hafif düzeyde sekellerle klinik düzelme göstermektedir [163].

### **1.7.3. Nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozus**

Sistemik lupus eritematozus (SLE), çok sayıda ve farklı klinik tabloyla seyreden, kronik ve sistemik bir otoimmün hastalıktır [164]. SLE’de SSS tutulumu, hastalığın seyrini ağırlaştırmakta ve genellikle daha olumsuz bir prognozla ilişkilendirilmektedir. Nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozus (NPSLE) sıklığı, çalışmalara göre önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Bazı serilerde SLE hastalarının %14 ila %75’inde NPSLE geliştiği bildirilmiştir. Bu farklılık hem klinik belirtilerin çeşitliliğinden hem de hangi semptomların doğrudan SLE’ye bağlanması gerektiği konusundaki tanısal belirsizliklerden kaynaklanıyor olabilir [165].

Amerikan Romatoloji Koleji (ACR), SSS, periferik ve otonomik sinir sistemini etkileyebilen toplam 19 farklı NPSLE formu tanımlamıştır. SLE'nin santral sinir sistemine ait en karakteristik klinik belirtileri arasında serebrovasküler hastalıklar ve epilepsi öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, demyelinizan sendromlar, aseptik menenjit ve çeşitli psikiyatrik bozukluklar da önemli tanısal zorluklar yaratabilmektedir [166,167].

NPSLE'de ortaya çıkan belirtiler, altta yatan mekanizmalara bağlı olarak diffüz ya da fokal şekilde sınıflandırılabilir:

- i. Diffüz klinik bulgular arasında baş ağrısı, duygudurum bozuklukları, psikoz, bilişsel işlevlerde azalma ve akut konfüzyonel durumlar yer alır [164].
- ii. Fokal bulgular ise çoğunlukla serebrovasküler olaylar ve epileptik nöbetler şeklinde görülür.

İnme, SLE hastalarının %5–18'inde ortaya çıkmakta olup, bu riskin artmasında antifosfolipid antikorları (aPL), endotel hücre aktivasyonu, vaskülit ve hızlanmış ateroskleroz gibi protrombotik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir [168]. Epilepsi, SLE hastalarının yaklaşık %8–18'inde gözlenmekte olup [169], anti-Smith antikorları ve aPL [170] antikorlarıyla ilişkili bulunmuştur [171]. NPSLE'ye eşlik eden bir diğer önemli fokal tablo ise NMOSD'yi taklit edebilen transvers miyelittir. Bu durum da yine aPL antikorları ile yakından ilişkilendirilmiştir [172].

Histopatolojik açıdan bakıldığında, NPSLE olgularında en sık karşılaşılan değişiklik inflamatuvar olmayan mikroanjiyopatidir; bu bulgu genellikle beyin mikrovasküler infarktları ile birlikte. Bunun yanı sıra, glial hücrelerde artış ve yaygın nöronal ya da aksonal kayıplar da bildirilmiştir [173]. Hastalığın patogenezinde, BBB'nin bozulmasının da önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir; bu bozulma, karmaşık bağışıklık mekanizmalarının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır [166].

SLE hastalarında günümüze kadar 180'den fazla otoantikor tanımlanmıştır [174]. Ancak klinik uygulamada en sık değerlendirilen antikorlar anti-dsDNA ve antifosfolipid antikorlardır. Nöropsikiyatrik SLE ile ilişkilendirilen diğer antikorlar arasında anti-ribozomal P (anti-P), anti-GABA-B1b/B2 reseptörleri ile antinöronal ve anti-endotelyal antikorlar da yer almaktadır [174]. Anti-dsDNA antikorlarının NPSLE semptomları gösteren olguların yaklaşık %70'inde yüksek düzeyde bulunduğu bildirilmiştir [175].

Antifosfolipid antikorları, antikardiyolipin (aCL), lupus antikoagülanı (LAC) ve anti- $\beta$ 2 glikoprotein1 (anti- $\beta$ 2GP1) alt tiplerinden oluşur. Bu antikorlar, özellikle transvers miyelit gelişen hastalarda yüksek düzeyde saptanmakta ve sıklıkla torakal omurilik segmentini etkilemektedir [172]. aCL antikorları en duyarlı, ancak en az özgül antikorlar olup bazı enfeksiyonlar ve ilaçlar tarafından da geçici olarak indüklenebilirler. LAC, özellikle sinüs trombozu gibi trombotik serebrovasküler olaylarla yakından ilişkilidir (Hanly vd., 2011). Öte yandan, anti- $\beta$ 2GP1 antikorlarının trombotik olaylar açısından özgüllüğü daha yüksektir [177].

NPSLE şüphesi olan her hastada BOS analizi yapılması önerilmektedir. BOS bulguları sıklıkla nonspesifik olmakla birlikte; lenfosit baskın hafif pleositoz, artmış protein düzeyi, yüksek IgG indeksi ve bazen glukoz düzeyinde düşüklük saptanabilir. BBB bütünlüğünün değerlendirilmesinde albümin oranı kullanılır. Albuminin intratekal üretimi olmaması nedeniyle, BOS-plazma arasındaki konsantrasyon farkı BBB geçirgenliği hakkında bilgi verir [178]. OKB, NPSLE hastalarının %15-85'inde pozitif olabilir. Bu geniş dağılım, hasta gruplarındaki heterojenliği yansıtmaktadır [174].

MRG, NPSLE tanısında en sık başvuru görüntüleme yöntemidir. SLE'ye özgü en tipik MRG bulguları büyük infarkt alanları ile çok odaklı T2-hiperintens beyaz cevher lezyonlarıdır. Bu lezyonlar MS ile benzer görünüm sergileyebilse de SLE'de daha çok vasküler bir dağılım gösterir [179]. MS'ten ayırıcı yardımcı olabilecek MRG bulguları arasında; bazal ganglionların bilateral tutulumu, parankimal şişlik, noktasal kontrast tutulumu, leptomeningeal kontrastlanma ve kortikosubkortikal bölgelerde, dentat çekirdekte veya centrum ovalette gözlenen kalsifikasyonlar yer alır [180].

#### **1.7.4. Primer santral sinir sistemi vaskülit (PCNSV)**

PCNSV, primer anjitis olarak da adlandırılan, yalnızca merkezi sinir sistemi damarlarını tutan nadir ve inflamatuvar bir hastalıktır [181]. Klinik belirtilerini oldukça değişken olması ve tanıya yönelik özgül bir laboratuvar testinin bulunmaması nedeniyle PCNSV çoğu zaman tanıda göz ardı edilebilmektedir. Özellikle enfeksiyon, bağ dokusu hastalıkları veya sistemik vaskülit gibi ikincil nedenler dışlandıysa, PCNSV düşünülmelidir. PCNSV erkeklerde daha sık görülmekte olup, erkek/kadın oranı yaklaşık 2:1'dir. Ortalama başlangıç yaşı ise 50 civarındadır [182].

Genellikle haftalar veya aylar süren prodromal bir dönemle başlar. Bu dönemde baş ağrısı ve bilişsel işlev bozuklukları sık rastlanan belirtilerdir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde görme bozuklukları, kranial nöropatiler, inme benzeri fokal nörolojik defisitler, serebellar bulgular ve epilepsi gelişebilir [183]. Sistemik semptomların (ateş, kilo kaybı vb.) genellikle eşlik etmemesi, ayırıcı tanıda yardımcı olabilir [184].

PCNSV en çok küçük ve orta çaplı damarları etkiler ve histopatolojik olarak çeşitli alt tiplere ayrılır. Bunlar arasında en yaygın form, granümatöz anjittir [184]. Bu alt tipte hastalık daha yavaş seyirli olup genellikle küçük damarları tuttuğu için anjiyografide tipik vasküler anormallikler izlenmeyebilir [185]. Laboratuvar testleri PCNSV'ye özgü olmayıp ikincil vaskülitleri dışlamak için kullanılır. BOS analizinde ise genellikle hafif lenfositik pleositoz, artmış protein düzeyi ve normal glukoz saptanır [184].

MRG, tanıda en sık başvuru yöntemlerinden biridir. MRG'de genellikle bilateral, multifokal infarktlar ve parankimal kontrast tutulumu gözlenir [186]. Konvansiyonel serebral anjiyografide ise boncuk dizisi olarak bilinen segmental damar daralma ve genişlemeleri tanıya katkı sağlar [187]. Ayrıca fokal oklüzyon, kollateral damar oluşumları ve mikroanevrizmalar gibi vasküler değişiklikler de gözlemlenebilir. PCNSV tanısında altın standart yöntem ise beyin ve leptomeninks biyopsisidir. Biyopsi, görüntüleme bulgularına göre seçilen bir alandan alınmalı ve leptomeninks, korteks ile subkortikal beyaz cevheri içermelidir [188].

#### **1.7.5. Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) ile ilişkili vaskülitler**

ANCA ile ilişkili santral sinir sistemi vaskülit; granümatozisle seyreden poliangitis (GPA), mikroskopik poliangitis (MPA) ve eozinofilik granümatozisle seyreden poliangitis (EGPA) gibi primer sistemik vaskülit hastalıklarını kapsayan, idiyomatik, nekrotizan küçük damar hastalığıdır [189]. GPA'nın en yaygın nörolojik bulgusu periferik nöropatidir ve vakaların %60'ında görülür. SSS tutulumu ise GPA hastalarının %4 ila %11'inde izlenmektedir [190].

GPA ile ilişkili üç ana klinik tablo tanımlanmıştır:

- i. Serebral vaskülit.
- ii. Kronik hipertrofik pakimeninjit.
- iii. Hipofiz hastalıkları [189]

Vasküler fenotip iskemik ve hemorajik komplikasyonlara yol açabilir. Ancak bu lezyonların görüntüleme bulguları özgül değildir. Beyin MRG'sinde yaygın serebral enfarktlar ve küçük damar hastalığında görülen diffüz beyaz cevher lezyonları saptanabilir [191]. Etkilenen damarların çapı genellikle MRG veya konvansiyonel anjiyografi ile görüntülenebilirlik sınırının altındadır [192].

MPA, myeloperoksidaz (MPO)'a karşı gelişen ANCA ile ilişkilidir ve küçük-orta çaplı damarları tutar [189]. Genellikle glomerülonefrit ve yaygın alveoler hemoraji şeklinde bulgu verir; ancak SSS tutulumu da görülebilir [193].

EGPA'nın başlıca bulguları astım, nazal polipler veya rinosinüzittir. EGPA seyri içinde gelişen SSS vaskülit nadir görülür ve genellikle geç evrede ortaya çıkar [194]. EGPA olgularında SSS tutulumu %6-10 arasında görülür; ensefalopati, iskemik inme ve hemorajiler şeklinde kendini gösterebilir [195].

#### **1.7.6. Nörobeğçet hastalığı**

Behçet hastalığı (BH), etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış, kronik seyirli ve tekrarlayıcı vasküler inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Santral sinir sistemi tutulumu hastaların yaklaşık %5–10'unda görülür ve bu duruma Nöro-Behçet hastalığı (NBH) adı verilir [196]. Genetik etkenler arasında en güçlü aday HLA-B51 geni olup, BH gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır [197]. NBH tanısı için patognomonik bir test mevcut olmadığından tanı klinik kriterlere dayanır. ICBID kriterlerine göre tanı koymak için 4 puanlık eşik değeri gereklidir ve bu puanlar oral/genital ülserler ile göz ve deri bulguları, nörolojik belirtiler, vasküler tutulum ve pozitif paterji testine göre hesaplanır [198].

NBH temelde iki alt tipe ayrılır:

- i. Parankimal form, beyin sapını tutan meningoensefalit, kranial sinir felçleri ve epilepsi gibi ağır klinik bulgularla seyredebilir.
- ii. Nonparankimal form ise izole serebral venöz sinüs trombozu ve intrakraniyal hipertansiyon ile karakterizedir [199].

NBH, MS'in tersine erkeklerde daha sık görülür. Optik nörit, omurilik tutulumu ve duysal belirtiler NBH'de nadirdir, bu nedenle bu semptomlar ayırıcı tanı açısından dikkatle değerlendirilmelidir [200].

Tanıda MRG altın standart olup, tipik görüntüler beyin sapında sınırları belirsiz, geniş lezyonlar şeklindedir ve bazen diensefalon ve bazal gangliyonlara kadar yayılabilir.

Akut fazda heterojen kontrast tutulumu görülebilir [200]. Omurilik tutulumu varsa genellikle longitudinal yayılım gösterir ve nadiren görülse de NMO benzeri olabilir [201]. Ayrıca aksiyel T2 ağırlıklı kesitlerde tanımlanan simit belirtisi NBH'ye özgü spinal bir MRG bulgusu olarak rapor edilmiştir [202]. NBH olgularında BOS'ta OKB pozitifliği %15'ten düşük olup, bu yönüyle MS'ten ayırt edilmesinde yardımcı olabilir [144].

#### **1.7.7. Nörosarkoidoz**

Nörosarkoidoz, etiyolojisi bilinmeyen, kronik ve granümatöz bir inflamatuvar hastalık olup, santral sinir sisteminde çok sayıda lezyonla kendini gösterebilir. Sarkoidoz hastalarının yaklaşık %3–10'unda sinir sistemi tutulumu görülse de bu oranın düşük tahmin edildiği düşünülmektedir [203]. İzole nörosarkoidoz nadir görülmekle birlikte, hastaların %70-80'inde nörolojik belirtiler hastalığın erken döneminde ortaya çıkabilir [204].

Klinik olarak en sık kraniyal nöropatiler gözlenir ve VII, II ve III. kraniyal sinirlerin daha sık etkilendiği bildirilmiştir. Bilateral fasiyal sinir felci sıklıkla epinöral veya perinöral inflamasyonun ve granülomların yaptığı basının sonucudur [205]. Optik nörit, özellikle bilateral şekilde, vakaların üçte birinde başlangıç semptomu olabilir [206].

Beyin parankimi tutulumunda kronik inflamasyona bağlı gelişen serebral ateroskleroz etkili olabilir ve bu da baş ağrısı, bilişsel bozulma, afektif durum değişiklikleri ve epilepsi gibi klinik semptomlara yol açabilir [206,207]. Ayrıca sarkoidal granülomlar hipofiz ve hipotalamus bölgelerinde yerleşerek endokrin disfonksiyona neden olabilirken, omurilikte ise daha çok torasik ve servikal segmentleri tutar [208]. Görüntüleme bulguları genellikle MS veya vaskülit taklit eden periventriküler, kontrast tutmayan beyaz cevher lezyonları şeklindedir [209]. BOS'ta anjiyotensin dönüştürücü enzim seviyesinin yüksekliği, MS gibi diğer hastalıklarda da görülebileceği için tanıda yeterince özgül değildir [210].

#### **1.7.8. Sjögren sendromu**

Primer Sjögren sendromu, santral sinir sistemini de etkileyebilen otoimmün hastalıklar arasında yer alır ve bu etkilenme süreci, özellikle anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorlarının varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Hastalık esas olarak tükürük ve gözyaşı bezlerini hedef alsa da nörolojik belirtiler de ortaya çıkabilmektedir [211,212].

En sık karşılaşılan nörolojik bulgular arasında distal duyuşal ya da duyu-motor özellikteki periferik nöropatiler bulunur [213]. Bununla birlikte, bazı vakalarda SSS tutulumu hastalığın ilk bulgusu olabilir ve MS benzeri tablolardan ensefalopatiye, NMO

benzeri sendromlardan serebellar tutulumlara kadar değişen nörolojik sendromlarla kendini gösterebilir [214]. Patofizyolojik temelde sıklıkla mononükleer hücrelerle ilişkili inflamatuvar vaskülopati yer alır [215]. BOS incelenmesi lenfositoz, artmış IgG indeksi ve protein düzeyleri ile OKB varlığını ortaya koyabilir [211].

Görüntüleme açısından, manyetik rezonans görüntüleme bulguları özgöl değildir. Fokal SSS tutulumu olan hastalarda, T2-ağırlıklı sekanslarda diffüz hiperintens lezyonlar saptanabilir ve bu lezyonlar sıklıkla multipl sklerozla örtüşen bölgelerde yerleşim gösterir [212,216]. Primer Sjögren sendromu, tek başına iskemik inme riskini artıran bir hastalık olarak değerlendirilmemekle birlikte, antifosfolipid antikorları ve lupus antikoagülanı gibi trombozla ilişkili serolojik belirteçlerin yüksek sıklıkta pozitif bulunması, bu riski artırabilir [217].

**Tablo 1.3.** MS tanısında MRI bulguları ve ayırıcı tanıda uyarı işaretleri [155,156,203, 218,219]

| MR Bulgusu                            | MS için Tipik Bulgular                                                  | MS Dışı Hastalıklar için Uyarı İşaretleri                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lezyonların şekli ve boyutu           | Ovoid, periventriküler, Dawson parmakları                               | Masif, konfluent lezyonlar                                                                                                                                                                                                      |
| U-fiber tutulumları                   | Var                                                                     | Yok                                                                                                                                                                                                                             |
| Lezyon morfolojisi                    | Düzenli belirgin sınırlar                                               | Puslu, belirsiz lezyonlar                                                                                                                                                                                                       |
| Gadolinyum tutulum paternleri         | Homojen halka, açık halka, ardışık MR'larda değişen desen               | Heterojen, bulut benzeri, kalem inceliğinde, aylarca devam eden                                                                                                                                                                 |
| Lezyonların lokalizasyonu             | Periventriküler, jukstakortikal, asimetrik                              | Periferik, kortikal, simetrik                                                                                                                                                                                                   |
| Kitle etkisi                          | Nadir, sadece tümefaktif MS'te                                          | Granümatöz hastalıklarda belirgin                                                                                                                                                                                               |
| Optik Nörit                           | Tek taraflı, kısa segment                                               | Genellikle bilateral, optik sinirin yarısından uzun, genellikle kiazma ve traktusu tutan uzun lezyonlar                                                                                                                         |
| Korpus kallozum tutulumu              | Küçük ovoid lezyonlar, ileri fazda atrofi                               | Ependimal yüzey tutulumu, kemer köprü görünümü (NMOSD)                                                                                                                                                                          |
| Posterior fossa/beyin sapı lezyonları | Küçük lezyonlar                                                         | NBH'de yukarı aşağı yayılan beyin sapı lezyonları                                                                                                                                                                               |
| Omurilik lezyonları                   | Kısa (3 vertebra segmentinden), transvers kesitte %50'den az, periferik | ≥3 vertebra segmentinden uzun, transvers kesitte >%50'den fazla santral gri cevher tutulumu                                                                                                                                     |
| Menengial tutulum                     | Nadir                                                                   | Leptomenengial ve pakimeningial tutulum                                                                                                                                                                                         |
| İnme veya hemorajiler                 | Yok                                                                     | Var, özellikle çoklu                                                                                                                                                                                                            |
| Kalsifikasyon                         | Yok                                                                     | Var                                                                                                                                                                                                                             |
| Tipik Bulgular                        | Santral ven işareti                                                     | Bagel işareti-NBH, bazal gangliyonlarda benekli tutulum-NPSLE diensefalon tutulumu, area postrema tutulumu, spinal kordda parlak benekli lezyonlar - NMOSD Kar topu kümeleri tarzında korpus kallozum lezyonları-Susac sendromu |

### 1.8. Multiple Sklerozun Klinik Varyantları

MS'in nadir görülen varyantları, seyrek rastlansalar da klinik açıdan önemli olup tanısız belirsizliklere ve zaman zaman yanlış tanıya yol açabilmektedir. MS ve varyantlarına yönelik daha hedefe yönelik ve agresif tedavi seçeneklerinin geliştirilmesiyle birlikte, doğru tanı koymanın önemi giderek artmaktadır [220].

### **1.8.1. Tümefaktif multiple skleroz (TMS)**

Tümefaktif demiyelinizan lezyonlar (TDL), 2 cm'den büyük olan, genellikle serebral yerleşimli fokal demiyelinizasyon odaklarıdır. Bu tür lezyonlar, MS tanılı hastalarda hastalığın başında veya ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilir. Ayrıca Balo, ADEM ve NMOSD gibi hastalıklarda da benzer lezyonlar görülebilmektedir. Daha önce MS tanısı almamış hastalarda, izole soliter TDL durumlarında, diğer tümör benzeri lezyonlardan (neoplazi, lenfoma, abse, diğer inflamatuvar durumlar) ayırım için biyopsi yapılması gerekli olabilir [163].

TDL'nin klinik bulguları lezyonun lokalizasyonu ve boyutuna bağlıdır. Baş ağrısı, bilişsel fonksiyonlarda değişim, epileptik nöbetler, afazi, apraksi gibi atipik klinik bulgularla da seyredebilir[163]. Radyolojik olarak TDL tanısında tipik özellikler ayırıcı tanıya yardımcı olur. Genellikle fokal ancak belirgin sınırlı olmayan, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens özellikte olabilir. Bazı durumlarda T2 görüntülerinde çevresel hipointens rim ile çevrili, farklı şekillerde kontrast tutulumu gösteren (nodüler, açık veya halka şeklinde, homojen veya heterojen, santral, periferel), perilezyonel ödemle birlikte kitlesel etki yaratan lezyonlar görülür. Frontal ve pariyetal loblarda daha sık rastlanır [163]. BOS'ta OKB pozitifliği oranı, klasik MS'e göre TDL'de daha düşüktür [163].

### **1.8.2. Balo'nun konsantrik sklerozu (BCS)**

BCS, genellikle serebral hemisferik beyaz cevheri etkileyen, nadir fakat dikkat çekici bir demiyelinizan hastalıktır. Patolojik olarak, korunmuş miyelin bölgeleriyle dönüşümlü olarak dizilmiş demiyelinizasyon bantlarının oluşturduğu konsantrik bir yapı ile karakterizedir [221]. BCS ilk olarak agresif seyirli ve kötü prognozlu bir form olarak tanımlanmıştır [222]. Ancak daha sonraki çalışmalarda, klasik MS ile görülen veya daha iyi seyirli vakalar da bildirilmiştir [223]. Bazı olgularda, Balo-benzeri halkalar akut MS plaklarının çevresinde izlenmiştir [224].

Yeni veriler bu yapıların ardışık demiyelinizasyon ve korunmuş miyelin alanlarından oluştuğunu göstermektedir [221]. Görüntüleme açısından, BCS lezyonları T2-ağırlıklı MR'da tipik konsantrik halkalar şeklinde izlenir. Bu halkalar bazen tümör benzeri büyük yapılar şeklinde olabilir ve kontrast tutulum gösterebilir [225,226]. Daha sınırlı halkalar içeren, BCS'ye benzer lezyonlar da tanımlanmıştır; ancak bunların klasik Balo örüntüyle ilişkisi net değildir.

Proton MR spektroskopi çalışmaları, kolin/kreatin oranında artış, N-asetil aspartat/kreatin oranında azalma ve laktat birikimi gibi bulgularla BCS'nin MS'e biyokimyasal olarak da benzediğini göstermektedir [227,228]. BCS, MS spektrumunda yer alan ancak kendine özgü yapısal özellikler gösteren nadir bir varyanttır. Ayırıcı tanıda dikkate alınması, gereksiz girişimlerin önlenmesi açısından önemlidir [220].

### **1.8.3. Akut MS (marburg tip MS)**

Marburg tipi MS, nadir görülen ancak oldukça ağır seyreden bir MS varyantıdır. Hastalık genellikle ani başlar ve hızlı bir şekilde ilerler. Kısa süre içinde sık ve şiddetli ataklarla ciddi nörolojik kayıplar meydana gelebilir. Bu formda seyreden MS, genellikle geleneksel tedavilere yanıt vermez ve bir yıl içinde ölümle sonuçlanabilir. Bazı vakalarda ölüm, haftalar ya da aylar içinde meydana gelebilir. Bu durum genellikle yaygın beyin lezyonları veya beyin sapı ile servikal omurilik tutulumu nedeniyle gelişir [229].

Marburg'un tanımladığı ilk olgu, baş ağrısı, uykululuk, bulantı, kusma ve vücudun sol tarafında güçsüzlük ile başvurmuştur. Otopsi sırasında bu hastada, beyin dokusunda yaygın demiyelinizan lezyonlar bulunmuştur [230]. Daha sonra bildirilen diğer vakalar da klasik MS belirtileri ile başlasa da klinik seyir kısa sürede kötüleşmiştir. Patolojik incelemelerde, bu varyantta çok sayıda büyük ve yoğun demiyelinizasyon alanı izlenir. Bu lezyonlar farklı evrelerde olabilir ve genellikle klasik MS'e göre daha tahrip edicidir. Marburg tipi MS'te, aktif demiyelinizasyonu gösteren, makrofajlarla dolu yoğun hücreli odaklar görülür [231].

Manyetik rezonans görüntülemeye, beyinde çok sayıda büyük ve birleşme eğiliminde olan lezyonlar tespit edilir. Bu lezyonlar genellikle serebral beyaz cevheri tutar, ancak beyin sapı da etkilenebilir. Kontrast tutulumları ve çevresel ödem sık görülür. Bu görüntü bulguları özgül değildir [230]. BOS'da hücre reaksiyonu gözlenmekle birlikte OKB pozitifliği saptanmaz [163].

Marburg tipi MS ile ADEM'i ayırt etmek bazen zor olabilir. Ancak ADEM'de lezyonlar genellikle aynı zamanda gelişir ve benzer yaşta görünür. Marburg tipinde ise hem yeni hem de eski lezyonlar bir arada bulunabilir. Ayrıca klinik tablo, zaman içinde hızla kötüleşir [229]. Sonuç olarak Marburg tipi MS, ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken, hızlı ilerleyen ve genellikle kötü prognozlu bir MS formudur [229].

#### **1.8.4. Schilder hastalığı**

Schilder hastalığı, SSS'nde geniş alanlı miyelin kaybı ile karakterize nadir bir demiyelzan hastalıktır. Genellikle çocukluk çağında ortaya çıkar ve klasik MS'in atipik bir formu olarak değerlendirilir. Poser'a göre bu hastalık, 2×3 cm veya daha büyük boyutlarda bir ya da iki simetrik demiyelinizan plak, sentrum semiovale tutulumu, lezyonların tek olması ve adrenolökodistrofinin dışlanması kriterleriyle tanımlanır [232]. Bazı hastalarda büyük lezyonlara ek olarak küçük MS-benzeri plaklar da görülür. Bu durumlarda tanı koymak zorlaşabilir ve MS ya da ADEM ile ayırıcı tanı yapılması gerekebilir [230,233]

Klinik seyir hastadan hastaya değişebilir. Lezyonlar bazen tedaviye iyi yanıt verebilirken, bazı vakalarda nöks görülebilir. Patolojik olarak, iki hemisferi etkileyen büyük, keskin sınırlı demiyelinizasyon alanları ile karakterizedir. Histolojik açıdan MS ile benzerlik gösterir [234]. MRG her iki serebral hemisferi tutan büyük lezyonlar saptanır. Bu lezyonlar çoğunlukla korpus kallozumda anormal sinyal ile birbirine bağlanır [235]. Eğer birlikte çok sayıda küçük lezyon da izlenirse, bu durum MS veya Marburg tipi MS yönünde yorumlanır. ADEM'de ise tipik olarak enfeksiyon ya da aşı öyküsü bulunur ve bu kadar büyük, simetrik lezyonlar beklenmez.

### **1.9. Multiple Sklerozun Klinik Tipleri**

#### **1.9.1. Radyolojik izole sendrom (RIS)**

RIS, klinik belirti veya semptom olmaksızın demiyelinizasyonu düşündüren MRG anormallikleri ile karakterizedir [236]. Tanı kriterleri, özgül olmayan beyaz cevher değişikliklerini dışlamak amacıyla Barkhof kriterleri ve lezyonlara özgü morfolojik özellikler temel alınarak belirlenmiştir [237]. RIS'li hastalar, gelecekte klinik olarak kesin multipl skleroz geliştirme açısından artmış risk taşıdığından, başlangıçta prognostik öneme sahip faktörlerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır.

RIS hastalık seyrine ilişkin en geniş kapsamlı çalışma, 2014 yılında 451 hastayı içeren retrospektif ve çok uluslu bir kohort çalışmasıdır [238]. Bu çalışmada, beş yıl içinde ilk klinik olay gelişme riski %34 olarak belirlenmiş; hastaların %9,6'sında başlangıçtan itibaren progresif bir seyir izlenmiştir. Spinal kord lezyonları, ilk klinik olay gelişimi için en güçlü öngörücü faktör olarak tanımlanmış (HR = 3,08); genç yaş ve erkek cinsiyet de ek risk faktörleri olarak saptanmıştır. Birden fazla risk faktörünün birlikte bulunması riski daha da artırmıştır [238].

### 1.9.2. Klinik izole sendrom (KIS)

KIS, merkezi sinir sisteminde demiyelinizan hastalığı güçlü şekilde düşündüren, ancak henüz zaman içinde yayılım kriterlerini karşılamadığı için klinik olarak kesin multipl skleroz tanısı almamış olan ilk klinik olayı tanımlar. Semptomlar genellikle monofokal özellikte olup, günler ile haftalar arasında değişen akut veya subakut bir seyir gösterir ve sıklıkla optik sinir, omurilik, beyin sapı veya serebellar tutulumu ile ortaya çıkar. Diğer MS ataklarında olduğu gibi, olayın en az 24 saat sürmesi ve ateş veya enfeksiyon varlığının bulunmaması beklenir [239]. RIS'e benzer şekilde, bazı demografik ve görüntüleme bulguları MS'e dönüşüm riskini etkiler. T2 ağırlıklı MRI görüntülerinde beyaz cevher lezyonlarının bulunması ve beyin omurilik sıvısında yükselmiş immünoglobulin G indeksi ile OKB varlığının gösterilmesi, klinik uygulamada en sık kullanılan öngörücü faktörlerdir [239].

KIS hastalarının yaklaşık %50-70'inde başlangıç beyin MRI'nda asemptomatik T2 beyaz cevher anormallikleri saptanır. Bu bulgunun MS'e dönüşüm açısından prognostik değeri, uzun dönemli gözlemsel çalışmalarda doğrulanmış ve 20 yıla kadar izlenen hastalarda %80'e varan dönüşüm oranı bildirilmiştir. Ayrıca, lezyon sayısının artışı dönüşüm riskini daha da artırmaktadır [239,240,241]. Başlangıç MRI'ı anormal olan hastalarda anormal BOS profilinin ek prognostik değer sağlamadığı gösterilmiştir. Buna karşılık, başlangıç MRI'ı normal olan hastalarda anormal BOS bulgularının varlığı, MS'e dönüşüm riskini %4'ten %23'e yükseltmiştir [242].

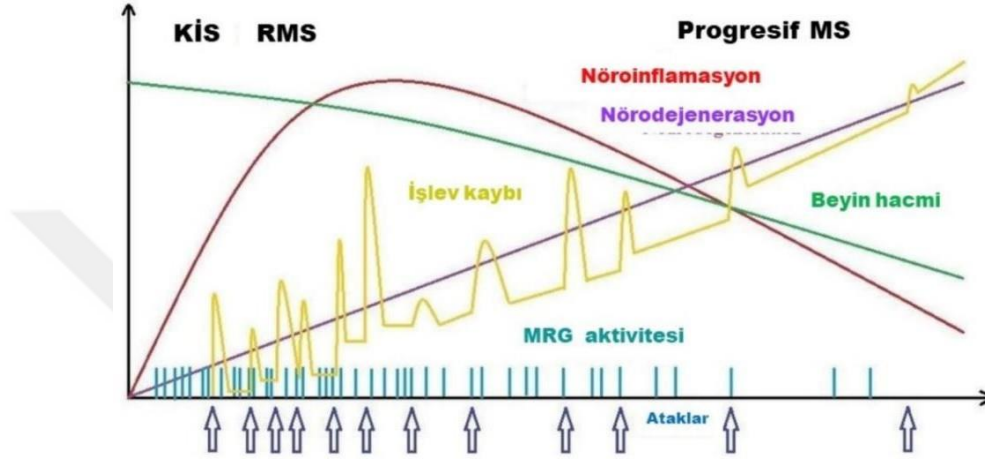
### 1.9.3. Relapsing remitting multiple skleroz (RRMS)

RRMS, MS hastalarının yaklaşık %85'inde görülür ve nörolojik işlev bozukluğu dönemleri (relapslar) ile yeni semptomların olmadığı göreceli stabilite dönemleri (remisyonlar) arasında değişen bir seyirle karakterizedir [243].

Relaps sıklığı bireyler arasında değişmekle birlikte genellikle yılda 1,5'i geçmez; relapsların yaklaşık yarısında kalıcı defisitler gelişir ve bu durum zamanla fonksiyon kaybına yol açar. Enflamatuvar aktivite ve relaps sıklığı, genç erişkinlikte en belirgin düzeydedir; hastalık ilerledikçe ve yaş arttıkça bu özellikler azalır [244]. Günlük klinik uygulamada, enfeksiyonlar, stres ve gebelik gibi faktörlerin relapslarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmalar, enfeksiyonların relaps oranını artırdığını, relaps süresini uzattığını ve sakatlık birikimine katkıda bulunduğunu göstermiştir; üst solunum yolu enfeksiyonları en sık

bildirilen tetikleyiciler olmakla birlikte, idrar yolu enfeksiyonları ve gastroenterit de artmış relatif risk ile ilişkilendirilmiştir [245].

RRMS hastalarında progresyon başlangıcı primer progresif MS hastalarına göre daha yavaş olmakla birlikte, progresyon eşiği aşıldıktan sonra her iki fenotipte hastalık seyri benzer şekilde ilerler [246]. Relapsların gelecekteki sakatlık üzerindeki etkisinin önemli olduğu ve bu ilişkinin tedavi stratejilerini doğrudan etkilediği kabul edilmektedir [247].



**Şekil 1. 5.** *Multipl sklerozun klinik seyri* orijinal kaynak[248] uyarlanmış, İTF nöroloji tarafından modifiye edilmiştir[70].

#### 1.9.4. Sekonder progresif multiple skleroz (SPMS)

Tedavi edilmeyen RRMS hastalarının büyük çoğunluğu zamanla SPMS evresine ilerlemektedir. Araştırmalar, RRMS başlangıcından yaklaşık 19 yıl sonra progresif faza geçişin medyan zamanını göstermektedir [111,249]. Pratikte, progresyon çoğunlukla retrospektif olarak tanımlanmakta ve gerçek başlangıçtan yıllar sonra tespit edilebilmektedir. Hastalık seyrinin hangi aşamada progresyona geçtiğini bireysel düzeyde saptamak [249] güçtür; bu nedenle uzun süreli tanısal belirsizlikler yaşanabilmektedir [249].

SPMS gelişiminde ileri yaş, bazı çalışmalarda kesinleşmemiş olmakla birlikte erkek cinsiyeti, spinal kord semptomları ve relapslardan tam iyileşememe gibi faktörler öne çıkmaktadır [249]. Progresyon, güvenilir bir biyobelirteç bulunamadığı için klinik gözlemlerle ve genellikle 6 ila 12 aylık bir takip süreci sonunda değerlendirilmektedir.

SPMS patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, inflamasyonun azaldığı, buna karşın mitokondriyal disfonksiyon ve aksonal hasarın belirginleştiği bir süreç

olduğu düşünülmektedir. Progresif evrede inflamasyonun, bütünlüğü korunmuş kan beyin bariyerinin arkasında (erken hastalık fazında kan beyin bariyerinin bozulduğu, progresif evrede ise büyük ölçüde korunduğu bilinmektedir) sınırlı alanlarda devam ettiği; bunun mevcut lezyonların genişlemesine ve normal beyaz cevherde yapısal değişikliklere yol açtığı bildirilmektedir. Ayrıca meninkslerde yoğun B hücresi ve plazma hücresi kümeleri içeren lenfoid follikül benzeri yapılar saptanmış olup, bu durum kortikal patolojinin artışı ile ilişkilendirilmektedir [250]. Demiyelinize olmuş aksonlarda voltaj kapılı sodyum kanallarının yeniden düzenlenmesi, artan enerji ihtiyacı, ATP üretimindeki yetersizlik ve buna bağlı hücre içi kalsiyum birikimi, mitokondriyal disfonksiyon ve aksonal hasarla sonuçlanmaktadır. Bu mekanizma, nörodejenerasyonda mitokondrinin rolünü açıklayan olası bir süreç olarak değerlendirilmektedir [251].

#### **1.9.5. Primer progresif multiple skleroz (PPMS)**

PPMS, multipl skleroz hastalarının yaklaşık %10-20'sinde görülür ve hastalık başlangıcından itibaren ataklı düzelmeli faz olmaksızın ilerleyici bir seyir gösterir [252,253]. Bireysel düzeyde hastalık progresyonu sabit bir hızla ilerlemez; zaman zaman relapslarla alevlenebilen veya göreceli stabilite dönemleriyle seyreden bir dinamik izlenebilir.

Son yıllarda elde edilen klinik, görüntüleme ve genetik veriler, PPMS'in MS hastalık spektrumunun bir parçası olduğunu ve SPMS ile arasındaki patolojik farklılıkların mutlak değil, görece olduğunu göstermektedir. Doğal seyir çalışmaları, PPMS ve SPMS hastalarında sakatlık progresyonunun benzer hızda ilerlediğini ortaya koymuştur [254]. Ayrıca, RIS tanısı alan hastaların yaklaşık %10'unda primer progresif bir hastalık seyri gözlenmesi, PPMS'te relapsing fazın bulunmamasının klinik olarak sessiz seyreden SSS lezyonları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [238,252].

PPMS'te görülen patolojik değişiklikler karmaşıktır ve hem inflamatuvar süreçleri hem de nörodejeneratif mekanizmaları içerir. Sekonder progresif evreye kıyasla inflamasyon düzeyi daha düşük olmakla birlikte, devam eden inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve aksonal hasara bağlı olarak belirgin nörodejenerasyon gelişmektedir [238,252].

#### **1.10. Multiple Skleroz Tanısında 2017 ve 2024 McDonald Tanı Kriterleri**

MS, klinik ve radyolojik sunumları hem hastalar arasında hem de zaman içinde bireysel olarak değişkenlik gösteren, merkezi sinir sistemine ait inflamatuvar bir hastalıktır. MS için tanı süreci, klinik bulguların, MRG verilerinin ve beyin omurilik sıvısı

biyobelirteçlerinin birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Çünkü MS'e özgü bir klinik belirti ya da tanı testi bulunmamaktadır [255-257].

Hastalığın farklı klinik tablolarla sunulabilmesi, MS dışı hastalıklarda da görülebilen MRG anormallikleri ve genel popülasyonda sık rastlanan nonspesifik beyaz cevher lezyonları tanı sürecini karmaşıktırmaktadır. Bu nedenle, MS tanısı ancak alternatif nedenlerin dışlanmasıyla ve tipik bir klinik izole sendromu varlığında konulmalıdır [256-258]. Tanı testlerinin pozitif ve negatif öngörü değerleri, testin uygulandığı klinik bağlamla yakından ilişkilidir. Hastada multipl skleroz varlığına dair tanı olasılığı yüksekse, testin tanı gücü artar; ancak klinik bulgular MS ile uyumlu değilse, aynı test sonucu yanıltıcı olabilir. Bu nedenle, test sonuçlarının doğru yorumlanabilmesi, yalnızca MS konusunda deneyimli bir klinisyenin değerlendirmesiyle mümkündür [255,256].

McDonald kriterlerinin 2017 yılında yapılan revizyonları, BOS analizinin tanı sürecindeki rolünü güçlendirmiş ve görüntüleme kriterlerinde önemli değişiklikler getirmiştir. Periventriküler, jukstakortikal/kortikal, infratentoryal ve spinal kord olmak üzere dört anatomik bölgeden en az ikisinde lezyon varlığı mekânsal yayılımın göstergesi kabul edilmiştir. Zamansal yayılım ise, gadolinyum tutan ve tutmayan lezyonların eşzamanlı varlığı ya da takip MRG'de yeni lezyon gelişimiyle gösterilebilmektedir [256,258]. Bu revizyondaki en dikkat çekici yeniliklerden biri, BOS'ta OKB varlığının zamansal yayılımın yerine geçebilmesine olanak tanınmasıdır. Böylece, yalnızca bir klinik atağı olan ve mekânsal yayılım kriterlerini karşılayan ancak zamansal yayılım kanıtı bulunmayan hastalarda tanı koymak mümkün hâle gelmiştir [256,259]. Ayrıca, daha önce tanıda dışlanan semptomatik lezyonlar da artık değerlendirmeye dâhil edilmiş; kortikal lezyonların jukstakortikal lezyonlarla birlikte mekânsal yayılım kriterlerinde kullanılabileceği kabul edilmiştir [256,260-262].

2024 yılına ait önerilerde ise BOS biyobelirteçlerinin önemi daha da vurgulanmış ve kappa serbest hafif zincirlerin (KFLC) tanı sürecine dahil edilmesi gündeme gelmiştir. Serbest hafif zincirler, immünoglobulin sentezi sırasında plazma hücreleri tarafından üretilen, kappa ( $\kappa$ ) veya lambda ( $\lambda$ ) tipinde olabilen küçük polipeptitlerdir. Bu zincirlerin bir kısmı serbest halde dolaşıma girer ve glomerüler filtrasyon yoluyla atılır [263,264].

KFLC, BOS'ta intratekal immünoglobulin üretiminin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve OKB'ye benzer tanısallık sunmaktadır [264-266]. Ancak

özgüllüğü daha düşüktür ve bazı enfeksiyöz ya da otoimmün hastalıklarda da artabildiği için, OKB ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Tanı sürecinde BOS incelemesinin yalnızca atipik olgularda değil, tanısız güvenin artırılmak istendiği durumlarda da önerilmesi gerektiği belirtilmiştir. Klinik ve MRG bulguları yeterli değilse, BOS'ta OKB pozitifliği tanıyı güçlendirebilir. Ancak BOS bulguları >100 mg/dL protein düzeyi, >50 hücre/mm<sup>3</sup> pleositöz ya da nötrofil, eozinofil gibi hücre varlığı içeriyorsa, MS dışı başka hastalıklar ön planda düşünülmelidir [256,267].

MS tanı kriterlerinin uygulanmasında hasta profili ve demografik özellikler de göz önünde bulundurulmalıdır. Afrikalı Amerikalılar, Latin Amerikalılar, Asyalılar ve çocuklar gibi MS'in daha az görüldüğü popülasyonlarda, özellikle NMOSD ve MOG antikor ilişkili hastalıklar mutlaka dışlanmalıdır. AQP4 ve MOG antikor testleri, bilateral optik nörit, uzun segmentli spinal kord lezyonları, normal beyin MRG'si gibi NMOSD'yi düşündüren klinik tablolarda yapılmalıdır [256,268-271].

İleri yaşta MS tanısı konulan bireylerde tanı süreci daha da karmaşık hâle gelmektedir. Çünkü 60 yaş ve sonrasında başlayan olgular nadirdir (yaklaşık %0,5) ve başlangıçta progresif seyir gösterme eğilimindedir. Bu yaş grubunda yaşa bağlı vasküler değişiklikler nedeniyle beyaz cevher lezyonları görülebileceğinden, tipik MS morfolojisine sahip birden fazla periventriküler lezyonun bulunması önemlidir. Spinal MRG ve BOS incelemesi, tanının netleştirilmesine yardımcı olabilir [256,272,273].

Sonuç olarak, 2017 McDonald kriterleri ile BOS biyobelirteçleri ve semptomatik/kortikal lezyonların tanıya dahil edilmesi MS tanısını daha erken ve güvenilir biçimde koymayı mümkün kılmıştır. 2024 kriterleriyle birlikte KFLC'nin de tanı algoritmasına dahil edilmesi, BOS analizini daha kapsamlı bir değerlendirme aracı hâline getirmiştir. OKB ve KFLC'nin birbirini tamamlayan biyobelirteçler olarak değerlendirilmesi gerektiği, tanısız doğruluk ve bireyselleştirilmiş tedavi planlaması açısından önem taşımaktadır [256,264].

**Tablo 1. 4. 2014 ve 2017 McDonald Kriterleri [131,274]**

| <b>Klinik Sunum</b>                                              | <b>Gerekli Ek Kanıt</b>                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 veya daha fazla atak + 2 veya daha fazla lezyon                | Gerekli değil                                                                                                              |
| 2 veya daha fazla atak + 1 lezyon                                | Alana göre yayılım (DIS)                                                                                                   |
| 1 atak + 2 veya daha fazla lezyon                                | Zamana göre yayılım (DIT)                                                                                                  |
| 1 atak + 1 lezyon                                                | DIS ve DIT her ikisi de gerekli                                                                                            |
| Sinsi ilerleme (PPMS)                                            | 1 yıllık progresyon + şu 3 kriterden 2'si:<br>-Beyinde alanda yayılım<br>-Omurilikte alanda yayılım<br>-BOS'ta pozitif OKB |
| <b>Alanda Yayılım (DIS)</b>                                      |                                                                                                                            |
| Aşağıdaki bölgelerden herhangi ikisinde 2 veya daha fazla lezyon |                                                                                                                            |
| Periventriküler                                                  |                                                                                                                            |
| Jukstakortikal veya Kortikal                                     |                                                                                                                            |
| İnfratentoryal                                                   |                                                                                                                            |
| Omurilik (2024'te güçlendirildi)                                 |                                                                                                                            |
| Optik Sinir (2024'te eklendi)                                    |                                                                                                                            |
| <b>Zamana Göre Yayılım (DIT)</b>                                 |                                                                                                                            |
| Lezyonların iki farklı zamanda ortaya çıktığına dair kanıt       |                                                                                                                            |
| Hem kontrast tutan hem tutmayan lezyonlar                        |                                                                                                                            |
| Takip MRG'de yeni lezyonlar                                      |                                                                                                                            |
| BOS'ta pozitif OKB                                               |                                                                                                                            |
| <b>2024 Yeni Belirteçler</b>                                     | Tanı ve öngörü değeri yüksek biyobelirteçler                                                                               |
| Kappa Serbest Hafif Zincir (KFLC)                                | OCB'ye alternatif – Prognostik değer (KFLC/OCB, RIS'ten MS'e geçiş riskini öngörür)                                        |
| Paramanyetik Kenar Lezyonları (PRL)                              |                                                                                                                            |
| Santral Ven İşareti (CVS)                                        | MS'e yüksek özgüllükte (MS lezyonlarının %40'ında görülür)                                                                 |
| Kortikal Lezyonlar                                               | 7T MRI kortikal lezyonları saptamada daha duyarlıdır                                                                       |

### 1.11. Multipl Sklerozun Ailevi Dağılımı

Ailevi multipl skleroz (familial MS), üçüncü dereceye kadar akrabalarda en az bir MS vakasının bulunmasıyla tanımlanır. Yakın tarihli bir meta-analize göre, ailevi MS'in prevalansı %12,6 olarak hesaplanmıştır [275]. MS'li bir bireyin birinci derece akrabalarında hastalık gelişme riski, genel popülasyona kıyasla anlamlı şekilde artar. Homozigot ikizlerde bu risk %24'e kadar çıkarken, heterozigot ikizlerde %3, çocuklarda %2, ikinci derece akrabalarda %1, üçüncü derece akrabalarda ise %0,8 olarak bildirilmektedir [276-278].

Ailevi olgular, klinik açıdan sporadik vakalardan ayrılır. Bu bireylerde hastalık daha sık multifokal başlangıç gösterir, atak sayısı daha fazladır ve özürllülük daha erken dönemde ortaya çıkar. Uzun vadede hastalık şiddeti de daha yüksek düzeyde seyretmektedir [279].

Ayrıca aile öyküsü bulunan bireylerde MS ile ilgili farkındalık yüksek olduğundan, tanıya ulaşma süresi genellikle daha kısa olmaktadır [280].

Görüntüleme çalışmaları, ailevi olguların beyin ve omurilik düzeyinde daha yoğun lezyonlara sahip olduğunu, buna karşılık subkortikal lezyonların daha az sıklıkta görüldüğünü ortaya koymuştur [281]. Bir diğer dikkat çekici bulgu, MS hastası çocukların, ebeveynlerine kıyasla daha erken yaşta hastalığa yakalanmalarıdır. Bu durum literatürde antisipasyon etkisi olarak tanımlanmaktadır [282-284]. Ayrıca, MS'in genellikle anneden aktarıldığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Ortak anneden gelen üvey kardeşlerde MS gelişme riski, ortak babadan gelenlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur [285-287]. Bu olgular, epigenetik düzenlemelerle açıklanabilir; özellikle ebeveynsel gen baskılanması (imprinting) ve intrauterin mikro çevrenin etkileri bu süreçte rol oynayabilir [288,289].

Hensiek ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı kapsamlı bir çalışmada, 757 kardeş MS hastasının hastalık başlangıç yaşı ve seyri değerlendirilmiş; kardeşler arasında anlamlı düzeyde uyum saptanmıştır [279]. Bu uyumun özellikle son 20 yılda arttığı, bunun da çevresel faktörlerin aile içinde benzer şekilde paylaşılmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür [290]. Ayrıca, Kuzey Avrupa ülkelerinde kardeşler arası MS gelişimi açısından risk uyumu Güney Avrupa'ya kıyasla yaklaşık iki kat daha fazladır [291]. Doğum sırası ve cinsiyetin MS gelişimi üzerinde belirleyici olmadığı; heterozigot ikizlerde ise klasik kardeşlere kıyasla daha yüksek MS gelişimi risk uyumu olduğu bildirilmektedir [282,292,293].

Son olarak, MS hastalarının birinci derece akrabalarında yalnızca MS değil, aynı zamanda diğer otoimmün hastalıklara da artmış yatkınlık söz konusudur. Bu hastalıklar arasında psoriasis, vitiligo, tip 1 diyabet, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi yer almaktadır [285-287].

### **1.12. Multiple Skleroz Tedavisi**

Multipl Skleroz tedavisi, hastalığın uzun dönem seyrini değiştirmeye yönelik hastalık modifiye edici tedaviler ile atak dönemlerinde uygulanan akut tedaviler olmak üzere iki ana gruba ayrılır; akut tedaviler arasında en sık kullanılanlar intravenöz metilprednizolon ve plazmaferezdir [294,295]. Multipl Skleroz tedavisinde kullanılan hastalık modifiye edici tedaviler (DMT'ler), hastalığın doğal seyrini değiştirmeyi, atak sıklığını azaltmayı, yeni MRG lezyonlarının oluşumunu sınırlamayı ve özürlülük progresyonunu yavaşlatmayı

amaçlamaktadır [296]. Bu tedaviler, bağışıklık sistemi üzerinde çeşitli düzeylerde etkili olarak santral sinir sistemindeki inflamasyonu baskılar. Mevcut DMT'ler, uygulama yollarına göre üç temel grupta sınıflandırılır: enjeksiyon yoluyla uygulanan tedaviler, oral (ağızdan alınan) tedaviler ve intravenöz infüzyon yoluyla verilen tedaviler [296].

#### **1.12.1. Metilprednizolon (IVMP) ile atak tedavisi**

MS ataklarında ilk basamak tedavi seçeneği, intravenöz metilprednizolon (IVMP) uygulamasıdır. Yüksek doz kortikosteroid tedavisi, santral sinir sistemindeki inflamatuvar süreci baskılayarak demiyelinizasyonu sınırlamayı ve nörolojik iyileşmeyi hızlandırmayı amaçlar. Genellikle günde 1 gram IVMP, sabah saatlerinde, 100-150 mL %5 dekstroz ya da izotonik sıvı içinde 60–120 dakika süren intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır [295,297,298].

Tedavi süresi tipik olarak 3-5 gün olmakla birlikte, ciddi nörolojik defisit in bulunduğu durumlarda süre 10 güne kadar uzatılabilir. Ayrıca özel olgularda, 2 gram/gün dozuna kadar çıkılabileceği belirtilmektedir. Atak tedavisi tamamlandıktan sonra oral kortikosteroid tedavisine geçilmesi, geleneksel bir yaklaşım olmakla birlikte, bu yöntemin ek klinik yarar sağladığını gösteren güçlü bilimsel kanıtlar sınırlıdır [297,298].

IVMP tedavisi öncesinde olası enfeksiyonların dışlanması, glukoz düzeyleri, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilir. Uzun süreli veya sık tekrar eden tedavi ihtiyacı olan olgularda osteoporoz riski nedeniyle DEXA taraması ve uygun destek tedavileri planlanmalıdır [295].

#### **1.12.2. Plazmaferez ile atak tedavisi**

Kortikosteroidlere yanıtız veya ağır seyirli MS ataklarında ikinci basamak tedavi seçeneği olarak terapötik plazma değişimi (plazmaferez) uygulanabilir. Bu tedavi, dolaşımdaki antikorları, immün kompleksleri ve proinflamatuvar mediatörleri uzaklaştırarak etki gösterir [294].

Plazmaferez genellikle IVMP'ye yanıt alınamayan optik nörit, beyin sapı veya spinal kord tutulumlarıyla seyreden ataklarda tercih edilir. Uygulama genellikle 5 seans ile sınırlı olup, bazı durumlarda tekrarlanabilir. Klinik rehberlerde, plazmaferezin etkinliğini destekleyen kanıtlar giderek artmakta, ancak her olgu için endikasyon dikkatle değerlendirilmelidir [294].

### 1.12.3. İnterferonlar

İnterferonlar, viral enfeksiyonlar sırasında bağışıklık yanıtını düzenleyen endojen sitokinlerdir. Beta interferonlarının MS tedavisindeki tam etki mekanizması henüz net olarak bilinmemekle birlikte, genel etkisinin bağışıklık sisteminde antiinflamatuvar ve düzenleyici bir yanıt oluşturmak olduğu kabul edilmektedir [299]. Bu etki; MHC sınıf II antijenleri, kostimülatör moleküller ve adezyon molekülleri gibi bağışıklık tanımada rol oynayan yapılar üzerindeki ifade düzeyinin azaltılması, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin yeniden kurulması, lenfositlerin kan-beyin bariyerini geçişinin engellenmesi ve nöronal büyüme faktörlerinin salınımının desteklenmesiyle ilişkilidir [300].

Betaferon (IFN $\beta$ -1b, Bayer), 1993 yılında multipl skleroz tedavisi için onay alan ilk enjeksiyon yoluyla uygulanan ilaç olmuştur [301]. Bunu kısa süre içinde Avonex (intramüsküler IFN $\beta$ -1a, Biogen) takip etmiştir [302]. Daha sonra tedavi seçenekleri genişlemiş; subkutan IFN $\beta$ -1a (Rebif, EMD Serono) ve PEG interferon (Plegridy, Biogen) gibi ek ürünler geliştirilmiştir. Tüm interferonlar, RRMS tedavisinde onay almıştır. Güvenlik ve etkinliğe ilişkin uzun dönemli veriler, 21 yıllık takip süresi boyunca plaseboya kıyasla olumlu sonuçlar ortaya koymuştur [303].

İnterferonlar genel olarak güvenli kabul edilmekle birlikte, en sık görülen yan etkiler arasında enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar ve grip benzeri semptomlar yer alır. Bu semptomlar hastaların %30-60'ında ortaya çıkabilir, ancak genellikle ibuprofen, asetaminofen veya glukokortikoidlerle kontrol altına alınabilir ve zamanla azalır. Belirti vermeyen karaciğer enzim yüksekliği, IFN $\beta$  tedavisi ile sık görülen bir bulgudur; ancak ciddi hepatotoksisite nadirdir [304]. Daha nadir görülen yan etkiler arasında lökopeni, anemi, depresyon, tiroit disfonksiyonu, nefropati ve trombotik mikroanjyopati yer alır [305,306]. Ayrıca, IFN $\beta$  tedavisi altında olan küçük bir hasta grubunda kısmen geri dönüşlü polinöropati tanımlanmıştır [307]. Uygulama şekli ilacın formülasyonuna bağlı olarak değişiklik gösterir. Subkutan IFN $\beta$ -1a haftada üç kez uygulanırken, peg interferon her 14 günde bir dozla kullanılır.

Tedavi süresince tam kan sayımı, karaciğer, böbrek ve tiroit fonksiyonları düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. IFN $\beta$  tedavisi alan hastalarda, ilaca karşı nötralizan antikor gelişimi görülebilir. Bu antikorlar, tedavi etkinliğini azaltabilir. Özellikle tedavinin

başlangıcından 12-24 ay sonra yüksek titrede nötralizan antikor saptanması durumunda, hastalık aktivitesi olmasa bile tedavi değişikliği düşünülmelidir [308].

#### **1.12.4. Natalizumab**

Natalizumab, RRMS tedavisinde kullanılan ikinci basamak bir hastalık modifiye edici tedavidir. İnsanlaştırılmış monoklonal antikor yapısında olan bu ilaç,  $\alpha 4\beta 1$  integrin molekülünün  $\alpha 4$  alt birimine bağlanarak lenfositlerin kan-beyin bariyerini aşarak merkezi sinir sistemine geçişini engeller [309]. Bu mekanizma yoluyla MS'teki inflamatuvar aktiviteyi baskılar. Klinik bulgular ve MRG verileri, birçok hastada tedaviye yanıt olarak inflamasyonun azaldığını göstermektedir [309,310].

İlacın etkinliği ve güvenliği, 2136 hastanın iki yıl süreyle izlendiği randomize çift kör AFFIRM çalışmasıyla değerlendirilmiştir. Natalizumab, plasebo grubuna göre yıllık atak oranında %68, hastalık progresyonunda ise %42 oranında azalma sağlamıştır [311]. SENTINEL çalışmasında, IFN beta-1a tedavisine rağmen hastalık aktivitesi devam eden 1171 RRMS hastası değerlendirilmiştir. Bu hastalara IFN tedavisine ek olarak ya 300 mg IV natalizumab ya da plasebo uygulanmıştır. Kombinasyon tedavisi, yıllık atak oranında %54 azalma ve iki yıl sonunda özürlülük progresyonu riskinde anlamlı azalma ile ilişkilendirilmiştir. Natalizumab kullanımıyla ilişkili bazı advers etkiler de ortaya çıkmıştır [311,312].

Klinik araştırmalarda en sık bildirilen yan etkiler arasında baş ağrısı, yorgunluk, idrar yolu ve alt solunum yolu enfeksiyonları, artralji, gastroenterit, vajinit, ishal ve aşırı duyarlılık reaksiyonları yer almaktadır [311,312]. TYNERGY çalışmasında, tedavi başladıktan sonraki ilk 12 ayda advers olayların %57'sinin hafif, %31'inin orta düzeyde, %12'sinin ise ciddi olduğu raporlanmıştır [313]. Ayrıca bazı hastalarda karaciğer enzimlerinde yükselme ve hematolojik parametrelerde düzensizlikler gözlenmiştir. Nadir de olsa tedavi sırasında bazal hücreli karsinom, meme ve servikal kanser gibi maligniteler rapor edilmiştir [314,315].

Natalizumab ile ilişkili en ciddi komplikasyon, John Cunningham virüsünün (JCV) neden olduğu progresif multifokal lökoensefalopati (PML)'dir [316]. PML, bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde ortaya çıkan ve çoğunlukla ölümcül seyreden bir enfeksiyondur. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce JCV antikor varlığı ve düzeyi değerlendirilmelidir [317]. STRATIFY-2 çalışmasında, PML gelişiminde en önemli risk faktörünün JCV seropozitifliği olduğu gösterilmiştir [318]. Özellikle 24 ayı aşan

natalizumab tedavisi süresine sahip ve JCV antikoru pozitif olan hastalarda PML riski %11,1'e kadar çıkabilmektedir. PML gelişen olgularda ciddi kalıcı nörolojik hasar ve yüksek mortalite riski vardır. Bu nedenle, tedavi sırasında yeni gelişen nörolojik semptomlar varlığında beyin MRG ve JCV PCR testleri ile hızlı tanısal değerlendirme yapılması önerilmektedir. JCV antikör düzeyi yüksek olan hastalarda natalizumab tedavisine başlama kararı dikkatle gözden geçirilmelidir [319].

#### **1.12.5. Sfingozin 1-fosfat reseptör modülatörleri**

Fingolimod, RRMS tedavisinde ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış ilk oral ajan olup, ikinci basamak tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir [320,321]. Sfingozin-1-fosfat (S1P) reseptör modülatörü olarak etki gösterir; lenfositler üzerindeki S1P reseptörlerine bağlanarak bu hücrelerin lenf düğümlerinde hapsolmasına neden olur ve böylece otoimmün lenfositlerin periferik dolaşıma ve santral sinir sistemine geçişini engeller [322].

Fingolimod, bu sınıfa ait ilk onaylı moleküldür ve RRMS tedavisi için üç faz III klinik çalışmadan elde edilen olumlu sonuçlar doğrultusunda onaylanmıştır. Bu çalışmalarda fingolimod, plasebo ile (FREEDOMS I ve FREEDOMS II) [323,324] ve haftalık interferon beta-1a enjeksiyonları ile (TRANSFORMS) karşılaştırılmıştır [325]. Günde 0,5 mg dozunda uygulanan fingolimod, RRMS hastalarında atak oranlarını yaklaşık %50 oranında azaltmış ve manyetik rezonans görüntülemeye yeni ya da genişleyen beyin lezyonlarının oluşumunu %74 oranında düşürmüştür. PARADIGMS çalışması sayesinde fingolimod, 10 yaş ve üzerindeki çocukluk çağı MS hastalarında onaylanan ilk tedavi olmuştur; bu yaş grubu için önerilen doz 0,25 mg/gün'dür [326].

Fingolimod, vücutta fosforile edildikten sonra S1PR'nin beş alt tipinden dördüne bağlanır ve özellikle S1PR1'e yüksek afinite gösterir. İlacın yarı ömrü yaklaşık 6-9 gündür. Hedef reseptöre bağlandıktan sonra, reseptörün internalizasyonunu sağlar; bu da lenfositlerin sekonder lenfoid organlardan dolaşıma çıkışını engeller [327].

Bu tedavi özellikle lenfoid dokularda fizyolojik olarak dolaşan naif ve merkezi hafıza T hücrelerini etkiler ve bu hücre tiplerinin dolaşımdaki düzeylerinde yaklaşık %80 oranında azalma ile sonuçlanır [327]. S1PR3'e bağlanmanın lenfosit göçü üzerinde önemli bir etkisi gösterilememiştir; ancak tedavi başlangıcında kalp hücreleri üzerindeki muhtemel agonistik etkisi nedeniyle atriyoventriküler (AV) blok gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Bu

nedenle, tedaviye başlamadan önce hastalar bradikardi, uzun QT aralığı, AV blokları ve diğer aritmi risk faktörleri açısından taranmalıdır. Ayrıca ilk doz uygulamasını takiben hastalar en az 6 saat boyunca izlenmelidir [327].

Fingolimodun etkinliği ve güvenilirliği çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir; hatta bazı çalışmalarda dimetil fumarata kıyasla daha güvenli olduğu öne sürülmüştür [328]. Ancak, ilaca bağlı bazı advers etkiler raporlanmıştır. En dikkat çekici yan etki, ilacın ilk dozunu takiben gelişen bradikardidir. Bu kardiyak etki, atriyal miyositlerdeki G-protein ilişkili inwardly rectifying potasyum kanallarının S1P aracılığıyla aktivasyonu ile ilişkilidir [329]. Bradikardiye eşlik eden atriyoventriküler ileti yavaşlaması ve semptomatik durumlar bildirilmiş olup, bu etkilerin atropin ile tamamen düzeldiği gösterilmiştir [330,331].

Fingolimod tedavisine bağlı olarak maküler ödem, karaciğer enzim yüksekliği, lenfopeni, trombositopeni ve enfeksiyonlara yatkınlık gibi çeşitli advers etkiler de bildirilmiştir [332,333]. Maküler ödem düşük oranda görülmekle birlikte, görme bulanıklığı ve metamorfopsi gibi semptomlara yol açabilir [334,335]. Lenfopeni genellikle tedavinin ilk saatlerinde ortaya çıkar ve bu durum hücre yıkımından çok yeniden dağılımla ilişkilidir; bu nedenle derin immün yetmezlik durumu oluşturmaz [333]. ALT düzeylerinde artış da sık görülür ancak bu değişiklikler çoğunlukla asemptomatik seyreder [333]. Enfeksiyon riskindeki artış ise ilacın immünmodülatör etkisine bağlanmakla birlikte, klinik çalışmalarda ciddi fırsatçı enfeksiyonlara yaygın biçimde rastlanmamıştır [333].

Nadir fakat ciddi advers olaylar arasında PRES, kriptokokal meningoensefalit, Kaposi sarkomu, tümefaktif demiyelinizasyon, otoimmün hemolitik anemi, periferik damar reaksiyonları ve hemofagositik sendrom gibi tablolar yer almaktadır [336,337].

Siponimod, S1PR1 ve S1PR5 alt tiplerine seçici bağlanan, yeni nesil bir S1P reseptör inhibitörüdür. Lenfositlerin lenf nodlarından dolaşıma çıkışını engeller ve teorik olarak fingolimod'a kıyasla daha az hedef dışı etkiye sahiptir. Ayrıca 6–9 gün süren daha kısa bir eliminasyon (washout) süresi ve yaklaşık 7 saatlik yarı ömrü sayesinde tedavi yönetimini kolaylaştırır [338]. Siponimod, BOLD ve EXPAND adlı iki klinik çalışmanın sonuçlarına dayanarak aktif SPMS tedavisi için oral yolla uygulanan ilk ajan olarak onay almıştır [339,340].

Ozanimod, RRMS tedavisi için onaylanan en yeni S1P reseptör inhibitörüdür. Siponimod'a benzer şekilde S1PR1 ve S1PR5 alt tiplerine seçici olarak bağlanır ve bu etki

lenfositlerin sekonder lenfoid organlardan dolaşıma çıkmasını engeller [341]. Kardiyak hastalığı olmayan bireylerde, doz artırımı protokolüne uyulması koşuluyla ilk doz sonrasında gözlem gerekmemektedir [341].

#### **1.12.6. Mitoksantron**

Mitoksantron, RRMS tedavisinde ikinci basamakta kullanılan, DNA'ya interkale olarak tek ve çift zincirli kırılmalara neden olan ve topoisomerez II enzimini inhibe eden bir antineoplastik ajandır. Mitoksantronun önerilen dozu, her üç ayda bir 12 mg/m<sup>2</sup> olacak şekilde uygulanır ve önerilen toplam yaşam boyu kümülatif doz 120–140 mg/m<sup>2</sup> ile sınırlıdır. Özellikle yüksek hastalık aktivitesine sahip agresif olgularda etkinliği kanıtlanmıştır [342].

Klinik çalışmalarda etkinliği ve güvenliği gösterilmekle birlikte, bazı ciddi advers etkilerle ilişkilidir. En önemli advers etkilerden biri, tedavi sürecinde geç ve geri dönüşsüz şekilde ortaya çıkabilen kardiyotoksisitedir. Bu durum, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) azalma ve/veya konjestif kalp yetmezliği ile karakterizedir [343].

Mitoksantron, miyokard hücrelerinde sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını artırırken alımını geciktirir [343]. Klinik izlem verileri, özellikle yüksek kümülatif doz alan hastalarda LVEF'de anlamlı düşüşler olabildiğini ve bu nedenle her doz öncesi kardiyak değerlendirmenin zorunlu olduğunu göstermektedir [344,345].

Mitoksantron tedavisi nadir olarak tedaviye bağlı akut miyelositik lösemi (AML) ile ilişkilendirilmiştir. AML insidansı çalışmalara göre değişmekle birlikte, bazı merkezlerde %0,93'e kadar bildirilen oranlar mevcuttur [346,348]. Ayrıca, hastaların yaklaşık %15'inde geçici hepatik enzim yükselmeleri ve bilirubin artışı gözlemlenmiş, bunun oksidatif stres ve serbest radikal üretimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir [349-352]. Diğer sık görülen advers etkiler arasında lökopeni, anemi, enfeksiyonlar ve alopesi sayılabilir. Tüm bu güvenlik kaygıları, mitoksantronun klinik kullanımını büyük ölçüde kısıtlamıştır. Günümüzde bu ajan, ancak hastalığı hızla ilerleyen, diğer tedavi seçeneklerine yanıt vermemiş hastalarda son seçenek olarak düşünülmelidir [353].

#### **1.12.7. Glatiramer asetat (GA)**

GA, RRMS tedavisinde birinci basamakta tercih edilen hastalık modifiye edici bir ajan olarak kullanılmaktadır [354,355]. GA, glutamik asit, lizin, alanin ve tirozin olmak üzere dört farklı aminoasidin rastgele birleşimiyle oluşan, polimer yapısında bir bileşiktir. Bu yapısı, miyelin bazik proteinine antijenik olarak benzerlik göstermektedir. GA'nın

immünmodülatör etkisi, MHC moleküllerine yüksek afiniteli ve seçici olmayan bağlanma kapasitesi sayesinde ortaya çıkar. Bu bağlanma, çeşitli miyelin antijenlerinin T hücrelerine sunulmasını engelleyen bir rekabet ortamı oluşturur. Buna ek olarak, GA tedavisi, özellikle T helper tip 2 hücrelerinin indüksiyonuna yol açar. Bu hücreler beyne göç ederek lokal immün yanıtı baskılar; IL-10 ve TGF- $\beta$  gibi antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak immünmodülatör etkisini oluştururlar [356].

GA'nın plasebo ile karşılaştırıldığı çift kör bir çalışmada, iki yıl sonunda atak oranlarında anlamlı azalma sağlandığı gösterilmiştir (1.19'a karşı 1.68). Ayrıca, özürllükte kötüleşme yaşayan hasta oranı, plasebo grubuna göre daha düşük bulunmuştur (%22'ye karşı %41) [357]. Daha yüksek dozda geliştirilen haftada üç kez uygulanan 40 mg'lık GA formülasyonu, plasebo kontrollü bir çalışmada test edilmiştir. Bu formülasyonun, doğrulanmış relaps riski üzerinde %34 oranında azalma sağladığı ve altı aylık takipte gadolinyumla boyanan T1 lezyonlarının yanı sıra yeni ya da genişleyen T2 lezyonlarının kümülatif sayısını anlamlı ölçüde azalttığı rapor edilmiştir [358].

GA'nın RRMS tedavisinde etkili ve güvenli bir seçenek olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bununla birlikte, diğer MS tedavilerinde kullanılan ajanlarda olduğu gibi, GA kullanan hastalarda da bazı advers etkiler bildirilmektedir. Bu etkiler arasında enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar ile enjeksiyon sonrası gelişen sistemik, ani başlangıçlı semptomlar yer almaktadır. Flushing, göğüs ağrısı, çarpıntı, anksiyete, nefes darlığı, taşikardi, boğazda sıkışma hissi ve ürtiker bu semptomlar arasında sayılmaktadır [359,360]. Belirtiler genellikle enjeksiyonu takiben ilk 30 dakika içinde ortaya çıkmakta ve kendiliğinden gerilemektedir.

#### **1.12.8. Alemtuzumab**

Alemtuzumab, CD52'ye karşı geliştirilmiş IgG1 alt sınıfına ait insanlaştırılmış bir monoklonal antikor olup, RRMS tedavisinde ikinci veya üçüncü basamak DMT olarak kullanılmaktadır [361]. CD52, başlıca lenfositlerin yüzeyinde bulunmakla birlikte, monositler, makrofajlar, eozinofiller ve doğal öldürücü hücrelerde daha düşük düzeyde eksprese edilir. Bu antijenin malign lenfositlerde yüksek oranda bulunması, alemtuzumabın lösemi tedavisindeki etkinliğini de açıklamaktadır.

CARE-MS I ve CARE-MS II çalışmalarında, alemtuzumab tedavisi, daha önce hiç tedavi almamış ya da interferon beta-1a ile tedavi edilmesine rağmen hastalık aktivitesi

devam eden RRMS hastalarında, interferon beta-1a'ya kıyasla atak oranını yaklaşık %50 oranında azaltmada yüksek etkinlik göstermiştir [362]. Tedavi protokolü kapsamında alemtuzumab, ilk yıl beş gün boyunca günde 12 mg intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Bu tedaviyi, 12 ay sonra, art arda üç gün boyunca yine günlük 12 mg infüzyon izler. Gerekli görüldüğünde, bir önceki dozdan en az 12 ay sonra tekrar üç gün süresince 12 mg doz uygulanabilir [362].

Alemtuzumab tedavisine bağlı olarak infüzyona bağlı reaksiyonlar, sitokin salınım sendromu, otoimmün hastalık gelişimi ve enfeksiyon riskinde artış gibi çeşitli advers etkiler bildirilmiştir [363]. İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar genellikle tedavinin ilk haftasında görülmekte olup, döküntü ve grip benzeri belirtiler erken doz yan etkileri kapsamında değerlendirilmektedir. Bu reaksiyonların, intravenöz uygulamayı takiben sitokin salınım sendromuna bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. İlacın uygulanmasını takiben IL-6, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  düzeylerinde anlamlı artışlar gözlenmekte, bu tablo sitokin fırtınası olarak tanımlanmaktadır [364]. Sitokin fırtınasının önlenmesi veya hafifletilmesi amacıyla 1 gram metilprednizolon uygulamasının faydalı olabileceği belirtilmektedir [365].

Otoimmün yan etkiler alemtuzumab tedavisinin önemli bir yönünü oluşturmaktadır. İki faz III çalışmada sekiz hastada ciddi immün trombositopenik purpura (ITP) bildirilmiştir [366,367]. Ayrıca, tedavi edilen hastaların yaklaşık %20–30'unda tiroid bezine yönelik otoimmün reaksiyonlar ortaya çıkmakta, Graves hastalığı ve hipotiroidi en sık gözlenen durumlar arasında yer almaktadır [368]. Bu bulgular, alemtuzumabın neden olduğu derin lenfopeninin otoimmün yan etkileri tetikleyebileceğini ve bu etkilerin tedavinin başlıca komplikasyonları arasında sayıldığını göstermektedir [369]. Alemtuzumab, lenfositleri hedef alması nedeniyle enfeksiyon riskini artırabilmektedir. Klinik çalışmalarda hafif ve orta şiddette üst solunum yolu ve üriner sistem enfeksiyonlarının sıklığında artış gözlenmiştir, ancak bu enfeksiyonlar genellikle kontrol edilebilir düzeydedir [370].

#### **1.12.9. Fumarik asid deriveleri**

Dimetil fumarat (DMF), RRMS tedavisinde kullanılan üçüncü oral ajan olup, birinci basamak hastalık modifiye edici tedaviler arasında yer almaktadır. Bu ilacın etkileri 1959'dan bu yana araştırılmakta olup, etki mekanizmasının tam olarak netleşmemesine rağmen, nükleer faktör 2 (Nrf2) yolları üzerinde etkili olduğu ve immünmodülatör özellikler taşıdığı bildirilmektedir [371]. DMF'nin RRMS hastalarındaki etkinliği ve olumlu

risk-yarar profili, faz III DEFINE ve CONFIRM çalışmaları ile bu çalışmalara ait uzatma verilerinden elde edilen ENDORSE çalışmasında ortaya konmuştur [372-374].

DMF tedavisi, plaseboya kıyasla yıllık atak oranında %50 azalma ile ilişkilendirilmiştir [372,373] ve aynı zamanda özürölülük progresyonu hızında da azalma sağlamıştır [372]. Dokuz yıllık takip süresi boyunca, DMF'nin güvenliğinin ve etkinliğinin sürdüğü gösterilmiştir [375]. İki yıllık takipte, beyin atrofisi üzerinde anlamlı etkisi olduğu bildirilmiş; DMF ile tedavi edilen hastalarda beyin hacmi kaybı plasebo grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Altı yıllık takipte ise, DMF alan hastalarda yıllık beyin atrofisi oranı sağlıklı bireylerin seviyelerine yaklaşmıştır [376].

DMF tedavisi sırasında bazı advers etkiler gözlemlenmektedir. Başlıca etkiler arasında gastrointestinal semptomlar (karın ağrısı, diyare, bulantı) ve flushing yer almakta olup, faz II [377] ve faz III çalışmalar (DEFINE [378] ve CONFIRM [379]) bu etkileri doğrulamıştır. Flushing, hastaların %40'ında görölmüş ve %3'ünde tedavi kesilmiştir; gastrointestinal şikayetler ise bazı hastalarda (%4) tedaviyi sonlandıracak düzeyde olmuştur. Bunun yanı sıra, lenfopeni ve daha nadir olarak PML gibi ciddi advers etkiler de rapor edilmiştir [379,380]. Ayrıca, tedavinin ilk 6 ayında hepatik aminotransferaz düzeylerinde artış ve hafif proteinüri bildirilmiştir. DEFINE çalışmasında bu artışların %6 hastada üç katın üzerine çıktığı gözlenmiştir [379,380].

Diroksimel fumarat, DMF ile biyoeşdeğer oral bir ajan olup, gastrointestinal yan etkiler açısından DMF'ye kıyasla daha iyi bir tolerabiliteye sahiptir (sırasıyla %35 ve %49)[381]. Monometil fumarat, dimetilfumaratın başlıca aktif metabolitidir. Bu ajan, oral yolla günde iki kez 95 mg dozunda başlanır ve yedi gün sonra günde iki kez 190 mg'a çıkarılır. Tolerabilite profili ve izlem önerileri DMF ile benzerdir; ancak gastrointestinal yan etkiler açısından daha iyi tolere edilebildiği bildirilmiştir [382].

#### **1.12.10. Teriflunomid**

Teriflunomid, romatoid artrit tedavisinde kullanılan leflunomidin aktif bir metabolitidir. Bu ilacın etki mekanizması, mitokondriyal enzim olan dihidroorotat dehidrogenazın (DHODH) kompetitif olmayan ve geri dönüşümlü inhibisyonu yoluyla gerçekleşir. DHODH enzimi de novo pirimidin biyosentezi için gereklidir [383]. Böylece aktive olmuş T ve B lenfositlerin çoğalma kapasitesinde azalma meydana gelir. Yapılan in vitro çalışmalar, teriflunomidin T hücreleri ile antijen sunan hücreler arasındaki etkileşimi

de engelleyebileceğini öne sürmektedir [384]. RRMS tedavisine yönelik etkinliği, plasebo kontrollü faz III TEMSO ve TOWER çalışmalarına dayanmaktadır. Bu çalışmalarda tedavi, yıllık atak oranında sırasıyla %31 ve %36 oranında azalma ile ilişkilendirilmiştir [385,386]. Faz III klinik çalışmalar gibi çok sayıda klinik çalışma, bu ilacın RRMS hastalarında iyi tolere edildiğini ve etkili olduğunu ortaya koymuştur [387,388].

Teriflunomid ile ilişkili en sık görülen advers etkiler arasında diyare, dispepsi, bulantı/kusma gibi gastrointestinal semptomlar, saç incilmesi, nötropeni ve lenfopeni yer almaktadır [389]. Bunun yanı sıra, anormal alanin aminotransferaz düzeyleri, hafif düzeyde kan basıncı artışı ve saç yoğunluğunda azalma teriflunomidin en sık görülen yan etkileri arasındadır [390]. Alanin aminotransferaz düzeylerinde artış, günde 7 mg teriflunomid alan hastaların yaklaşık %54,0'ında, 14 mg alan hastaların %57,3'ünde ve plasebo grubunun %35,9'unda rapor edilmiştir.

Hayvan çalışmalarında gösterilen teratojenik etkiler nedeniyle, FDA teriflunomidi gebelik risk kategorisi X olarak sınıflandırmıştır; ancak insanlarda bu riske dair herhangi bir bulguya rastlanmamıştır [391]. Teriflunomid tedavisi altındaki kadın hastalarda etkin doğum kontrolü önerilmektedir. Nazofarenjit, alopesi, bulantı, ALT düzeylerinde artış, parestezi, sırt ve ekstremitte ağrısı, diyare ve artralji, teriflunomid tedavisi sırasında MS hastalarında faz II klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers etkiler arasında yer almıştır [392]. Bu çalışmada ölüm, fırsatçı enfeksiyon veya bağışıklık gözetiminde bozulma gözlemlenmemiştir.

#### **1.12.11. Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu (AHSCT)**

AHSCT otoimmün inflamatuvar süreci baskılamak amacıyla yüksek doz immünosupresif tedavi uygulanmasını, ardından kemik iliği iyileşmesini desteklemek ve bağışıklık sistemini yeniden yapılandırmak üzere hastanın kendi hematopoetik kök hücrelerinin verilmesini temel alır [393]. Bu yaklaşımın hedefi, uzun süreli hastalık kontrolüdür. Uygulama dört aşamada gerçekleştirilir: kök hücrelerin mobilizasyonu, toplanması, yüksek doz kemoterapi ile ablasyon ve kök hücrelerin tekrar infüzyonu. G-CSF (Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör) uygulanmasıyla periferik kana geçen kök hücreler aferezle toplanır ve dondurularak saklanır. Ardından, yüksek doz kemoterapi ile ablasyon sağlanır; bu süreç kemik iliği baskılanması ve geçici aplaziye yol açar. Tüm vücut ışınlaması, toksisitesi nedeniyle artık tercih edilmemektedir. Son aşamada kök hücreler damardan verilerek kemik iliği yeniden hücrelenir ve bağışıklık sistemi yeniden yapılır [393].

MS'te AHSCT üzerine yapılan çalışmaların çoğu, hastalık aktivitesinin transplantasyon öncesi ve sonrası karşılaştırıldığı gözlemsel kohort araştırmalarıdır. Bu nedenle, kontrol grubu içermeyen verilerle sınırlıdır. AHSCT'nin mitoksantronla karşılaştırıldığı faz II ASTIMS çalışmasında [394], agresif seyirli RRMS veya SPMS tanılı 21 hasta değerlendirilmiş; AHSCT uygulanan grupta yeni T2 lezyon sayısında %79 oranında azalma gösterilmiştir. HALT-MS çalışmasında [395], tedaviye dirençli relapslarla seyreden multipl skleroz tanılı 24 hastaya yüksek doz immünterapiyle miyeloablatif tedavi uygulanmış ve ardından otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu tedavi, üç ve beş yıllık takiplerde hastalarda yeni atak gelişimi, MRG'da yeni lezyon oluşumu ya da özürlülükte kötüleşme olmadan geçen sürelerin oldukça yüksek oranlarda korunduğunu göstermiştir (sırasıyla %78 ve %69). Ayrıca, hastaların nörolojik fonksiyonlarında belirgin iyileşmeler gözlemlenmiştir.

MIST çalışmasında yüksek hastalık aktivitesine sahip 110 RRMS hastası iki gruba randomize edilmiştir [396]. Bir grup, 200 mg/kg siklofosfamid ve 6 mg/kg antitimosit globulin içeren rejimle non-miyeloablatif AHSCT ile tedavi edilmiştir. Diğer grup ise, önceki yıl kullandığı tedaviden farklı ya da daha yüksek etkinliğe sahip bir hastalık modifiye edici ilaçla tedavi edilmiştir. AHSCT grubunda hastalık progresyon oranları birinci ve ikinci yıllarda %1,92, üçüncü yılda %5,19, dördüncü ve beşinci yıllarda ise %9,71 olarak bildirilmiştir. Buna karşılık DMT grubunda bu oranlar birinci yılda %24,5, ikinci yılda %54,5, üçüncü yılda %62,5, dördüncü yılda %71,2 ve beşinci yılda %75,3 olarak saptanmıştır. Ayrıca ilk yıl sonunda ortalama EDSS skoru AHSCT grubunda 3.38'den 2.36'ya düşerken, DMT grubunda 3.31'den 3.98'e yükselmiştir. AHSCT uygulanan hastalarda ölüm vakası bildirilmemiştir ve miyokard enfarktüsü, sepsis ya da hayatı tehdit eden başka herhangi bir hematopoetik olmayan evre 4 toksisiteye rastlanmamıştır [396].

Mevcut kanıtlar, AHSCT'nin yüksek aktivite gösteren relapslarla seyreden MS olgularında klinik atakları, yeni MRI lezyonlarını ve özürlülük artışını önlemede etkili olduğunu ve bazı hastalarda özürlülükte iyileşme sağlayabildiğini göstermektedir [397]. Bu tedavi yaklaşımının güncel konumunu belirlemek üzere devam etmekte olan BEAT-MS çalışmasında (NCT04047628), AHSCT'nin güvenliği, etkinliği ve maliyet etkinliği; natalizumab, CD20 antikorları ve alemtuzumab gibi mevcut en güçlü tedavilerle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmektedir [393-396].

### 1.12.12. Anti-CD20 monoklonal antikorları

Ofatumumab (Kesimpta®), 2020 yılında FDA tarafından RRMS tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış rekombinant insan anti-CD20 monoklonal immüoglobulin antikorudur. Bu tedavi; RRMS ve aktif sekonder progresif MS dahil olmak üzere, relapsing tipteki hastalık formlarında etkilidir. Öne çıkan özelliklerinden biri, subkutan (SC) yolla kendi kendine uygulanabilen ilk B hücre hedefli ev tedavisi olmasıdır. Önerilen doz rejimi; 0., 1. ve 2. haftalarda 20 mg SC uygulamasıyla başlamakta, ardından her ay 20 mg dozda devam etmektedir [398].

Ofatumumab, CD20 molekülüne bağlanarak B hücrelerini hedef alır. Komplemenle bağlı hücre ölümünü indüklemenin yanı sıra, antikor aracılı hücresel sitotoksikite yoluyla da etki gösterir [399].

Sorensen ve arkadaşlarının yürüttüğü faz 2 randomize kontrollü çalışmada, 38 hasta iki haftalık aralıklarla 100 mg, 300 mg veya 700 mg dozlarında ofatumumab ya da plasebo infüzyonu almıştır. Çalışmanın 24. haftasında gruplar arası tedavi değişimi yapılmıştır. Ofatumumab, CD19 düzeyi ile ölçüldüğü üzere B hücrelerinin anlamlı düzeyde tükenmesine yol açmıştır. Ayrıca, tedaviye başladıktan sonraki ilk 24 haftada MRG incelemelerinde yeni lezyonların %99'un üzerinde bastırıldığı gözlenmiştir. Ciddi bir advers etki saptanmamış; en yaygın yan etki ise ilk dozdan sonra gözlenen enjeksiyon reaksiyonları olmuştur [400].

Ofatumumab'ın doz-yanıt ilişkisinin değerlendirildiği faz 2b düzeyindeki çift kör, plasebo kontrollü MIRROR çalışmasında, yeni lezyonlarda %65'lik bir azalma saptanmıştır ( $p<0.001$ ). B hücrelerinin tükenmesi doğrulanmıştır; ancak çalışmada tedavinin başarılı olabilmesi için B hücrelerinin tam tükenmesinin gerekli olmadığı da gösterilmiştir [401].

Ofatumumab'ın MS tedavisindeki etkinliği, ASCLEPIOS I ve II adlı faz 3 klinik çalışmalara dayanmaktadır. Bu çift kör, çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarda, ortalama takip süresi 1,6 yıl olacak şekilde, hastalar subkutan ofatumumab veya oral teriflunomid gruplarına ayrılmıştır. Yıllık nüks oranı, birinci çalışmada 0.11 vs 0.22, ikinci çalışmada ise 0.10 vs 0.25 olarak saptanmıştır (ofatumumab vs teriflunomid). Altı ayda klinik özürllükte kötüleşme oranı ise ofatumumab grubunda %8,1 iken, teriflunomid grubunda %12 olarak raporlanmıştır [402].

Görüntüleme bulguları açısından değerlendirildiğinde, ofatumumab, MRG lezyonlarında anlamlı bir azalma sağlamış; ayrıca nöroaksonal hasarın biyobelirteci olan

nörofilament hafif zincir düzeylerinde de düşüşe neden olmuştur. Ancak beyin hacmindeki değişim açısından iki tedavi grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [402].

En sık bildirilen advers etki, enjeksiyonla ilişkili reaksiyonlar olup, bu yan etki ofatumumab grubunda %20,2, teriflunomid grubunda ise %15 oranında gözlenmiştir. Ayrıca, ofatumumab alan hastaların en az %10'unda nazofarenjit, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonları gibi diğer yaygın yan etkiler rapor edilmiştir. Ciddi advers olaylar, ofatumumab grubunda %9,1, teriflunomid grubunda ise %7,9 oranında görülmüştür [402].

Ocrelizumab, intravenöz yolla uygulanan insanlaştırılmış bir anti-CD20 monoklonal antikordur. Bu ajan, 2017 yılında FDA tarafından erişkin hastalarda RRMS tedavisi için onaylanmıştır. Etki mekanizması, CD20 yüzey antijenini taşıyan B lenfositlerini hedefleyerek bu hücreleri seçici şekilde ortadan kaldırmaya dayanır. Bu etki, antikor bağımlı hücresel sitotoksiste (ADCC), antikor aracılı hücresel fagositoz, komplemana bağlı hücre ölüm mekanizmaları ve apoptoz yoluyla gerçekleşir. Bununla birlikte, plazma hücrelerinin korunması sayesinde humoral bağışıklık fonksiyonu etkilenmez; ayrıca doğuştan gelen ve edinilmiş bağışıklık yanıtı da genel olarak korunur [403].

RRMS üzerindeki etkinliğine ilişkin onay, OPERA I ve OPERA II adını taşıyan iki paralel faz 3 klinik çalışmadan elde edilen sonuçlara dayanmaktadır. Bu çok merkezli, randomize ve çift kör tasarımlı çalışmalarda, katılımcılar ya dört haftada bir 600 mg intravenöz ocrelizumab ya da haftada üç kez 44 mikrogram subkutan IFN-beta-1a tedavisi almak üzere gruplara ayrılmıştır. Her iki çalışmada da tedavi süresi 96 hafta olarak belirlenmiştir. Çalışmaların sonunda, yıllık relaps oranı, ocrelizumab grubunda anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (birinci çalışmada %46, ikinci çalışmada %47 azalma;  $p<0.0001$ ). En sık gözlenen advers etki, infüzyona bağlı reaksiyonlardır [404].

Ocrelizumab, aynı zamanda PPMS tedavisi için onaylanan ilk ilaç olma özelliğini taşımaktadır. Bu onay, ORATORIO adı verilen faz 3 randomize kontrollü bir çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır. Bu çalışmada, PPMS tanısı almış 732 hasta değerlendirilmiştir. Katılımcılara her 24 haftada bir 600 mg ocrelizumab ya da plasebo uygulanmış; toplam tedavi süresi en az 120 hafta olacak şekilde planlanmıştır. Çalışma sonunda, 12. ve 24. haftalarda doğrulanmış özürlülük ilerlemesi oranı, ocrelizumab grubunda plaseboya kıyasla

daha düşük bulunmuştur. Ek olarak, MRG ile değerlendirilen hastalık progresyonu parametrelerinde de ocrelizumab lehine azalma saptanmıştır [404].

### **1.12.13. Kladribin**

Kladribin (Mavenclad®), MS tedavisinde kullanılan ilk kısa süreli hastalık modifiye edici tedavi olarak dikkat çekmektedir. Bu ilaç, 2019 yılında FDA tarafından, erişkinlerde RRMS tedavisinde onaylanmıştır [405]. Oral yolla uygulanan kladribin, yılda iki kez olmak üzere iki yıl süreyle kullanılır. Her yıllık kür, biri diğerinden bir ay arayla uygulanan iki döngüden oluşur ve her döngü yaklaşık 4–5 gün sürmektedir. Ortalama vücut ağırlığına sahip bir erişkin için günlük doz 10–20 mg arasında değişmektedir [405].

Farmakolojik olarak kladribin, sentetik bir pürin nükleozid analogudur ve ön ilaç formunda olup, hücre içerisinde deoksisitidin kinaz (DCK) enzimi tarafından aktif forma (kladribine trifosfat) fosforillenerek dönüşür. Aktif form hücre içinde birikerek hücresel metabolizmayı bozar, DNA hasarına yol açar ve apoptozisi tetikler. DCK düzeyinin yüksek olduğu T lenfositler, B lenfositler ve dendritik hücreler kladribine'in temel hedef hücreleridir [406]. Bu hücrelerin seçici eliminasyonu sayesinde, demiyelinizasyon, aksonal hasar ve nöronal kayıplara yol açan otoimmün süreçler baskılanmakta, böylece hastalığın seyri modifiye edilmektedir [407].

Giovannoni ve arkadaşlarının yürüttüğü, plasebo kontrollü faz 3 randomize klinik çalışma olan CLARITY araştırmasında, RRMS tanılı toplam 1326 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar, vücut ağırlığına göre belirlenmiş kümülatif dozlarda (3.5 mg/kg veya 5.25 mg/kg) kladribine tablet ya da plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Toplam 96 haftalık takip sonunda, kladribin kullanan hastalarda yıllık relaps oranı, plasebo grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, üç aylık süreyle kalıcı özürlülük ilerleme riski ve MRG'de tespit edilen lezyon sayısı da kladribine grubunda daha düşüktür [406].

En sık bildirilen advers etki lenfopeni olup, bu durum kladribine grubunda sırasıyla %21,6 ve %31,5 oranlarında gözlenmiştir (plasebo: %1.8). Diğer advers olaylar arasında lökopeni, alopesi, üst solunum yolu enfeksiyonları ve uterus lemiyom bildirilmiştir [406].

## 2. TEZİN AMACI

Bu araştırma Adıyaman ilinde 2017-2024 yılları arasında 2017 McDonald kriterlerine göre MS tanısı almış hastaların demografik, klinik ve fonksiyonel özelliklerini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Çalışmada, hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara kullanımı, aile öyküsü, hastalık süresi, eşlik eden hastalıklar ve OKB varlığı, bant sayısı gibi demografik ve klinik verileri incelenecektir. Ayrıca, manyetik rezonans görüntüleme bulguları (lezyon sayısı, gadolinyum tutulumu, lezyon lokalizasyonu), Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) skorları ve son vizitte uygulanan 25 adım yürüme testi, 9 delikli çivi testi ve dijital sembol testi gibi fonksiyonel değerlendirme sonuçları analiz edilecektir. Bu çalışma, Adıyaman ilinde MS hastalarının demografik ve klinik özelliklerini ele alan ilk araştırma olma özelliği taşıyacak ve elde edilen veriler literatürde eksik olan bölgesel dinamiklerin anlaşılmasına katkı sağlayarak, ilerleyen araştırmalar için önemli bir temel oluşturacaktır.

### **3. YÖNTEM**

#### **3.1. Evren ve Örneklem**

Bu çalışma, Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne 2017 yılı başı ile 2024 yılı sonu arasında başvuran ve Multipl Skleroz tanısı almış hastaların verilerinin retrospektif olarak incelenmesini kapsamaktadır. Çalışmanın evrenini, bu tarih aralığında MS tanısıyla poliklinik kayıtlarında yer alan tüm hastalar oluşturmuştur. Dahil edilme kriteri olarak yalnızca MS tanısının konulmuş olması esas alınmış ve bu doğrultuda 149 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Başka nörolojik hastalığa sahip olup olmama durumu çalışma dışı bırakılma nedeni olarak belirlenmemiştir. Çalışma, retrospektif bir tasarıma sahip olduğundan, hastalardan birebir yazılı onam alınmamış; yalnızca mevcut klinik kayıtlar ve hasta dosyaları taranarak veri toplanmıştır. Gerekli etik kurul onayı 14.01.2025 tarihinde 2025/1-5 sayılı karar ile Adıyaman Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (bkz. Ek-1).

#### **3.2. Veri Toplama Yöntemi**

Bu çalışma kapsamında veriler, retrospektif olarak Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne 2017–2024 yılları arasında başvuran ve Multipl Skleroz tanısı almış hastalara ait klinik dokümantasyonun incelenmesiyle elde edilmiştir. Hastalara ait bilgiler, hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) ve araştırmacılar tarafından daha önce oluşturulmuş olan hasta takip amaçlı Excel veri tabanından alınmıştır. Çalışmada değerlendirilen veriler; hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik bilgileri, ilk semptomu, tanı yılı ve hastalık süresi gibi klinik özellikleri, son vizite ait fonksiyonel test sonuçları, EDSS skoru ile belirlenen nörolojik fonksiyonel durumu, beyin ve/veya servikal MRG bulguları, temel laboratuvar parametreleri, vücut kitle indeksleri ve sigara kullanım durumunu kapsamaktadır. Hastaların birden fazla viziti olması durumunda, yalnızca son vizite ait güncel ve eksiksiz bilgiler dikkate alınmıştır. Tüm veriler analiz öncesinde elektronik ortamda sistematik olarak kodlanmış ve istatistiksel değerlendirme için uygun formatta hazırlanmıştır.

#### **3.3. Veri Toplama Araçları**

Bu çalışmada veri toplama aracı olarak, Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne ait Hastane Bilgi Yönetim Sistemi üzerinden elde edilen dijital hasta kayıtları, poliklinik

vizit notları, laboratuvar sonuçları, manyetik rezonans görüntüleme raporları ve nörolojik muayene bulguları kullanılmıştır. Ayrıca, araştırmacılar tarafından daha önce oluşturulmuş olan ve sistematik olarak güncellenen Excel tabanlı hasta takip dosyası, veri girişinde birincil kaynak olarak değerlendirilmiştir. Bu araçlar aracılığıyla hastaların demografik, klinik, fonksiyonel ve laboratuvar verileri retrospektif olarak toplanmıştır.

### **3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi**

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Macos 30.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programı ile analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum tanımlayıcı değer olarak verildi. Değişkenlerin normallik sınaması Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırılmalarda, iki grup için “Mann Whitney U-Testi”, ikiden fazla grup için “Kruskal Wallis H-Testi” ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında “Ki-Kare Testi” ve tekrarlı ölçümlerin değerlendirilmesinde de “Friedman Testi” kullanıldı. Gruplar arasında farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Post-HOC “Wilcoxon Testi” kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde “Spearman’s Korelasyon Analizi” kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0.05’ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmanın bu bölümünde değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistiklere ve kurulan hipotezler doğrultusunda uygulanan analiz yöntemleri yer almaktadır.

**Tablo 4. 1.** Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı

| Değişkenler (N=149)             | n (%)      | Ortalama±SS | Medyan (Min-Max) |
|---------------------------------|------------|-------------|------------------|
| <b>Cinsiyet</b>                 |            |             |                  |
| Kadın                           | 117 (78,5) |             |                  |
| Erkek                           | 32 (21,5)  |             |                  |
| <b>Yaş (yıl)</b>                |            | 37±10,5     | 37 (16-62)       |
| 13-18 yaş                       | 3 (2)      |             |                  |
| 19-35 yaş                       | 63 (42,3)  |             |                  |
| 36-50 yaş                       | 67 (45)    |             |                  |
| 51 yaş ve üzeri                 | 16 (10,7)  |             |                  |
| <b>Kilo (kg)</b>                |            | 69,3±13,5   | 68 (41-110)      |
| <b>Boy (cm)</b>                 |            | 164±7,6     | 165 (150-185)    |
| <b>VKI</b>                      |            | 25,8±5      | 25,3 (14,5-44,5) |
| <18,5 zayıf                     | 6 (4)      |             |                  |
| 18,5-24,9 Normal                | 66 (44,3)  |             |                  |
| 25-29,9 Fazla kilolu            | 50 (33,6)  |             |                  |
| 30-34,9 Obez (1. derece)        | 20 (13,4)  |             |                  |
| 35-39,9 Obez (2. derece)        | 5 (3,4)    |             |                  |
| ≥40 Obez (3. derece)            | 2 (1,3)    |             |                  |
| <b>Sigara kullanımı</b>         |            |             |                  |
| Kullanıyor                      | 52 (34,9)  |             |                  |
| Bırakmış                        | 13 (8,7)   |             |                  |
| Kullanmıyor                     | 84 (56,4)  |             |                  |
| <b>MS hastalık süresi (yıl)</b> |            | 6,9±5,3     | 6 (0-27)         |
| 0-5 yıl                         | 68 (45,6)  |             |                  |
| 6-10 yıl                        | 35 (23,5)  |             |                  |
| ≥10                             | 46 (30,9)  |             |                  |
| <b>MS tanı yaşı</b>             |            | 29,5±9,8    | 28 (11-56)       |
| <b>Komorbid hastalık</b>        | 43 (28,9)  |             |                  |
| DM                              | 6 (14)     |             |                  |
| HT                              | 9 (20,9)   |             |                  |
| Kalp hastalığı                  | 2 (4,7)    |             |                  |
| İkinci Otoimmün hastalık        | 17 (39,5)  |             |                  |
| Diğer                           | 19 (44,2)  |             |                  |
| <b>Tedavi</b>                   |            |             |                  |
| Kullanmıyor                     | 2 (1,3)    |             |                  |
| Rebif                           | 7 (4,7)    |             |                  |
| Teriflunamid                    | 5 (3,4)    |             |                  |
| Dimetil Fumarat                 | 75 (50,3)  |             |                  |
| Fingolimod                      | 31 (20,8)  |             |                  |
| Ocrevus                         | 9 (6)      |             |                  |
| Tysabri                         | 8 (5,4)    |             |                  |
| Mavenclad                       | 10 (6,7)   |             |                  |
| Glatiremer asetat               | 2 (1,3)    |             |                  |

**Tablo 4.1. (Devam) Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı**

|                              |            |
|------------------------------|------------|
| <b>MS tipi</b>               |            |
| RRMS                         | 119 (79,9) |
| SPMS                         | 18 (12,1)  |
| PPMS                         | 2 (1,3)    |
| Bening MS                    | 10 (6,7)   |
| <b>Ailede MS</b>             |            |
| Yok                          | 131 (87,9) |
| Anne-Baba                    | 1 (0,7)    |
| Kardeş                       | 11 (7,4)   |
| Kuzen                        | 6 (4)      |
| <b>MS başlangıç semptomu</b> |            |
| Duyusal                      | 83 (55,7)  |
| Motor                        | 24 (16,1)  |
| Beyin sapı                   | 19 (12,8)  |
| Serebellar                   | 23 (15,4)  |
| Optik nevrit                 | 29 (19,5)  |

Çalışma kapsamında değerlendirmeye 149 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 4.1’de yer almaktadır. Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaşları 16-62 arasında değişmekte olup ortalama yaşın 37 olduğu belirlenmiştir. Hastaların %78,5’i (117 kişi) kadın ve %21,5’i (32 kişi) erkekti. Hastaların %18,1’i (27 kişi) obez olup, sigara kullanım oranı %34,9 (52 kişi) idi. MS hastalık süresi 0-27 yıl arasında değişirken ortalama hastalık süresi 7 yıl, MS tanı yaşı ise 11-56 arasında değişirken ortalama tanı yaşı 30 idi. Komorbid hastalık hastaların %28,’unda (43 kişi) görülürken en sık görülen hastalık; %39,5 (17 kişi) ile ikinci otoimmün hastalıktı. Tedavi kullanım oranı %98,7 (147 kişi) olup iki hasta tedavi kullanmıyordu. Kullanılan tedavilerden en sık kullanılanları sırasıyla; %50,3 (75 kişi) ile DMF %20,8 (31 kişi) ile Fingolimod ve %6,7 (10kişi) ile de Mavenclad’idi. Hastaların %79,9’unun (119 kişi) MS tipi RRMS, %12,1’inin (18 kişi) MS tipi SPMS ve %1,3’ünün MS tipi ise PPMS’idi. Ailesinde MS tanısı olanların oranı %12,1 (18 kişi) olup MS başlangıç semptomlarından en sık görüleni 55,7 (83 kişi) ile duyusal olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 4. 2. Hastaların tedavi öncesi klinik bulgularının dağılımı**

| Değişkenler (N=149)                                   | n (%)      | Ortalama±SS | Medyan (Min-Max) |
|-------------------------------------------------------|------------|-------------|------------------|
| <b>OKB bant tipi</b>                                  |            |             |                  |
| Tip 1+                                                | 10 (16,7)  |             |                  |
| Tip 2+                                                | 39 (65)    |             |                  |
| Tip 3+                                                | 11 (18,3)  |             |                  |
| <b>OKB bant sayısı</b>                                |            | 13,1±7,4    | 14,5 (1-26)      |
| <b>Tedavi öncesi son DMT</b>                          | 88 (59,1)  |             |                  |
| İnterferon                                            | 58 (65,9)  |             |                  |
| Glatiramer Asetat                                     | 8 (9,1)    |             |                  |
| Teriflunomid                                          | 4 (4,5)    |             |                  |
| Diğer                                                 | 25 (28,4)  |             |                  |
| <b>Başka bir DMT'den geçiş</b>                        | 87 (58,4)  |             |                  |
| Yan etki                                              | 12 (13,8)  |             |                  |
| Sık atak                                              | 35 (40,2)  |             |                  |
| Hastalık progresyonu                                  | 28 (32,2)  |             |                  |
| MR aktivitesi                                         | 7 (8)      |             |                  |
| Diğer                                                 | 33 (38,4)  |             |                  |
| <b>DMF kaçınıcı sıra DMT</b>                          |            |             |                  |
| 1                                                     | 50 (60,2)  |             |                  |
| 2                                                     | 25 (30,1)  |             |                  |
| 3                                                     | 8 (9,6)    |             |                  |
| <b>Tedavi öncesi son iki yıl içinde atak</b>          | 111 (74,5) |             |                  |
| Tedavi öncesi son iki yıl içindeki toplam atak sayısı |            | 1,3±0,7     | 1 (1-5)          |
| <b>Tedavi öncesi son bir yıl içinde atak</b>          | 108 (72,5) |             |                  |
| Tedavi öncesi son bir yıl içindeki toplam atak sayısı |            | 1,1±0,3     | 1 (1-2)          |
| <b>Tedavi Öncesi 2. basamak ilaç kullanımı</b>        | 20 (13,5)  |             |                  |
| Fingolimod                                            | 18 (90)    |             |                  |
| Ocrelizumab                                           | 3 (15)     |             |                  |
| Kladribine                                            | 1 (5)      |             |                  |

Hastaların tedavi öncesi klinik bulgularının dağılımı Tablo 4. 2’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde hastaların OKB tiplerinin %16,7’si (10 kişi) Tipi 1+, %65’i (39 kişi) Tipi 2+ ve %18,3’ü (11 kişi) Tipi 3+ idi. Oligoklonal bant sayısı 1-26 arasında değişirken ortalama bant sayısı 13 olduğu görülmüştür. Hastaların %59,1’i (88 kişi) tedavi öncesi DMT almıştır. Tedavi alanların %65,9’u (58 kişi) İnterferon, %9,1’i (8 kişi) GA, %4,5’i (4 kişi) Teriflunomid ve %28,4’ü (25 kişi) ise diğer tedaviler almıştır. Başka bir DMT’den geçen hasta oranı %58,4 (87 kişi) olup geçiş sebepleri sırasıyla; %13,8 (12 kişi) yan etki, %40,2 (35 kişi) sık atak, %32,2 (28 kişi) hastalık progresyonu, %8 (7 kişi) MRG aktivitesi ve %38,4 (33 kişi) diğer sebeplerdi. Hastaların %60,2’sinin (50 kişi) DMF ilk tedavisi olurken, %30,1’inin (25 kişi) ikinci ve %9,6’sının (8 kişi) üçüncü tedavisi DMF’idi. Tedavi öncesi son iki yıl içinde atak geçirenlerin oranı %74,5 (111 kişi), son bir yılda atak geçirenlerin

oranı ise %72,5 (108 kişi) olup son iki yılda geçirilen toplam atak sayıları 1-5 arasında, son bir yılda geçirilen toplam atak sayıları ise 1-2 arasında değişmekte olduğu görülmüştür. Tedavi öncesi ikinci basamak tedavi kullanım oranı %13,5 (20 kişi) olup, %90 (18 kişi) ile Fingolimod, %15 (3 kişi) ile Ocrelizumab ve %5 (1 kişi) ile Kladribin’idi.

**Tablo 4. 3.** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası MR bulgularının dağılımı

| Değişkenler (N=149)                     | n (%)      | Ortalama±SS | Medyan (Min-Max) |
|-----------------------------------------|------------|-------------|------------------|
| <b>Lezyon sayısı</b>                    |            |             |                  |
| 0-10                                    | 38 (25,5)  |             |                  |
| 10-20                                   | 39 (26,2)  |             |                  |
| 20 ve üzeri                             | 72 (48,3)  |             |                  |
| <b>Gd Pozitif lezyon</b>                | 52 (34,9)  |             |                  |
| <b>Gd Pozitif lezyon sayısı</b>         |            | 3,6±3,8     | 2 (1-20)         |
| <b>Lezyon lokalizasyonu</b>             |            |             |                  |
| Spinal                                  | 89 (59,7)  |             |                  |
| İnfratentorial                          | 57 (38,3)  |             |                  |
| Periventriküler                         | 149 (100)  |             |                  |
| Jukstakortikal                          | 145 (97,3) |             |                  |
| <b>Tedavi sonrası 1. MRG bulguları</b>  |            |             |                  |
| Yeni T2 lezyon                          | 53 (43,1)  |             |                  |
| Yeni T2 lezyon sayısı                   |            | 5,1±3,1     | 5 (1-10)         |
| Gd pozitif lezyon                       | 15 (12,2)  |             |                  |
| Gd pozitif lezyon sayısı                |            | 2,7±2,1     | 2 (1-8)          |
| <b>Tedavi sonrası son MRG bulguları</b> |            |             |                  |
| Yeni T2 lezyon                          | 24 (38,7)  |             |                  |
| Yeni T2 lezyon sayısı                   |            | 4,8±2,2     | 5 (2-10)         |
| Gd pozitif lezyon                       | 5 (8,1)    |             |                  |
| Gd pozitif lezyon sayısı                |            | 4,6±2,4     | 4 (2-8)          |

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası MRG bulgularının dağılımı Tablo 4.3’te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde hastaların %25,5’inin (38 kişi) lezyon sayısı 0-10 arasında, %26,2’sinin (39 kişi) lezyon sayısı 10-20 ve %48,3’ünün (72 kişi) lezyon sayısı ise 20’den fazlaydı. Hastaların %34,9’unda (52 kişi) Gd pozitif lezyon görülürken, ortalama lezyon sayısı 4 bulunmuştur. Lezyon lokalizasyonlarından %59,7’si (89 kişi) spinal, %38,3’ü (57 kişi) infratentorial, %100’ü (149 kişi) periventriküler ve %97,3’ü de (145 kişi) jukstakortikaldi. Tedavi sonrası ilk MRG bulgularında yeni T2 lezyon hastaların %43,1’inde (53 kişi) görülürken, ortalama yeni T2 lezyon sayısı 5, Gd pozitif lezyon sayısı hastaların %12,2’sinde (15 kişi) görülürken, ortalama Gd pozitif lezyon sayısı 3 bulunmuştur. Tedavi

sonrası son MRG bulgularında yeni T2 lezyon hastaların %38,7'sinde (24 kişi) görülürken, ortalama yeni T2 lezyon sayısı 5, Gd pozitif lezyon sayısı hastaların %8,1'inde (5 kişi) görülürken, ortalama Gd pozitif lezyon sayısı 5 bulunmuştur.

**Tablo 4. 4.** Hastaların tedavi sonrası yan etki bulgularının dağılımı

| Değişkenler (N=149)                                | n (%)     | Ortalama±SS | Medyan<br>(Min-Max) |
|----------------------------------------------------|-----------|-------------|---------------------|
| <b>Yan etkiler için profilaktik tedavi</b>         | 88 (59,1) |             |                     |
| ASA                                                | 72 (83,7) |             |                     |
| PPI                                                | 81 (94,2) |             |                     |
| Antihistaminik                                     | 12 (14)   |             |                     |
| NSAİD                                              | 7 (8,1)   |             |                     |
| Diğer                                              | 3 (3,5)   |             |                     |
| <b>Tedavi sürecinde yan etki</b>                   | 46 (30,9) |             |                     |
| GIS                                                | 11 (24,4) |             |                     |
| Flushing                                           | 31 (68,9) |             |                     |
| Diğer                                              | 8 (17,8)  |             |                     |
| <b>Yan etki devam eden</b>                         | 9 (22)    |             |                     |
| Yan etki ne kadar süre devam etti (gün)            |           | 45,8±73,7   | 17,5 (1-360)        |
| Etkin tedavi dozuna ne kadar sürede ulaşıldı (gün) |           | 39,1±40     | 30 (1-180)          |
| <b>Yan etki son durum</b>                          |           |             |                     |
| Düzelmedi                                          | 7 (15,2)  |             |                     |
| Semptomatik tedavi ile düzeldi                     | 37 (80,4) |             |                     |
| Kendiliğinden düzeldi                              | 2 (4,3)   |             |                     |
| <b>Yan etki nedeni ile tedavi sonlandırılan</b>    | 3 (2,1)   |             |                     |

Hastaların tedavi sonrası yan etkilerinin dağılımı Tablo 4.4'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde yan etki için profilaktik tedaviyi hastaların %59,1'i (88 kişi) almıştır. Hastaların %83,7'si (72 kişi) ASA, %94,2'si (81 kişi) PPI, %14'ü (12 kişi) antihistaminik, %8,1'i (7 kişi) NSAİD ve %3,5'i (3 kişi) de diğer tedaviler almıştır. Tedavi sürecince yan etki hastaların %30,9'unda (46 kişi) görülmüştür. Yan etkiler büyük bir çoğunluğu (%68,9) flushing idi. Yan etkisi devam eden hasta sayısı 9 (%22) olup, yan etki süresi ortalama 46 gün, etkin tedavi dozuna ulaşma süresi de ortalama 39 gündü. Yan etki durumunda hastaların %15,2'si (7 kişi) düzelmedi, %80,4'ü (37 kişi) semptomatik tedavi ile düzeldi ve %4,3'ü (2

kişi) ise kendiliğinden düzelmiştir. Yan etki nedeniyle tedavisi sonlandırılan hasta sayısı ise 3 (%2,1) idi.

**Tablo 4. 5. Hastaların fonksiyonel test sonuçlarının dağılımı**

| Değişkenler (N=149)                                          | n (%)      | Ortalama±SS | Medyan (Min-Max) |
|--------------------------------------------------------------|------------|-------------|------------------|
| <b>Son ziyaret 25 adım yürüme testi</b>                      | 147 (98,7) |             |                  |
| Tekerlekli Sandalye Bağımlı                                  | 2 (1,3)    |             |                  |
| <b>Son ziyaret 25 adım yürüme test skoru</b>                 |            | 7,9±4,3     | 6,6 (4,5-40,7)   |
| <b>Son ziyaret 9 delikli çivi testi dominant el</b>          | 148 (99,3) |             |                  |
| Hasta Retinitis Pigmentosa Hastası                           | 1 (0,7)    |             |                  |
| <b>Son ziyaret 9 delikli çivi testi dominant el skor</b>     |            | 22,5±10,9   | 20,6 (13-135,5)  |
| <b>Son ziyaret 9 delikli çivi testi non-dominant el</b>      | 147 (98,7) |             |                  |
| Elde Belirgin Monoparezi Testi                               |            |             |                  |
| Tamamlayamadı                                                | 1 (0,7)    |             |                  |
| Hasta Retinitis Pigmentosa Hastası                           | 1 (0,7)    |             |                  |
| <b>Son ziyaret 9 delikli çivi testi non-dominant el skor</b> |            | 23,8±7,4    | 22 (14-60,5)     |
| <b>Pasat veya Dijit sembol</b>                               | 130 (87,2) |             |                  |
| Hasta Retinitis Pigmentosa Hastası                           | 1 (0,7)    |             |                  |
| Testi Tamamlayamadı                                          | 18 (12,1)  |             |                  |
| <b>Pasat veya dijit sembol 24. ay doğru sayısı</b>           |            | 31,4±14     | 29 (5-68)        |

Hastaların fonksiyonel test sonuçlarının dağılımı Tablo 4. 5'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde son ziyaret 25 adım yürüme testi hastaların %98,7'sine (147 kişi) yapılmıştır. Teste katılamayan iki kişi tekerli sandalyeye bağımlı olduğu için değerlendirmeye alınamamıştır. Son ziyarette 25 adım yürüme test puanları 4,5-40,7 arasında değişirken ortalama test skoru 7,9 bulunmuştur. Son ziyaret 9 delikli çivi testi (dominant el) hastaların %99,3'üne (148 kişi) yapılmıştır. Teste katılamayan bir kişi retinitis pigmentosa hastası olduğu için değerlendirmeye alınamamıştır. Son ziyaret 9 delikli çivi testi dominant el test puanları 13-135,5 arasında değişirken ortalama test skoru 22,5 bulunmuştur. Son ziyaret 9 delikli çivi testi nondominant el hastaların %98,7'sine (147 kişi) yapılmıştır. Teste katılamayan bir kişi retinitis pigmentosa hastası ve bir kişinin de elinde belirgin monoparezi olduğu için değerlendirmeye alınamamıştır. Son ziyaret 9 delikli çivi testi nondominant el test puanları 14-60,5 arasında değişirken ortalama test skoru 23,8 bulunmuştur. Pasat veya dijit testi uygulanan hasta oranı %87,2 (130 kişi) olup, bir hasta retinitis pigmentosa hastası olduğu için ve diğer 18 hasta da teste koöpe olamadığından testi tamamlayamamıştır. Test sonucunda elde edilen doğru sayıları 5-68 arasında değişirken ortalama doğru sayısı 31 bulunmuştur.

**Tablo 4. 6.** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar ölçümlerinin dağılımı

| Değişkenler (N=149) | Tedavi öncesi <sup>1</sup> | Tedavi sonrası 1. ay <sup>2</sup> | Tedavi sonrası 6. ay <sup>3</sup> | Tedavi sonrası 12. ay <sup>4</sup> | Tedavi sonrası 24. ay <sup>5</sup> | p-değeri * |
|---------------------|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------|
| <b>AST</b>          |                            |                                   |                                   |                                    |                                    | 0,088      |
| Ortalama±S          | 17,2±6,3                   | 21,2±12,5                         | 17,8±6,6                          | 16,9±5                             | 111,6±607,2                        |            |
| Medyan (Min-Max)    | 16 (8-55)                  | 17 (8-102)                        | 17 (9-54)                         | 16 (8-39)                          | 17 (10-4046)                       |            |
| <b>ALT</b>          |                            |                                   |                                   |                                    |                                    | 0,361      |
| Ortalama±S          | 18,1±10,9                  | 24,6±22                           | 17,6±9,4                          | 17,9±10                            | 20,9±12,9                          |            |
| Medyan (Min-Max)    | 15 (6-74)                  | 19 (6-146)                        | 17 (6-82)                         | 15 (7-66)                          | 16 (6-73)                          |            |
| <b>Kan lenfosit</b> |                            |                                   |                                   |                                    |                                    | <0,001     |
| Ortalama±S          | 1960,3±1484,5              | 1849,9±3042,3                     | 1520,2±1388,7                     | 1431,8±1364                        | 1284,4±682,1                       |            |
| Medyan (Min-Max)    | 1890 (425-15810)           | 1682,5 (269-34520)                | 1330 (310-14000)                  | 1140 (8-13133)                     | 1105 (233-3243)                    |            |
| <b>WBC</b>          |                            |                                   |                                   |                                    |                                    | <0,001     |
| Ortalama±S          | 7308,3±2610,7              | 6568±2254,9                       | 6133,5±2208,6                     | 6920,7±12732,9                     | 6149,1±2166,9                      |            |
| Medyan (Min-Max)    | 6770 (2330-17090)          | 6217,5 (1013-14240)               | 6000 (2395-18490)                 | 5541 (496-136000)                  | 5856 (2771-15830)                  |            |

\*Kan lenfosit FARK: 1-3; 1-4; 1-5; 2-4; 2-5; WBC FARK: 1-3; 1-4; 1-5; 2-3; 2-5;

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar ölçümlerinin dağılımı Tablo4. 6'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; hastaların tedavi öncesi ve sonrası ölçülen laboratuvar ölçümlerinden kan lenfosit düzeyi ile beyaz küre (WBC) düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ( $p<0,05$ ). Farklılıkların hangi ölçümlerden kaynaklandığını belirlemek için yapılan post-HOC testi sonucunda kan lenfosit düzeyinde farklılıklar tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6.ay, tedavi öncesi ile tedavi sonrası 12. ay, tedavi öncesi ile tedavi sonrası 24. ay, tedavi sonrası 1. ay ile tedavi sonrası 12. ay ve tedavi sonrası 1. ay ile tedavi sonrası 24.ay ölçümlerinden kaynaklanmıştır. Beyaz küre ölçümlerinde farklılıklar ise tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6. ay, tedavi öncesi ile tedavi sonrası 12. ay, tedavi öncesi ile tedavi sonrası 24. ay, tedavi sonrası 1.ay ile tedavi sonrası 6. ay ve tedavi sonrası 1. ay ile tedavi sonrası 24. ay ölçümlerinden kaynaklandığı belirlenmiştir.

**Tablo 4. 7.** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası EDSS skorlarının dağılımı

| Değişkenler<br>(N=149) | Tedavi<br>öncesi <sup>1</sup> | Tedavi<br>sonrası<br>6. Ay <sup>2</sup> | Tedavi<br>sonrası<br>12. Ay <sup>3</sup> | Tedavi<br>sonrası<br>son vizit | p-değeri*        |
|------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|------------------|
| <b>EDSS</b>            |                               |                                         |                                          |                                | <b>&lt;0,001</b> |
| Ortalama±SS            | 1,9±1,7                       | 1,4±1,8                                 | 1,4±1,9                                  | 1,5±2                          |                  |
| Medyan (Min-Max)       | 1,5 (0-8)                     | 1 (0-8)                                 | 1 (0-8)                                  | 1 (0-8)                        |                  |

\*Fark: 1-2; 1-3.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası EDSS skorlarının dağılımı Tablo 4.7’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; hastaların tedavi öncesi ve sonrası ölçülen EDSS skorlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ( $p<0,05$ ). Farklılıkların hangi ölçümlerden kaynaklandığını belirlemek için yapılan post-HOC testi sonucunda farklılıklar tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6. ay ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası 12. ay skorlarından kaynaklanmıştır.

**Tablo 4. 8.** Hastaların cinsiyetlerine göre demografik ve fonksiyonel testlerin dağılımı

| Değişkenler                                           | Cinsiyet                       |                                    | p-değeri     |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--------------|
|                                                       | Kadın                          | Erkek                              |              |
|                                                       | n (%) veya Medyan<br>(Min-Max) | n (%) veya<br>Medyan (Min-<br>Max) |              |
| Yaş                                                   | 36 (16-62)                     | 9,5 (22-59)                        | 0,306        |
| <b>MS tipi</b>                                        |                                |                                    | <b>0,031</b> |
| RRMS                                                  | 94 (80,3)                      | 25 (78,1)                          |              |
| SPMS                                                  | 16 (13,7)                      | 2 (6,3)                            |              |
| PPMS                                                  | 0 (0)                          | 2 (6,3)                            |              |
| Bening MS                                             | 7 (6)                          | 3 (9,4)                            |              |
| <b>Son vizit 25 adım yürüme testi</b>                 | 6,8 (4,5-40,7)                 | 6,5 (5,2-15,5)                     | 0,189        |
| <b>Son vizit 9 delikli çivi testi dominant el</b>     | 20,2 (13-45,6)                 | 22,4 (15,7-135,5)                  | 0,178        |
| <b>Son vizit 9 delikli çivi testi non-dominant el</b> | 21,8 (14-56,5)                 | 22,4 (15,8-60,5)                   | 0,418        |
| <b>Tedavi Öncesi EDSS</b>                             | 1,5 (0-8)                      | 1,8 (0-7,5)                        | 0,905        |
| <b>Tedavi sonrası 6. ay EDSS</b>                      | 1 (0-8)                        | 1 (0-6)                            | 0,494        |
| <b>Tedavi sonrası 12. ay EDSS</b>                     | 0,5 (0-8)                      | 1 (0-6,5)                          | 0,250        |
| <b>Tedavi sonrası son vizit EDSS</b>                  | 1 (0-8)                        | 1 (0-7)                            | 0,356        |

Hastaların cinsiyetlerine göre demografik ve fonksiyonel testlerin dağılımı Tablo 4. 8'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde cinsiyet grupları arasında sadece MS tipinde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki görülmüştür ( $p<0,05$ ). Diğer demografik ve fonksiyonel testlerde cinsiyet grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

**Tablo 4. 9.** *Hastaların MS tipine göre demografik ve fonksiyonel testlerin dağılımı*

| Değişkenler                                      | MS tipi           |                   |                   |                        | p-değeri* |
|--------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------------|-----------|
|                                                  | RRMS <sup>1</sup> | SPMS <sup>2</sup> | PPMS <sup>3</sup> | Bening MS <sup>4</sup> |           |
|                                                  | Medyan (Min-Max)  | Medyan (Min-Max)  | Medyan (Min-Max)  | Medyan (Min-Max)       |           |
| VKI                                              | 25,2 (14,5-44,5)  | 26,5 (17,3-33,3)  | 25,4 (24,9-26)    | 29 (20,8-35,6)         | 0,326     |
| Son ziyaret 25 adım yürüme testi                 | 6,5 (4,6-11,1)    | 14,1 (8,1-40,7)   | 11,8 (8,1-15,5)   | 6,3 (4,5-10,1)         | <0,001    |
| Son ziyaret 9 delikli çivi testi dominant el     | 19,8 (13-34,4)    | 24,8 (14,3-135,5) | 30,1 (23,3-36,9)  | 21,4 (15,8-45,6)       | <0,001    |
| Son ziyaret 9 delikli çivi testi non-dominant el | 21,6 (14-60,5)    | 29,8 (20,9-56,5)  | 24 (19,9-28,2)    | 22,7 (17-48,2)         | <0,001    |
| Tedavi Öncesi EDSS                               | 1 (0-4,5)         | 6 (1-8)           | 5 (4-6)           | 0,3 (0-2)              | <0,001    |
| Tedavi sonrası 6. ay EDSS                        | 1 (0-5)           | 5,8 (2-8)         | 5 (4-6)           | 0 (0-1,5)              | <0,001    |
| Tedavi sonrası 12. ay EDSS                       | 0,5 (0-5)         | 6 (3-8)           | 5 (4-6)           | 0 (0-1,5)              | <0,001    |
| Tedavi sonrası son ziyaret EDSS                  | 0,5 (0-5)         | 6 (4-8)           | 5 (4-6)           | 0 (0-1,5)              | <0,001    |

\*Son ziyaret 25 adım yürüme FARK: 1-2; 1-3; 2-4; 3-4;  
 Son ziyaret 9 delikli çivi testi dominant el FARK: 1-2; 1-3; 3-4;  
 Son ziyaret 9 delikli çivi testi non-dominant el FARK: 1-2; 2-4;  
 Tedavi öncesi EDSS FARK: 1-2; 1-3; 2-4; 3-4;  
 Tedavi sonrası 6. ay EDSS FARK: 1-2; 1-3; 2-4; 3-4;  
 Tedavi sonrası 12. ay EDSS FARK: 1-2; 1-3; 2-4; 3-4  
 Tedavi sonrası son ziyaret EDSS FARK: 1-2; 1-3; 2-4; 3-4

Hastaların MS tiplerine göre demografik ve fonksiyonel testlerin dağılımı Tablo 4.9'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde MS tipleri arasında vücut kitle indeksi (VKI) dışındaki tüm fonksiyonel testler ve EDSS skorlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ( $p<0,05$ ). Son ziyaret 25 adım testi ve tedavi sonrası EDSS skorlarında farklılıklar RRMS ile SPMS, RRMS ile PPMS, SPMS ile Bening MS ve PPMS ile Bening

MS gruplarından, son vizit 9 delikli çivi testlerinde farklılıklar ise dominant elde RRMS ile SPMS, RRMS ile PPMS ve PPMS ile Bening MS gruplarından, dominant olmayan elde ise RRMS ile SPMS ve SPMS ile bening MS gruplarından kaynaklandığı belirlenmiştir.

**Tablo 4. 10.** Ailede MS öyküsüne göre fonksiyonel testler ve klinik bulguların dağılımı

| Değişkenler                                    | Ailesel MS                  |                             | p-değeri |
|------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------|
|                                                | Yok                         | Var                         |          |
|                                                | n (%) veya Medyan (Min-Max) | n (%) veya Medyan (Min-Max) |          |
| MS tanı yaşı                                   | 28 (14-56)                  | 28,5 (11-50)                | 0,504    |
| Son vizit 25 adım yürüme testi                 | 6,6 (4,5-40,7)              | 7,6 (5,2-27,0)              | 0,057    |
| Son vizit 9 delikli çivi testi dominant el     | 20,5 (13-41,3)              | 22,6 (15,9-135,5)           | 0,249    |
| Son vizit 9 delikli çivi testi non-dominant el | 21,8 (14-60,5)              | 23,7 (18,5-56,5)            | 0,105    |
| Tedavi Öncesi EDSS                             | 1,5 (0-7,5)                 | 2 (0-8)                     | 0,061    |
| Tedavi sonrası 6. ay EDSS                      | 1 (0-6,5)                   | 1 (0-8)                     | 0,208    |
| Tedavi sonrası 12. ay EDSS                     | 0,5 (0-6,5)                 | 1,5 (0-8)                   | 0,108    |
| Tedavi sonrası son vizit EDSS                  | 0,5 (0-6,5)                 | 1 (0-8)                     | 0,161    |
| Hastalık progresyonu                           |                             |                             | 0,334    |
| Yok                                            | 52 (70,3)                   | 7 (53,8)                    |          |
| Var                                            | 22 (29,7)                   | 6 (46,2)                    |          |
| Gd Pozitif lezyon sayısı                       | 2 (1-10)                    | 3 (1-20)                    | 0,445    |
| Yeni T2 lezyon sayısı                          | 5 (1-10)                    | 4 (2-5)                     | 0,486    |
| Gd pozitif lezyon sayısı                       | 2 (1-8)                     | 1 (1-1)                     | 0,400    |
| Yeni T2 lezyon sayısı                          | 5 (2-10)                    | 4 (3-5)                     | 0,452    |
| Gd pozitif lezyon sayısı                       | 5 (2-8)                     | 3 (3-3)                     | 0,800    |

Hastaların ailelerinde MS öyküsü olma durumuna göre fonksiyonel testler ve klinik bulguların dağılımı Tablo 4.10'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında tüm demografik ve klinik özelliklerde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

**Tablo 4. 11.** Hastaların sigara kullanımlarına göre fonksiyonel testler ve klinik bulguların dağılımı

| Değişkenler                                           | Sigara kullanımı        |                       |                          | p-değeri* |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------|
|                                                       | Kullanıyor <sup>1</sup> | Bırakmış <sup>2</sup> | Kullanmıyor <sup>3</sup> |           |
|                                                       | Medyan (Min-Max)        | Medyan (Min-Max)      | Medyan (Min-Max)         |           |
| Son ziyaret 25 adım yürüme testi                      | 6,5 (4,6-15,5)          | 7,6 (5,9-10,5)        | 6,8 (4,5-40,7)           | 0,027     |
| Son ziyaret 9 delikli çivi testi dominant el          | 20,9 (14,2-45,6)        | 24,8 (16,9-28,2)      | 19,9 (13-135,5)          | 0,139     |
| Son ziyaret 9 delikli çivi testi non-dominant el      | 22,4 (15,6-48,2)        | 21,7 (17,3-60,5)      | 21,7 (14-56,5)           | 0,647     |
| Tedavi Öncesi EDSS                                    | 1 (0-6)                 | 2 (0,5-4)             | 1,5 (0-8)                | 0,070     |
| Tedavi sonrası 6. ay EDSS                             | 0,5 (0-6)               | 2 (0-4)               | 1 (0-8)                  | 0,063     |
| Tedavi sonrası 12. ay EDSS                            | 0,5 (0-6)               | 2 (0-4)               | 1 (0-8)                  | 0,091     |
| Tedavi sonrası son ziyaret EDSS                       | 0,5 (0-6)               | 2 (0-4,5)             | 1 (0-8)                  | 0,079     |
| Tedavi öncesi son iki yıl içindeki toplam atak sayısı | 1 (1-5)                 | 1 (1-2)               | 1 (1-4)                  | 0,673     |
| Tedavi öncesi son bir yıl içindeki toplam atak sayısı | 1 (1-2)                 | 1 (1-1)               | 1 (1-2)                  | 0,329     |

\*Son ziyaret 25 adım yürüme FARK: 1-2; 1-3.

Hastaların sigara kullanma durumuna göre fonksiyonel testler ve klinik bulguların dağılımı Tablo 4.11’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında son ziyaret 25 adım yürüme testi skorları dışındaki tüm değişkenlerde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

**Tablo 4. 12.** Hastaların spinal bölgede lezyon durumuna göre fonksiyonel testlerin dağılımı

| Testler                                          | Lezyon lokalizasyonu Spinal |                  | p-değeri |
|--------------------------------------------------|-----------------------------|------------------|----------|
|                                                  | Yok                         | Var              |          |
|                                                  | Medyan (Min-Max)            | Medyan (Min-Max) |          |
| Son ziyaret 25 adım yürüme testi                 | 6,4 (4,6-22,5)              | 7,0 (4,5-40,7)   | 0,035    |
| Son ziyaret 9 delikli çivi testi dominant el     | 19,9 (13,9-45,6)            | 21 (13-135,5)    | 0,250    |
| Son ziyaret 9 delikli çivi testi non-dominant el | 21,7 (16,2-48,2)            | 22,2 (14-60,5)   | 0,288    |
| Tedavi Öncesi EDSS                               | 1 (0-6,5)                   | 1,8 (0-8)        | 0,011    |
| Tedavi sonrası 6. ay EDSS                        | 1 (0-6,5)                   | 1 (0-8)          | 0,133    |
| Tedavi sonrası 12. ay EDSS                       | 0,5 (0-6,5)                 | 1 (0-8)          | 0,089    |
| Tedavi sonrası son ziyaret EDSS                  | 0,5 (0-6,5)                 | 1 (0-8)          | 0,088    |

Hastaların spinal bölgede lezyon olmasına göre fonksiyonel testlerin dağılımı Tablo 4.12’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında son ziyaret 25 adım yürüme testi ve tedavi öncesi EDSS skorları dışındaki tüm değişkenlerde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Spinal lezyon olanların son ziyaret 25 adım yürüme testi ve tedavi öncesi EDSS skorları spinal lezyon olmayanlardan daha yüksek bulunmuştur.

**Tablo 4. 13.** Hastaların infratentorial lezyon durumuna göre fonksiyonel testlerin dağılımı

| Testler                                          | Lezyon lokalizasyonu Beyin sapı |                  | p-değeri |
|--------------------------------------------------|---------------------------------|------------------|----------|
|                                                  | Yok                             | Var              |          |
|                                                  | Medyan (Min-Max)                | Medyan (Min-Max) |          |
| Son ziyaret 25 adım yürüme testi                 | 6,5 (4,5-27,0)                  | 7,3 (5,1-40,7)   | 0,008    |
| Son ziyaret 9 delikli çivi testi dominant el     | 19,6 (13,9-45,6)                | 22,6 (13-135,5)  | <0,001   |
| Son ziyaret 9 delikli çivi testi non-dominant el | 21,2 (15,6-56,5)                | 23,7 (14-60,5)   | <0,001   |
| Tedavi Öncesi EDSS                               | 1,5 (0-8)                       | 1,8 (0-7,5)      | 0,119    |
| Tedavi sonrası 6. ay EDSS                        | 1 (0-8)                         | 1 (0-6,5)        | 0,096    |
| Tedavi sonrası 12. ay EDSS                       | 0,5 (0-8)                       | 1 (0-6,5)        | 0,031    |
| Tedavi sonrası son ziyaret EDSS                  | 0,5 (0-8)                       | 1 (0-7)          | 0,045    |

Hastaların beyin sapı bölgesinde lezyon olmasına göre fonksiyonel testlerin dağılımı Tablo 4.13’te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplar arasında son ziyaret 25 adım yürüme testi, son ziyaret 9 delikli çivi testi dominant ve nondominant el, tedavi sonrası 12. ve son ziyaret EDSS skorlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ( $p < 0,05$ ).

Anlamly çıkan tüm değişkenlerde beyin sapında lezyon olanların skorları olmayanlardan daha yüksek bulunmuştur.



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada yer alan 149 MS hastasının %78,5'ini kadınlar, %21,5'ini ise erkekler oluşturmuştur. Bu oran, MS'in kadınlarda erkeklere göre belirgin biçimde daha sık görüldüğünü ortaya koyan önceki epidemiyolojik verilerle uyumludur. 2024 yılında yayımlanan bir çalışmada MS'in kadınlarda erkeklere göre 2 ila 3 kat daha fazla görüldüğü, bu farkın son yıllarda daha da açıldığı belirtilmektedir [408].

Araştırmacılar bu cinsiyet farkının hormonal, genetik ve bağışıklık sistemi farklılıklarına dayandığını bildirmiştir. Özellikle östrojenin bağışıklık yanıtlarını modüle ederek otoimmün süreçlerde rol oynadığı ve kadınların T-hücre aracılı inflamasyona daha yatkın olduğu belirtilmiştir [409]. Aynı zamanda erkek MS hastalarında daha kötü seyir ve nörodejeneratif sürecin daha erken başladığı da literatürde vurgulanmaktadır [410].

Bu çalışmada gözlemlenen kadın baskınlığı, hastalıkla ilişkili bağışıklık farklılıklarının yanı sıra kadınların sağlık hizmetlerine daha fazla erişimi veya başvuru eğilimiyle de ilişkili olabilir. Sonuç olarak, bu cinsiyet farkının hem klinik seyir hem de tedavi stratejileri açısından dikkate alınması gerekmektedir.

Bu çalışmada yer alan MS tanılı bireylerin yaşları 16 ile 62 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 37 olarak hesaplanmıştır. Yaş gruplarına göre dağılım incelendiğinde, bireylerin %2'sinin 13–18 yaş aralığında (n=3), %42,3'ünün 19–35 yaş aralığında (n=63), %45'inin 36–50 yaş aralığında (n=67) ve %10,7'sinin 51 yaş ve üzerinde (n=16) yer aldığı saptanmıştır. Bu dağılım, MS'in sıklıkla genç erişkin yaş grubunda ortaya çıktığını ve 20–50 yaş aralığında yoğunlaştığını göstermektedir.

Lublin ve arkadaşları (2014) tarafından yürütülen çalışmada, MS hastalarının yaş ortalaması 37,3 olarak bildirilmiş ve hastalığın başlangıç yaşının büyük çoğunlukla 20–40 yaş aralığında olduğu ifade edilmiştir [411]. Aynı şekilde Wallin ve arkadaşları (2019), ABD temelli epidemiyolojik çalışmalarında MS tanı yaşının çoğunlukla 28–31 yaş arasında değiştiğini belirtmiş ve bu durumun genç erişkinlikte tanının yaygınlığını ortaya koyduğunu vurgulamıştır [412]. Bu çalışmada MS tanı yaşı ortalama  $29,5 \pm 9,8$  yıl olarak belirlenmiş, medyan tanı yaşı 28 olarak saptanmış ve değerler 11 ile 56 arasında değişmiştir. Genç erişkin yaş grubunda tanı konulması, MS'in bireyin eğitim, iş yaşamı ve toplumsal işlevsellik açısından kritik bir dönemde etkili olduğunu göstermektedir.

Lublin ve arkadaşları tarafından yapılan sınıflandırma revizyonunda, MS'in erken tanısının, hastalığın gidişatını önemli ölçüde etkileyebileceği vurgulanmış ve özellikle RRMS formunda genç yaşlarda tedaviye başlanmasının uzun vadeli nörolojik sonuçları iyileştirebileceği bildirilmiştir [411]. Bu bağlamda çalışmamızda elde edilen yaş ve tanı yaşı verileri, MS'in genç yaş grubunda olduğu ve erken müdahale gerektiren bir hastalık profili sergilediğini desteklemektedir. Ayrıca bu veriler, mevcut literatür ile büyük ölçüde örtüşmekte olup, uluslararası çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Bu çalışmada yer alan MS tanılı bireylerin VKİ dağılımı incelendiğinde; katılımcıların %4'ünün zayıf (n=6), %44,3'ünün normal kilolu (n=66), %33,6'sının fazla kilolu (n=50), %13,4'ünün birinci derece obez (n=20), %3,4'ünün ikinci derece obez (n=5) ve %1,3'ünün üçüncü derece obez (n=2) olduğu belirlenmiştir. Bu dağılım, bireylerin %48,3'ünün zayıf ya da normal kilolu, %51,7'sinin ise fazla kilolu ya da obez kategorisinde yer aldığını göstermektedir.

Uluslararası literatürde yapılan çalışmalar, MS hastaları arasında obezite ve fazla kilolu olma oranlarının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Marek ve arkadaşları (2016), 10 ülkeden 2399 MS hastasını içeren çalışmalarında, hastaların %62'sinin fazla kilolu veya obez olduğunu bildirmiştir [413]. Benzer şekilde, Harari ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan bir başka çalışmada, MS hastalarının %53'ünün bu kategorilere dahil olduğu belirtilmiştir. Bu oranlar, çalışmamızda saptanan %51,7'lik oranla oldukça benzerdir [414].

Bu çalışmada MS tanısı almış bireylerin sigara kullanım durumları; sigara kullanan, sigarayı bırakmış ve hiç kullanmamış olarak üç gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Katılımcıların %34,9'unun (n=52) sigara kullandığı, %8,7'sinin (n=13) sigarayı bıraktığı ve %56,4'ünün (n=84) hiç sigara kullanmadığı belirlenmiştir. Bulgular, MS hastalarının çoğunluğunun sigara kullanıcısı olmadığını ortaya koymaktadır.

Literatürde bu konuda yapılmış çalışmalardan biri olan Marrie ve arkadaşlarının (2009) yürüttüğü çok merkezli çalışmada, MS tanısı almış bireylerin %33'ünün aktif sigara kullanıcısı, %17'sinin sigarayı bırakmış ve %50'sinin hiç sigara kullanmamış olduğu bildirilmiştir. Bu verilerle karşılaştırıldığında, çalışmamızda sigara içmeyen birey oranının (%56,4) daha yüksek olduğu, sigara içen birey oranlarının ise benzerlik gösterdiği

görülmektedir [415]. Bu farklılık, bölgesel, kültürel veya sosyoekonomik faktörlerle ilişkili olabilir.

Bu çalışmada yer alan MS tanılı bireylerin %28,9'unda (n=43) en az bir komorbid hastalık saptanmıştır. En sık bildirilen eşlik eden durumlar arasında %14 ile diyabet (n=6), %20,9 ile hipertansiyon (n=9), %4,7 ile kalp hastalıkları (n=2) ve %39,5 ile ikinci otoimmün hastalıklar (n=17) ve diğer %44,2 (n=19) yer almaktadır.

Marrie ve arkadaşlarının yaptığı derlemede, MS hastalarında komorbiditelerin genel prevalansının %40–70 arasında değiştiği, en sık bildirilen hastalıkların ise depresyon, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet olduğu vurgulanmıştır. Özellikle diyabet için bildirilen oranlar %7–11 aralığında değişirken, hipertansiyonun %10–30 arasında bildirildiği kaydedilmiştir [416]. Bu bağlamda, çalışmamızda gözlemlenen diyabet ve hipertansiyon oranları literatür ile büyük ölçüde örtüşmektedir. Öte yandan, çalışmamızda genel komorbidite oranı (%28,9), Marrie ve arkadaşlarının sistematik incelemesinde bildirilen oranlardan daha düşüktür. Bu farklılık, çalışma grubunun yaş ortalaması, coğrafi konum, sağlık hizmetlerine erişim gibi demografik ve çevresel değişkenlerle ilişkili olabilir [417].

Marrie ve arkadaşları ikincil otoimmün hastalıkların MS hastalarında sıklıkla eşlik ettiğini ifade etse de bu durum için belirli bir prevalans oranı vermemiştir. Bizim çalışmamızda saptanan %39,5'lik ikincil otoimmün hastalık oranı, bu bağlamda yüksek bulunmuştur ve MS'in bağışıklık sistemini etkileyen yönü açısından dikkat çekicidir [417].

Bu çalışmada MS tanılı hastaların %98,7'sinin (n=149) hastalık modifiye edici tedavi kullandığı saptanmıştır. En sık kullanılan ajanlar arasında DMF (%50,3), fingolimod (%20,8), mavencland (%6,7), natalizumab (%5,4), okrelizumab (%6), teriflunomid (%3,4), interferon beta-1a (rebif) (%4,7) ve glatiramer asetat (%1,3) yer almaktadır.

Elde edilen bu yüksek tedavi oranı, özellikle Almanya'da 2017–2022 yılları arasında yürütülen ve 13.214 hastayı kapsayan gerçek yaşam verisi çalışmasında bildirilen ortalama %54,4 oranıyla kıyaslandığında dikkat çekicidir [418]. Bahsi geçen çalışmada RRMS hastalarında bu oran %67,7, SPMS hastalarında %39,7, PPMS hastalarında ise %44,4 olarak bildirilmiştir [418]. Bu farkın başlıca nedeni, çalışmamızın örneklem seçimine dayalı olabilir. Araştırmaya yalnızca düzenli takip altında olan ve tedavi uyumu yüksek bireyler dahil edilmiştir. Tedaviye düzenli gelmeyen, ilaç kullanım verileri eksik olan veya sistematik

izlemede yer almayan hastalar dışlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızdaki hasta grubu, genel MS popülasyonuna göre daha yanlı bir örneklem oluşturmaktadır. Bu seçim, tedavi kullanım oranlarının olduğundan yüksek görünmesine neden olabilir. Ayrıca Türkiye’de hastaların merkezi randevu sistemi (MHRS) aracılığıyla doğrudan nöroloji kliniklerine başvurabilmeleri, aile hekimi yönlendirmesi gerekliliği olmayan bir sistem içinde yer almaları, tedaviye erişimi hızlandıran ve kolaylaştıran başka bir etkidir. Bu durum, Almanya gibi sistemlerin aksine, tedavi başlama süreçlerinin daha çabuk ilerlemesine katkı sağlamaktadır.

Kullanılan DMT’lerin dağılımı genel anlamda Avrupa verileriyle uyumludur. Stratil ve arkadaşlarının (2025) çalışmasında en sık tercih edilen ajanların DMF, fingolimod ve okrelizumab olduğu bildirilmiştir [418]. Bu, bizim çalışmamızdaki tedavi dağılımı ile paralellik göstermektedir.

Bu çalışmada MS tanılı bireylerin %79,9’unun RRMS tanısına sahip olduğu, %12,1’inin SPMS, %6,7’sinin benign MS ve yalnızca %1,3’ünün PPMS olduğu saptanmıştır. Elde edilen bulgular, özellikle RRMS oranı açısından uluslararası literatürle büyük ölçüde paralellik göstermektedir. Örneğin Walton ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen, 115 ülkeden elde edilen verilerin analizine dayanan Atlas of MS raporuna göre, MS tanılı bireylerin %74,6’sı RRMS, %15,5’i SPMS ve %8,7’si PPMS formundadır [419].

Çalışmamızdaki RRMS oranı bu değerlerle yüksek oranda örtüşmektedir. Öte yandan, PPMS oranı çalışmamızda %1,3 olarak bulunmuş ve bu oran hem Walton ve arkadaşlarının bildirdiği %8,7’lik oranla hem de Uitdehaag ve arkadaşları tarafından bildirilen %9’luk Avrupa popülasyonu içindeki dağılımla karşılaştırıldığında belirgin olarak daha düşük kalmaktadır [419,420]. Bu durum, PPMS formunun tanısının klinik pratikte görece daha güç olması ile ilişkilendirilebilir.

PPMS formunun tanısının klinik pratikte görece olarak daha güç konulabildiği bilinmektedir. DIMES çalışmasında [274], PPMS tanısının sıklıkla geciktiği ve bu durumun; hastalığın relapslarla seyretmemesi, klinik semptomların sinsi bir şekilde başlaması, manyetik rezonans görüntüleme bulgularının belirgin olmaması ile tanının hem hasta hem de hekim tarafından geç kabul edilmesi gibi faktörlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir [274].

Tedavi seçeneklerinin sınırlı olması da PPMS'in tanı ve izlem sürecinde etkili olabilir. RRMS formuna kıyasla PPMS için onay almış tedavi seçeneği oldukça kısıtlıdır.

Montalban ve arkadaşları tarafından yürütülen ORATORIO çalışmasında, PPMS için etkinliği kanıtlanan ve onay alan ilk ajan olarak ocrelizumab tanımlanmıştır. Ocrelizumab'ın, plaseboya kıyasla hastalık ilerlemesini anlamlı şekilde yavaşlattığı ve MRg bulgularında olumlu etkiler sağladığı gösterilmiştir [421].

Bu çalışmada ayrıca benign MS oranı %6,7 olarak belirlenmiştir. Literatürde benign MS oranları geniş bir varyasyon göstermektedir. Uitdehaag ve arkadaşlarının çalışmasında bu form net şekilde sayısal olarak belirtilmemekle birlikte, daha düşük oranda raporlandığı anlaşılmaktadır [420]. Benign MS tanısının subjektif olması ve uzun süreli takip gerektirmesi nedeniyle, çalışmalarda oran farklılıkları gözlenebilmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada saptanan MS alt tipleri dağılımı, özellikle RRMS açısından uluslararası literatürle büyük ölçüde uyumludur. PPMS oranındaki düşüklük ise tanı zorlukları, hasta-hekim algısı ve tedavi sınırlılıkları ile açıklanabilir. Ayrıca, bu çalışmaya yalnızca düzenli takipte olan hastaların dahil edilmiş olması, PPMS gibi daha sinsi seyirli olgularda örnekleme etkisi oluşturmuş olabilir.

Bu çalışmada yer alan MS tanılı bireylerin %13,1'inde ailesel MS öyküsü bulunmakta olup, bu oran literatürdeki bazı ulusal ve uluslararası verilerle karşılaştırıldığında uyumlu bir düzeydedir. Ailesel MS tanısı konulan olguların %7,4'ünün kardeşlerinde, %0,7'sinin ebeveynlerinde ve %4'ünün ise daha uzak akrabalarında (kuzen, amca, hala vb.) benzer tanının mevcut olduğu saptanmıştır. Aile öyküsü olmayan hasta oranı ise %87,9 olarak belirlenmiştir.

Fırat Üniversitesi tarafından yürütülen ve 2011 yılında yayımlanan çalışmada da MS hastalarının yaklaşık %15'inde ailesel öykü bulunduğu ve bu bireylerin çoğunlukla kardeşlerinden etkilendiği bildirilmiştir [422]. Bu bulgular, çalışmamızda elde edilen verilerle büyük ölçüde benzerlik göstermektedir.

İran'da 9200 MS hastası üzerinde yapılan geniş çaplı bir çalışmada ise ailesel MS prevalansı %19 olarak bildirilmiştir [423]. Bu oran, çalışmamızda elde edilen değere kıyasla daha yüksektir. Söz konusu çalışmada özellikle Fars ve Lur etnik gruplarında daha yüksek aile öyküsü oranları saptanmıştır. Ayrıca, İran gibi akraba evliliklerinin yaygın olduğu ülkelerde genetik geçiş riskinin daha fazla olabileceği vurgulanmaktadır [423]. Bu kültürel

farklılıklar, MS'in farklı toplumlar da görölme sıklığındaki değışkenliğı açıklayabilir. İran'daki yüksek prevalans oranı ile çalışmamız arasındaki farklılık, örneklem büyüklüğü, toplum yapısı ve genetik yatkınlık gibi faktörlerle açıklanabilir. Çalışmamızda sadece düzenli takipte olan bireylerin dahil edilmiş olması da bu oranın görel i olarak düşük saptanmasına neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen %13,1'lik ailesel MS oranı, Türkiye'deki önceki çalışmalarla büyük ölçüde uyumlu olup [422], İran gibi yüksek akrabalık oranına sahip toplumlarla karşılaştırıldığında daha düşük bir prevalans göstermektedir [423]. Bu farklılıklar, ailesel MS'in değerlendirilmesinde toplumsal ve genetik faktörlerin birlikte ele alınmasının önemini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada, Adıyaman ilinde izlenen MS hastalarının ilk semptomları değerlendirildiğinde en sık görülen bulgunun %55,7 oranı ile duyu sal semptomlar olduğu saptanmıştır. Bunu sırasıyla motor (%16,1), serebellar (%15,4), optik nörit (%19,5) ve beyin sapı belirtileri (%12,8) izlemiştir. Bazı hastalarda birden fazla sistemin tutulumu nedeniyle semptomlar birden fazla kategoriye dağılmış ve bu nedenle oranlar toplamda %100'ü aşmıştır.

Fırat [422] Üniversitesi'nde yapılan çalışmada, hastaların başlangıç semptomlarının %32,2'si motor, %23,9'u duyu sal, %21,4'ü serebellar ve beyin sapı bulguları, %15,7'si görme bozuklukları ve %6,6'sı diğer belirtiler olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise duyu sal semptomlar %55,7 gibi oldukça yüksek bir oranda gözlenmiş, motor semptomlar ise %16,1 ile Fırat Üniversitesi bulgularının yaklaşık yarısı kadar saptanmıştır. Bu sayısal farklar dikkate alındığında, Fırat Üniversitesi ile çalışmamız arasında başlangıç semptomları açısından belirgin bir farklılık olduğu görölmektedir. Özellikle motor belirtilerin oransal olarak düşük, duyu sal semptomların ise oldukça yüksek saptanması, hasta anemnezine dayalı bilgi toplamının sınırlarıyla ve hastaların kendini ifade etme becerilerindeki farklılıklarla açıklanabilir.

Türkiye merkezli başka bir çalışma olan Kantarcı ve arkadaşlarının araştırmasında ise hastaların %30,7'sinde duyu sal, %28,6'sında motor, %21'inde serebellar/beyin sapı ve %14,4'ünde görme bozukluğu bildirilmiştir [424]. Birgili'nin Edirne'de yürüttüğü uzmanlık tezine dayanan çalışmasında da duyu sal semptom oranı %30, motor %26, serebellar %14, beyin sapı %8 ve diğer bulgular %4 olarak rapor edilmiştir [425]. Bu çalışmalarla

karşılaştırıldığında, çalışmamızda duyuşal semptomların oranının belirgin biçimde daha yüksek, motor semptomların ise daha düşük olduğu görölmektedir.

Hasan Doğan ve arkadaşları (2025) tarafından yakın zamanda yayımlanan ve 59 MS hastasını kapsayan çalışmada ise atak başlangıcında en sık bildirilen semptomlar duyuşal belirtiler (%66,1), motor tutulum (%47,5), optik nörit (%32,2) ve beyin sapı tutulumudur (%35,6) [426]. Çalışmamızda duyuşal semptom oranı bu çalışmadakiyle benzerlik gösterse de motor semptom oranımız oldukça daha düşük bulunmuştur. Bu farkın temel nedeni, çalışmamızın retrospektif tasarıma sahip olması olabilir. Semptom bilgileri hastaların geçmişe dönük anlatımlarına dayandığından, özellikle başlangıç döneminde yaşanan motor semptomların net olarak hatırlanamaması veya yeterince ifade edilememesi olasıdır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen bireylerin çoğunun sosyokültürel düzeylerinin görece düşük olması, tıbbi terimleri ya da bedenlerindeki değışiklikleri doğru ve detaylı şekilde anlatma kapasitelerini sınırlamış olabilir. Özellikle anemnez alma sürecinde, motor belirtilerin tanımlanmasında yaşanan bu iletişim güçlüğü, bu semptomun başlangıçta bildirilme oranını düşürmüş olabilir. Dolayısıyla, motor semptom oranının görece düşük saptanması, büyük ölçüde veri toplama yöntemine ve hastaların kendini ifade etme yeterliliğine bağı sınırlılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Doğan ve arkadaşlarının [426] çalışmasında motor ve beyin sapı semptomlarının prognoz açısından daha olumsuz seyrettiğı ve tedaviye daha az yanıt verdiğı bildirilmiştir. Duyusal semptomların ise tedaviye daha iyi yanıt verdiğı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda motor semptom oranının düşük olması, bu hastaların kliniğe başvurmada gecikmiş olabileceğini veya başlangıçta semptomları hafife almış olabileceklerini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda saptanan semptom dağılımı genel olarak Türkiye'deki diğer bölgesel veriler ve uluslararası literatürle uyumludur. Duyusal semptomların baskınlığı, MS'in erken döneminde en yaygın başlangıç formu olduğunu desteklemekte, farklı bölgelerde gözlenen oran farklılıkları ise metodolojik farklılıklar, retrospektif bilgi hatırlama yanlılığı ve hasta profillerindeki değışkenlik ile açıklanabilmektedir.

Bu çalışmada, BOS OKB bilgisine ulaşılabilen 50 multipl hastasında elde edilen veriler doğrultusunda, Tip 2 patern 32 hastada (%65) tespit edilerek en yaygın desen olarak saptanmıştır. Tip 3 patern 11 hastada (%18,3), Tip 1 patern ise 7 hastada (%16,7) gözlenmiştir. OKB bant sayısı ortalama  $13,1 \pm 7,4$  olup, bu değerler 1 ile 26 arasında

değişiklik göstermiştir. Bu dağılım, BOS'taki IgG yanıtının tiplerine göre yapılan sınıflamayı temel alan Link ve Huang (2006) çalışması ile genel olarak uyumludur[427]. Söz konusu literatürde, Tip 2 patern yalnızca BOS'ta saptanan iki veya daha fazla OKB ile tanımlanmakta ve MS için en özgül immünolojik belirteç olarak kabul edilmektedir [427]. Çalışmamızda 32 hastada bu desenin görülmesi, MS tanısının biyolojik açıdan desteklendiğini ortaya koymaktadır.

Tip 3 patern, BOS ve serum örneklerinde ortak bantların yanı sıra BOS'a özgü ek bantların da bulunmasıyla karakterize edilmektedir. Bu patern MS ile ilişkili olmasına karşın, bazı durumlarda geçirilmiş sistemik enfeksiyonları takiben ortaya çıkabilmektedir(Link ve Huang, 2006). Çalışmamızda 11 hastada Tip 3 paterne rastlanması, bu hastalarda BOS'ta özgül intratekal IgG üretiminin varlığını düşündürmekle birlikte, bireysel klinik öykü ve görüntüleme bulgularıyla birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir [427,428].

Tip 1 patern, BOS ve serum örneklerinde OKB'lerin tamamen bulunmadığı durumu ifade etmektedir. Çalışmamızda 7 hastada (%16,7) bu desenin saptanmış olması, BOS'ta tespit edilebilir düzeyde özgül immün yanıtın bulunmadığı bir hasta grubunu göstermektedir. Bu durum, örnekleme zamanlaması, teknik yöntemler veya intratekal bağışıklık yanıtının belirgin olmaması gibi nedenlere de bağlı olabilir [427]. Bu bulgularla birlikte, BOS IgG; OKB analizinin tanısal değeri, Link ve Huang'ın makalesinde vurgulanan teknik hassasiyetle de örtüşmektedir. Özellikle izoelektrik odaklama ve immüno blotting yöntemleriyle yapılan IgG OKB analizi, MS tanısı açısından %95'in üzerinde duyarlılık ve yüksek özgüllük göstermektedir. Bu yönüyle BOS'ta IgG OKB varlığı, yalnızca tanısal destek sağlamamakta; aynı zamanda santral sinir sistemindeki aktif inflamasyonu yansıtan eşsiz bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir [427]. Bu testlerin güvenilir biçimde yorumlanabilmesi için, BOS alımından sonraki ilk saat içinde analizlerin gerçekleştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, rutin BOS analizlerinin hücre sayımı, albümin oranı, IgG indeksi ve serumla eşleştirilmiş OKB testlerini kapsayacak şekilde yapılandırılması önerilmektedir [427].

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen OKB paternlerinin dağılımı, MS hastalarında BOS değerlendirmesinin tanısal açıdan taşıdığı önemi bir kez daha vurgulamaktadır. Tip 2 desenin baskınlığı MS'in klasik immünolojik profilini desteklemekte; Tip 1 ve Tip 3

desenlerin varlığı ise klinik ve laboratuvar bulgularla birlikte dikkatle ele alınması gereken durumlar arasında yer almaktadır [427,428].

Çalışmamızda MS tanısı almış hastaların başlangıç MRG bulguları, lezyon sayısı, gadolinyum tutan lezyon varlığı ve lezyon lokalizasyonları açısından ayrıntılı olarak incelenmiştir. Hastaların yaklaşık yarısının (%48,3) başlangıçta 20 ve üzerinde lezyona sahip olması dikkat çekici bir bulgudur. Literatürde başlangıç MRG’de saptanan yüksek lezyon yükü, hastalığın klinik seyrinin daha agresif olduğunu ve uzun vadede engelliliğin daha hızlı arttığını gösteren güçlü bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir [429].

Giorgio ve arkadaşları tarafından yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, yüksek başlangıç lezyon yükü olan hastalarda engellilik progresyonunun anlamlı şekilde daha hızlı olduğu ve takipte yeni lezyon oluşum oranlarının yüksek olduğu rapor edilmiştir [429]. Bu bulgular ışığında, çalışmamızda elde edilen yüksek lezyon sayısı oranı, hasta grubumuzun klinik olarak agresif MS seyri açısından önemli bir risk taşıdığını vurgulamaktadır.

Başlangıç MRG’de hastalarımızın yaklaşık üçte birinde (%34,9) Gd pozitif aktif lezyon varlığı saptanmıştır. Gd tutan lezyonlar, kan-beyin bariyerinin bozulduğunu ve aktif inflamasyonu göstermektedir. Bu lezyonların varlığı, MS hastalarında gelecekteki klinik atakların riskini ve hastalık progresyonunu öngörmeye kritik öneme sahiptir. Başlangıçta yüksek sayıda gadolinyum tutan lezyon varlığı, sonraki yıllarda artmış atak sıklığı ve daha yüksek engellilik oranları ile ilişkilendirilmiştir [430]. Bu açıdan, çalışmamızda aktif inflamasyon göstergesi olan Gd+ lezyon varlığının sıklığı, hastalarımızın aktif ve agresif bir MS fenotipi açısından dikkatle takip edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır [430].

Lezyon lokalizasyonları incelendiğinde ise hastaların tamamında periventriküler (%100), büyük çoğunluğunda jukstakortikal (%97,3), yarısından fazlasında spinal kord (%59,7) ve yaklaşık üçte birinde infratentoriyal (%38,3) tutulum saptanmıştır.

MS tanısında periventriküler lezyonlar klasik yerleşim bölgeleridir ve hastalığın tanısallı doğruluğunu arttıran temel kriterler arasında yer alır [131]. Thompson ve arkadaşlarının McDonald kriterlerini revize ettikleri çalışmada periventriküler lezyonların varlığının yüksek tanısallı spesifite sağladığı net olarak vurgulanmıştır [131]. Bu bulgu, çalışmamızdaki periventriküler bölge tutulum oranının literatürle uyumlu olduğunu ve hasta grubumuzun klasik MS özelliklerini taşıdığını göstermektedir.

Jukstakortikal bölgedeki lezyonların klinik anlamı son yıllarda artan bir ilgiyle ele alınmaktadır. Calabrese ve arkadaşları, jukstakortikal ve kortikal lezyonların özellikle kognitif işlevlerde bozulma ve klinik engellilik artışıyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu rapor etmiştir [431]. Bu bulgular ışığında, çalışmamızda jukstakortikal lezyonların yüksek oranda görülmesi (%97,3), hastalarımızın bilişsel ve fiziksel engellilik açısından uzun vadede risk taşıdığını göstermektedir.

Spinal kord tutulumu ise MS seyrinde klinik prognoz açısından kritik öneme sahiptir. Bussas ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada spinal kordda lezyon varlığının, özellikle motor fonksiyon kaybı, yüksek EDSS skorları ve uzun dönem engellilik birikimiyle doğrudan ilişkili olduğu vurgulanmıştır [431]. Hastalarımızın yarısından fazlasında spinal kord tutulumu (%59,7) saptanması, bu hasta grubunun ileride ciddi klinik sonuçlar açısından daha yüksek risk taşıdığını göstermektedir.

İnfratentoriyal lezyonların klinik önemi ise literatürde halen tartışmalı ve net değildir. Altermatt ve arkadaşlarının geniş ölçekli çalışmasında, infratentoriyal lezyonların daha ciddi klinik bulgularla ilişkili olabileceği ancak spinal kord veya kortikal lezyonlar kadar net prognostik değere sahip olmadığı belirtilmiştir [432]. Çalışmamızda hastaların yaklaşık üçte birinde (%38,3) infratentoriyal tutulum görülmesi, bu bölge tutulumunun klinik sonuçlara etkisinin daha geniş hasta popülasyonlarında ileri araştırmalarla değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen bulgular, yüksek başlangıç lezyon yükü, aktif inflamasyon varlığı (Gd+ lezyonlar) ve kritik bölgelerde yoğun tutulum ile karakterize edilen hasta grubumuzun, MS'in agresif klinik seyri açısından belirgin şekilde risk altında olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, hastaların erken dönemde yoğun tedavi yaklaşımlarıyla yönetilmesi ve klinik takip stratejilerinin güçlendirilmesi, uzun dönem prognozun iyileştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamızda MS hastalarının tedavi sonrası MRG bulguları ayrıntılı olarak değerlendirilmiş ve hastaların klinik takibi açısından yorumlanmıştır. Tedavi sonrası ilk MR değerlendirmesinde hastaların %43,1'inde (53 kişi) yeni T2 lezyonlar saptanırken, ikinci MR değerlendirmesinde bu oran %38,7'ye (24 kişi) düşmüştür. Benzer şekilde, gadolinyum (Gd+) pozitif aktif lezyonlar ilk MRG değerlendirmesinde %12,2 oranında (15 kişi) görülürken, son MRG'de bu oran %8,1'e (5 kişi) azalmıştır. Bu bulgular, hastalarımızda

tedavi sonrası süreçte lezyon aktivitesinin genel olarak azalma eğiliminde olduğunu göstermektedir.

Yeni T2 lezyonların sayıca azalması, hastaların uygulanan tedaviye yanıt verdiklerini ve inflamatuvar aktivitenin tedavi ile kontrol altına alınabildiğini düşündürmektedir. Multipl sklerozun klinik pratiğinde, yeni T2 lezyonların oluşum sıklığı hastalık aktivitesini değerlendirmede önemli bir parametredir ve yeni lezyon oluşumunun azalması, tedavinin etkinliğinin güçlü bir göstergesi olarak kabul edilmektedir [433].

Sormani ve arkadaşları, büyük ölçekli klinik çalışmalardan yaptıkları meta-analizde, tedavi altında yeni T2 lezyon oluşumundaki azalmanın klinik atak sıklığıyla ilişkili olduğunu ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde değerli olduğunu belirtmişlerdir [433].

Çalışmamızda ilk ve son MR arasında Gd<sup>+</sup> lezyon sıklığının azalması da önemlidir. Gd tutan lezyonlar, aktif inflamasyonu ve kan-beyin bariyerinin bozulduğunu gösterir [434]. Tedavi sonrası takipte bu lezyonların sayıca azalması, inflamasyonun etkili bir şekilde kontrol altına alındığının ve hastalık aktivitesinin klinik olarak daha sakin bir faza geçtiğinin önemli bir göstergesi olarak değerlendirilir [434]. Bu açıdan, çalışmamızdaki Gd<sup>+</sup> lezyon sıklığının azalması, uygulanan tedavinin inflamatuvar aktiviteyi azaltmadaki etkinliğini ortaya koymaktadır.

MS tedavi yönetiminde, MRG bulguları önemli bir izleme aracı olsa da tedavi kararlarının yalnızca bu bulgulara dayanması yeterli değildir. MAGNIMS Konsensüs Rehberi (2015), MRG'nin hastalık prognozunu belirlenmesi ve tedavi yanıtının izlenmesinde değerli olduğunu belirtmekle birlikte, MRG bulgularının klinik semptomlar ve diğer laboratuvar verileriyle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır [435].

MSTCG Rehberi (2021) tedavi kararlarının, MRG bulgularının yanı sıra klinik relapslar, engellilik progresyonu ve hastanın genel durumu gibi çeşitli parametrelere dayanması gerektiğini ifade etmektedir [436]. Bu rehberler, MS tedavisinde multidisipliner ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşımın önemini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda tedavi sonrası MRG bulguları, hastalarımızın önemli bir kısmında yeni T2 lezyonların ve aktif inflamasyon göstergesi olan Gd<sup>+</sup> lezyonların azalmasıyla karakterizedir. Ancak MS hastalarının takip ve tedavi yönetiminde klinik bulgularla birlikte MRG bulgularının değerlendirilmesi gerekliliği, literatürde de vurgulanan önemli bir klinik uygulama standardıdır. Bu sonuçlar ışığında hastalarımızın uzun dönem

klirik sonuçlarının optimize edilmesi için multidisipliner ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının uygulanması gerektiğini önermekteyiz.

Çalışmamızda MS tedavisi alan hastaların tedavi sonrası görülen yan etkileri ve profilaktik tedavi uygulamalarının dağılımı incelenmiştir. Ancak alışma grubumuzdaki hastaların büyük çoğunluğunun DMF (%50,3) kullanması ve kliniğimizde özellikle DMF ve Okrelizumab kullanan hastalara yönelik profilaktik tedavi uygulama eğilimimizin olması, sonuçlarımızın genellenebilirliğini sınırlamakta ve değerlendirmelerimizi yanlı hale getirmektedir. Özellikle DMF tedavisi ile ilişkili sık görülen gastrointestinal semptomlar ve flushing açısından yapılan değerlendirmelerimiz, diğer tedavileri kullanan hastalar için tam olarak temsil edici olmayabilir. Bu nedenle çalışmamızın bulguları, genel MS tedavi grubunu değil, daha çok DMF kullanan ve Okrelizumab alan spesifik hasta grubunu yansıtmakta olup, sonuçlarımızın yorumlanmasında bu hususun dikkate alınması gerekmektedir.

Çalışmamızda yan etkiler için profilaktik tedavi uygulanan hasta oranı %59,1 (88 hasta) olarak bulunmuştur. Profilaktik tedaviler arasında proton pompa inhibitörü (PPI) (%94,2) ve asetilsalisilik asit (ASA) (%83,7) en sık kullanılan ajanlar olarak saptanmıştır. Literatürde zellikle DMF kullanımında flushing ve gastrointestinal yakınmalar gibi yan etkilerin nlenmesinde, PPI ve ASA gibi ajanların kullanımı önerilmektedir [380,437]. Bulgularımız literatürle uyumlu olup, kliniğimizde bu profilaktik yaklaşımın DMF kullanan hastalar için başarılı olduğunu ortaya koymaktadır.

Tedavi sürecinde hastaların %30,9'unda (46 hasta) eşitli yan etkiler ortaya çıkmıştır. Bu yan etkiler arasında en sık flushing (%68,9), ardından gastrointestinal semptomlar (%24,4) görülmüştür. DMF ile yapılan klinik çalışmalarda da flushing oranı yaklaşık %30–60, GIS yan etkiler oranı ise %20–40 arasında bildirilmektedir [437,438]. Çalışmamızda saptadığımız bu oranlar literatür verileriyle tutarlılık göstermektedir. Bunların dışında, çalışmamızda 8 hastada (%17,8) diğer yan etkiler olarak sınıflandırılan semptomlar da gözlenmiştir [437,438].

Çalışmamızda ortaya çıkan yan etkilerin çoğunluğu (%80,4; 37 hasta) semptomatik tedavi ile düzelirken, %15,2'sinde (7 hasta) yan etkiler düzelmemiştir. Hastaların %4,3'ünde (2 hasta) ise yan etkiler kendiliğinden düzelmiştir. Literatür verileri de DMF kullanımında flushing ve GIS yan etkilerinin büyük oranda semptomatik ve profilaktik yaklaşımlarla kontrol altına alınabildiğini ortaya koymaktadır [437,438].

Okrelizumab kullanan hastalarda ise literatürde bildirilen en sık yan etkiler infüzyon reaksiyonları ve enfeksiyon riski olup, profilaktik olarak antihistaminik ve kortikosteroid gibi ajanların kullanılması önerilmektedir [439,440]. Kliniğimizde Okrelizumab kullanan hastalarda bu yan etkiler için profilaktik tedavi uygulamasının rutin olarak yapılması, infüzyon reaksiyonlarının etkin biçimde kontrol edilmesini sağlamıştır.

Çalışmamızda yan etkiler nedeniyle tedavisi sonlandırılan hastaların oranı %2,1 (3 hasta) olup, bu oran literatürde bildirilen düşük oranlarla tutarlıdır [439,440]. Bu sonuç, kliniğimizde uygulanan profilaktik ve semptomatik tedavi stratejilerinin DMF ve Okrelizumab kullanan hastalarda genel anlamda etkili olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız DMF ve Okrelizumab kullanan MS hastalarında profilaktik ve semptomatik tedavi yaklaşımlarımızın literatürle uyumlu ve etkili olduğunu göstermektedir. Ancak bulgularımızın genellenebilirliği açısından daha heterojen tedavi gruplarını kapsayan geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, Adıyaman ilinde takip edilen MS hastalarının son vizitte gerçekleştirilen 25FWT sonuçları analiz edilmiştir. Hastalarımızın ortalama 25FWT süresi 7,9 saniye olarak belirlenmiştir.

Kalinowski ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği geniş kapsamlı çalışmada, ortalama 25FWT süresi 9,2 saniye olarak bulunmuştur. Kalinowski ve arkadaşlarının çalışmasındaki hasta dağılımında RRMS hastaları %64,1, sekonder progresif MS SPMS hastaları %22,4 ve primer progresif PPMS hastaları ise %13,5 oranındadır. Bizim çalışmamızda ise RRMS hastaları %79,9 ile çoğunluğu oluştururken, SPMS %12,1 ve PPMS %1,3 gibi daha düşük oranlarda yer almaktadır. Bu durum, çalışmamızdaki daha düşük ortalama sürelerin nedeni olabilir [441].

Türkiye kaynaklı olarak yapılan Van çalışmasında ise yalnızca progresif MS hastaları değerlendirilmiş ve bu grupta 25FWT süreleri primer progresif MS hastalarında ortalama 35,9 saniye, sekonder progresif MS hastalarında ise ortalama 34,4 saniye olarak rapor edilmiştir [442]. Çalışmamızdaki daha kısa yürüyüş süreleri, RRMS hasta oranının yüksek olması ve progresif MS hastalarının daha düşük oranda bulunmasıyla açıklanabilir. Bu durum, hastalık tipinin yürüyüş performansı üzerindeki belirleyici etkisini ortaya koymaktadır [443].

Phan-Ba ve arkadaşlarının çalışmasında, sağlıklı kontrol grubunun ortalama 25FWT süreleri 3,7 saniye olarak belirlenmişken, MS hastalarının ortalama süreleri 4,4 saniye olarak saptanmıştır. Bu değerler çalışmamızın bulgularıyla karşılaştırıldığında, MS hastalarının yürüyüş sürelerinin genel olarak sağlıklı popülasyona göre daha uzun olduğunu ve yürüyüş performansının belirgin şekilde etkilendiğini göstermektedir [443].

Sonuç olarak, Adıyaman’da takip edilen MS hastalarının 25 adım yürüme testi sonuçları genel literatür ile uyumludur. Ancak progresif hastalık alt tiplerinin oranları farklı olduğundan, skorlar arasında farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca sağlıklı popülasyon ile yapılan karşılaştırma, MS hastalarının yürüyüş performansının belirgin olarak etkilendiğini göstermektedir. Bu nedenle MS hastalarının fonksiyonel değerlendirmelerinde hastalık alt tiplerinin dikkate alınmasının önemi vurgulanmaktadır.

Bu çalışmada, MS hastalarının üst ekstremit motor becerilerini değerlendirmek amacıyla uygulanan NHPT (9 Delikli Çivi Testi), yüksek uygulanabilirlik oranı ve belirgin varyasyon içeren skor dağılımıyla dikkat çekmiştir. Toplamda 149 hastadan dominant el için 148 hasta (%99,3) ve non-dominant el için 147 hasta (%98,7) testi tamamlamıştır. Sadece bir hasta retinitis pigmentosa nedeniyle dominant ve nondominant elde, bir başka hasta belirgin monoparezi nedeniyle non-dominant elde test dışı bırakılmıştır. Testin genel performans dağılımı şu şekildedir: Dominant el, Ortalama süre  $22,5 \pm 10,9$  saniye, medyan 20,6 sn (13–135,5 arası), non-dominant el: Ortalama süre  $23,8 \pm 7,4$  saniye, medyan 22 sn (14–60,5 arası). Hasta gruplarının dağılımı dikkate alındığında, katılımcıların büyük çoğunluğunu RRMS tipi oluşturmaktadır (%79,9; n=119). Bunun yanı sıra SPMS %12,1 (n=18) ve PPMS %1,3 (n=2) oranında temsil edilmektedir. Hastaların son vizitteki ortalama EDSS skoru  $1,5 \pm 2$  olup, medyan EDSS değeri 1 (min–maks: 0–8) olarak hesaplanmıştır. Bu durum, örneklemimizin klinik olarak çoğunlukla düşük düzeyde engelli bireylerden oluştuğunu göstermektedir.

Bu veriler, Newsome ve arkadaşlarının (2019) yürüttüğü 147 MS hastasını içeren çalışmayla kıyaslandığında daha iyi NHPT performansı göstermektedir. Newsome’un çalışmasında, ortalama EDSS skoru  $3,6 \pm 2,2$  olup, dominant el için ortalama 9HPT süresi  $26,3 \pm 16,5$  saniye, non-dominant el için 28,6 saniye olarak bildirilmiştir [444].

Özellikle PMS grubunda, test süresinin sağlıklı bireylerin iki katına kadar çıktığı rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki daha düşük ortalama süreler, hastaların büyük ölçüde RRMS alt tipinde olması ve düşük EDSS düzeyine sahip olmasıyla açıklanabilir.

Solaro ve arkadaşlarının, 363 MS hastasının yer aldığı çok merkezli bir çalışmada, dominant ve non-dominant el için ortalama NHPT skorlarını sırasıyla  $34,6 \pm 21,6$  ve  $33,0 \pm 21,7$  saniye olarak rapor etmiştir. EDSS ortalaması 4,29 olan bu grupta, hastaların %61,3'ü her iki elde de  $\geq 2$  SD sapma ile belirgin bozula göstermiştir[445]. Ayrıca, çalışmada SPMS ve PPMS alt gruplarında el asimetrisi artmış, bu tiplerde NHPT skorları daha bozulmuş bulunmuştur. Bizim örneklemimizde bu grupların oranı düşüktür, bu da daha iyi ortalama sürelerle uyumludur.

Cordani ve arkadaşları tarafından yapılan MRG temelli çalışmada ise 364 MS hastasının (250 RRMS, 114 PMS) NHPT performansı değerlendirilmiştir. RRMS grubunda sağ el için medyan NHPT skoru 22 sn, sol el için 24 sn, PMS grubunda ise bu skorlar 31,4 sn ve 34,1 sn olarak bulunmuştur [446]. Bu veriler bizim elde ettiğimiz değerlerle örtüşmekte; özellikle RRMS grubunda benzer skorların elde edildiğini göstermektedir. Bir diğer dikkate değer nokta, dominant ve non-dominant el arasında gözlenen farkın yalnızca 1,3 saniye olmasıdır. Bu simetri, bizim hasta grubumuzda fonksiyonel kaybın simetrik dağıldığını düşündürmektedir. Solaro'nun [445] çalışmasında ise SPMS ve PPMS gruplarında el asimetrisi belirgin olarak artmıştır; RRMS grubunda medyan fark 2 sn iken, PPMS grubunda bu fark 9 sn'ye kadar çıkmaktadır. Bizdeki düşük fark oranı, RRMS baskınlığı ve EDSS düşüklüğü ile örtüşmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma 9 Delikli Çivi Testi'nin MS hastalarında güvenilir, uygulanabilir ve klinik farklılıkları yansıtan bir test olduğunu göstermiştir. Özellikle RRMS hastalarında, düşük EDSS skorlarıyla birlikte testin kısa sürede tamamlanması ve simetrik performans sergilenmesi dikkat çekicidir. Literatürdeki örneklerle karşılaştırıldığında, NHPT skorlarının daha iyi olması hem erken evre hasta dağılımı hem de tedaviyle kontrol altında olan semptomlarla açıklanabilir. Bu veriler NHPT'nin hem izlem sürecinde hem de tedavi yanıtının objektif değerlendirilmesinde değerli bir fonksiyonel araç olduğunu doğrulamaktadır.

Çalışmamızda, Adıyaman'da takip edilen multipl skleroz MS hastalarının son vizitte uygulanan fonksiyonel testlerinden biri olan Digit Sembol Testi (DST) değerlendirilmiştir.

DST, bilgi işleme hızı, dikkat ve kısa süreli hafıza gibi bilişsel işlevleri ölçmek amacıyla kullanılmaktadır. Hastalarımızda DST'nin uygulanabildiği oran %87,2 olup (130 hasta), testi tamamlayamayan 19 hastadan biri retinitis pigmentosa hastası iken, 18 hasta koopere olamamıştır. Testi tamamlayabilen hastalarda ortalama doğru sayısı  $31,4 \pm 14$  olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, Türkiye'de Özakbaş ve arkadaşları (2017) tarafından yürütülen ve BICAMS bataryasının Türkçeye uyarlanmasını amaçlayan çalışma ile karşılaştırıldığında anlamlıdır [447].

Özakbaş ve arkadaşlarının çalışmasında, 173 MS hastası ve 153 sağlıklı birey değerlendirilmiştir. MS grubunda Digit Sembol Modalite Testi (SDMT) ortalama skoru 43,2 olarak rapor edilirken, sağlıklı bireylerde bu değer 53,5 olarak bulunmuştur[447]. Ayrıca bu çalışmada EDSS ile SDMT arasında anlamlı bir negatif korelasyon ( $r = -0.46$ ,  $p < 0.003$ ) tespit edilmiştir. Bu da engellilik düzeyi arttıkça bilişsel işlevlerin azaldığını göstermektedir [447]. Çalışmamızda gözlemlenen daha düşük ortalama doğru sayısı (31,4), örneklemimizin içinde düşük eğitim düzeyine ve bilişsel performans kapasitesine sahip bireylerin bulunması ile ilişkili olabilir. Ayrıca, çalışmamızda SDMT'yi tamamlayamayan hastaların oranının yüksek (%12,8) olması dikkat çekicidir. Bunun temel nedenleri arasında eğitim düzeyinin düşük olması, bazı hastaların okuma ve yazma bilmemesi, nörokognitif yetersizlikler ve test talimatlarına uyum sağlayamama gibi faktörler yer almaktadır. Bu bulgu, bölgesel sosyoekonomik farklılıkların bilişsel test performansı üzerindeki etkisini vurgulamaktadır.

Ozakbaş [447] ve arkadaşlarının çalışmasında, RRMS hastalarının DST performansı SPMS ve PPMS alt tiplerine göre anlamlı şekilde daha iyi bulunmuştur. Bu durum, çalışmamızda RRMS hastalarının yüksek oranda (%79,9) temsil edilmesiyle uyumludur. Ancak test ortalamamızın düşük bulunması, çalışmamızın yürütüldüğü coğrafi bölgedeki (Adıyaman) hasta popülasyonunun bilişsel rezervinin daha düşük olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda MS hastalarının DST performansı, literatürdeki Türk popülasyonu verileriyle genel olarak uyumludur. Ancak düşük performans ortalaması ve testin tamamlanamama oranı, bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde sadece nörolojik değil, aynı zamanda sosyokültürel faktörlerin de dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Bu çalışmada, farklı hastalık modifiye edici tedaviler kullanan 147 MS hastasının (DMF %50,3, fingolimod %20,8, mavenclad %6,7, natalizumab %5,4, ocrevus

%6, rebif %4,7, teriflunomid %3,4, GA %1,3) tedavi öncesi ve sonrası 24. aya kadar olan laboratuvar parametreleri incelenmiştir. Bu hasta popülasyonu, ilaca spesifik değil; gerçek yaşam koşullarında heterojen bir MS hasta grubu içermektedir. Karaciğer fonksiyon testleri olan AST ve ALT düzeyleri incelendiğinde, tedavi öncesine kıyasla 24. ayda anlamlı bir fark saptanmamıştır (AST  $p=0,088$ ; ALT  $p=0,361$ ). Bu durum, hepatotoksisite açısından belirgin bir sistematik etki gözlenmediğini göstermektedir. Ancak, literatür verileri bazı DMT'lerin ALT yükselmesine neden olabileceğini göstermiştir. Örneğin, DEFINE çalışmasında DMF kullanan hastaların %6'sında aminotransferaz yükselmesi gözlenmiştir; bu oran plasebo grubunda %3'tü [448]. Teriflunomid için de ALT yükselmeleri yaygın olarak bildirilmektedir [448].

Lenfosit ve beyaz küre sayılarında ise anlamlı azalma tespit edilmiştir (lenfosit  $p<0,001$ ; WBC  $p<0,001$ ). Bu bulgular, MS tedavisinde yaygın olarak kullanılan fingolimod, DMF, kladribin ve ocrevus gibi ajanların periferik lenfosit düzeylerini baskıladığını ortaya koymaktadır. Fingolimod için lenfosit redistribüyonu yoluyla lenfopeni geliştiği hem literatürde hem de Terzi ve arkadaşları tarafından gerçek yaşam verileriyle desteklenmiştir [449]. Terzi ve arkadaşlarının çalışmasında 508 MS hastasının %16,9'unda lenfopeni, %4,3'ünde karaciğer enzim yüksekliği ve %2,4'ünde her ikisi birlikte rapor edilmiştir [450]. DMF ile ilişkili olarak da hem lenfopeni hem de ALT artışının bildirildiği belirtilmiştir. DEFINE çalışmasında lenfosit sayılarının belirgin azaldığı ve bu durumun hastaların %5'inde orta-ağır lenfopeniye yol açtığı rapor edilmiştir [448]. Ayrıca, bu çalışmada elde edilen lenfosit ortalama düşüşü ( $1960/\mu\text{L}$ 'den  $1284/\mu\text{L}$ 'ye) ile literatürdeki bulgular tutarlıdır. Aynı zamanda, tedavi sürecinde lenfositlerin birinci ayda belirgin düşüp sonrasında stabil seyretmesi, Terzi ve arkadaşlarının çalışmasındaki lenfosit dinamiği ile de paralellik göstermektedir [450]. Ayrıca literatürde MS tedavilerinin yan etkileri genellikle ilaca özgü çalışmalarda incelenmiştir. Oysa bu çalışmanın önemli farkı, farklı etki mekanizmalarına sahip çok sayıda DMT kullanan heterojen bir hasta grubunda hematolojik ve hepatik parametrelerin birlikte izlenebilmesidir. Bu yönüyle çalışmamız, gerçek yaşam verisine dayalı ve ilaca bağlı sistemik etkilerin aynı anda görüldüğü nadir çalışmalardan biridir. Part 1 ve Part 2 şeklinde iki ayrı yayın olarak sunulan kapsamlı literatür derlemesinde [448], [449], her bir MS ilacının immün, hepatik, kardiyak ve enfeksiyon risk profilleri ayrı ayrı sunulmuş ve dikkatle izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Sonuç olarak, bu çalışma MS hastalarında farklı DMT kullanımının uzun dönemde hematolojik parametrelerde belirgin baskılayıcı etkiler oluşturduğunu göstermiştir. AST ve ALT gibi hepatik enzimlerde anlamlı artış gözlenmemesi, karaciğer güvenliği açısından olumlu bir bulgudur. Ancak lenfopeni riski açısından hastaların düzenli laboratuvar takibi ile izlenmesi ve uygun doz ayarlamalarının planlanması, tedavi etkinliği kadar hasta güvenliği açısından da kritik bir öneme sahiptir.

Çalışmamızda MS hastalarının tedavi öncesi ortalama EDSS skoru  $1,9 \pm 1,7$  olarak saptanmış, bu değer tedavi sonrası 6. ay ve 12. aylarda 1,4'e düşmüştür. Son vizit ölçümünde ise ortalama EDSS skoru  $1,5 \pm 2$  olarak belirlenmiştir. Post-hoc analizler, bu iyileşmenin özellikle tedavi öncesi ile 6. ve 12. aylar arasındaki dönemde istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ( $p < 0,001$ ). Son vizitte EDSS skorunun kısmen artış göstermesi ise tedavinin etkisinin zamanla sınırlanabileceğine ya da hastalık progresyonunun doğal seyrine bağlı olabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, başlangıç değerine kıyasla genel olarak daha düşük EDSS seviyesi, hastalığın ilerlemesinin büyük ölçüde yavaşlatıldığını düşündürmektedir.

Bulgularımız, Terzi ve arkadaşlarının Türkiye merkezli çok merkezli bir çalışma ile tutarlılık göstermektedir. Söz konusu çalışmada 508 MS hastasında fingolimod tedavisi sonrası EDSS skorlarında anlamlı bir düşüş gözlenmiştir: tedavi öncesi ortalama EDSS değeri  $2,0 \pm 1,4$  iken; 6. ayda  $1,9 \pm 1,9$ , 12. ayda  $1,8 \pm 1,4$  ve 24. ayda  $1,7 \pm 1,5$  olarak bildirilmiştir [451]. Bu veriler, özellikle ikinci basamak oral tedavilerin erken dönemde EDSS progresyonunu yavaşlatmada etkili olabileceğini ve bu etkinin 1–2 yıl süreyle korunabildiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da farklı ilaç gruplarının kullanılmış olması nedeniyle hasta grubunun daha heterojen olmasına rağmen benzer bir düşüş eğilimi gözlemlenmiştir [451].

Uluslararası düzeyde yapılan sistematik derleme ve meta-analizlere göre de hastalığı modifiye edici tedaviler, özellikle RRMS alt grubunda kısa vadeli ( $\leq 3$  yıl) engellilik progresyonunu azaltmada etkili bulunmuştur. Clafin ve arkadaşlarının [452], 22 meta-analizi kapsayan sistematik derlemelerinde, relapsing MS hastalarında DMT'lerin plaseboya göre EDSS progresyonunu anlamlı biçimde azalttığını ve özellikle natalizumab, fingolimod, DMF ve interferon beta-1a gibi ajanların 2 yıl içinde engellilik progresyonunu yavaşlatma etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir [452]. Ancak Clafin ve

arkadaşlarının çalışmasında da vurgulandığı gibi, bu etkilerin uzun vadeli sürdürülebilirliği, yaş gibi hasta bazlı faktörler ve DMT tipleri arasındaki farklılıklar konusunda hala belirsizlikler bulunmaktadır. Dahası, meta-analizler arasında metodolojik heterojenite ve EDSS ölçümlerinin zamanlamasındaki farklılıklar, elde edilen sonuçların klinik uygulamaya aktarılmasını zorlaştırmaktadır [452].

Sonuç olarak, çalışmamızda gözlenen EDSS düşüşü hem Türkiye’den gerçek yaşam verileriyle hem de uluslararası sistematik meta-analiz sonuçlarıyla yüksek düzeyde örtüşmektedir. Bulgular, farklı MS alt tiplerinden oluşan heterojen bir hasta grubunda bile, uygun şekilde başlanan ve izlenen tedaviyle engellilik düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kontrol altına alınabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda 94 kadın (%80,3) ve 25 erkek (%78,1) hastada RRMS saptanmış olup, bu bulgu kadın cinsiyette RRMS’nin daha yaygın olduğuna dair literatürle paraleldir. Ayrıca, kadın hastalarda SPMS oranı %13,7 (16 hasta) iken, erkek hastalarda %6,3 (2 hasta) olarak belirlenmiştir. Bu oran farkı SPMS’nin kadınlarda daha sık görüldüğüne dair literatür eğilimleriyle tutarlıdır, ancak fark beklenenden daha azdır. Buna karşılık, PPMS sadece erkeklerde görülmüştür (2 hasta, %6,3); kadın hastaların hiçbirinde saptanmamıştır. Bu, literatürde sıklıkla bildirilen PPMS’nin erkeklerde daha sık rastlandığı yönündeki bilgilerle doğrudan uyumludur. Özellikle RRMS tipi kadınlarda daha baskın bulunmuş olup, bu durum Rommer ve arkadaşlarının Almanya merkezli MS kayıt sistemi analizinde de benzer şekilde bildirilmiştir [453]. Söz konusu çalışmada RRMS’te kadın/erkek oranı 2,7 olarak belirlenmiş, PPMS tipinde ise bu oran 1,3 olarak bulunmuştur (Rommer vd., 2020). Çalışmamızda ise PPMS sadece erkeklerde bulunmuş olup, bu durum erkek cinsiyetin PPMS açısından daha yüksek risk taşıdığını düşündürmektedir [453,454].

Piri Çınar ve arkadaşları (2016) tarafından yapılan Türkçe derlemede de RRMS’nin kadınlarda daha yaygın, erkeklerde ise daha hızlı progresyon ve disabilite artışıyla seyreden progresif tiplerin daha sık görüldüğü belirtilmiştir [454]. Bizim çalışmamızda SPMS oranı erkeklerde düşük saptanmış olsa da PPMS’in sadece erkeklerde gözlenmesi, erkek cinsiyette progresif seyir riskinin daha belirgin olabileceğini desteklemektedir.

Patricia Coyle (2021) kadınlarda RRMS’in belirgin şekilde daha yaygın olduğunu (kadın/erkek oranı 3:1), PPMS’in ise cinsiyet açısından daha dengeli dağıldığını, ancak erkeklerde motor bulgularla başlayan ve daha hızlı ilerleyen klinik tabloların görüldüğünü

ifade etmiştir [455]. Bu bağlamda çalışmamızda PPMS'in yalnızca erkeklerde saptanmış olması literatürle tutarlıdır; ancak SPMS'in kadınlarda daha yüksek oranda tespit edilmesi bu alanda halen açık soruların var olduğunu düşündürmektedir.

Fonksiyonel testler (25 adım yürüme, 9 delikli çivi testi) ve EDSS skorları açısından ise kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (tüm  $p>0,05$ ). Bu bulgu, Rommer ve arkadaşlarının çalışmasında da desteklenmektedir; zira her iki cinsiyette de EDSS progresyonu benzer seyretmekte, ancak kadın hastalar depresyon, bilişsel yıkım ve yorgunluk gibi nöropsikiyatrik semptomlardan daha fazla etkilenmektedir [453].

Sonuç olarak, bu çalışmada MS tiplerinin cinsiyete göre dağılımı hem Türkiye hem de uluslararası literatürde bildirilen eğilimlerle büyük oranda uyumludur. Kadınlarda RRMS sıklığı açık şekilde daha yüksekken, PPMS'nin yalnızca erkeklerde görülmesi, biyolojik ve hormonal faktörlerin MS'in tipik seyri üzerinde belirleyici olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, SPMS oranının kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek bulunması, literatürün bu alt tipi değerlendirmede halen heterojen sonuçlar verdiğini ortaya koymaktadır. Cinsiyete bağlı farklılıkların daha net anlaşılabilmesi için daha geniş örneklemli, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda, MS'in farklı klinik tiplerinde fonksiyonel testler ve son vizitteki EDSS skorları karşılaştırıldığında, anlamlı farklılıklar ortaya konmuştur. RRMS grubunda son vizitteki EDSS medyanı 0,5 (0-5) olarak saptanırken, SPMS grubunda bu değer 6 (4-8), PPMS grubunda 5 (4-6), benign MS grubunda ise 0 (0-1,5) olarak bulunmuştur. Fonksiyonel testlerde de benzer bir ayrışma gözlenmiştir: 25 adım yürüme testinin medyan değeri RRMS için 6,5 saniye (4,6-11,1), SPMS için 14,1 saniye (8,1-40,7), PPMS için 11,8 saniye (8,1-15,5), benign MS için 6,3 saniye (4,5-10,1) olarak bulunmuştur. Yine dominant elde 9 delikli çivi testi medyanı RRMS'de 19,8 saniye (13,4-34,4), SPMS'de 24,8 saniye (14,3-135,5), PPMS'de 30,1 saniye (23,3-36,9), Benign MS'de ise 21,4 saniye (15,8-45,6) olarak saptanmıştır. Nondominant elde de benzer dağılımlar izlenmiştir.

RRMS ve benign MS hastalarında hem yürüyüş hızı hem de üst ekstremitelerdeki becerileri daha iyi iken, SPMS ve PPMS hastalarında bu fonksiyonlar ciddi derecede azalmıştı. Bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olması, klinik pratikte MS alt tiplerinin fonksiyonel değerlendirilmesinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, Nuray Atilla ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada, PPMS ve SPMS hastalarında EDSS skoru

5,1-6,0 aralığında iken üst ekstremitte fonksiyonunun (9-HPT) PPMS grubunda SPMS'ye göre daha iyi, ancak farkın anlamlı olmadığı bulunmuştur [442].

Alt ekstremitte fonksiyonlarında ise (25 adım yürüme testi) iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Çalışma genelinde progresif formlarda her iki fonksiyonel test sonucunun da RRMS ve benign formlara kıyasla daha kötü olduğu teyit edilmiştir [442]. Yazarlar, MS'in progresif formlarında engelliliğin ilerlemesiyle günlük yaşam aktivitelerinde ciddi kayıplar görüldüğünü, erken ve yoğun rehabilitasyonun önemini vurgulamaktadırlar [456].

Uluslararası literatürde Morghen Sikes ve arkadaşlarının 2019'da yayınladığı geniş ölçekli meta-analizde ise, RRMS ve progresif MS formları arasında T25FW performansı karşılaştırılmış; progresif MS grubunda T25FW sonuçlarının RRMS'ye göre ortalama 13,4 saniye daha yavaş olduğu, bu farkın klinik olarak da anlamlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, progresif MS formlarında yürüme hızındaki yavaşlamanın ve fonksiyonel test sonuçlarındaki kötüleşmenin hem bağımsızlığı hem de yaşam kalitesini önemli derecede olumsuz etkilediği belirtilmiştir [456].

Karabudak ve arkadaşlarının uluslararası çok yazarlı derlemesinde de EDSS'nin temel olarak ambulasyon üzerine yoğunlaştığı ve progresif MS tiplerinde sakatlığın ilerlemesini yeterince hassas değerlendirmede, Multiple Skleroz Fonksiyonel Bileşik Skoru (MSFC) gibi ek fonksiyonel testlerin kullanılması gerektiği vurgulanmıştır [457]. MSFC'nin bileşenleri olan 25 adım yürüme, 9 delikli çivi testi ve bilişsel testlerin hem progresif hem de relapsing tiplerde hastalık şiddetinin ve fonksiyonel kapasitenin daha kapsamlı değerlendirilmesini sağladığı, üst ve alt ekstremitte fonksiyonlarının objektif ölçümüyle tedavi ve takip süreçlerine katkı sunduğu belirtilmiştir [457].

Türkçe literatürde de Demir (2018), EDSS'nin özellikle üst ekstremitte ve bilişsel fonksiyonları değerlendirmede yetersiz olduğunu, bu nedenle MSFC ve fonksiyonel testlerin klinik araştırmalarda ve takipte daha objektif ve tekrar edilebilir veri sağladığını vurgulamıştır. Özellikle T25FW ve 9-HPT testlerinin, hastalık ilerlemesinin ve fonksiyonel kaybın hassas şekilde izlenmesinde önemli olduğu belirtilmiştir [458].

Sonuç olarak, elde ettiğimiz bulgular hem kendi verilerimiz hem de güncel ulusal ve uluslararası literatür ile uyumlu olarak, RRMS hastalarında EDSS ve fonksiyonel testlerin anlamlı şekilde daha iyi, progresif tip MS hastalarında ise ciddi derecede daha kötü olduğunu

göstermektedir. Bu durum, MS hastalarının alt tiplerine göre bireyselleştirilmiş tedavi ve rehabilitasyon planlaması yapılmasının önemini ortaya koymakta ve klinik uygulamalarda fonksiyonel testlerin EDSS ile rutin olarak kullanılmasını desteklemektedir.

Bu çalışmada, ailesel MS ile ailesel olmayan MS hastalarının klinik seyirleri karşılaştırılmıştır. Bulgularımızda, aile öyküsü bulunan MS hastalarının oranı %12,1 olarak tespit edilmiştir. Bu oran literatürle genel olarak uyumlu olup daha önce yapılan geniş çaplı bir çalışmada ailesel MS prevalansının %10,6 olarak bildirildiği görülmektedir [459].

Çalışmamızda aile öyküsü olan MS hastalarında hastalığın tanı yaşı ortalama 28,5 iken, ailesel olmayan grupta bu yaş ortalama 28 olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,504$ ). Oysa literatürde ailesel MS hastalarının tanı yaşının ortalama 2 yıl daha erken olduğu rapor edilmiştir ( $p=0,036$ ) [459]. Bizim çalışmamızda bu yönde bir farklılık gözlenmemesi, örneklem büyüklüğümüzün sınırlı olması veya çevresel ve genetik faktörlerin bölgesel farklılıkları ile açıklanabilir.

Fonksiyonel test sonuçlarına bakıldığında özellikle son vizitte uygulanan 25 adım yürüme testinde ailesel MS grubunda skorların daha kötü olduğu dikkat çekmektedir ( $p=0,057$ ). Benzer şekilde, EDSS skorlarının da genel olarak ailesel MS hastalarında daha yüksek olduğu görülmüştür, ancak bu bulgular istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yaklaşmakla birlikte anlamlı değildir. Bu durum, literatürde rapor edilen, ailesel MS hastalarının EDSS progresyonlarının daha hızlı olduğu ve EDSS 3.0, 4.0 ve 6.0'a dönüşüm sürelerinin anlamlı derecede daha kısa olduğunu ortaya koyan bulgularla uyumludur ( $p \leq 0.001$ ) [459].

Literatürde yer alan önceki çalışmalar da ailesel MS hastalarının klinik seyirlerinin daha agresif olduğunu, sekonder progresif MS'ye dönüşüm oranlarının daha yüksek ve hızlı olduğunu belirtmektedir [459]. Çalışmamızda, hastalık progresyonu açısından aile öyküsünün varlığının istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ( $p=0,334$ ). Ancak klinik skorlar ve fonksiyonel test sonuçlarındaki daha olumsuz eğilim, ailesel yatkınlığın klinik takipte göz önünde bulundurulması gereken önemli bir faktör olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma bulguları aile öyküsüne sahip MS hastalarının klinik takip sırasında daha yakından izlenmesi gerektiğini önermektedir. Aile öyküsünün MS

progresyonu üzerindeki etkisini netleştirmek amacıyla daha geniş örneklemelerle ve farklı coğrafi bölgelerde yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada, MS hastalarında spinal bölgedeki lezyonların varlığının, klinik engellilik ve fonksiyonel test sonuçları üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bulgularımıza göre, spinal lezyonu olan hasta grubunda son vizitte yapılan 25 adım yürüme testi ve tedavi öncesi EDSS değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Son vizitteki EDSS değerleri ise anlamlı sınırına yakın olup, genel olarak spinal lezyonu olan grupta daha yüksek seyretmiştir. Ayrıca 9 delikli çivi testi, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da spinal lezyonu olan hastalarda dominant ve nondominant elde daha kötü performans göstermiştir.

Literatürde de spinal kord lezyonlarının MS hastalarında klinik seyir ve prognoz üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir. Leguy ve arkadaşları (2020), spinal kord lezyonlarının MS hastalarında hastalık başlangıcından itibaren belirgin bir prognostik değere sahip olduğunu ve bu lezyonların hastaların uzun dönem engellilik düzeyi üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca spinal kord lezyon yükünün artışıyla birlikte klinik prognozun kötüleştiğini vurgulamıştır [460].

Kearney ve arkadaşlarının (2015) derlemesinde de spinal kord lezyonlarının özellikle KIS evresinde MS'e dönüşüm riskini ve ilerleyen dönemde engellilik seviyesini öngörmede önemli olduğu belirtilmiştir. Ayrıca spinal kord lezyonlarının engellilik ile ilişkisi, beynin görüntülenmesiyle saptanan lezyonlardan bağımsız olarak değerlendirilmiş ve spinal kord atrofisinin de engellilik progresyonu ile güçlü bir ilişkiye sahip olduğu vurgulanmıştır [461].

Çalışmamızın sonuçları literatürdeki bulgularla tutarlıdır. Spinal lezyonları olan hasta grubumuzda daha kötü fonksiyonel test sonuçları ve EDSS skorları bulunması, literatürdeki verilerle paralellik göstermektedir. Son vizitteki 25 adım yürüme testindeki anlamlı fark, spinal lezyonların özellikle motor fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkisini açıkça ortaya koymaktadır. Ayrıca tedavi öncesi EDSS skorlarının da spinal lezyonu olan grupta daha yüksek olması, bu hastaların başlangıçta daha ağır klinik tabloyla karşı karşıya olduğunu düşündürmektedir. Son vizitteki EDSS skorlarının anlamlılık sınırına yakın seviyede daha yüksek olması ise, spinal lezyonların uzun dönemde de klinik durumun kötüleşmesine yol açtığını desteklemektedir. Bu durum, spinal kord lezyonlarının ilerleyen

dönemlerde engellilik progresyonu üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalarla uyumludur [460,461].

Çalışmamızda, 9 delikli çivi testlerinin sonuçlarında anlamlı olmayan ancak spinal lezyonlu grupta daha kötü performans gözlenmesi, spinal lezyonların ince motor beceriler üzerindeki etkilerini düşündürmektedir. Bu testlerdeki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması, muhtemelen örneklem büyüklüğü ile ilişkilidir. Bu nedenle, gelecekte daha geniş örneklemli çalışmalarla bu testlerin değerlendirilmesi önerilebilir.

Sonuç olarak, çalışmamız spinal kord lezyonlarının MS hastalarında klinik ve fonksiyonel sonuçlar üzerindeki olumsuz etkilerini desteklemekte olup, literatürdeki benzer çalışmalarla uyum içindedir. Spinal kord lezyonlarının ve atrofisinin takip edilmesi, MS hastalarında engellilik progresyonunun daha etkin değerlendirilmesi açısından klinik pratiğe önemli katkılar sunabilir. Bu bağlamda spinal kord görüntülemenin klinik takipte daha sık kullanılması ve standart değerlendirme protokollerine dahil edilmesi önerilmektedir [460,461].

Bu çalışmada MS hastalarında sigara kullanımının fonksiyonel test sonuçları ve klinik engellilik üzerindeki etkileri incelenmiştir. Genel literatür bilgileri ışığında, MS hastalarında sigara kullanımının klinik seyri kötüleştirdiği, fonksiyonel testlerde ve engellilik değerlendirmelerinde daha olumsuz sonuçlara yol açtığı bilinmektedir. Ancak bizim çalışmamızda bu genel kabulün aksine, beklenmedik ve dikkat çekici sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle, 25 adım yürüme testinde en kötü performansı, sigara içmeyi bırakmış hasta grubunda tespit ettik; hiç sigara kullanmayan grup ise aktif sigara kullananlara kıyasla daha kötü sonuçlar sergilemiştir. Ayrıca, tedavi öncesi EDSS skorları açısından sigara içmeyenler ve bırakmış olanlar, halen sigara içmekte olanlara göre daha yüksek skorlarla daha fazla engellilik sergilemiştir.

Literatürde sigara kullanımının MS hastalarında klinik kötüleşmeye yol açtığı birçok çalışma tarafından net biçimde ortaya konulmuştur. Correale ve Farez (2015), sigara içen MS hastalarının daha hızlı engellilik ilerlemesi gösterdiğini ve daha erken dönemde sekonder progresif faza geçtiklerini vurgulamışlardır [462].

Ramanujam ve arkadaşları (2015) [463], tanı sonrasında sigara içmeye devam eden hastalarda, sekonder progresif MS'e geçiş süresinin her ek sigara yılı için %4,7 oranında

hızlandığını bildirmiştir. Di Pauli ve arkadaşlarının (2008) araştırmasında ise, sigara kullanımının MS tanısına erken dönüşümü hızlandırdığı açıkça belirtilmiştir [464].

Hedström (2020) tarafından yapılan güncel değerlendirmede de sigara kullanımının MS progresyonu üzerinde güçlü ve olumsuz etkileri olduğu vurgulanmaktadır [465]. Ancak bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bu çarpıcı bulgular literatürle açık bir şekilde çelişmektedir ve bu durum çeşitli şekillerde yorumlanabilir. Öncelikle, sigarayı bırakan hasta grubundaki yüksek engellilik düzeyi, sigarayı bırakma kararının altında yatan klinik kötüleşmenin bir sonucu olabilir. Hastalar, klinik belirtiler arttıkça sigarayı bırakmaya yönelmiş olabilirler; bu durum, bırakmış grubun test sonuçlarını daha kötü göstermiş olabilir. Bununla birlikte, sigara kullanmayan hastaların fonksiyonel testlerdeki beklenmedik şekilde kötü performansı, hasta grubumuzun genel yaşam tarzı veya çevresel faktörler gibi bilinmeyen değişkenlere maruz kalması ile de açıklanabilir. Çalışmamızın bu çelişkili sonuçları, mevcut literatürün güçlü ve tutarlı bulgularıyla karşılaştırıldığında, sigara kullanımının MS üzerindeki etkilerinin daha karmaşık ve çok boyutlu olduğunu düşündürmektedir. Bu beklenmedik sonuçlar, özellikle hasta gruplarının demografik, genetik ve çevresel özellikleri açısından detaylı ve geniş çaplı prospektif araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, mevcut literatür bilgisi ışığında MS hastalarında sigara kullanımının klinik seyri ve engelliliği olumsuz etkilediği açıkça ortaya konmuştur. Ancak bizim çalışmamızda elde edilen çelişkili bulgular, sigaranın MS progresyonu üzerindeki etkilerini daha derinlemesine araştırmak için yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Her ne kadar bulgularımız literatür ile tutarlı olmasa da genel olarak sigaranın sağlık üzerine olumsuz etkileri göz önünde bulundurulduğunda, MS hastalarının sigarayı bırakmaları yönünde klinik tavsiyeler verilmesi halen önemini korumaktadır[462-465]

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, Adıyaman ilinde takip edilen MS hastalarının klinik, demografik, görüntüleme, laboratuvar ve fonksiyonel parametreleri çok boyutlu olarak değerlendirilmiştir. Bulgular, MS'in kadınlarda daha sık görüldüğünü ve genellikle genç erişkin yaş grubunda tanı aldığını göstermekte olup, bu dağılım ulusal ve uluslararası literatürle büyük ölçüde uyumludur. Katılımcıların yarısından fazlasının fazla kilolu veya obez olması, MS'te metabolik durumun önemine işaret etmektedir. Hastaların çoğunluğunun RRMS tipinde olması, tedaviye erken erişim ve düzenli takip ile ilişkili bulunmuştur.

Fonksiyonel testlerde RRMS ve benign MS hastalarının daha iyi performans sergilediği, progresif alt tiplerde ise engellilik düzeyinin belirgin şekilde arttığı gözlemlenmiştir. MRI bulguları; başlangıçta yüksek lezyon yükü, infratentorial ve spinal tutulum ile agresif seyir açısından önemli ipuçları sunmuştur. Özellikle spinal kord lezyonları ve BOS'ta Tip 2 OKB paterninin yüksekliği, tanı ve prognoz açısından dikkat çekici bulunmuştur. Sigara kullanımına ilişkin bulgular, literatürle çelişen sonuçlar vermiş; bu durumun hasta grubuna özgü çevresel ve klinik faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmada hastaların büyük çoğunluğunun hastalık modifiye edici tedavi kullandığı, özellikle DMF ve okrelizumab alan bireylerde yan etkilerin profilaktik yaklaşımlarla büyük ölçüde kontrol altına alınabildiği belirlenmiştir. Laboratuvar bulguları, DMT'lerin lenfosit sayıları üzerinde baskılayıcı etkisini ortaya koyarken; karaciğer enzim düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. EDSS skorlarındaki iyileşme, erken ve düzenli tedavinin engellilik progresyonunu yavaşlatmadaki etkisini desteklemektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma MS hastalarının kapsamlı klinik izleminde çok boyutlu değerlendirmenin önemini vurgulamakta; hastalık alt tipleri, cinsiyet, genetik öykü, MRG bulguları ve tedavi yanıtları gibi faktörlerin bireyselleştirilmiş hasta yönetimi için dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bulgular, MS'in erken tanı, aktif tedavi ve düzenli takiple kontrol altına alınabilir bir hastalık profili sunduğunu göstermektedir.

## KAYNAKÇA

- [1] R. Dobson and G. Giovannoni, "Multiple sclerosis – a review," *Eur J Neurol*, vol. 26, no. 1, pp. 27–40, Jan. 2019, doi: 10.1111/ene.13819.
- [2] G. Kobelt, A. Thompson, J. Berg, M. Gannedahl, and J. Eriksson, "New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 23, no. 8, pp. 1123–1136, Jul. 2017, doi: 10.1177/1352458517694432.
- [3] E. Hüsnü Efendi Demet Yandım Kuşcu, *MULTİPL SKLEROZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2018*. [Online]. Available: [www.galenos.com.tr](http://www.galenos.com.tr)
- [4] A. E. Handel, A. J. Williamson, G. Disanto, L. Handunnetthi, G. Giovannoni, and S. V. Ramagopalan, "An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis following Infectious Mononucleosis," *PLoS One*, vol. 5, no. 9, p. e12496, Sep. 2010, doi: 10.1371/journal.pone.0012496.
- [5] A. Ascherio, "Environmental factors in multiple sclerosis," *Expert Rev Neurother*, vol. 13, no. sup2, pp. 3–9, Dec. 2013, doi: 10.1586/14737175.2013.865866.
- [6] T. Kalincik, "Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review," *Neuroepidemiology*, vol. 44, no. 4, pp. 199–214, 2015, doi: 10.1159/000382130.
- [7] B. Öztürk *et al.*, "Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Turkey: A nationwide epidemiologic study," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 30, no. 7, pp. 790–799, Jun. 2024, doi: 10.1177/13524585241245318.
- [8] A. Rovira and N. de Stefano, "MRI monitoring of spinal cord changes in patients with multiple sclerosis," *Curr Opin Neurol*, vol. 29, no. 4, pp. 445–452, Aug. 2016, doi: 10.1097/WCO.0000000000000343.
- [9] G. Giovannoni, B. Turner, S. Gnanapavan, C. Offiah, K. Schmierer, and M. Marta, "Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis?," *Mult Scler Relat Disord*, vol. 4, no. 4, pp. 329–333, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.msard.2015.04.006.
- [10] T. J. Murray, "The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries," 2009.

- [11] C. A. Dendrou, L. Fugger, and M. A. Friese, "Immunopathology of multiple sclerosis," Sep. 25, 2015, *Nature Publishing Group*. doi: 10.1038/nri3871.
- [12] B. F. Gh. Popescu and C. F. Lucchinetti, "Pathology of Demyelinating Diseases," *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, vol. 7, no. 1, pp. 185–217, Feb. 2012, doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132443.
- [13] B. Bielekova, M.-H. Sung, N. Kadom, R. Simon, H. McFarland, and R. Martin, "Expansion and Functional Relevance of High-Avidity Myelin-Specific CD4+ T Cells in Multiple Sclerosis," *The Journal of Immunology*, vol. 172, no. 6, pp. 3893–3904, Mar. 2004, doi: 10.4049/jimmunol.172.6.3893.
- [14] E. J. McMahon, S. L. Bailey, C. V. Castenada, H. Waldner, and S. D. Miller, "Epitope spreading initiates in the CNS in two mouse models of multiple sclerosis," *Nat Med*, vol. 11, no. 3, pp. 335–339, Mar. 2005, doi: 10.1038/nm1202.
- [15] M. E. Kozovska *et al.*, "Interferon beta induces T-helper 2 immune deviation in MS," *Neurology*, vol. 53, no. 8, pp. 1692–1692, Nov. 1999, doi: 10.1212/WNL.53.8.1692.
- [16] A. Miller *et al.*, "Treatment of multiple sclerosis with Copolymer-1 (Copaxone®): implicating mechanisms of Th1 to Th2/Th3 immune-deviation," *J Neuroimmunol*, vol. 92, no. 1–2, pp. 113–121, Dec. 1998, doi: 10.1016/S0165-5728(98)00191-X.
- [17] S. Zoghi, Z. Amirghofran, A. Nikseresht, N. Ashjazadeh, E. Kamali-Sarvestani, and N. Rezaei, "Cytokine Secretion Pattern in Treatment of Lymphocytes of Multiple Sclerosis Patients with Fumaric Acid Esters," *Immunol Invest*, vol. 40, no. 6, pp. 581–596, Jan. 2011, doi: 10.3109/08820139.2011.569626.
- [18] J. M. Frischer *et al.*, "The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains," *Brain*, vol. 132, no. 5, pp. 1175–1189, May 2009, doi: 10.1093/brain/awp070.
- [19] Q. Ji, L. Castelli, and J. M. Goverman, "MHC class I-restricted myelin epitopes are cross-presented by Tip-DCs that promote determinant spreading to CD8+ T cells," *Nat Immunol*, vol. 14, no. 3, pp. 254–261, Mar. 2013, doi: 10.1038/ni.2513.
- [20] K. Sasaki *et al.*, "Relapsing–Remitting Central Nervous System Autoimmunity Mediated by GFAP-Specific CD8 T Cells," *The Journal of Immunology*, vol. 192, no. 7, pp. 3029–3042, Apr. 2014, doi: 10.4049/jimmunol.1302911.

- [21] A. Willing *et al.*, “CD<sup>8</sup><sup>+</sup> MAIT cells infiltrate into the CNS and alterations in their blood frequencies correlate with IL-18 serum levels in multiple sclerosis,” *Eur J Immunol*, vol. 44, no. 10, pp. 3119–3128, Oct. 2014, doi: 10.1002/eji.201344160.
- [22] S. V. Abrahamsson *et al.*, “Non-myeloablative autologous haematopoietic stem cell transplantation expands regulatory cells and depletes IL-17 producing mucosal-associated invariant T cells in multiple sclerosis,” *Brain*, vol. 136, no. 9, pp. 2888–2903, Sep. 2013, doi: 10.1093/brain/awt182.
- [23] O. W. Howell *et al.*, “Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis,” *Brain*, vol. 134, no. 9, pp. 2755–2771, Sep. 2011, doi: 10.1093/brain/awr182.
- [24] D. L. Drayton, S. Liao, R. H. Mounzer, and N. H. Ruddle, “Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis,” *Nat Immunol*, vol. 7, no. 4, pp. 344–353, Apr. 2006, doi: 10.1038/ni1330.
- [25] S. R. Choi *et al.*, “Meningeal inflammation plays a role in the pathology of primary progressive multiple sclerosis,” *Brain*, vol. 135, no. 10, pp. 2925–2937, Oct. 2012, doi: 10.1093/brain/aws189.
- [26] A. Brickshawana *et al.*, “Investigation of the KIR4.1 potassium channel as a putative antigen in patients with multiple sclerosis: a comparative study,” *Lancet Neurol*, vol. 13, no. 8, pp. 795–806, Aug. 2014, doi: 10.1016/S1474-4422(14)70141-3.
- [27] F. Leypoldt, T. Armangue, and J. Dalmau, “Autoimmune encephalopathies,” *Ann N Y Acad Sci*, vol. 1338, no. 1, pp. 94–114, Mar. 2015, doi: 10.1111/nyas.12553.
- [28] J. N. H. Stern *et al.*, “B cells populating the multiple sclerosis brain mature in the draining cervical lymph nodes,” *Sci Transl Med*, vol. 6, no. 248, Aug. 2014, doi: 10.1126/scitranslmed.3008879.
- [29] A. Palanichamy *et al.*, “Immunoglobulin class-switched B cells form an active immune axis between CNS and periphery in multiple sclerosis,” *Sci Transl Med*, vol. 6, no. 248, Aug. 2014, doi: 10.1126/scitranslmed.3008930.
- [30] S. L. Hauser *et al.*, “B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 358, no. 7, pp. 676–688, Feb. 2008, doi: 10.1056/NEJMoa0706383.

- [31] L. Kappos *et al.*, “Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial,” *The Lancet*, vol. 378, no. 9805, pp. 1779–1787, Nov. 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61649-8.
- [32] T. A. Barr *et al.*, “B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6–producing B cells,” *Journal of Experimental Medicine*, vol. 209, no. 5, pp. 1001–1010, May 2012, doi: 10.1084/jem.20111675.
- [33] K. Venken, N. Hellings, T. Broekmans, K. Hensen, J.-L. Rummens, and P. Stinissen, “Natural Naive CD4+CD25+CD127low Regulatory T Cell (Treg) Development and Function Are Disturbed in Multiple Sclerosis Patients: Recovery of Memory Treg Homeostasis during Disease Progression,” *The Journal of Immunology*, vol. 180, no. 9, pp. 6411–6420, May 2008, doi: 10.4049/jimmunol.180.9.6411.
- [34] I. Martinez-Forero *et al.*, “IL-10 suppressor activity and *ex vivo* Tr1 cell function are impaired in multiple sclerosis,” *Eur J Immunol*, vol. 38, no. 2, pp. 576–586, Feb. 2008, doi: 10.1002/eji.200737271.
- [35] B. Fritzsche *et al.*, “Intracerebral Human Regulatory T Cells: Analysis of CD4+CD25+FOXP3+ T Cells in Brain Lesions and Cerebrospinal Fluid of Multiple Sclerosis Patients,” *PLoS One*, vol. 6, no. 3, p. e17988, Mar. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0017988.
- [36] U. Feger, C. Luther, S. Poeschel, A. Melms, E. Tolosa, and H. Wiendl, “Increased frequency of CD4+ CD25+ regulatory T cells in the cerebrospinal fluid but not in the blood of multiple sclerosis patients,” *Clin Exp Immunol*, vol. 147, no. 3, pp. 412–418, Jan. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03271.x.
- [37] K. Venken *et al.*, “Compromised CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> regulatory T-cell function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression at the single-cell level,” *Immunology*, vol. 123, no. 1, pp. 79–89, Jan. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02690.x.
- [38] M. Dominguez-Villar, C. M. Baecher-Allan, and D. A. Hafler, “Identification of T helper type 1–like, Foxp3+ regulatory T cells in human autoimmune disease,” *Nat Med*, vol. 17, no. 6, pp. 673–675, Jun. 2011, doi: 10.1038/nm.2389.

- [39] D. Hu, K. Ikizawa, L. Lu, M. E. Sanchirico, M. L. Shinohara, and H. Cantor, "Analysis of regulatory CD8 T cells in Qa-1-deficient mice," *Nat Immunol*, vol. 5, no. 5, pp. 516–523, May 2004, doi: 10.1038/ni1063.
- [40] K. Pannemans *et al.*, "HLA-E restricted CD8<sup>+</sup> T cell subsets are phenotypically altered in multiple sclerosis patients," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 20, no. 7, pp. 790–801, Jun. 2014, doi: 10.1177/1352458513509703.
- [41] E. J. Baughman *et al.*, "Neuroantigen-specific CD8<sup>+</sup> regulatory T-cell function is deficient during acute exacerbation of multiple sclerosis," *J Autoimmun*, vol. 36, no. 2, pp. 115–124, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.jaut.2010.12.003.
- [42] D. K. Tennakoon, R. S. Mehta, S. B. Ortega, V. Bhoj, M. K. Racke, and N. J. Karandikar, "Therapeutic Induction of Regulatory, Cytotoxic CD8<sup>+</sup> T Cells in Multiple Sclerosis," *The Journal of Immunology*, vol. 176, no. 11, pp. 7119–7129, Jun. 2006, doi: 10.4049/jimmunol.176.11.7119.
- [43] M. Mattosio *et al.*, "Hematopoietic mobilization," *Neurology*, vol. 84, no. 14, pp. 1473–1482, Apr. 2015, doi: 10.1212/WNL.0000000000001454.
- [44] R. D. Schubert *et al.*, "IFN- $\beta$  Treatment Requires B Cells for Efficacy in Neuroautoimmunity," *The Journal of Immunology*, vol. 194, no. 5, pp. 2110–2116, Mar. 2015, doi: 10.4049/jimmunol.1402029.
- [45] P. Shen *et al.*, "IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases," *Nature*, vol. 507, no. 7492, pp. 366–370, Mar. 2014, doi: 10.1038/nature12979.
- [46] H. Lassmann, C. S. Raine, J. Antel, and J. W. Prineas, "Immunopathology of multiple sclerosis: Report on an international meeting held at the Institute of Neurology of the University of Vienna," *J Neuroimmunol*, vol. 86, no. 2, pp. 213–217, Jun. 1998, doi: 10.1016/S0165-5728(98)00031-9.
- [47] A. P. D. Henderson, M. H. Barnett, J. D. E. Parratt, and J. W. Prineas, "Multiple sclerosis: Distribution of inflammatory cells in newly forming lesions," *Ann Neurol*, vol. 66, no. 6, pp. 739–753, Dec. 2009, doi: 10.1002/ana.21800.
- [48] A. Bitsch, "Acute axonal injury in multiple sclerosis: Correlation with demyelination and inflammation," *Brain*, vol. 123, no. 6, pp. 1174–1183, Jun. 2000, doi: 10.1093/brain/123.6.1174.

- [49] B. D. Trapp, J. Peterson, R. M. Ransohoff, R. Rudick, S. Mörk, and L. Bö, "Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis," *New England Journal of Medicine*, vol. 338, no. 5, pp. 278–285, Jan. 1998, doi: 10.1056/NEJM199801293380502.
- [50] M. T. Fischer *et al.*, "NADPH oxidase expression in active multiple sclerosis lesions in relation to oxidative tissue damage and mitochondrial injury," *Brain*, vol. 135, no. 3, pp. 886–899, Mar. 2012, doi: 10.1093/brain/aws012.
- [51] L. Haider *et al.*, "Oxidative damage in multiple sclerosis lesions," *Brain*, vol. 134, no. 7, pp. 1914–1924, Jul. 2011, doi: 10.1093/brain/awr128.
- [52] M. E. Witte *et al.*, "Reduced expression of PGC-1 $\alpha$  partly underlies mitochondrial changes and correlates with neuronal loss in multiple sclerosis cortex," *Acta Neuropathol*, vol. 125, no. 2, pp. 231–243, Feb. 2013, doi: 10.1007/s00401-012-1052-y.
- [53] O. W. Howell *et al.*, "Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis," *Brain*, vol. 134, no. 9, pp. 2755–2771, Sep. 2011, doi: 10.1093/brain/awr182.
- [54] M. A. Friese, B. Schattling, and L. Fugger, "Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis," *Nat Rev Neurol*, vol. 10, no. 4, pp. 225–238, Apr. 2014, doi: 10.1038/nrneurol.2014.37.
- [55] A. Louveau *et al.*, "Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels," *Nature*, vol. 523, no. 7560, pp. 337–341, Jul. 2015, doi: 10.1038/nature14432.
- [56] P. Giannetti *et al.*, "Increased PK11195-PET binding in normal-appearing white matter in clinically isolated syndrome," *Brain*, vol. 138, no. 1, pp. 110–119, Jan. 2015, doi: 10.1093/brain/awu331.
- [57] B. F. Gh. Popescu and C. F. Lucchinetti, "Pathology of Demyelinating Diseases," *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, vol. 7, no. 1, pp. 185–217, Feb. 2012, doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132443.
- [58] D. T. Chard, C. M. Griffin, G. J. M. Parker, R. Kapoor, A. J. Thompson, and D. H. Miller, "Brain atrophy in clinically early relapsing–remitting multiple sclerosis," *Brain*, vol. 125, no. 2, pp. 327–337, Feb. 2002, doi: 10.1093/brain/awf025.

- [59] J. Kolasinski *et al.*, “A combined post-mortem magnetic resonance imaging and quantitative histological study of multiple sclerosis pathology,” *Brain*, vol. 135, no. 10, pp. 2938–2951, Oct. 2012, doi: 10.1093/brain/aws242.
- [60] R. Yamasaki *et al.*, “Differential roles of microglia and monocytes in the inflamed central nervous system,” *Journal of Experimental Medicine*, vol. 211, no. 8, pp. 1533–1549, Jul. 2014, doi: 10.1084/jem.20132477.
- [61] Z. Chen *et al.*, “Microglial displacement of inhibitory synapses provides neuroprotection in the adult brain,” *Nat Commun*, vol. 5, no. 1, p. 4486, Jul. 2014, doi: 10.1038/ncomms5486.
- [62] J. J. Neher, U. Neniskyte, J.-W. Zhao, A. Bal-Price, A. M. Tolkovsky, and G. C. Brown, “Inhibition of Microglial Phagocytosis Is Sufficient To Prevent Inflammatory Neuronal Death,” *The Journal of Immunology*, vol. 186, no. 8, pp. 4973–4983, Apr. 2011, doi: 10.4049/jimmunol.1003600.
- [63] T. Goldmann *et al.*, “A new type of microglia gene targeting shows TAK1 to be pivotal in CNS autoimmune inflammation,” *Nat Neurosci*, vol. 16, no. 11, pp. 1618–1626, Nov. 2013, doi: 10.1038/nn.3531.
- [64] L. Mayo *et al.*, “Regulation of astrocyte activation by glycolipids drives chronic CNS inflammation,” *Nat Med*, vol. 20, no. 10, pp. 1147–1156, Oct. 2014, doi: 10.1038/nm.3681.
- [65] “Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis,” *Nat Genet*, vol. 45, no. 11, pp. 1353–1360, Nov. 2013, doi: 10.1038/ng.2770.
- [66] L. Belbasis, V. Bellou, E. Evangelou, J. P. A. Ioannidis, and I. Tzoulaki, “Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses,” *Lancet Neurol*, vol. 14, no. 3, pp. 263–273, Mar. 2015, doi: 10.1016/S1474-4422(14)70267-4.
- [67] M. T. Heneka, M. P. Kummer, and E. Latz, “Innate immune activation in neurodegenerative disease,” *Nat Rev Immunol*, vol. 14, no. 7, pp. 463–477, Jul. 2014, doi: 10.1038/nri3705.

- [68] R. M. Ransohoff and B. Engelhardt, “The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system,” *Nat Rev Immunol*, vol. 12, no. 9, pp. 623–635, Sep. 2012, doi: 10.1038/nri3265.
- [69] A. P. Gregory *et al.*, “TNF receptor 1 genetic risk mirrors outcome of anti-TNF therapy in multiple sclerosis,” *Nature*, vol. 488, no. 7412, pp. 508–511, Aug. 2012, doi: 10.1038/nature11307.
- [70] Mefkûre Eraksoy, “Multiple Skleroz İTF Nöroloji.”
- [71] M. Taşan, G. Musso, T. Hao, M. Vidal, C. A. MacRae, and F. P. Roth, “Selecting causal genes from genome-wide association studies via functionally coherent subnetworks,” *Nat Methods*, vol. 12, no. 2, pp. 154–159, Feb. 2015, doi: 10.1038/nmeth.3215.
- [72] K. K.-H. Farh *et al.*, “Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants,” *Nature*, vol. 518, no. 7539, pp. 337–343, Feb. 2015, doi: 10.1038/nature13835.
- [73] A. Kundaje *et al.*, “Integrative analysis of 111 reference human epigenomes,” *Nature*, vol. 518, no. 7539, pp. 317–330, Feb. 2015, doi: 10.1038/nature14248.
- [74] T. Raj *et al.*, “Polarization of the Effects of Autoimmune and Neurodegenerative Risk Alleles in Leukocytes,” *Science (1979)*, vol. 344, no. 6183, pp. 519–523, May 2014, doi: 10.1126/science.1249547.
- [75] C. J. Ye *et al.*, “Intersection of population variation and autoimmunity genetics in human T cell activation,” *Science (1979)*, vol. 345, no. 6202, Sep. 2014, doi: 10.1126/science.1254665.
- [76] M. Roederer *et al.*, “The Genetic Architecture of the Human Immune System: A Bioresource for Autoimmunity and Disease Pathogenesis,” *Cell*, vol. 161, no. 2, pp. 387–403, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.cell.2015.02.046.
- [77] M. A. Friese *et al.*, “Opposing effects of HLA class I molecules in tuning autoreactive CD8+ T cells in multiple sclerosis,” *Nat Med*, vol. 14, no. 11, pp. 1227–1235, Nov. 2008, doi: 10.1038/nm.1881.
- [78] J. W. Gregersen *et al.*, “Functional epistasis on a common MHC haplotype associated with multiple sclerosis,” *Nature*, vol. 443, no. 7111, pp. 574–577, Oct. 2006, doi: 10.1038/nature05133.

- [79] F. J. Hartmann *et al.*, “Multiple sclerosis-associated IL2RA polymorphism controls GM-CSF production in human TH cells,” *Nat Commun*, vol. 5, no. 1, p. 5056, Oct. 2014, doi: 10.1038/ncomms6056.
- [80] W. Lundström *et al.*, “Soluble IL7R $\alpha$  potentiates IL-7 bioactivity and promotes autoimmunity,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 110, no. 19, May 2013, doi: 10.1073/pnas.1222303110.
- [81] M. Harkiolaki *et al.*, “T Cell-Mediated Autoimmune Disease Due to Low-Affinity Crossreactivity to Common Microbial Peptides,” *Immunity*, vol. 30, no. 3, pp. 348–357, Mar. 2009, doi: 10.1016/j.immuni.2009.01.009.
- [82] J. K. Olson, J. L. Croxford, Miriam. A. Calenoff, M. C. Dal Canto, and S. D. Miller, “A virus-induced molecular mimicry model of multiple sclerosis,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 108, no. 2, pp. 311–318, Jul. 2001, doi: 10.1172/JCI13032.
- [83] S. W. Scally *et al.*, “A molecular basis for the association of the *HLA-DRB1* locus, citrullination, and rheumatoid arthritis,” *Journal of Experimental Medicine*, vol. 210, no. 12, pp. 2569–2582, Nov. 2013, doi: 10.1084/jem.20131241.
- [84] C. Münz, J. D. Lünemann, M. T. Getts, and S. D. Miller, “Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity?,” *Nat Rev Immunol*, vol. 9, no. 4, pp. 246–258, Apr. 2009, doi: 10.1038/nri2527.
- [85] S. D. Miller *et al.*, “Persistent infection with Theiler’s virus leads to CNS autoimmunity via epitope spreading,” *Nat Med*, vol. 3, no. 10, pp. 1133–1136, Oct. 1997, doi: 10.1038/nm1097-1133.
- [86] N. Quan, M. Whiteside, and M. Herkenham, “Time course and localization patterns of interleukin-1 $\beta$  messenger rna expression in brain and pituitary after peripheral administration of lipopolysaccharide,” *Neuroscience*, vol. 83, no. 1, pp. 281–293, Jan. 1998, doi: 10.1016/S0306-4522(97)00350-3.
- [87] L. Vitkovic, J. P. Konsman, J. Bockaert, R. Dantzer, V. Homburger, and C. Jacque, “Cytokine signals propagate through the brain,” *Mol Psychiatry*, vol. 5, no. 6, pp. 604–615, Nov. 2000, doi: 10.1038/sj.mp.4000813.
- [88] R. Dantzer, J. C. O’Connor, G. G. Freund, R. W. Johnson, and K. W. Kelley, “From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain,” *Nat Rev Neurosci*, vol. 9, no. 1, pp. 46–56, Jan. 2008, doi: 10.1038/nrn2297.

- [89] E. A. Operskalski, B. R. Visscher, R. M. Malmgren, and R. Detels, "A case-control study of multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 39, no. 6, pp. 825–825, Jun. 1989, doi: 10.1212/WNL.39.6.825.
- [90] T. Schneider-Hohendorf *et al.*, "Broader Epstein–Barr virus–specific T cell receptor repertoire in patients with multiple sclerosis," *Journal of Experimental Medicine*, vol. 219, no. 11, Nov. 2022, doi: 10.1084/jem.20220650.
- [91] K. Berer *et al.*, "Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination," *Nature*, vol. 479, no. 7374, pp. 538–541, Nov. 2011, doi: 10.1038/nature10554.
- [92] C. Walton *et al.*, "Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 26, no. 14, pp. 1816–1821, Dec. 2020, doi: 10.1177/1352458520970841.
- [93] 3rd ed, September, 2020, <https://www.atlasofms.org> The Multiple Sclerosis International Federation Atlas of MS, "The Multiple Sclerosis International Federation Atlas of MS, 3rd ed, September, 2020, <https://www.atlasofms.org>".
- [94] "Visual Function 15 Years after Optic Neuritis," *Ophthalmology*, vol. 115, no. 6, pp. 1079–1082.e5, Jun. 2008, doi: 10.1016/j.opthta.2007.08.004.
- [95] S. R. Cole, R. W. Beck, P. S. Moke, R. L. Gal, and D. T. Long, "The National Eye Institute Visual Function Questionnaire: Experience of the ONTT."
- [96] J. M. Stankiewicz and G. J. Buckle, "MS: Clinical features, symptom management, and diagnosis," *Current Clinical Neurology*, vol. 40, pp. 89–110, 2011, doi: 10.1007/978-1-60327-860-7\_5.
- [97] R. M. Muri and O. Meienberg, "The Clinical Spectrum of Internuclear Ophthalmoplegia in Multiple Sclerosis," *Arch Neurol*, vol. 42, no. 9, pp. 851–855, Sep. 1985, doi: 10.1001/archneur.1985.04060080029011.
- [98] M. Zorzon *et al.*, "Olfactory dysfunction and extent of white matter abnormalities in multiple sclerosis: a clinical and MR study," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 6, no. 6, pp. 386–390, Dec. 2000, doi: 10.1177/135245850000600605.
- [99] E. M. Frohman, H. Zhang, R. B. Dewey, K. S. Hawker, M. K. Racke, and T. C. Frohman, "Vertigo in MS: Utility of positional and particle repositioning maneuvers,"

- Neurology*, vol. 55, no. 10, pp. 1566–1569, Nov. 2000, doi: 10.1212/WNL.55.10.1566.
- [100] S. Paisley, S. Beard, A. Hunn, and J. Wight, “Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review,” *Multiple Sclerosis*, vol. 8, no. 4, pp. 319–329, Aug. 2002, doi: 10.1191/1352458502ms795rr.
- [101] J. Iriarte, M. L. Subirá, and P. de Castro, “Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 6, no. 2, pp. 124–130, Apr. 2000, doi: 10.1177/135245850000600212.
- [102] S. L. Minden and R. B. Schiffer, “Affective Disorders in Multiple Sclerosis Review and Recommendations for Clinical Research,” *Arch Neurol*, vol. 47, no. 1, pp. 98–104, Jan. 1990, doi: 10.1001/archneur.1990.00530010124031.
- [103] R. B. Schiffer, “Behavioral Disorders in Multiple Sclerosis, Temporal Lobe Epilepsy, and Amyotrophic Lateral Sclerosis,” *Arch Neurol*, vol. 41, no. 10, p. 1067, Oct. 1984, doi: 10.1001/archneur.1984.04050210065016.
- [104] A. Feinstein, P. Roy, N. Lobaugh, K. Feinstein, P. O’Connor, and S. Black, “Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression,” *Neurology*, vol. 62, no. 4, pp. 586–590, Feb. 2004, doi: 10.1212/01.WNL.0000110316.12086.0C.
- [105] A. Feinstein, “Multiple sclerosis, disease modifying treatments and depression: a critical methodological review,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 6, no. 5, pp. 343–348, Oct. 2000, doi: 10.1177/135245850000600509.
- [106] S. B. Patten, S. Fridhandler, C. A. Beck, and L. M. Metz, “Depressive symptoms in a treated multiple sclerosis cohort,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 9, no. 6, pp. 616–620, Dec. 2003, doi: 10.1191/1352458503ms960oa.
- [107] Rao SM, B. L. Leo GJ, and Unverzagt F, “Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. ”.
- [108] B. Glanz *et al.*, “Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 13, no. 8, pp. 1004–1010, Sep. 2007, doi: 10.1177/1352458507077943.
- [109] L. G. E. L. N. T. B. L. U. F. Rao SM, “Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*. ”.

- [110] I. Pirko, C. F. Lucchinetti, S. Sriram, and R. Bakshi, "Gray matter involvement in multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 68, no. 9, pp. 634–642, Feb. 2007, doi: 10.1212/01.wnl.0000250267.85698.7a.
- [111] M. Rovaris, G. Comi, and M. Filippi, "MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction," *J Neurol Sci*, vol. 245, no. 1–2, pp. 111–116, Jun. 2006, doi: 10.1016/j.jns.2005.07.014.
- [112] S. H. Alusi, "A study of tremor in multiple sclerosis," *Brain*, vol. 124, no. 4, pp. 720–730, Apr. 2001, doi: 10.1093/brain/124.4.720.
- [113] S. J. Pittock, R. L. McClelland, W. T. Mayr, M. Rodriguez, and J. Y. Matsumoto, "Prevalence of tremor in multiple sclerosis and associated disability in the Olmsted County population," *Movement Disorders*, vol. 19, no. 12, pp. 1482–1485, Dec. 2004, doi: 10.1002/mds.20227.
- [114] R. A. Marrie, G. Cutter, T. Tyry, T. Vollmer, and D. Campagnolo, "Disparities in the management of multiple sclerosis-related bladder symptoms," *Neurology*, vol. 68, no. 23, pp. 1971–1978, Jun. 2007, doi: 10.1212/01.wnl.0000264416.53077.8b.
- [115] I. ARAKI, M. MATSUI, K. OZAWA, M. TAKEDA, and S. KUNO, "Relationship of Bladder Dysfunction to Lesion Site in Multiple Sclerosis," *Journal of Urology*, vol. 169, no. 4, pp. 1384–1387, Apr. 2003, doi: 10.1097/01.ju.0000049644.27713.c8.
- [116] Y.-W. Chia, C. J. Fowler, M. A. Kamm, M. M. Henry, M.-C. Lemieux, and M. Swash, "Prevalence of bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis and bladder dysfunction," *J Neurol*, vol. 242, no. 2, pp. 105–108, 1995, doi: 10.1007/BF00887825.
- [117] J. P. Hinds, B. H. Eidelman, and A. Wald, "Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis," *Gastroenterology*, vol. 98, no. 6, pp. 1538–1542, Jun. 1990, doi: 10.1016/0016-5085(90)91087-M.
- [118] M. W. Nortvedt *et al.*, "Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 13, no. 1, pp. 106–112, Jan. 2007, doi: 10.1177/1352458506071210.
- [119] A. Bamer, K. Johnson, D. Amtmann, and G. Kraft, "Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 14, no. 8, pp. 1127–1130, Sep. 2008, doi: 10.1177/1352458508092807.

- [120] M. Koch, M. Uyttenboogaart, S. Polman, and J. De Keyser, "Seizures in multiple sclerosis," *Epilepsia*, vol. 49, no. 6, pp. 948–953, Jun. 2008, doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01565.x.
- [121] M. Manconi *et al.*, "Multicenter Case-Control Study on Restless Legs Syndrome in Multiple Sclerosis: the REMS Study," *Sleep*, vol. 31, no. 7, pp. 944–952, Jul. 2008, doi: 10.5665/sleep/31.7.944.
- [122] W. I. McDonald *et al.*, "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis," *Ann Neurol*, vol. 50, no. 1, pp. 121–127, Jul. 2001, doi: 10.1002/ana.1032.
- [123] A. J. Thompson *et al.*, "Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria," *Lancet Neurol*, vol. 17, no. 2, pp. 162–173, Feb. 2018, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- [124] M. Filippi *et al.*, "MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines," *Lancet Neurol*, vol. 15, no. 3, pp. 292–303, Mar. 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2.
- [125] C. H. Polman *et al.*, "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria," *Ann Neurol*, vol. 69, no. 2, pp. 292–302, Feb. 2011, doi: 10.1002/ana.22366.
- [126] G. A. Schumacher *et al.*, "PROBLEMS OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS: REPORT BY THE PANEL ON THE EVALUATION OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS," *Ann N Y Acad Sci*, vol. 122, no. 1, pp. 552–568, Mar. 1965, doi: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x.
- [127] A. P. R. Samaraweera *et al.*, "The Central Vein Sign in Multiple Sclerosis Lesions Is Present Irrespective of the T2\* Sequence at 3 T," *Journal of Neuroimaging*, vol. 27, no. 1, pp. 114–121, Jan. 2017, doi: 10.1111/jon.12367.
- [128] P. Maggi *et al.*, "Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies," *Ann Neurol*, vol. 83, no. 2, pp. 283–294, Feb. 2018, doi: 10.1002/ana.25146.
- [129] E. M. Haacke, J. Garbern, Y. Miao, C. Habib, and M. Liu, "Iron stores and Cerebral Veins in MS Studied by Susceptibility Weighted Imaging (SWI)."

- [130] M. A. Sahraian, E.-W. Radue, S. Haller, and L. Kappos, "Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations," *Acta Neurol Scand*, vol. 122, no. 1, pp. 1–8, Dec. 2009, doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01221.x.
- [131] A. J. Thompson *et al.*, "Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria," *Lancet Neurol*, vol. 17, no. 2, pp. 162–173, Feb. 2018, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- [132] H. Al-Husban, S. L. Kastora, and O. Oduyoye, "Dawson's finger radiological presentation of relapsing remitting multiple sclerosis in a young female: a case report and review of the literature," *J Med Case Rep*, vol. 19, no. 1, p. 182, Apr. 2025, doi: 10.1186/s13256-024-04985-3.
- [133] P. Wildner, M. Stasiołek, and M. Matysiak, "Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases," Jan. 01, 2020, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.msard.2019.101452.
- [134] J. Oh, A. Vidal-Jordana, and X. Montalban, "Multiple sclerosis: Clinical aspects," 2018, *Lippincott Williams and Wilkins*. doi: 10.1097/WCO.0000000000000622.
- [135] M. Andersson *et al.*, "Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report.," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 57, no. 8, pp. 897–902, Aug. 1994, doi: 10.1136/jnnp.57.8.897.
- [136] M. S. Freedman *et al.*, "Recommended Standard of Cerebrospinal Fluid Analysis in the Diagnosis of Multiple Sclerosis," *Arch Neurol*, vol. 62, no. 6, Jun. 2005, doi: 10.1001/archneur.62.6.865.
- [137] L. Leocani, S. Guerrieri, and G. Comi, "Visual Evoked Potentials as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Associated Optic Neuritis," *Journal of Neuro-Ophthalmology*, vol. 38, no. 3, pp. 350–357, Sep. 2018, doi: 10.1097/WNO.0000000000000704.
- [138] J. S. Graves, "Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis," *Semin Neurol*, vol. 39, no. 06, pp. 711–717, Dec. 2019, doi: 10.1055/s-0039-1700528.
- [139] F. Costello, W. Hodge, Y. Pan, E. Eggenberger, S. Coupland, and R. Kardon, "Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 14, no. 7, pp. 893–905, Aug. 2008, doi: 10.1177/1352458508091367.

- [140] S. Ozakbas, P. Yigit, B. P. Cinar, H. Limoncu, T. Kahraman, and G. Kösehasanoğulları, "The Turkish validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery," *BMC Neurol*, vol. 17, no. 1, p. 208, Dec. 2017, doi: 10.1186/s12883-017-0993-0.
- [141] J. S. Fischer, R. A. Rudick, G. R. Cutter, and S. C. Reingold, "The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 5, no. 4, pp. 244–250, Aug. 1999, doi: 10.1177/135245859900500409.
- [142] J. A. Aarli *et al.*, "Section Editors Global Perspectives ATLAS OF MULTIPLE SCLEROSIS 2013: A GROWING GLOBAL PROBLEM WITH WIDESPREAD INEQUITY," 2014. [Online]. Available: <http://www.msif.org/about-ms/publications->
- [143] A. J. Solomon *et al.*, "The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis A multicenter study," 2016. [Online]. Available: <https://www.neurology.org>
- [144] A. Siva, "Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis," Feb. 01, 2018, *W.B. Saunders*. doi: 10.1016/j.ncl.2017.08.014.
- [145] P. Wildner, M. Stasiolek, and M. Matysiak, "Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases," Jan. 01, 2020, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.msard.2019.101452.
- [146] A. Bruscolini *et al.*, "Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update," Mar. 01, 2018, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.001.
- [147] M. C. Papadopoulos and A. S. Verkman, "Aquaporin 4 and neuromyelitis optica," Jun. 2012. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70133-3.
- [148] L. Pandit *et al.*, "Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review," Jun. 06, 2015, *SAGE Publications Ltd.* doi: 10.1177/1352458515572406.
- [149] D. M. Wingerchuk *et al.*, "VIEWS & REVIEWS International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders," 2015. [Online]. Available: <https://www.neurology.org>

- [150] D. M. Wingerchuk, V. A. Lennon, C. F. Lucchinetti, S. J. Pittock, and B. G. Weinshenker, "The spectrum of neuromyelitis optica," 2007. [Online]. Available: <http://neurology.thelancet.com>
- [151] D. M. Wingerchuk *et al.*, "VIEWS & REVIEWS International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders," 2015. [Online]. Available: <https://www.neurology.org>
- [152] Y. Pekcevik *et al.*, "Differentiating neuromyelitis optica from other causes of longitudinally extensive transverse myelitis on spinal magnetic resonance imaging," *Multiple Sclerosis*, vol. 22, no. 3, pp. 302–311, Mar. 2016, doi: 10.1177/1352458515591069.
- [153] T. Yonezu *et al.*, "Bright spotty lesions" on spinal magnetic resonance imaging differentiate neuromyelitis optica from multiple sclerosis," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 20, no. 3, pp. 331–337, 2014, doi: 10.1177/1352458513495581.
- [154] N. L. Zalewski *et al.*, "Ring-enhancing spinal cord lesions in neuromyelitis optica spectrum disorders," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 88, no. 3, pp. 218–225, Mar. 2017, doi: 10.1136/jnnp-2016-314738.
- [155] S. Ramanathan *et al.*, "Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis," *Multiple Sclerosis*, vol. 22, no. 4, pp. 470–482, Apr. 2016, doi: 10.1177/1352458515593406.
- [156] S. Ramanathan *et al.*, "Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis," *Multiple Sclerosis*, vol. 22, no. 4, pp. 470–482, Apr. 2016, doi: 10.1177/1352458515593406.
- [157] Y. Pekcevik, G. Orman, I. H. Lee, M. A. Mealy, M. Levy, and I. Izbudak, "What do we know about brain contrast enhancement patterns in neuromyelitis optica?," May 01, 2016, *Elsevier Inc.* doi: 10.1016/j.clinimag.2015.07.027.
- [158] A. Uzawa, M. Mori, and S. Kuwabara, "Neuromyelitis optica: Concept, immunology and treatment," Jan. 2014. doi: 10.1016/j.jocn.2012.12.022.

- [159] S. J. Pittock *et al.*, “Eculizumab in Aquaporin-4–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder,” *New England Journal of Medicine*, vol. 381, no. 7, pp. 614–625, Aug. 2019, doi: 10.1056/nejmoa1900866.
- [160] M. Denève *et al.*, “MRI features of demyelinating disease associated with anti-MOG antibodies in adults,” Sep. 01, 2019, *Elsevier Masson SAS*. doi: 10.1016/j.neurad.2019.06.001.
- [161] C. Carra-Dalliere, N. Menjot de Champfleur, X. Ayrignac, and P. Labauge, “Optic chiasm and oculomotor nerves involvement in active multiple sclerosis,” 2018.
- [162] S. Jarius *et al.*, “MOG encephalomyelitis: International recommendations on diagnosis and antibody testing,” May 03, 2018, *BioMed Central Ltd*. doi: 10.1186/s12974-018-1144-2.
- [163] HÜSNÜ EFENDİ and DEMET YANDIM KUŞÇU, “MULTİPLE SKLEROZ TANI VE TEDAVİ KLAVUZU 2018,” 2018.
- [164] K. Jafri, S. L. Patterson, and C. Lanata, “Central Nervous System Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus,” Nov. 01, 2017, *W.B. Saunders*. doi: 10.1016/j.rdc.2017.06.003.
- [165] A. Unterman, J. E. S. Nolte, M. Boaz, M. Abady, Y. Shoenfeld, and G. Zandman-Goddard, “Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis,” *Semin Arthritis Rheum*, vol. 41, no. 1, pp. 1–11, Aug. 2011, doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.08.001.
- [166] J. G. Hanly, “Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE,” 2014, *Nature Publishing Group*. doi: 10.1038/nrrheum.2014.15.
- [167] J. G. Hanly, “ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus: Limitations and revisions to neuropsychiatric variables,” 2004. doi: 10.1191/0961203304lu2024oa.
- [168] J. G. Hanly *et al.*, “Cerebrovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: Results From an International Inception Cohort Study,” *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 70, no. 10, pp. 1478–1487, Oct. 2018, doi: 10.1002/acr.23509.
- [169] E. Muscal and R. L. Brey, “Neurologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adults,” Feb. 2010. doi: 10.1016/j.ncl.2009.09.004.

- [170] J. Mikdashi, A. Krumholz, and B. Handwerger, "MFactors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus".
- [171] M. T. Herranz, G. Rivier, and M. A. Khamashta, "Herranz, M.T., Rivi Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus".
- [172] B. Kovacs, T. L. Lafferty, L. H. Brent, and R. J. DeHoratius, "Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature," *Ann Rheum Dis*, vol. 59, no. 2, pp. 120–124, Feb. 2000, doi: 10.1136/ard.59.2.120.
- [173] W. L. Sibbitt, W. M. Brooks, M. Kornfeld, B. L. Hart, A. D. Bankhurst, and C. A. Roldan, "Magnetic Resonance Imaging and Brain Histopathology in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus," *Semin Arthritis Rheum*, vol. 40, no. 1, pp. 32–52, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.08.005.
- [174] K. E. N. Clark, C. N. Clark, and A. Rahman, "A critical analysis of the tools to evaluate neuropsychiatric lupus," *Lupus*, vol. 26, no. 5, pp. 504–509, Apr. 2017, doi: 10.1177/0961203317690242.
- [175] F. G. Joseph, G. A. Lammie, and N. J. Scolding, "CNS lupus," *Neurology*, vol. 69, no. 7, pp. 644–654, Aug. 2007, doi: 10.1212/01.wnl.0000267320.48939.d0.
- [176] J. G. Hanly *et al.*, "Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus," *Ann Rheum Dis*, vol. 70, no. 10, pp. 1726–1732, Oct. 2011, doi: 10.1136/ard.2010.148502.
- [177] M. L. Bertolaccini and M. A. Khamashta, "Laboratory diagnosis and management challenges in the antiphospholipid syndrome," *Lupus*, vol. 15, no. 3, pp. 172–178, Mar. 2006, doi: 10.1191/0961203306lu2293rr.
- [178] D. E. Dolman, N. J. Abbott, and L. L. Mendonca, "The blood-brain barrier in systemic lupus erythematosus. ".
- [179] F. G. I. Jennekens and L. Kater, "The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation."
- [180] A. Raymond, A. Zariah, S. Samad, C. Chin, and N. Kong, "Brain calcification in patients with cerebral lupus," *Lupus*, vol. 5, no. 2, pp. 123–128, Apr. 1996, doi: 10.1177/096120339600500207.

- [181] J. Mandal and S. A. Chung, "Primary Angiitis of the Central Nervous System," *Rheumatic Disease Clinics of North America*, vol. 43, no. 4, pp. 503–518, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.rdc.2017.06.001.
- [182] C. Salvarani *et al.*, "Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients," *Ann Neurol*, vol. 62, no. 5, pp. 442–451, Nov. 2007, doi: 10.1002/ana.21226.
- [183] H. de Boysson *et al.*, "Primary Angiitis of the Central Nervous System: Description of the First Fifty-Two Adults Enrolled in the French Cohort of Patients With Primary Vasculitis of the Central Nervous System," *Arthritis & Rheumatology*, vol. 66, no. 5, pp. 1315–1326, May 2014, doi: 10.1002/art.38340.
- [184] C. , Salvarani, R. D. Brown Jr, and T. Christianson, . "An update of the mayo clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. ".
- [185] V. Suri, A. Kakkar, M. C. Sharma, M. V. Padma, A. Garg, and C. Sarkar, "Original article Primary angiitis of the central nervous system: a study of histopathological patterns and review of the literature," *Folia Neuropathol*, vol. 2, pp. 187–196, 2014, doi: 10.5114/fn.2014.43790.
- [186] C. Goertz, C. Wegner, W. Brück, and P. Berlit, "Primary angiitis of the CNS with pure spinal cord involvement: A case report," Oct. 2010. doi: 10.1007/s00415-010-5611-7.
- [187] R. C. Edgell *et al.*, "The Role of Catheter Angiography in the Diagnosis of Central Nervous System Vasculitis," *Interv Neurol*, vol. 5, no. 3–4, pp. 194–208, 2016, doi: 10.1159/000445255.
- [188] R. A. Hajj-Ali, A. B. Singhal, S. Benseler, E. Molloy, and L. H. Calabrese, "Primary angiitis of the CNS," *Lancet Neurol*, vol. 10, no. 6, pp. 561–572, Jun. 2011, doi: 10.1016/S1474-4422(11)70081-3.
- [189] J. Graf, "Central Nervous System Disease in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies–Associated Vasculitis," *Rheumatic Disease Clinics of North America*, vol. 43, no. 4, pp. 573–578, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.rdc.2017.06.006.

- [190] L. A. Dutra, A. W. S. de Souza, G. Grinberg-Dias, O. G. P. Barsottini, and S. Appenzeller, "Central nervous system vasculitis in adults: An update," *Autoimmun Rev*, vol. 16, no. 2, pp. 123–131, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.autrev.2016.12.001.
- [191] G. De Luna *et al.*, "Central nervous system involvement of granulomatosis with polyangiitis: clinical-radiological presentation distinguishes different outcomes," *Rheumatology*, vol. 54, no. 3, pp. 424–432, Mar. 2015, doi: 10.1093/rheumatology/keu336.
- [192] A. Ghinoi, G. Zuccoli, and N. Pipitone, "Anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)-associated vasculitis involving the central nervous system: case report and review of the literature. ”.
- [193] Duvuru G and Stone JH, "Microscopic polyangiitis. In: Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH (Eds.). Current Diagnosis & Treatment: Rheumatology”.
- [194] A. Greco *et al.*, "Churg–Strauss syndrome," *Autoimmun Rev*, vol. 14, no. 4, pp. 341–348, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.autrev.2014.12.004.
- [195] S. B. Murthy, N. Khalaf, and S. Shah, "et al., 2013. Churg-Strauss syndrome. JAMA Neurol. 70, 1580–1581”.
- [196] A. Siva and S. Saip, "The spectrum of nervous system involvement in Behçet’s syndrome and its differential diagnosis," *J Neurol*, vol. 256, no. 4, pp. 513–529, Apr. 2009, doi: 10.1007/s00415-009-0145-6.
- [197] Y. Kirino *et al.*, "Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet’s disease and epistasis between HLA-B\*51 and ERAP1," *Nat Genet*, vol. 45, no. 2, pp. 202–207, Feb. 2013, doi: 10.1038/ng.2520.
- [198] F. Davatchi *et al.*, "The International Criteria for Behçet’s Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 28, no. 3, pp. 338–347, Mar. 2014, doi: 10.1111/jdv.12107.
- [199] A. Al-Araji and D. P. Kidd, "Neuro-Behçet’s disease: epidemiology, clinical characteristics, and management," *Lancet Neurol*, vol. 8, no. 2, pp. 192–204, Feb. 2009, doi: 10.1016/S1474-4422(09)70015-8.
- [200] N. Kocer, C. Islak, and A. Siva, "CNS involvement in neuro-Behcet’s syndrome: an MR study. AJNR Am. J. Neuroradiol.”.

- [201] U. Uygunoglu, S. Saip, and A. Siva, "Behcet's syndrome and nervous system involvement," in *International Neurology*, Wiley, 2016, pp. 88–93. doi: 10.1002/9781118777329.ch28.
- [202] U. Uygunoglu *et al.*, "Myelopathy in Behçet's disease: The Bagel Sign," *Ann Neurol*, vol. 82, no. 2, pp. 288–298, Aug. 2017, doi: 10.1002/ana.25004.
- [203] P. Ungprasert and E. L. Matteson, "Neurosarcoidosis," *Rheumatic Disease Clinics of North America*, vol. 43, no. 4, pp. 593–606, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.rdc.2017.06.008.
- [204] D. Ferriby, de Seze, and T. Stojkovic, "2001. Long-term follow-up of neurosarcoidosis. *Neurology* 57, 927–929."
- [205] M. L. Carlson *et al.*, "Cranial Base Manifestations of Neurosarcoidosis," *Otology & Neurotology*, vol. 36, no. 1, pp. 156–166, Jan. 2015, doi: 10.1097/MAO.0000000000000501.
- [206] S. Pawate, H. Moses, and S. Sriram, "Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases," *QJM: An International Journal of Medicine*, vol. 102, no. 7, pp. 449–460, Jul. 2009, doi: 10.1093/qjmed/hcp042.
- [207] S. Pawate, H. Moses, and S. Sriram, "Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases," *QJM: An International Journal of Medicine*, vol. 102, no. 7, pp. 449–460, Jul. 2009, doi: 10.1093/qjmed/hcp042.
- [208] B. J. Stern, A. Krumholz, C. Johns, P. Scott, and J. Nissim, "Sarcoidosis and Its Neurological Manifestations," *Arch Neurol*, vol. 42, no. 9, pp. 909–917, Sep. 1985, doi: 10.1001/archneur.1985.04060080095022.
- [209] J. K. Smith, M. G. Matheus, and M. Castillo, "Imaging Manifestations of Neurosarcoidosis," *American Journal of Roentgenology*, vol. 182, no. 2, pp. 289–295, Feb. 2004, doi: 10.2214/ajr.182.2.1820289.
- [210] K. Nozaki and M. A. Judson, "Neurosarcoidosis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment," *Presse Med*, vol. 41, no. 6, pp. e331–e348, Jun. 2012, doi: 10.1016/j.lpm.2011.12.017.
- [211] S. , Delalande and J. , F. A. L. de Seze, " Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients."

- [212] A. Massara *et al.*, “Central nervous system involvement in Sjogren’s syndrome: unusual, but not unremarkable--clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients,” *Rheumatology*, vol. 49, no. 8, pp. 1540–1549, Aug. 2010, doi: 10.1093/rheumatology/keq111.
- [213] P. P. Pavlakis *et al.*, “Peripheral neuropathies in Sjögren’s syndrome: A critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms,” *J Autoimmun*, vol. 39, no. 1–2, pp. 27–33, Aug. 2012, doi: 10.1016/j.jaut.2012.01.003.
- [214] M. Margaretten, “Neurologic Manifestations of Primary Sjögren Syndrome,” *Rheumatic Disease Clinics of North America*, vol. 43, no. 4, pp. 519–529, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.rdc.2017.06.002.
- [215] E. L. Alexander, “NEUROLOGIC DISEASE IN SJOGREN’S SYNDROME: MONONUCLEAR INFLAMMATORY VASCULOPATHY AFFECTING CENTRAL/PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM AND MUSCLE,” *Rheumatic Disease Clinics of North America*, vol. 19, no. 4, pp. 869–908, Nov. 1993, doi: 10.1016/S0889-857X(21)00211-8.
- [216] R. Manthorpe, T. Manthorpe, and S. Sjöberg, “Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Patients with Primary Sjögren’s Syndrome,” *Scand J Rheumatol*, vol. 21, no. 3, pp. 148–149, Jan. 1992, doi: 10.3109/03009749209095089.
- [217] S. G. Pasoto *et al.*, “Lupus anticoagulant: a marker for stroke and venous thrombosis in primary Sjögren’s syndrome,” *Clin Rheumatol*, vol. 31, no. 9, pp. 1331–1338, Sep. 2012, doi: 10.1007/s10067-012-2019-z.
- [218] N. R. Jog and J. A. James, “Biomarkers in connective tissue diseases,” Dec. 01, 2017, *Mosby Inc.* doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.003.
- [219] P. Maggi *et al.*, “Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies,” *Ann Neurol*, vol. 83, no. 2, pp. 283–294, Feb. 2018, doi: 10.1002/ana.25146.
- [220] J. H. Simon and B. K. Kleinschmidt-DeMasters, “Variants of Multiple Sclerosis,” Nov. 2008. doi: 10.1016/j.nic.2008.06.003.
- [221] C. Stadelmann *et al.*, “Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Baló’s type of multiple sclerosis,” *Brain*, vol. 128, no. 5, pp. 979–987, May 2005, doi: 10.1093/brain/awh457.

- [222] J. M. S. Pearce, "Baló's Encephalitis Periaxialis Concentrica," *Eur Neurol*, vol. 57, no. 1, pp. 59–61, 2007, doi: 10.1159/000097121.
- [223] Chaodong Wang *et al.*, "Baló's disease showing benign clinical course and co-existence with multiple sclerosis-like lesions in Chinese," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 14, no. 3, pp. 418–424, Apr. 2008, doi: 10.1177/1352458507084036.
- [224] G. R. Moore, K. Berry, J. J. Oger, A. J. Prout, D. A. Graeb, and R. A. Nugent, "Baló's concentric sclerosis: surviving normal myelin in a patient with a relapsing-remitting clinical course," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 7, no. 6, pp. 375–382, Dec. 2001, doi: 10.1177/135245850100700606.
- [225] S. Alp Dincer *et al.*, "Radiologic Features of Five Cases Baló's Concentric Sclerosis: Clinical and," 1362. [Online]. Available: <http://www.ajnr.org/content/22/7/>
- [226] D. Yao *et al.*, "Concentric sclerosis (Baló): Morphometric and in situ hybridization study of lesions in six patients," *Ann Neurol*, vol. 35, no. 1, pp. 18–30, Jan. 1994, doi: 10.1002/ana.410350105.
- [227] A. Khiat, J. Lesage, and Y. Boulanger, "Quantitative MRS study of Baló's concentric sclerosis lesions," *Magn Reson Imaging*, vol. 25, no. 7, pp. 1112–1115, Sep. 2007, doi: 10.1016/j.mri.2006.11.005.
- [228] E. M. Mowry, J. H. Woo, and B. M. Ances, "Technology Insight: can neuroimaging provide insights into the role of ischemia in Baló's concentric sclerosis?," *Nat Clin Pract Neurol*, vol. 3, no. 6, pp. 341–348, Jun. 2007, doi: 10.1038/ncpneuro0519.
- [229] M. F. Mendez and S. Pogacar, "Malignant monophasic multiple sclerosis or "Marburg's disease"," *Neurology*, vol. 38, no. 7, pp. 1153–1153, Jul. 1988, doi: 10.1212/WNL.38.7.1153.
- [230] C. (2005) Wegner, "Merkezi sinir sisteminin akut inflamatuvar demiyelinizan hastalıklarında patolojik farklılıklar. Uluslararası MS dergisi ,".
- [231] A. Bitsch *et al.*, "Lesion development in Marburg's type of acute multiple sclerosis: from inflammation to demyelination," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 5, no. 3, pp. 138–146, Jun. 1999, doi: 10.1177/135245859900500302.
- [232] Poser CM, "Myelinoclastic diffuse sclerosis. In: Koetsier JC, editor. Handbook of clinical neurology. New York: Elsevier; 1985. p. 419–28".

- [233] C. M. Poser and V. V Brinar, "The nature of multiple sclerosis," *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 106, no. 3, pp. 159–171, Jun. 2004, doi: 10.1016/j.clineuro.2004.02.005.
- [234] M. Gallucci, M. Caulo, G. Cerone, and C. Masciocchi, "Acquired inflammatory white matter diseases," *Child's Nervous System*, vol. 17, no. 4–5, pp. 202–210, May 2001, doi: 10.1007/s003810000331.
- [235] A. K. Afifi, W. E. Bell, A. H. Menezes, and S. A. Moore, "Myelinoclastic Diffuse Sclerosis (Schilder's Disease): Report of a Case and Review of the Literature," *J Child Neurol*, vol. 9, no. 4, pp. 398–403, Oct. 1994, doi: 10.1177/088307389400900412.
- [236] D. T. Okuda *et al.*, "Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 72, no. 9, pp. 800–805, Mar. 2009, doi: 10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a.
- [237] F. Barkhof, "Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis," *Brain*, vol. 120, no. 11, pp. 2059–2069, Nov. 1997, doi: 10.1093/brain/120.11.2059.
- [238] D. T. Okuda *et al.*, "Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event," *PLoS One*, vol. 9, no. 3, p. e90509, Mar. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0090509.
- [239] D. H. Miller, D. T. Chard, and O. Ciccarelli, "Clinically isolated syndromes," *Lancet Neurol*, vol. 11, no. 2, pp. 157–169, Feb. 2012, doi: 10.1016/S1474-4422(11)70274-5.
- [240] P. A. Brex, O. Ciccarelli, J. I. O'Riordan, M. Sailer, A. J. Thompson, and D. H. Miller, "A Longitudinal Study of Abnormalities on MRI and Disability from Multiple Sclerosis," *New England Journal of Medicine*, vol. 346, no. 3, pp. 158–164, Jan. 2002, doi: 10.1056/NEJMoa011341.
- [241] M. Tintore *et al.*, "Brainstem lesions in clinically isolated syndromes," *Neurology*, vol. 75, no. 21, pp. 1933–1938, Nov. 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181feb26f.
- [242] M. Tintoré *et al.*, "Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis?," *Neurology*, vol. 70, no. 13\_part\_2, pp. 1079–1083, Mar. 2008, doi: 10.1212/01.wnl.0000280576.73609.c6.

- [243] F. D. Lublin, M. Baier, and G. Cutter, “Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis,” *Neurology*, vol. 61, no. 11, pp. 1528–1532, Dec. 2003, doi: 10.1212/01.WNL.0000096175.39831.21.
- [244] A. Boiko, G. Vorobeychik, D. Paty, V. Devonshire, and D. Sadovnick, “Early onset multiple sclerosis,” *Neurology*, vol. 59, no. 7, pp. 1006–1010, Oct. 2002, doi: 10.1212/WNL.59.7.1006.
- [245] T. Vollmer, “The natural history of relapses in multiple sclerosis,” *J Neurol Sci*, vol. 256, pp. S5–S13, May 2007, doi: 10.1016/j.jns.2007.01.065.
- [246] C. Confavreux, S. Vukusic, T. Moreau, and P. Adeleine, “Relapses and Progression of Disability in Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 343, no. 20, pp. 1430–1438, Nov. 2000, doi: 10.1056/NEJM200011163432001.
- [247] F. D. Lublin, “Relapses do not matter in relation to long-term disability: No (they do),” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 17, no. 12, pp. 1415–1416, Dec. 2011, doi: 10.1177/1352458511427515.
- [248] I. Håkansson, *Biomarkers and Disease Activity in Multiple Sclerosis : A cohort study on patients with clinically isolated syndrome and relapsing remitting multiple sclerosis*, vol. 1697. Linköping: Linköping University Electronic Press, 2019. doi: 10.3384/diss.diva-160762.
- [249] M. Rovaris, C. Confavreux, R. Furlan, L. Kappos, G. Comi, and M. Filippi, “Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges,” *Lancet Neurol*, vol. 5, no. 4, pp. 343–354, Apr. 2006, doi: 10.1016/S1474-4422(06)70410-0.
- [250] H. Lassmann, W. Brück, and C. F. Lucchinetti, “The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview,” *Brain Pathology*, vol. 17, no. 2, pp. 210–218, Apr. 2007, doi: 10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x.
- [251] K. G. Su, G. Banker, D. Bourdette, and M. Forte, “Axonal degeneration in multiple sclerosis: The mitochondrial hypothesis,” *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 9, no. 5, pp. 411–417, Sep. 2009, doi: 10.1007/s11910-009-0060-3.
- [252] R. M. Ransohoff, D. A. Hafler, and C. F. Lucchinetti, “Multiple sclerosis—a quiet revolution,” *Nat Rev Neurol*, vol. 11, no. 3, pp. 134–142, Mar. 2015, doi: 10.1038/nrneurol.2015.14.

- [253] A. Coles, "Multiple sclerosis," *Pract Neurol*, vol. 9, no. 2, pp. 118–126, Apr. 2009, doi: 10.1136/jnnp.2008.171132.
- [254] "ERRATA," *Brain*, vol. 129, no. 5, pp. 1343–1343, May 2006, doi: 10.1093/brain/awl073.
- [255] A. J. Solomon and J. R. Corboy, "The tension between early diagnosis and misdiagnosis of multiple sclerosis," *Nat Rev Neurol*, vol. 13, no. 9, pp. 567–572, Sep. 2017, doi: 10.1038/nrneurol.2017.106.
- [256] A. J. Thompson *et al.*, "Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria," Feb. 01, 2018, *Lancet Publishing Group*. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- [257] T. J. Murray and S. J. Murrayt, "Characteristics of patients found not to have multiple sclerosis."
- [258] W. I. McDonald *et al.*, "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis," *Ann Neurol*, vol. 50, no. 1, pp. 121–127, Jul. 2001, doi: 10.1002/ana.1032.
- [259] G. Arrambide *et al.*, "The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria," *Brain*, vol. 141, no. 4, pp. 1075–1084, Apr. 2018, doi: 10.1093/brain/awy006.
- [260] F. Barkhof, "Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis," *Brain*, vol. 120, no. 11, pp. 2059–2069, Nov. 1997, doi: 10.1093/brain/120.11.2059.
- [261] M. Tintore *et al.*, "Contribution of the symptomatic lesion in establishing MS diagnosis and prognosis," *Neurology*, vol. 87, no. 13, pp. 1368–1374, Sep. 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000003144.
- [262] W. J. Brownlee, J. K. Swanton, K. A. Miszkiet, D. H. Miller, and O. Ciccarelli, "Should the symptomatic region be included in dissemination in space in MRI criteria for MS?," *Neurology*, vol. 87, no. 7, pp. 680–683, Aug. 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002975.
- [263] G. Dalla Costa *et al.*, "Clinical significance of the number of oligoclonal bands in patients with clinically isolated syndromes," *J Neuroimmunol*, vol. 289, pp. 62–67, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.10.009.

- [264] F. F. Konen *et al.*, “Oligoclonal bands and kappa free light chains: Competing parameters or complementary biomarkers?,” Apr. 30, 2025, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.autrev.2025.103765.
- [265] M. Andersson *et al.*, “Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report.,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 57, no. 8, pp. 897–902, Aug. 1994, doi: 10.1136/jnnp.57.8.897.
- [266] H. Reiber, “External quality assessment in clinical neurochemistry: survey of analysis for cerebrospinal fluid (CSF) proteins based on CSF/serum quotients,” *Clin Chem*, vol. 41, no. 2, pp. 256–263, Feb. 1995, doi: 10.1093/clinchem/41.2.256.
- [267] M. Stangel, S. Fredrikson, E. Meinl, A. Petzold, O. Stüve, and H. Tumani, “The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis,” *Nat Rev Neurol*, vol. 9, no. 5, pp. 267–276, May 2013, doi: 10.1038/nrneurol.2013.41.
- [268] D. J. Kimbrough *et al.*, “Treatment of neuromyelitis optica: Review and recommendations,” *Mult Scler Relat Disord*, vol. 1, no. 4, pp. 180–187, Oct. 2012, doi: 10.1016/j.msard.2012.06.002.
- [269] D. M. Wingerchuk *et al.*, “International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders,” *Neurology*, vol. 85, no. 2, pp. 177–189, Jul. 2015, doi: 10.1212/WNL.0000000000001729.
- [270] Y. Hacohen *et al.*, “Diagnostic algorithm for relapsing acquired demyelinating syndromes in children,” *Neurology*, vol. 89, no. 3, pp. 269–278, Jul. 2017, doi: 10.1212/WNL.0000000000004117.
- [271] L. B. Krupp *et al.*, “International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 19, no. 10, pp. 1261–1267, Sep. 2013, doi: 10.1177/1352458513484547.
- [272] R. A. Bermel, A. D. Rae-Grant, and R. J. Fox, “Diagnosing multiple sclerosis at a later age: more than just progressive myelopathy,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 16, no. 11, pp. 1335–1340, Nov. 2010, doi: 10.1177/1352458510377334.
- [273] B. Kis, B. Rumberg, and P. Berlit, “Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis,” *J Neurol*, vol. 255, no. 5, pp. 697–702, May 2008, doi: 10.1007/s00415-008-0778-x.

- [274] K. Ashvin *et al.*, “Delays in multiple sclerosis diagnosis in the United Kingdom (DIMES) – A multicentre observational study,” in *Delays in multiple sclerosis diagnosis in the United Kingdom (DIMES) – A multicentre observational study*, BMJ Publishing Group Ltd, Nov. 2024, p. A66.4-A67. doi: 10.1136/jnnp-2024-ABN.220.
- [275] M. H. Harirchian, F. Fatehi, P. Sarraf, N. M. Honarvar, and S. Bitarafan, “Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis,” *Mult Scler Relat Disord*, vol. 20, pp. 43–47, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.msard.2017.12.015.
- [276] N. P. Robertson, M. Fraser, J. Deans, D. Clayton, N. Walker, and D. A. S. Compston, “Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis,” *Brain*, vol. 119, no. 2, pp. 449–455, 1996, doi: 10.1093/brain/119.2.449.
- [277] G. C. Ebers, “The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: 8: Familial multiple sclerosis,” *Brain*, vol. 123, no. 3, pp. 641–649, Mar. 2000, doi: 10.1093/brain/123.3.641.
- [278] T. Hansen, A. Skytthe, E. Stenager, H. C. Petersen, H. Brønnum-Hansen, and K. O. Kyvik, “Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 11, no. 5, pp. 504–510, Oct. 2005, doi: 10.1191/1352458505ms1220oa.
- [279] A. E. Hensiek *et al.*, “Familial effects on the clinical course of multiple sclerosis,” *Neurology*, vol. 68, no. 5, pp. 376–383, Jan. 2007, doi: 10.1212/01.wnl.0000252822.53506.46.
- [280] M. Steenhof, E. Stenager, N. M. Nielsen, K. Kyvik, S. Möller, and J. M. Hertz, “Familial multiple sclerosis patients have a shorter delay in diagnosis than sporadic cases,” *Mult Scler Relat Disord*, vol. 32, pp. 97–102, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.msard.2019.04.012.
- [281] S. Katsavos, A. Artemiadis, P. Davaki, E. Stamboulis, K. Kilindireas, and M. Anagnostouli, “Familial multiple sclerosis in Greece: Distinct clinical and imaging characteristics in comparison with the sporadic disease,” *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 173, pp. 144–149, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.clineuro.2018.08.021.

- [282] L. Romero-Pinel *et al.*, “Anticipation of age at onset in familial multiple sclerosis,” *Eur J Neurol*, vol. 17, no. 4, pp. 572–575, Apr. 2010, doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02870.x.
- [283] J. I. Rojas *et al.*, “Disease onset in familial and sporadic multiple sclerosis in Argentina,” *Mult Scler Relat Disord*, vol. 6, pp. 54–56, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.msard.2016.01.004.
- [284] M. Trojano *et al.*, “Comparison of clinical and demographic features between affected pairs of Italian Multiple Sclerosis multiplex families; relation to tumour necrosis factor genomic polymorphisms,” *J Neurol Sci*, vol. 162, no. 2, pp. 194–200, Jan. 1999, doi: 10.1016/S0022-510X(98)00328-1.
- [285] J. Y. Mescheriakova and R. Q. Hintzen, “No excess of autoimmune diseases in multiple sclerosis families from the Netherlands,” *Acta Neurol Scand*, vol. 137, no. 5, pp. 531–537, May 2018, doi: 10.1111/ane.12896.
- [286] G. Deretzi *et al.*, “Familial prevalence of autoimmune disorders in multiple sclerosis in Northern Greece,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 16, no. 9, pp. 1091–1101, Sep. 2010, doi: 10.1177/1352458510375708.
- [287] O. Charlton, K. Phan, S. D. Smith, and J. Parratt, “Psoriasis in family members of patients with multiple sclerosis,” *Mult Scler Relat Disord*, vol. 36, p. 101421, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.msard.2019.101421.
- [288] A. E. Handel, G. Giovannoni, G. C. Ebers, and S. V. Ramagopalan, “Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis,” *Nat Rev Neurol*, vol. 6, no. 3, pp. 156–166, Mar. 2010, doi: 10.1038/nrneurol.2010.1.
- [289] I. M. Morison, “The imprinted gene and parent-of-origin effect database,” *Nucleic Acids Res*, vol. 29, no. 1, pp. 275–276, Jan. 2001, doi: 10.1093/nar/29.1.275.
- [290] H. Kuusisto, J. Kaprio, E. Kinnunen, T. Luukkaala, M. Koskenvuo, and I. Elovaara, “Concordance and heritability of multiple sclerosis in Finland: study on a nationwide series of twins,” *Eur J Neurol*, vol. 15, no. 10, pp. 1106–1110, Oct. 2008, doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02262.x.
- [291] T. Islam, W. J. Gauderman, W. Cozen, A. S. Hamilton, M. E. Burnett, and T. M. Mack, “Differential twin concordance for multiple sclerosis by latitude of birthplace,” *Ann Neurol*, vol. 60, no. 1, pp. 56–64, Jul. 2006, doi: 10.1002/ana.20871.

- [292] S. A. WARREN and K. G. WARREN, "Influence of Gender on Susceptibility to Multiple Sclerosis and Age of Onset in Concordant Sibships," *Int J Epidemiol*, vol. 25, no. 1, pp. 142–145, 1996, doi: 10.1093/ije/25.1.142.
- [293] A. D. Sadovnick, I. M. Yee, C. Guimond, J. Reis, D. A. Dymment, and G. C. Ebers, "Age of Onset in Concordant Twins and Other Relative Pairs With Multiple Sclerosis," *Am J Epidemiol*, vol. 170, no. 3, pp. 289–296, Aug. 2009, doi: 10.1093/aje/kwp143.
- [294] C. Trebst, A. Reising, J. T. Kielstein, C. Hafer, and M. Stangel, "Plasma Exchange Therapy in Steroid-Unresponsive Relapses in Patients with Multiple Sclerosis," *Blood Purif*, vol. 28, no. 2, pp. 108–115, 2009, doi: 10.1159/000224630.
- [295] B. Güleç, "Multiple Skleroz Atak ve Tedavisi." [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/354689824>
- [296] A. Rafiee Zadeh *et al.*, "Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 1," 2019.
- [297] I. Smets *et al.*, "Corticosteroids in the management of acute multiple sclerosis exacerbations," *Acta Neurol Belg*, vol. 117, no. 3, pp. 623–633, Sep. 2017, doi: 10.1007/s13760-017-0772-0.
- [298] S. Sevim, "Relapses in Multiple Sclerosis: Definition, Pathophysiology, Features, Imitators, and Treatment," *Turkish Journal Of Neurology*, vol. 22, no. 3, pp. 99–108, Sep. 2016, doi: 10.4274/tnd.75318.
- [299] D. , K. C. , R. M. , Z. R. ve W.-G. B. Jakimovski, " Multipl skleroz için interferon  $\beta$ . Cold Spring Harbor'un tıptaki perspektifleri , ".
- [300] B. C. Kieseier, "The Mechanism of Action of Interferon- $\beta$  in Relapsing Multiple Sclerosis," *CNS Drugs*, vol. 25, no. 6, pp. 491–502, Jun. 2011, doi: 10.2165/11591110-000000000-00000.
- [301] "Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 43, no. 4, pp. 655–655, Apr. 1993, doi: 10.1212/WNL.43.4.655.
- [302] L. D. Jacobs *et al.*, "Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis," *Ann Neurol*, vol. 39, no. 3, pp. 285–294, Mar. 1996, doi: 10.1002/ana.410390304.

- [303] D. S. Goodin *et al.*, “Survival in MS,” *Neurology*, vol. 78, no. 17, pp. 1315–1322, Apr. 2012, doi: 10.1212/WNL.0b013e3182535cf6.
- [304] H. L. Tremlett and J. Oger, “Elevated aminotransferases during treatment with interferon-beta for multiple sclerosis: actions and outcomes,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 10, no. 3, pp. 298–301, Jun. 2004, doi: 10.1191/1352458504ms1007oa.
- [305] D. Kavanagh *et al.*, “Type I interferon causes thrombotic microangiopathy by a dose-dependent toxic effect on the microvasculature,” *Blood*, vol. 128, no. 24, pp. 2824–2833, Dec. 2016, doi: 10.1182/blood-2016-05-715987.
- [306] D. Hunt *et al.*, “Thrombotic Microangiopathy Associated with Interferon Beta,” *New England Journal of Medicine*, vol. 370, no. 13, pp. 1270–1271, Mar. 2014, doi: 10.1056/NEJMc1316118.
- [307] D. Ekstein, E. Linetsky, O. Abramsky, and D. Karussis, “Polyneuropathy associated with interferon beta treatment in patients with multiple sclerosis,” *Neurology*, vol. 65, no. 3, pp. 456–458, Aug. 2005, doi: 10.1212/01.wnl.0000171858.82527.4c.
- [308] C. H. Polman *et al.*, “Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis,” *Lancet Neurol*, vol. 9, no. 7, pp. 740–750, Jul. 2010, doi: 10.1016/S1474-4422(10)70103-4.
- [309] D. H. Miller *et al.*, “A Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 348, no. 1, pp. 15–23, Jan. 2003, doi: 10.1056/NEJMoa020696.
- [310] S. Ghosh *et al.*, “Natalizumab for Active Crohn’s Disease,” *New England Journal of Medicine*, vol. 348, no. 1, pp. 24–32, Jan. 2003, doi: 10.1056/NEJMoa020732.
- [311] B. Engelhardt and L. Kappos, “Natalizumab: Targeting  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 Integrins in Multiple Sclerosis,” *Neurodegener Dis*, vol. 5, no. 1, pp. 16–22, 2008, doi: 10.1159/000109933.
- [312] D. Baroncini *et al.*, “Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 22, no. 10, pp. 1315–1326, Sep. 2016, doi: 10.1177/1352458516650736.

- [313] C. H. Polman *et al.*, “A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 354, no. 9, pp. 899–910, Mar. 2006, doi: 10.1056/NEJMoa044397.
- [314] B. Brown, “Natalizumab in the treatment of multiple sclerosis,” *Ther Clin Risk Manag*, p. 585, Jul. 2009, doi: 10.2147/TCRM.S5218.
- [315] R. A. Rudick *et al.*, “Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 354, no. 9, pp. 911–923, Mar. 2006, doi: 10.1056/NEJMoa044396.
- [316] B. K. Kleinschmidt-DeMasters and K. L. Tyler, “Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Complicating Treatment with Natalizumab and Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 353, no. 4, pp. 369–374, Jul. 2005, doi: 10.1056/NEJMoa051782.
- [317] A. Langer-Gould, S. W. Atlas, A. J. Green, A. W. Bollen, and D. Pelletier, “Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab,” *New England Journal of Medicine*, vol. 353, no. 4, pp. 375–381, Jul. 2005, doi: 10.1056/NEJMoa051847.
- [318] G. Van Assche *et al.*, “Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Therapy for Crohn’s Disease,” *New England Journal of Medicine*, vol. 353, no. 4, pp. 362–368, Jul. 2005, doi: 10.1056/NEJMoa051586.
- [319] J. R. Berger, “The clinical features of PML,” *Cleve Clin J Med*, vol. 78, no. 11 suppl 2, pp. S8–S12, Nov. 2011, doi: 10.3949/ccjm.78.s2.03.
- [320] A. Shaneh Saz, B. M. Firwana, R. Hasan, S. Kojan, L. La Mantia, and G. Filippini, “Fingolimod for relapsing remitting multiple sclerosis,” in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, A. Shaneh Saz, Ed., Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2011. doi: 10.1002/14651858.CD009371.
- [321] A. Minagar, “Current and Future Therapies for Multiple Sclerosis,” *Scientifica (Cairo)*, vol. 2013, pp. 1–11, 2013, doi: 10.1155/2013/249101.
- [322] M. Matloubian *et al.*, “Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1,” *Nature*, vol. 427, no. 6972, pp. 355–360, Jan. 2004, doi: 10.1038/nature02284.

- [323] P. A. Calabresi *et al.*, “Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial,” *Lancet Neurol*, vol. 13, no. 6, pp. 545–556, Jun. 2014, doi: 10.1016/S1474-4422(14)70049-3.
- [324] L. Kappos *et al.*, “A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 362, no. 5, pp. 387–401, Feb. 2010, doi: 10.1056/NEJMoa0909494.
- [325] J. A. Cohen *et al.*, “Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 362, no. 5, pp. 402–415, Feb. 2010, doi: 10.1056/NEJMoa0907839.
- [326] T. Chitnis *et al.*, “Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 379, no. 11, pp. 1017–1027, Sep. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1800149.
- [327] B. Fischer-Barnicol, J. Oechtering, J. Kuhle, J. Lorscheider, L. Kappos, and T. Derfuss, “Combination of teriflunomide and interferon as follow-up therapy after fingolimod-associated PML,” *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, vol. 8, no. 1, Jan. 2021, doi: 10.1212/NXI.0000000000000927.
- [328] P. Wicks, L. Rasouliyan, B. Katic, B. Nafees, E. Flood, and R. Sasané, “The real-world patient experience of fingolimod and dimethyl fumarate for multiple sclerosis,” *BMC Res Notes*, vol. 9, no. 1, p. 434, Dec. 2016, doi: 10.1186/s13104-016-2243-8.
- [329] L. Koyrakh, M. I. Roman, V. Brinkmann, and K. Wickman, “The Heart Rate Decrease Caused by Acute FTY720 Administration Is Mediated by the G Protein-Gated Potassium Channel IKACH,” *American Journal of Transplantation*, vol. 5, no. 3, pp. 529–536, Mar. 2005, doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00754.x.
- [330] J. Lindsey, K. Haden-Pinneri, N. Memon, and L. Buja, “Sudden unexpected death on fingolimod,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 18, no. 10, pp. 1507–1508, Oct. 2012, doi: 10.1177/1352458512438456.
- [331] H. Faber, H.-J. Fischer, and F. Weber, “Prolonged and symptomatic bradycardia following a single dose of fingolimod,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 19, no. 1, pp. 126–128, Jan. 2013, doi: 10.1177/1352458512447596.

- [332] R. Gold *et al.*, “Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study,” *J Neurol*, vol. 261, no. 2, pp. 267–276, Feb. 2014, doi: 10.1007/s00415-013-7115-8.
- [333] M. Willis and J. Cohen, “Fingolimod Therapy for Multiple Sclerosis,” *Semin Neurol*, vol. 33, no. 01, pp. 037–044, May 2013, doi: 10.1055/s-0033-1343794.
- [334] N. Jain and M. T. Bhatti, “Fingolimod-associated macular edema,” *Neurology*, vol. 78, no. 9, pp. 672–680, Feb. 2012, doi: 10.1212/WNL.0b013e318248deea.
- [335] M. Salvadori *et al.*, “FTY720 versus MMF with Cyclosporine in de novo Renal Transplantation: A 1-Year, Randomized Controlled Trial in Europe and Australasia,” *American Journal of Transplantation*, vol. 6, no. 12, pp. 2912–2921, Dec. 2006, doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01552.x.
- [336] B. O. Khatri, “Fingolimod in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: long-term experience and an update on the clinical evidence,” *Ther Adv Neurol Disord*, vol. 9, no. 2, pp. 130–147, Mar. 2016, doi: 10.1177/1756285616628766.
- [337] A. Gajofatto, M. Turatti, S. Monaco, and M. D. Benedetti, “Clinical efficacy, safety, and tolerability of fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis,” *Drug Healthc Patient Saf*, p. 157, Dec. 2015, doi: 10.2147/DHPS.S69640.
- [338] P. Gergely *et al.*, “The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate,” *Br J Pharmacol*, vol. 167, no. 5, pp. 1035–1047, Nov. 2012, doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02061.x.
- [339] K. Selmaj *et al.*, “Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study,” *Lancet Neurol*, vol. 12, no. 8, pp. 756–767, Aug. 2013, doi: 10.1016/S1474-4422(13)70102-9.
- [340] L. Kappos *et al.*, “Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study,” *The Lancet*, vol. 391, no. 10127, pp. 1263–1273, Mar. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
- [341] Y. N. Lamb, “Ozanimod: First Approval,” *Drugs*, vol. 80, no. 8, pp. 841–848, Jun. 2020, doi: 10.1007/s40265-020-01319-7.

- [342] M. J. Fabis-Pedrini, W. M. Carroll, and A. G. Kermode, "Efficacy and Safety of Mitoxantrone Use in Aggressive Multiple Sclerosis (P3.414)," *Neurology*, vol. 90, no. 15\_supplement, Apr. 2018, doi: 10.1212/WNL.90.15\_supplement.P3.414.
- [343] K. Seiter, "Toxicity of the topoisomerase II inhibitors," *Expert Opin Drug Saf*, vol. 4, no. 2, pp. 219–234, Mar. 2005, doi: 10.1517/14740338.4.2.219.
- [344] J. R. Avasarala, A. H. Cross, D. B. Clifford, B. A. Singer, B. A. Siegel, and E. E. Abbey, "Rapid onset Mitoxantrone-induced cardiotoxicity in secondary progressive multiple sclerosis," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 9, no. 1, pp. 59–62, Feb. 2003, doi: 10.1191/1352458503ms896oa.
- [345] R. G. Ghalie *et al.*, "Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS," *Neurology*, vol. 59, no. 6, pp. 909–913, Sep. 2002, doi: 10.1212/WNL.59.6.909.
- [346] E. Le Page, E. Leray, and G. Edan, "Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 17, no. 7, pp. 867–875, Jul. 2011, doi: 10.1177/1352458511398371.
- [347] A. Stroet *et al.*, "Incidence of therapy-related acute leukaemia in mitoxantrone-treated multiple sclerosis patients in Germany," *Ther Adv Neurol Disord*, vol. 5, no. 2, pp. 75–79, Mar. 2012, doi: 10.1177/1756285611433318.
- [348] V. Martinelli *et al.*, "Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone," *Neurology*, vol. 77, no. 21, pp. 1887–1895, Nov. 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e318238ee00.
- [349] T. B. Brück and D. W. Brück, "Oxidative metabolism of the anti-cancer agent mitoxantrone by horseradish, lacto-and lignin peroxidase," *Biochimie*, vol. 93, no. 2, pp. 217–226, Feb. 2011, doi: 10.1016/j.biochi.2010.09.015.
- [350] P. Kolodziejczyk, "Enzymatic oxidative activation and transformation of the antitumor agent mitoxantrone," *Free Radic Biol Med*, vol. 5, no. 1, pp. 13–25, 1988, doi: 10.1016/0891-5849(88)90058-5.
- [351] H.-P. Hartung *et al.*, "Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial," *The Lancet*, vol. 360, no. 9350, pp. 2018–2025, Dec. 2002, doi: 10.1016/S0140-6736(02)12023-X.

- [352] O. Neuhaus, B. C. Kieseier, and H.-P. Hartung, "Therapeutic role of mitoxantrone in multiple sclerosis," *Pharmacol Ther*, vol. 109, no. 1–2, pp. 198–209, Jan. 2006, doi: 10.1016/j.pharmthera.2005.07.002.
- [353] M. Filippi, F. Martinelli-Boneschi, G. Comi, and M. Rovaris, "Mitoxantrone for secondary progressive and progressive relapsing multiple sclerosis," in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2000. doi: 10.1002/14651858.CD002127.
- [354] M. Fridkis-Hareli, "Binding of copolymer 1 and myelin basic protein leads to clustering of class II MHC molecules on antigen-presenting cells," *Int Immunol*, vol. 9, no. 7, pp. 925–934, Jul. 1997, doi: 10.1093/intimm/9.7.925.
- [355] A. Minagar, "Current and Future Therapies for Multiple Sclerosis," *Scientifica (Cairo)*, vol. 2013, pp. 1–11, 2013, doi: 10.1155/2013/249101.
- [356] R. Arnon and R. Aharoni, "Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and its potential for the development of new applications," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 101, no. suppl\_2, pp. 14593–14598, Oct. 2004, doi: 10.1073/pnas.0404887101.
- [357] K. P. Johnson *et al.*, "Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 45, no. 7, pp. 1268–1276, Jul. 1995, doi: 10.1212/WNL.45.7.1268.
- [358] O. Khan, P. Rieckmann, A. Boyko, K. Selmaj, and R. Zivadinov, "Three times weekly glatiramer acetate in relapsing–remitting multiple sclerosis," *Ann Neurol*, vol. 73, no. 6, pp. 705–713, Jun. 2013, doi: 10.1002/ana.23938.
- [359] C. Zecca, M. Caporro, G. Disanto, and C. Gobbi, "Two decades of subcutaneous glatiramer acetate injection: current role of the standard dose, and new high-dose low-frequency glatiramer acetate in relapsing&ndash;remitting multiple sclerosis treatment," *Patient Prefer Adherence*, p. 1123, Aug. 2014, doi: 10.2147/PPA.S68698.
- [360] T. Ziemssen, J. Hoffman, R. Apfel, and S. Kern, "Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis," *Health Qual Life Outcomes*, vol. 6, no. 1, p. 67, 2008, doi: 10.1186/1477-7525-6-67.

- [361] M. D. Willis and N. P. Robertson, "Alemtuzumab for Multiple Sclerosis," *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 16, no. 9, p. 84, Sep. 2016, doi: 10.1007/s11910-016-0685-y.
- [362] A. J. Coles *et al.*, "Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial," *The Lancet*, vol. 380, no. 9856, pp. 1829–1839, Nov. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1.
- [363] R. H. Gross and S. Krieger, "Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: An Update," *Neurodegener Dis Manag*, vol. 5, no. 3, pp. 225–232, Jun. 2015, doi: 10.2217/nmt.15.14.
- [364] A. Österborg, C. Karlsson, J. Lundin, E. Kimby, and H. Mellstedt, "Strategies in the Management of Alemtuzumab-Related Side Effects," *Semin Oncol*, vol. 33, pp. 29–35, Apr. 2006, doi: 10.1053/j.seminoncol.2006.01.027.
- [365] T. Moreau *et al.*, "Transient increase in symptoms associated with cytokine release in patients with multiple sclerosis," *Brain*, vol. 119, no. 1, pp. 225–237, 1996, doi: 10.1093/brain/119.1.225.
- [366] A. J. Coles *et al.*, "Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial," *The Lancet*, vol. 380, no. 9856, pp. 1829–1839, Nov. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1.
- [367] J. A. Cohen *et al.*, "Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial," *The Lancet*, vol. 380, no. 9856, pp. 1819–1828, Nov. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
- [368] A. J. Coles *et al.*, "Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis," *The Lancet*, vol. 354, no. 9191, pp. 1691–1695, Nov. 1999, doi: 10.1016/S0140-6736(99)02429-0.
- [369] L.-T. Hsiao *et al.*, "Relapse of Graves' disease after successful allogeneic bone marrow transplantation," *Bone Marrow Transplant*, vol. 28, no. 12, pp. 1151–1153, Dec. 2001, doi: 10.1038/sj.bmt.1703291.
- [370] F. P. Silveira *et al.*, "Bloodstream infections in organ transplant recipients receiving alemtuzumab: No evidence of occurrence of organisms typically associated with

- profound T cell depletion,” *Journal of Infection*, vol. 53, no. 4, pp. 241–247, Oct. 2006, doi: 10.1016/j.jinf.2005.11.017.
- [371] R. Gold, R. A. Linker, and M. Stangel, “Fumaric acid and its esters: An emerging treatment for multiple sclerosis with antioxidative mechanism of action,” *Clinical Immunology*, vol. 142, no. 1, pp. 44–48, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.clim.2011.02.017.
- [372] R. Gold *et al.*, “Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 367, no. 12, pp. 1098–1107, Sep. 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1114287.
- [373] R. J. Fox *et al.*, “Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 367, no. 12, pp. 1087–1097, Sep. 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1206328.
- [374] R. Gold *et al.*, “Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 23, no. 2, pp. 253–265, Feb. 2017, doi: 10.1177/1352458516649037.
- [375] R. Gold *et al.*, “Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 9 years’ follow-up of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE,” *Ther Adv Neurol Disord*, vol. 13, Jan. 2020, doi: 10.1177/1756286420915005.
- [376] L. Kappos *et al.*, “Rate of Brain Volume Loss with Long-Term Delayed-Release Dimethyl Fumarate Treatment in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 6-Year Results from ENDORSE (P3.061),” *Neurology*, vol. 86, no. 16\_supplement, Apr. 2016, doi: 10.1212/WNL.86.16\_supplement.P3.061.
- [377] L. Kappos *et al.*, “Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study,” *The Lancet*, vol. 372, no. 9648, pp. 1463–1472, Oct. 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)61619-0.
- [378] R. Gold *et al.*, “Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 367, no. 12, pp. 1098–1107, Sep. 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1114287.

- [379] R. J. Fox *et al.*, “Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 367, no. 12, pp. 1087–1097, Sep. 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1206328.
- [380] J. T. Phillips, M. Hutchinson, R. Fox, R. Gold, and E. Havrdova, “Managing flushing and gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: Experiences of an international panel,” *Mult Scler Relat Disord*, vol. 3, no. 4, pp. 513–519, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.msard.2014.03.003.
- [381] R. T. Naismith *et al.*, “Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study,” *CNS Drugs*, vol. 34, no. 2, pp. 185–196, Feb. 2020, doi: 10.1007/s40263-020-00700-0.
- [382] D. Wynn, T. W. Lategan, T. N. Sprague, F. S. Rousseau, and E. J. Fox, “Monomethyl fumarate has better gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate,” *Mult Scler Relat Disord*, vol. 45, p. 102335, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.msard.2020.102335.
- [383] “Bencsik K, Rózsa C, Vécsei L. [TERIFLUNOMİD: MULTİPLE SKLEROZ İÇİN YENİ BİR ORAL İMMÜNMODÜLATÖR AJAN]. *Idegyogyaszati Szemle*. 2015 Mart;68(3-4):79-87”.
- [384] M. Zeyda *et al.*, “Disruption of the interaction of T cells with antigen-presenting cells by the active leflunomide metabolite teriflunomide: Involvement of impaired integrin activation and immunologic synapse formation,” *Arthritis Rheum*, vol. 52, no. 9, pp. 2730–2739, Sep. 2005, doi: 10.1002/art.21255.
- [385] C. Confavreux *et al.*, “Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial,” *Lancet Neurol*, vol. 13, no. 3, pp. 247–256, Mar. 2014, doi: 10.1016/S1474-4422(13)70308-9.
- [386] P. O’Connor *et al.*, “Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 365, no. 14, pp. 1293–1303, Oct. 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1014656.

- [387] P. O'Connor *et al.*, "Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis," *New England Journal of Medicine*, vol. 365, no. 14, pp. 1293–1303, Oct. 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1014656.
- [388] J. S. Wolinsky *et al.*, "Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide," *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 19, no. 10, pp. 1310–1319, Sep. 2013, doi: 10.1177/1352458513475723.
- [389] D. He *et al.*, "Teriflunomide for multiple sclerosis," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2016, no. 3, Mar. 2016, doi: 10.1002/14651858.CD009882.pub3.
- [390] A. Bayas and M. Mäurer, "Teriflunomide for the treatment of relapsing&ndash;remitting multiple sclerosis: patient preference and adherence," *Patient Prefer Adherence*, p. 265, Feb. 2015, doi: 10.2147/PPA.S61651.
- [391] J. Oh and P. W. O'Connor, "Teriflunomide in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects," *Ther Adv Neurol Disord*, vol. 7, no. 5, pp. 239–252, Sep. 2014, doi: 10.1177/1756285614546855.
- [392] P. W. O'Connor *et al.*, "A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses," *Neurology*, vol. 66, no. 6, pp. 894–900, Mar. 2006, doi: 10.1212/01.wnl.0000203121.04509.31.
- [393] P. A. Muraro, R. Martin, G. L. Mancardi, R. Nicholas, M. P. Sormani, and R. Saccardi, "Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis," *Nat Rev Neurol*, vol. 13, no. 7, pp. 391–405, Jul. 2017, doi: 10.1038/nrneurol.2017.81.
- [394] G. L. Mancardi *et al.*, "Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 84, no. 10, pp. 981–988, Mar. 2015, doi: 10.1212/WNL.0000000000001329.
- [395] R. A. Nash *et al.*, "High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS," *Neurology*, vol. 88, no. 9, pp. 842–852, Feb. 2017, doi: 10.1212/WNL.0000000000003660.
- [396] R. K. Burt *et al.*, "Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis," *JAMA*, vol. 321, no. 2, p. 165, Jan. 2019, doi: 10.1001/jama.2018.18743.

- [397] J. A. Cohen *et al.*, “Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Treatment-Refractory Relapsing Multiple Sclerosis: Position Statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation,” *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, vol. 25, no. 5, pp. 845–854, May 2019, doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.014.
- [398] C. Kang and H. A. Blair, “Ofatumumab: A Review in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis,” *Drugs*, vol. 82, no. 1, pp. 55–62, Jan. 2022, doi: 10.1007/s40265-021-01650-7.
- [399] T. Lin, “Ofatumumab: a novel monoclonal anti-CD20 antibody,” *Pharmgenomics Pers Med*, p. 51, May 2010, doi: 10.2147/PGPM.S6840.
- [400] P. S. Sorensen *et al.*, “Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis,” *Neurology*, vol. 82, no. 7, pp. 573–581, Feb. 2014, doi: 10.1212/WNL.0000000000000125.
- [401] A. Bar-Or *et al.*, “Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis,” *Neurology*, vol. 90, no. 20, May 2018, doi: 10.1212/WNL.00000000000005516.
- [402] S. L. Hauser *et al.*, “Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 383, no. 6, pp. 546–557, Aug. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1917246.
- [403] Y. Y. Syed, “Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis,” *CNS Drugs*, vol. 32, no. 9, pp. 883–890, Sep. 2018, doi: 10.1007/s40263-018-0568-7.
- [404] X. Montalban *et al.*, “Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 376, no. 3, pp. 209–220, Jan. 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
- [405] K. Rammohan *et al.*, “The Development of Cladribine Tablets for the Treatment of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review,” *Drugs*, vol. 80, no. 18, pp. 1901–1928, Dec. 2020, doi: 10.1007/s40265-020-01422-9.
- [406] G. Giovannoni *et al.*, “A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 362, no. 5, pp. 416–426, Feb. 2010, doi: 10.1056/NEJMoa0902533.

- [407] B. M. Jacobs, F. Ammoscato, G. Giovannoni, D. Baker, and K. Schmierer, "Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 89, no. 12, pp. 1266–1271, Dec. 2018, doi: 10.1136/jnnp-2017-317411.
- [408] L. Cayuela, C. García-Muñoz, and A. Cayuela, "Age and sex as key determinants of multiple sclerosis incidence in Spain: a comprehensive analysis using the global burden of disease database (1990–2019)," *Neurological Sciences*, vol. 46, no. 3, pp. 1277–1284, Mar. 2025, doi: 10.1007/s10072-024-07899-6.
- [409] E. Traiffort, A. Kassoussi, and A. Zahaf, "Revisiting the role of sexual hormones in the demyelinated central nervous system," *Front Neuroendocrinol*, vol. 76, p. 101172, Jan. 2025, doi: 10.1016/j.yfrne.2024.101172.
- [410] M. A. Hammad *et al.*, "81. Gender Difference In Egyptian Patients With Multiple Sclerosis," *Mult Scler Relat Disord*, vol. 92, p. 106042, Dec. 2024, doi: 10.1016/j.msard.2024.106042.
- [411] F. D. Lublin *et al.*, "Defining the clinical course of multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 83, no. 3, pp. 278–286, Jul. 2014, doi: 10.1212/WNL.0000000000000560.
- [412] M. T. Wallin *et al.*, "The prevalence of MS in the United States," *Neurology*, vol. 92, no. 10, Mar. 2019, doi: 10.1212/WNL.00000000000007035.
- [413] C. H. Marck, S. L. Neate, K. L. Taylor, T. J. Weiland, and G. A. Jelinek, "Prevalence of Comorbidities, Overweight and Obesity in an International Sample of People with Multiple Sclerosis and Associations with Modifiable Lifestyle Factors," *PLoS One*, vol. 11, no. 2, p. e0148573, Feb. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0148573.
- [414] O. Pinhas-Hamiel, M. Livne, G. Harari, and A. Achiron, "Prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome components in multiple sclerosis patients with significant disability," *Eur J Neurol*, vol. 22, no. 9, pp. 1275–1279, Sep. 2015, doi: 10.1111/ene.12738.
- [415] R. A. Marrie, G. Cutter, T. Tyry, D. Campagnolo, and T. Vollmer, "Smoking Status over Two Years in Patients with Multiple Sclerosis," *Neuroepidemiology*, vol. 32, no. 1, pp. 72–79, 2009, doi: 10.1159/000170910.
- [416] R. A. Marrie, "Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care," *Nat Rev Neurol*, vol. 13, no. 6, pp. 375–382, Jun. 2017, doi: 10.1038/nrneurol.2017.33.

- [417] R. A. Marrie *et al.*, “A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 21, no. 3, pp. 263–281, Mar. 2015, doi: 10.1177/1352458514564491.
- [418] A.-S. Stratil *et al.*, “Disparities in patient share and characteristics between disease-modifying therapy-treated and -untreated people with multiple sclerosis in Germany: a claims data analysis from 2017 to 2022,” *Front Neurol*, vol. 16, Apr. 2025, doi: 10.3389/fneur.2025.1561810.
- [419] C. Walton *et al.*, “Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 26, no. 14, pp. 1816–1821, Dec. 2020, doi: 10.1177/1352458520970841.
- [420] B. Uitdehaag, G. Kobelt, J. Berg, D. Capsa, and J. Dalén, “New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the Netherlands,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 23, no. 2\_suppl, pp. 117–129, Aug. 2017, doi: 10.1177/1352458517708663.
- [421] X. Montalban *et al.*, “Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 376, no. 3, pp. 209–220, Jan. 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
- [422] C. Feyzi DEMİR, F. Üniversitesi Tıp Fakültesi, N. Anabilim Dalı, S. Bulut, and H. Kiliç, “Klinik Araştırma Yukarı Fırat Bölgesinde Multipl Skleroz Tanısı İle İzlenen Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri.” [Online]. Available: [www.firattipdergisi.com](http://www.firattipdergisi.com)
- [423] Z. Salehi *et al.*, “Epidemiology of familial multiple sclerosis in Iran: a national registry-based study,” *BMC Neurol*, vol. 22, no. 1, p. 76, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12883-022-02609-1.
- [424] O. Kantarci *et al.*, “Survival and predictors of disability in Turkish MS patients,” *Neurology*, vol. 51, no. 3, pp. 765–772, Sep. 1998, doi: 10.1212/WNL.51.3.765.
- [425] Birgili Ö., “Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalında multipl skleroz tanısı ile izlenen hastaların epidemiyo- lojik ve demografik özellikleri. Uzmanlık tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji bölümü 2004.”.
- [426] H. Dogan and S. Calak, “Evaluation of Response to Relapse Treatment in Multiple Sclerosis According to Relapse Characteristics,” *Journal of Multiple Sclerosis*

- Research*, vol. 5, no. 1, pp. 18–22, May 2025, doi: 10.4274/jmsr.galenos.2025.2025-4-2.
- [427] H. Link and Y. M. Huang, “Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: An update on methodology and clinical usefulness,” Nov. 2006. doi: 10.1016/j.jneuroim.2006.07.006.
- [428] P. Wildner, M. Stasiolek, and M. Matysiak, “Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases,” Jan. 01, 2020, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.msard.2019.101452.
- [429] V. Popescu *et al.*, “Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 84, no. 10, pp. 1082–1091, Oct. 2013, doi: 10.1136/jnnp-2012-304094.
- [430] L. Kappos *et al.*, “Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis,” *The Lancet*, vol. 353, no. 9157, pp. 964–969, Mar. 1999, doi: 10.1016/S0140-6736(98)03053-0.
- [431] M. Bussas *et al.*, “Multiple sclerosis lesions and atrophy in the spinal cord: Distribution across vertebral levels and correlation with disability,” *Neuroimage Clin*, vol. 34, p. 103006, 2022, doi: 10.1016/j.nicl.2022.103006.
- [432] A. Altermatt *et al.*, “Clinical Correlations of Brain Lesion Location in Multiple Sclerosis: Voxel-Based Analysis of a Large Clinical Trial Dataset,” *Brain Topogr*, vol. 31, no. 5, pp. 886–894, Sep. 2018, doi: 10.1007/s10548-018-0652-9.
- [433] M. P. Sormani and P. Bruzzi, “MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials,” *Lancet Neurol*, vol. 12, no. 7, pp. 669–676, Jul. 2013, doi: 10.1016/S1474-4422(13)70103-0.
- [434] L. Kappos *et al.*, “Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis,” *The Lancet*, vol. 353, no. 9157, pp. 964–969, Mar. 1999, doi: 10.1016/S0140-6736(98)03053-0.
- [435] “MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients,” *Nat Rev Neurol*, vol. 11, no. 10, pp. 597–606, Oct. 2015, doi: 10.1038/nrneurol.2015.157.

- [436] H. Wiendl *et al.*, “Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper),” *Ther Adv Neurol Disord*, vol. 14, Jan. 2021, doi: 10.1177/17562864211039648.
- [437] J. T. Phillips, S. Agrella, and R. J. Fox, “Dimethyl Fumarate,” *Int J MS Care*, vol. 19, no. 2, pp. 74–83, Mar. 2017, doi: 10.7224/1537-2073.2015-086.
- [438] J. T. Phillips, M. Hutchinson, R. Fox, R. Gold, and E. Havrdova, “Managing flushing and gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: Experiences of an international panel,” *Mult Scler Relat Disord*, vol. 3, no. 4, pp. 513–519, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.msard.2014.03.003.
- [439] R. J. Fox *et al.*, “Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis,” *New England Journal of Medicine*, vol. 367, no. 12, pp. 1087–1097, Sep. 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1206328.
- [440] Y. N. Lamb, “Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis,” *Drugs*, vol. 82, no. 3, pp. 323–334, Feb. 2022, doi: 10.1007/s40265-022-01672-9.
- [441] A. Kalinowski *et al.*, “The timed 25-foot walk in a large cohort of multiple sclerosis patients,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 28, no. 2, pp. 289–299, Feb. 2022, doi: 10.1177/13524585211017013.
- [442] N. Atilla, V. Çilingir, A. Milanlioğlu, and A. Yilgör, “Comparison of upper and lower extremity functions in primary and secondary progressive multiple sclerosis patients,” *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, vol. 39, no. 4, pp. 389–394, 2019, doi: 10.5336/medsci.2019-65439.
- [443] R. Phan-Ba *et al.*, “Comparison of the timed 25-foot and the 100-meter walk as performance measures in multiple sclerosis,” *Neurorehabil Neural Repair*, vol. 25, no. 7, pp. 672–679, Sep. 2011, doi: 10.1177/1545968310397204.
- [444] S. D. Newsome *et al.*, “Longitudinal assessment of hand function in individuals with multiple sclerosis,” *Mult Scler Relat Disord*, vol. 32, pp. 107–113, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.msard.2019.04.035.
- [445] C. Solaro *et al.*, “Clinical correlates of 9-hole peg test in a large population of people with multiple sclerosis,” *Mult Scler Relat Disord*, vol. 30, pp. 1–8, May 2019, doi: 10.1016/j.msard.2019.01.043.

- [446] C. Cordani *et al.*, “MRI correlates of clinical disability and hand-motor performance in multiple sclerosis phenotypes,” *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 27, no. 8, pp. 1205–1221, Jul. 2021, doi: 10.1177/1352458520958356.
- [447] S. Ozakbas, P. Yigit, B. P. Cinar, H. Limoncu, T. Kahraman, and G. Kösehasanogullari, “The Turkish validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery,” *BMC Neurol*, vol. 17, no. 1, Dec. 2017, doi: 10.1186/s12883-017-0993-0.
- [448] A. Rafiee Zadeh *et al.*, “Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 1,” 2019.
- [449] A. Rafiee Zadeh *et al.*, “Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 2,” 2019.
- [450] M. Terzi *et al.*, “Clinical and Demographic Characteristics and Two-Year Efficacy and Safety Data of 508 Multiple Sclerosis Patients with Fingolimod Treatment,” *Noropsikiyatri Arsivi*, vol. 60, no. 1, pp. 23–27, Mar. 2023, doi: 10.29399/npa.28081.
- [451] M. Terzi *et al.*, “Clinical and Demographic Characteristics and Two-Year Efficacy and Safety Data of 508 Multiple Sclerosis Patients with Fingolimod Treatment,” *Noropsikiyatri Arsivi*, vol. 60, no. 1, pp. 23–27, Mar. 2023, doi: 10.29399/npa.28081.
- [452] S. B. Claflin, S. Broadley, and B. V. Taylor, “The effect of disease modifying therapies on disability progression in multiple sclerosis: A systematic overview of meta-analyses,” 2019, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fneur.2018.01150.
- [453] P. S. Rommer *et al.*, “Relapsing and progressive MS: the sex-specific perspective,” *Ther Adv Neurol Disord*, vol. 13, 2020, doi: 10.1177/1756286420956495.
- [454] B. Piri Çınar, “The effect of the gender factor on multiple sclerosis and autoimmunity,” *Istanbul Bilim University Florence Nightingale Journal of Medicine*, vol. 2, no. 2, pp. 158–164, Jun. 2016, doi: 10.5606/fng.btd.2016.029.
- [455] P. K. Coyle, “What can we learn from sex differences in MS?,” *J Pers Med*, vol. 11, no. 10, Oct. 2021, doi: 10.3390/jpm11101006.
- [456] E. M. Sikes, K. L. Cederberg, B. M. Sandroff, A. Bartolucci, and R. W. Motl, “Quantitative Synthesis of Timed 25-Foot Walk Performance in Multiple Sclerosis,” Mar. 01, 2020, *W.B. Saunders*. doi: 10.1016/j.apmr.2019.08.488.

- [457] R. Karabudak *et al.*, “Functional clinical outcomes in multiple sclerosis: Current status and future prospects,” May 01, 2015, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.msard.2015.03.004.
- [458] S. Demir, “Multiple sclerosis functional composite,” 2018, *Turkish Neuropsychiatric Society*. doi: 10.29399/NPA.23349.
- [459] “Ailesel ms ”.
- [460] S. Leguy, B. Combès, E. Bannier, and A. Kerbrat, “Prognostic value of spinal cord MRI in multiple sclerosis patients,” May 01, 2021, *Elsevier Masson s.r.l.* doi: 10.1016/j.neurol.2020.08.002.
- [461] H. Kearney, D. H. Miller, and O. Ciccarelli, “Spinal cord MRI in multiple sclerosis-diagnostic, prognostic and clinical value,” Jun. 09, 2015, *Nature Publishing Group*. doi: 10.1038/nrneurol.2015.80.
- [462] J. Correale and M. F. Farez, “Smoking worsens multiple sclerosis prognosis: Two different pathways are involved,” *J Neuroimmunol*, vol. 281, pp. 23–34, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.03.006.
- [463] R. Ramanujam *et al.*, “Effect of smoking cessation on multiple sclerosis prognosis,” *JAMA Neurol*, vol. 72, no. 10, pp. 1117–1123, Oct. 2015, doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1788.
- [464] F. Di Pauli *et al.*, “Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis,” *Multiple Sclerosis*, vol. 14, no. 8, pp. 1026–1030, 2008, doi: 10.1177/1352458508093679.
- [465] A. K. Hedström, “Smoking and disability progression in multiple sclerosis,” Aug. 02, 2020, *Taylor and Francis Ltd.* doi: 10.1080/14737175.2020.1743176.

## **EKLER**

### **Ek-1. Etik Kurul İzni**





**T.C.**  
**ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ**  
**Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

| Karar Tarihi | Toplantı Sayısı | Karar Sayısı |
|--------------|-----------------|--------------|
| 14/01/2025   | 1               | 2025/1-5     |

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi Yaşar ALTUN'nun 'Adıyaman İlinde Multiple Skleroz Tanısı Almış Hastaların Demografik, Klinik ve Fonksiyonel Test Verilerinin Retrospektif Analizi (2017-2024)'adlı proje için hazırlanmış olan ve 02/01/2025 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararının başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri'nin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)  
Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ  
Başkan

(İmza)  
Prof. Dr. Gülnur TARHAN  
Üye

(İmza)  
Prof. Dr. Tuncay ÇELİK  
Üye

(İmza)  
Prof. Dr. H. Sinan HATİPOĞLU  
Üye

(İmza)  
Dr.Öğr.Üys. Muhittin ÖNDERCI  
Üye

(İmza)  
Prof. Dr. Hacı Tamer BULUT  
Üye

(İmza)  
Prof. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ  
Üye

(İmza)  
Prof.Dr. Serdar OLT  
Üye

(İmza)  
Doç. Dr. Nezir YILMAZ  
Üye

(İmza)  
Doç.Dr.Tuba Koç ÖZKAN  
Üye

(İmza)  
Dr.Öğr.Üys.Ayşe TAŞ  
Üye

(İmza)  
Dr.Öğr.Üys.Savaş SAĞMAK  
Üye

(İmza)  
Doç.Dr. Abuzer ULUDAĞ  
Üye

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Hatice Ekinci

2. Doğum Tarihi:
3. Unvanı: Asistan Doktor
4. Öğrenim Durumu: Üniversite

| Derece    | Alan          | Üniversite           | Yıl       |
|-----------|---------------|----------------------|-----------|
| Lisans    | TIP FAKÜLTESİ | KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ | 2013-2019 |
| Y. Lisans | TIP FAKÜLTESİ | KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ | 2013-2019 |
| Doktora   |               |                      |           |
| Uzmanlık  |               |                      |           |

5. Akademik Unvanlar:

Dr. Öğr. Üyesi Tarihi :  
Doçentlik Tarihi :  
Profesörlük Tarihi :

6. Yayınlar

- 6.1. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler (SCI & SSCI & Arts and Humanities)
- 6.2. Uluslararası diğer hakemli dergilerde yayınlanan makaleler
- 6.3. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*) basılan bildiriler
- 6.4. Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler
- 6.5. Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler
- 6.6. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler
- 6.7. Diğer yayınlar

7. Projeler

8. İdari Görevler

9. Ödüller

10. Yabancı Dil Puanı: Tıp Dil 55 (2018)