

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

**Multipl Skleroz hastalarında ince liflerin
histopatolojik olarak değerlendirilmesi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Javid Jahanroshan

Ankara

2018

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

**Multipl Skleroz hastalarında ince liflerin
histopatolojik olarak değerlendirilmesi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Javid Jahanroshan

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Can Ebru Kurt**

Ankara

2018

TEŞEKKÜR

İlk tez öğrencilerinden biri olmaktan onur duyduğum, bir hekim ve bilim insanı olarak idolüm olan, uzmanlık eğitimim süresince kendisinden çok şey öğrenme şansımın olduğu, sorduğum her bir soruya ayrıntılı, en güncel ve her zaman aynı enerji ile cevap aldığım, ayrıca uzmanlık tez konumun seçiminde, yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında ilgi, destek ve sabrını esirgemediği zaman ayıran danışman hocam sayın Doç. Dr. Can Ebru Kurt'a,

İyi bir nörolog olmanın sırrının bulunan her fırsatta çalışmak ve kendini geliştirmek olduğunun örneğini gösteren ve bu fikri asistanlarına da aşılayan, öğrencilerinin hem asistanlık sürecinde hem de sonrasında başarılı olması için elinden geleni esirgemeyen, tez çalışmama da destekte bulunan sayın hocam Prof. Dr. Ersin Tan'a,

Nöroloji bilim ve heyecanını her fırsatta aşılamaya çalışan, iyi eğitilmiş ve donanımlı birer nörolog olarak yetiştirmemizi sağlamakla birlikte bazen hocamız olduklarını da unutturarak her türlü sıkıntımıza yardımcı olmak için uğraşı gösteren, motive eden başta Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu'ya, asistanlık döneminde her zaman bana ve diğer asistan arkadaşlara önemli destekler sağlayan Prof. Dr. Sevim Erdem Özdamar'a, samimiyet ve sabır ile eğitime çok önemli katkısı olan Prof. Dr. Meryem Asli Tuncer'e,

Prof. Dr. Bülent Elibol, Prof. Dr. Ethem Murat Arsava, Doç. Dr. Çağrı Mesut Temuçin ve diğer tüm değerli hocalarıma,

Asistanlık yıllarımda en mutlu ve güzel anılarımla aklımda kalmasını sağlayan, Türkiye'ye olan sevgimin, bağlılığımın önemli kısmını oluşturan, ayrıca tez çalışmamın hayata geçirilmesinde de emeği geçen sevgili arkadaşlarım Ferid Hasiyev, Ruhid Kerimov , Sahip Rovshanov , Berkan Kaplan, İrem Erkent ve ismini tek tek sayamayacağım ancak sonuza kadar unutamayacağım birlikte çalıştığım tüm arkadaşlarıma,

Son olarak, her zaman her konuda beni destekleyen, sonsuz sevgi ve ilgi ile her zaman yanımda olan ve destekleyen sevgili eşim Sanaz başta olmak üzere Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Jahanroshan J., Multipl skleroz hastalarında ince liflerin histopatolojik olarak değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Uzmanlık Tezi. Ankara, 2018. Multipl skleroz santral sinir sisteminin otoimmün ve demiyelinizan hastalığıdır. Hastalığın seyrinde nöropatik ağrı sık karşılaşılan bir semptomdur. Her ne kadar santral sinir sistemi demiyelinizasyonu ile giden bir hastalık olsa da bazı hastalar ekstremitelerde distallerinde pareteziler gibi A delta ve C liflerinin hasarında ortaya çıkan şekilde periferik nöropatik ağrıdan da şikayetçi olmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda söz konusu nöropatik ağrısı olan ve olmayan MS hastaların ince lifleri alt ekstremitelerde proksimalinden ve distalinden aldığımız deri biyopsilerinde incelemeyi planladık. Bu amaçla altısı primer progresif, yedisi sekonder progresif ve yedisi relapsing remiting MS olmak üzere 20 MS hastası ve kontrol grubu olarak aynı yaş ve cinsiyette herhangi bir nöropatik ağrısı veya ince lif nöropatisine neden olabilecek hastalığı olmayan 10 birey dahil edildi. Nörolojik muayene ve DN4 anketi uygulandı. Sonrasında lateral malleolün 10 cm proksimalinden ve uyluk proksimalinden olacak şekilde iki deri “punch” biyopsisi uygulandı. Örnekler PGP9.5’a karşı geliştirilmiş antikorla boyandıktan sonra her iki grupta intraepidermal sinir lifi yoğunluğu (IENFD) değerlendirildi. Multipl skleroz hastalarının %65’inde DN4 anketi ile nöropatik ağrı tespit edilirken bu hastaların üçünde nörolojik muayenede eldiven-çorap hipoestezisi mevcuttu. Ortalama IENFD proksimalde 8.58 (4.15-17.58) lif/mm iken distalde 9.48 (4.92-20.03) idi. Lif yoğunluğu MS hastaları ile kontrol grubunda veya MS alt grupları arasında farklılık göstermedi. Çalışmada en dikkat çekici bulgu MS hastaların %80’inde IENFD’nin beklenenin aksine proksimalde daha fazla azalmış olmasıydı. Bu bulgunun daha fazla MS hastasının dahil edildiği ve kantitatif duyu testlerinin de uygulandığı daha geniş bir çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: İnce lif nöropatisi, multipl skleroz, nöropatik ağrı, DN4 anketi

Abstract

Jahanroshan J., The histopathologic evaluation of small fibers in Multiple Sclerosis patients, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis of Neurology. Ankara, 2018.

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating autoimmune disease of the central nervous system. Neuropathic pain is a common symptom in all MS types. The pathology of multiple sclerosis is the demyelination of central neurons, however the patients may have neuropathic pain in distal extremities similar to A-delta and C fiber dysfunction. It is not known whether the loss of small fiber may have a role in the generation of neuropathic pain in these MS patients. In this study we aim to investigate the small fiber loss and its length dependency. For this purpose, we evaluated the skin biopsies taken proximal and distal leg of MS patients with neuropathic pain. Twenty MS patients including 6 primary progressive MS, 7 relapsing-remitting MS and 7 secondary progressive MS, as control group ten age and sex-matched patients with different neurological disorders without neuropathic pain were included. Neurological examination, electrophysiological evaluation and DN4 questionnaire were performed. Subsequently, skin punch biopsies from 10 cm above the lateral malleolus and proximal thigh were done. The biopsy samples were stained with PGP9.5 antibody and intraepidermal nerve fiber density (IENFD) was determined. Sixty-five percent of our MS patients complaint about neuropathic pain and three of them had glove-stocking sensation loss. The mean of IENFD was 8.58 (4.15-17.58) fiber/mm in proximal leg whereas 9.48 (4.92-20.03) fiber/mm in distal leg of MS patients. IENFD did not differ between MS and control groups. Moreover IENFD did not differ among MS subgroups. Although the intraepidermal nerve fiber density tends to be lower in proximal part of the leg in 80% of MS patients, there was not any statistical significance. Intraepidermal nerve fiber density in MS patients did not differ from control group. However IENFD was lower in proximal leg in 80% of MS patients. This finding has to be verified with new studies involving larger patient groups and quantitative sensory tests.

Keywords: Small fiber neuropathy, multiple sclerosis, neuropathic pain, DN4 questionnar

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
RESİMLER, DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1-GİRİŞ	1
2-Genel bilgiler	2
2.1 Multipl skleroz epidemiyolojisi	2
2.2 MS patogenezi	2
2.2.1 İmmünopatogenez	2
2.2.2 Patoloji	3
2.2.3 Risk faktörler	4
2.2.3.1 Genetik yatkınlık	4
2.2.3.2 Viral enfeksiyonlar	4
2.2.3.3 Coğrafya faktörü	4
2.2.3.4 Güneş ışını ve vitamin D	4
2.3. MS hastalığının sınıflandırılması, klinik belirti ve bulguları	5
2.3.1 Atak	7
2.3.2 MS'te klinik belirti ve bulgular	7
2. 3.3 Bağırsak ve mesane disfonksiyonu	9
2. 3.4 Depresyon	9
2. 3.5 Epilepsi	9
2. 3.6 Göz hareketi anomalileri	9
2. 3.7 Yorgunluk	10
2. 3.8 Sıcağa duyarlılık	10

2. 3.9 Motor semptomlar	10
2.10.3 Denge problemleri	11
2. 3.11 Duyusal semptomlar	12
2. 3.12 MS hastalarında ağrı ve nöropatik ağrı	12
2.3. 13 Erişkin MS hastalarında ağrı yönetimi	14
2. 3. 14 Paroksizmal semptomlar	14
2. 3.15 Cinsel disfonksiyon	14
2. 3.16 Vertigo	14
2. 3.17 Görme kaybı	14
2.4 Multipl Skleroz'un tanısı	15
2.5 Özürlülük ölçütleri	18
2.6 Multipl skleroz tedavisi	18
2.6.1 Enjeksiyon tedavileri	18
2.6.2 İnfüzyon tedavileri	20
2.6.3 Oral tedaviler	22
2.7 Periferik sinirlerin sınıflandırılması	23
2.8 İnce lif nöropatisi	25
2.8.1 İLN epidemiyolojisi	25
2.8.2 İnce lif nöropatisinin klinik özellikleri	25
2.8.3 İLN dağılımı	26
2.8.4 Etiyolojik faktörler	27
2.8.5 Patogenez	27
2.9 Farklı nörolojik hastalıklarda ince lif kaybı	28
2.9.1 Amiyotrofik lateral skleroz (ALS)	28
2.9.2 Parkinson hastalığı	28
2.10 Tanısal testler	31
2.10.1 Kantitatif duyusal testler (Quantitative sensory testing=QST)	32
2.10.2 Akım algı eşiği testi (Current perception threshold testing=CPT)	32
2.10.3 Lazer ile uyarılmış potansiyeller	33
2.10.4 Mikronörografik C lif kayıtları	33
2.10.5 Sempatik deri testi	33

2.10.6 Kantitatif sudomotor akson refleksi testi (QSART)	33
2.10.7 Deri vazomotor sıcaklık testi	34
2.10.8 Lazer doppler flovmetri	34
2.10.9 Metaiodobenzyguanidine(123 I-MIBG) sintigrafi	34
2.10.10 Sural sinir biyopsisi	34
2.11 Deri biyopsisi	34
2.12 İnce lif nöropatide ağrı tedavisi	35
2.12.1 Trisiklik antidepresanlar	36
2.12.2 Serotonin ve norepinefrin geri emilim inhibitörleri (SNRIs)	36
2.12.3 Anti-epileptikler	36
3-Tezin hipotezi ve amacı	37
4-Gereç ve yöntem	38
4.1 Hasta seçimi	38
4.2 Hastalar ile görüşme ve onam süreci	39
4.3 Biyopsinin alınması	39
4.4 İmmünohistokimyasal yöntemler	40
4.5 İSTATİSTİK	42
5-VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	43
5.1 İNTRAEPİDERMAL SİNİR LİFLERİ YOĞUNLUĞUNUN (IENFD) DEĞERLENDİRİLMESİ	46
5.2 Hasta ve kontrol grubunda vitamin düzeyleri ile IENFD ilişkisi	49
5.3 MS hastalarında Lomber ponksiyon bulguları ile IENFD ilişkisinin Değerlendirilmesi	49
5.4 MS hastalarında hastalık süresi, atak sayısı , DN4 puanı ve EDSS ile IENFD ilişkisi	50
5.5 MS hastalarında spinal lezyonların değerlendirilmesi	50
5.6 Duyu kusuru ile IENFD ilişkisi	50
6-Tartışma	52
7-Sonuç ve öneriler	55
8-KAYNAKLAR	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALS	: Amiyotrofik lateral skleroz
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BSA	: Bovine serum albumin
DN4	: Douleur Neuropatique 4
EAE	: Experimental allergic encephalomyelitis
EFNS	: Avrupa nöroloji bilim insanları birliği
İLN	: İnce lif nöropati
IENFD	: İntraepidermal sinir lif dansitesi
IL	: İnterlökin
JC	: John Cunningham
KİS	: Klinik izole sendrom
LP	: Lomber punksiyon
MAG	: Miyelin associated glycoprotein
MBP	: Miyelin bazic protein
MHC	: Major histokompatibilite kompleks
MOG	: Myelin oligodendrosit glycoprotein
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Multipl skleroz
PBS	: Fosfat buffer solüsyon
PGP 9.5	: Protein gen product 9.5
PML	: Progresif multifokal lökoensefalopati
PPMS	: Primer progresif Multipl skleroz
QSART	: Kantitatif psüdomotor akson refleks test
RİS	: Radyolojik izole sendrom
RRMS	: Relapsing-remitting Multipl skleroz
SPMS	: Sekonder progresif Multipl skleroz
SSS	: Santral sinir sistemi
Th	: T helper

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 2.1 - PGP 9.5 antikoru ile boyanmış bir deri biyopsi örneği	35
Resim 4.1 - Deri punch aleti	40
Resim 4.2 - Alt ekstremitenin distalinden alınan deri biyopsisinin lokalizasyonu	40
Resim 5.1 – 3 nolu kontrol hastasının alınan deri biyopside intraepidermal sinirlerin gösterimi proksimal (A) ve distalden (B); 17 no’lu MS hastasının proksimal (C) ve distalden (D) alınan deri punch biyopsisi örneklerinin PGP 9.5 antikoru ile immünfloresan boyamaları (Scale bar:200mm)	49

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 - MS hastalığının başlangıç klinik semptomları	8
Tablo 2.2 - MS'in tipik ve atipik özellikleri	8
Tablo 2.3 - MS hastalarında ağrı tipi ve sıklığı	14
Tablo 2.4 - MS teşhisinde Mc Donald kriterleri	16
Tablo 2.5 - Mekan ve zamanda dağılım kriterleri	17
Tablo 2.6 - MS Ayırıcı tanıları	17
Tablo 2-7 - Periferik sinirlerin sınıflandırılması	24
Tablo 2.8 - İnce lif nöropati semptomatolojisi	26
Tablo 2.9 - Uzunluğa bağlı olan ve olmayan İLN nedenleri	29
Tablo 2-10 - İnce lif nöropatisinin nedenleri	30
Tablo 2.11 - Etiyolojiye yönelik testler	31
Tablo 2.12 - DN4 anketi Türkçe versiyonu	32
Tablo 5.1 - Hasta grubunun demografik özellikleri	45
Tablo 5.2 - Kontrol grubunun demografik özellikleri	46
Tablo 5.3 - MS hastalarının proksimal ve distal IENFD değerleri	47
Tablo 5.4 - Kontrol grubunda proksimal ve distal IENFD değerleri	48
Tablo 5.5 - Hastaların LP bulguları	50

1-Giriş

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığı olarak tanımlanmıştır. Multipl skleroz santral sinir sisteminin en yaygın immün aracılı inflamatuvar hastalığıdır (1). Nöropatik ağrı somatosensoriyel sistemin hasarına bağlı ortaya çıkan ağrıdır. Periferik ve santral birçok lezyon nöropatik ağrıya neden olmaktadır. Periferik nöropatik ağrı nedenlerinin başında ince lif nöropatisi gelmektedir. İnce lif nöropatisi ağrı, ısı ve otonomik uyarıları ileten A delta ve C liflerinin hasarı ile giden bir nöropatidir. İnce lif nöropatisinin en sık etiyojisi diabetes mellitus olmakla beraber, birçok metabolik bozukluklar (tiroid hastalıkları), inflamatuvar hastalıklar (Romatoid artrit), otoimmün hastalıklar (Sjögren ve Çölyak hastalığı) ve enfeksiyonlar (HİV gibi) nedenler arasında yer almaktadır (2). Santral nöropatik ağrı nedenleri ise inme, multipl skleroz ve spinal kord lezyonları gelmektedir. Multipl skleroz santral nöropatik ağrı nedenleri arasında kabul edilmekle birlikte bazı MS hastalarında periferik sinir hasarı ile uyumlu olarak ekstremitelerde distallerinde pareteziler şeklinde periferik nöropatik ağrılar da ortaya çıkabilmektedir (3). Santral demiyelinizasyonla giden bir hastalık olan MS’te sıklıkla ince miyelinli ve miyelinsiz liflerin uyarımıyla ortaya çıkan bu semptomların görülmesi, bu hastalarda kutanöz inervasyondan sorumlu sinir hasarı daha önce araştırılmamıştır.

Bu bulgular ışığında periferik nöropatik ağrısı olan MS hastalarında nöropatik ağrının patogeneğinde ince lif hasarının rolünü araştırmayı planladık. Bu amaçla farklı MS alt gruplarından hastalarda hem nöropatik ağrının varlığı hem de ince lif tutulumu deri “punch” biyopsisi ile değerlendirildi. Hastalarda uzunluk bağımlı bir sinir hasarının varlığını araştırmak amacı ile, nöropatik ağrının MS hastalarında sık görüldüğü alt ekstremitelerde proksimal ve distal deri bölgelerinden “punch” biyopsi aleti ile örnekler alındı. Biyopsiler immünohistokimyasal yöntemle boyandıktan sonra intraepidermal lif yoğunluğu değerlendirildi.

2-Genel bilgiler

2.1 Multipl skleroz epidemiyolojisi

Multipl skleroz santral sinir sistemini etkileyen demiyelinizan, kazanılmış, otoimmün hastalıktır. MS santral sinir sisteminin en sık görülen immün aracılı inflamatuvar hastalığıdır (4).

Travmadan sonra MS, genç erişkinlerde en çok özürüllüğe sebep olan hastalıktır. Hastalık kadınlarda erkeklere göre daha sık görünür. Farklı epidemiyolojik araştırmalarda kadın/erkek oranı 1.4:1 ile 2.3:1 rakamlar aralığında tespit edilmiştir. Hastalığın genellikle 28-31 yaş arasında başlamakta olup 10 yaş öncesi ve 60 yaş sonrası hastalık başlangıcı oldukça nadirdir. Hastalık başlangıç yaşı kadınlarda erkeklere göre daha düşüktür (5).

2.2 MS patogenezi

MS seyrinde farklı patolojik özellikler mevcuttur. Doku hasarında farklı yolaklar rol oynamaktadır. İnflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon klinik bulguların prezantasyonunda en önemli rolü olan mekanizmalar tanımlanmıştır (6). En çok kabul görmüş teoride MS'te otoreaktif lenfositler aracılığı ile gelişen inflamatuvar immün-aracılı bir bozukluk tanımlanmıştır (7). Hastalığın ileri döneminde mikroglial aktivasyon ve kronik nörodejenerasyon baskındır (6).

2.2.1 İmmünopatogenez

MS hastalığı patogenezinde immün sistemin önemli rolünü kanıtlayan bir çok bulgu mevcuttur (7):

1. Kan-beyin bariyerinde inflamasyon nedeniyle bozulma ve bu nedenle MRG'de artmış gadolinom tutulumu, Relapsing-remitting MS hastalarında, demiyelinizan lezyonların erken evrelerinde görülmektedir.
2. İnflamatuvar T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar, MS lezyonların biyopsi veya otopsilerinde saptanmıştır .
3. MS hastalarının beyin-omurilik sıvısında IgG veya IgM oligoklonal bant tespit edilmektedir.

4. MS hastalarının yaklaşık yarısında serumda düzeltilmiş potasyum kanal (kir 4.1)'e karşı IgG otoantikor saptanmıştır. Bu resptor oligodendrositler ve perivasküler astrosit çıkıntıları üzerinde santral sinir siteminde yer alır. Araştırmalar kir 4.1'i, bir grup hastada, MS patogenezinde rolü olan immün yanıtın önemli hedeflerinden biri olabileceğini göstermektedir (8).
5. Miyelin-reaktif T hücreleri MS hastalarında, MS plakları, BOS ve periferik dolaşımda bulunmuştur.
6. İnterleukin-23 (IL23) sunmak aracılığı ile aktive olan yardımcı T hücre 17 (Th17) tip immün aktivasyon, aktif MS lezyonları ile ilişkilidir (9).
7. Th1 immün yanıtı baskılayan (örneğin interferon beta), Th2 ve düzenleyici T hücre Th3 yanıtını artıran (ör. glatiramer asetat) veya T hücrelerin periferik dolaşımdan SSS'e geçmesini bloke eden ajanlar (ör. natalizumab), MS hastalık aktivasyonunu azaltmaktadır (10).
8. Deneyisel hayvan modelinde (Experimental allergic encephalomyelitis, EAE), demiyelinizasyon miyelin antijenleri tarafından induklenebilmesi gösterilmiştir. Bu antijenler miyelin basic protein (MBP), miyelin associated glycoprotein (MAG), myelin oligodendrosit glycoprotein (MOG), proteolipid protein (PLP) olabilir (11).
9. Tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) inhibitörleri MS'i tetikleyebilmektedir (12).
Miyelin ve oligodendrosit kaybına ilaveten, aksonal hasar MS plağının önemli bir özelliğidir. Hastalığın progresyonunda serebral atrofinin dejeneratif fazı ve aksonal kayıp gelişir. Bu değişikliklerin ilişkisi immün mekanizmalar ve inflamasyon ile açık değildir (13).

Nöropatolojik kanıtlar oligodendrosit apoptozu, muhtemelen bir viral ajan veya glutamat eksitoksisitesine bağlı olabileceğini göstermektedir. Bu olay RRMS hastaların yeni gelişmiş MS lezyonlarında inflamasyon öncesi primer olay olabilir (13).

2.2.2 Patoloji

MS'in özgül nöropatolojik özelliği, santral sinir siteminde demiyelinizan plakların varlığıdır. Bu plakların içeriğinde farklı derecelerde inflamasyon ve gliosis mevcuttur (14). Bu lezyonlar optik sinirler, spinal kord, beyin sapı, serebellum, jukstakortikal ve

periventriküler beyaz cevher üzerinde oluşmaya eğilimleri vardır. Ayrıca demiyelinizan lezyonlar korpus kallozum ve kortikal gri maddede gözlenebilir (15). Aksonal hasar bazı MS plaklarında dominant patolojik özellik olabilir ancak bu akut fazda görülen bir bulgu değildir (14).

Geleneksel olarak MS fokal beyaz cevher lezyon hastalığı tanınmasına rağmen, şu an MS patoloji spektrumunun daha geniş olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. Örnek olarak, normal görünümlü beyaz cevher (normal-appearing white matter =NAWM) ve normal görünümlü gri madde (normal-appearing gri matter=NAGM) MRG’de progresif beyin hacim kaybı ile bağlantılıdır (15). Yapılan bir çalışmada %38 yeni tanı almış MS hastasının beyin biyopsisinde kortikal inflamatuvar demiyelinizasyon tespit olmuştur (16).

2.2.3 Risk faktörler

2.2.3.1 Genetik yatkınlık

MS riski özel major histokompatibilite kompleks (MHC) sınıf I ve II tipleri ile bağlantılıdır. Özellikle HLA-DRB1 pozitif olanlarda MS görülme riski daha fazladır . Ayrıca IL-7R geninde polimorfizm hafif düzeyde MS riskini artırmaktadır (17).

2.2.3.2 Viral enfeksiyonlar

Bir çok virüs MS ile ilişkili olduğu düşünülmesine rağmen, virüslerin MS oluşu ile direk bağlantısını gösteren spesifik bir kanıt yoktur. Hastalıkla en çok ilişkisi kanıtlanabilen virus Epstein-Barr virüs (EBV)’tür. EBV seropozitiflik MS hastalarında yaklaşık %100’dür ve bu sağlıklı kontrollere göre daha fazladır (18).

2.2.3.3 Coğrafya faktörü

Multipl sklerozun sıklığı (60/100,000 ve üstü yaygınlık) Avrupa’nın tümünde (Rusya dahil) , Kanada’nın güneyi ile Amerika’nın kuzeyi, Yeni Zelanda ve Avusturalya’nın güneydoğusunda daha fazladır. Bu bölgelerin bir çoğunda yaygınlık 100/100,000’den daha fazla olup en fazla yaygınlık 300/100,000 olarak Orkney adalarında tespit edilmiştir (19). Epidemiyolojik araştırmalar MS yaygınlığının ırklara göre değişkenlik gösterdiğini ve Kuzey Avrupalı’larda daha sık görüldüğünü göstermiştir. Buna karşın Uzak doğu ve Afrika’da sıklık çok daha düşüktür (20).

2.2.3.4 Güneş ışını ve vitamin D

Hastalığın coğrafyadan etkilenmesi güneş ışınına maruziyetinin koruyucu bir faktör olabileceğini akla getirmiştir . Bazı araştırmada güneş ve ultraviyole maruziyeti ve vitamin D düzeyi ile MS yaygınlığı arasında ters ilişki bulunmuştur (21).

2.3. MS hastalığının sınıflandırılması, klinik belirti ve bulguları

MS hastalığı farklı şekillerde seyredebildiği için, seyrine göre sınıflandırılmaktadır. Amerika MS komitesi görüşüne göre, 1996 yılında hastalığa 4 klinik seyir tanımlanmıştır (22):

1. Relapsing-remitting (nüks eden ve düzelen) MS : RRMS
2. Progresif relapsing MS : PRMS
3. Sekonder progresif MS : SPMS
4. Primer progresif MS : PPMS

Hastalık aktivitesi ve progresiyona göre 2013 yılında bu sınıflandırmada değişiklik yapıldı (22). Hastalık aktivitesi klinik relapslar ve görüntüleme bulguları (kontrastlanan lezyon veya yeni T2 hiperintens lezyon) ile değerlendirilebilir. Bu şekilde, beyin MRG’de yeni kontrastlanan lezyonu olan RRMS hastası RR-aktif olarak sınıflandırılabilir. Progresif alt grubunda ise hem aktivite hem de progresyon değerlendirilmektedir. Örnek olarak son 1 sene içinde hastalığı progrese olan ve beyin MRG’de gadolinum tutan lezyonu olan SPMS hastası SPMS-aktif ve progresif form kategorize olabilir

Relapsing alt gruplarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için, yıllık klinik ve MRG değerlendirme tavsiye edilmektedir. Progresif formlarda yıllık klinik değerlendirme tavsiye edilmekte ancak MRG aralıkları için belirlenmiş bir süre yoktur (22).

Klinik izole sendrom: Yeni sınıflandırmada, klinik izole sendrom, MS klinik alt tipler arasından kaldırılmıştır. Klinik izole sendrom inflamatuvar demiyelinizan özellikleri olan ancak zamanda dağılımı olmayan ve MS kriterlerini karşılamayan, hastalığın ilk prezantasyonudur. 2010 Mc Donald kriterlerine göre (bkz sayfa 22, Mc Donald kriterleri) tek klinik epizod ile başvuran hastalara, zaman ve mekanda dağılıma göre MS tanısı konabilir (23).

Radyolojik izole sendrom (RiS) : Kliniği olmayan bireyde rastgele MRG’de inflamatuvar demiyelinizan bulguların saptandığı durumdur. RiS , hastalık kliniği

olmadan sadece radyolojik bulgu olduğu için, artık MS alt tipi olarak düşünülmemektedir (23).

1. Relapsing-remitting MS (RRMS)

Bu MS alt tipte hastalık seyrinde nöksler ve düzelmeler vardır. Nüks sonrası tam düzelme olmakta veya düzelme sırasında bir miktar sekel kalabilmektedir. Nüksler arasında hastalığın minimal ilerlemesi vardır. Hastaların %85-90'ında hastalık bu şekilde başlamakta ancak bu hastaların çoğunluğu hastalık seyrinde sekonder progresif forma dönüşmektedir. Bu grup hastalarda semptomlar genelde 25-28 yaş arası başlar ve ortalama 40-49 yaş arası sekonder progresif forma dönüşür (24). Yeni sınıflanmada aktivasyona göre RRMS, RR-aktif ve non-aktif RR olarak ayrılmaktadır (25).

2. Sekonder progresif MS (SPMS)

Sekonder progresif multipl skleroz (SPMS), relapsing şeklinde başlayan hastalık seyrinde, tedrici progresiyon ile tanımlanmıştır. Progresiyon sırasında kötüleşmeler olabilir . RRMS'in ne zaman SPMS'e dönüştüğüne dair belirlenmiş bir patolojik, klinik veya MRG kriteri yoktur . Bu alt grup hastanın hikaye ve muayenesinin retrospektif incelemesi ile tanımlanmaktadır. Hastalarda RRMS'ten SPMS'e dönüş 10 sene ile 20 sene arasında gerçekleşmektedir (26).

3. Primer progresif MS (PPMS)

Primer progresif multipl skleroz (PPMS), hastalığın başından beri ilerleyen özürlülük ile bazen platolar veya küçük iyileşmeler ile kendi seyrini göstermektedir. PPMS alt grubu inflamatuvar özelliği olmayan veya çok az olan ve dejenerasyon ile ilerleyen alt tiptir. PPMS teşhisi sadece hastanın hikayesine dayanır ve herhangi bir görüntüleme yöntemi veya muayene bulgusu PPMS ile RRMS'i ayırt etmemektedir. Bu grup hastada semptomlar genelde ortalama 39-41 yaş arası başlamaktadır. Yaklaşık %10 hastada MS bu şekilde seyretmektedir (27). En sık klinik görülen klinik tablo, duyu seviyesi olmadan spastik paraparezi şeklinde kendini gösteren bir spinal sendromdur (28).

PPMS'in cinsiyet ve yaş dağılımı RRMS'ten farklıdır ve ileri yaşta (5. ve 6. dekada) erkeklerde görülme olasılığı daha yüksektir. Ayrıca nihai özürlülük açısından, RRMS'e göre hastaların prognozu daha kötüdür (28).

Hastalık aktivitesinin klinikal tiplendirmeye dahil olması PRMS'in alttiplerden elenmesine sebep oldu. PPMS şeklinde klinik seyir gösteren ancak hastalık seyrinde akut atak ile başvuran hasta daha önce PRMS olarak sınıflandırılıyordu ancak yeni görüşe göre bu hasta PP-aktif olarak sınıflandırılacaktır. Ayrıca akut atağı veya MR aktivasyonu olmayan PPMS , aktif olmayan PPMS olarak sınıflandırıldı. PPMS yeni sınıflandırmada bir alt tip olarak ayrıldı ancak bu formun patfiziolojik olarak SPMS ile çok farklı olmadığı vurgulandı (28).

2.3.1 Atak

Relaps veya atak, ateş ve enfeksiyona bağlı olmayan, en az 24 saat devam eden, santral sinir sisteminde demiyelinizasyon sonucunda akut veya subakut kötüleşme ile kendini gösteren klinik disfonksiyondur. Daha kısa süren semptomlar genelde yeni lezyon veya eski lezyonda progresyon nedeniyle ortaya çıkmamaktadır (29). Yapılan bir çalışmada 195 relapsing-remitting MS hastanın prospektif takibinde ilk zedenlenmiş anatomik bölgede relaps ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (30). Her relaps kendini MS'in tipik bir klinik semptomu ile gösterebilir. Yeni demiyelinizan lezyon olmadan, eski klinik defisitler ateş, fiziksel aktivite, metabolik bozukluk ve çevre sıcaklığında artış ile artabilir. Bu kötüleşme saatler ve günler sürebilir ve yalancı atak (psödoatak) olarak adlandırılır. Bu klinik kötüleşme muhtemelen daha önce demiyeline olmuş aksonlarda iletim bloğu sonucu ortaya çıkıyor ve onu klinik ataktan ayırt etmek çok önemlidir (31).

2.3.2 MS'te klinik belirti ve bulgular

Hastalığın belirti ve bulguları monofokal (bir lezyonla ilişkili) ve multifokal (birkaç lezyon ile ilişkili) olabilir. MS'in en sık görülen belirtileri (Tablo 2.1) ekstremitelerde veya yüzün bir yarısında duyu kusuru, görme kaybı, akut veya subakut motor kayıplar, diplopi, yürüme ve denge bozuklukları, Lhermitte belirtisi (Boyun fleksiyona gelince sırt ortası ve/veya ekstremitelere doğru yayılan elektrik şok hissi), vertigo, mesane problemleri, ekstremitelerde ataksi, akut transvers miyelit ve ağrı olabilir (31). Bir çok hastada başlangıç polisemptomatiktir.

En sık görülen tablo duysal semptomlar ile başlangıç ve takipte güçsüzlük ve görme kaybı ile ilerlemektir (32). MS hastalığına özgül bir belirti veya bulgusu olmamakla beraber ancak bazıları MS için daha özgül tanımlanmıştır (Tablo 2.2).

Tablo 2.1 MS hastalığının başlangıç klinik semptomları

Semptom	Yüzde (%)
Ekstremitelerde duyu kusuru	31
Görme semptomları	16
Motor (subakut)	9
Çift görme	7
Yürüme bozukluğu	5
Motor (akut)	4
Denge problemleri	3
Yüzde duyu kusuru	3
Lhermitte belirtisi (Boyun fleksiyonu ile sırt ve Eksteremiteye vuran elektrik şok hissi)	2
Vertigo	2
Mesane problemleri	1
Ekstremitelerde ataksi	1
Akut transvers miyelopati	1
Ağrı	<1
Diğer	3
Polisemptomatik başlangıç	14

Tablo 2.2. MS'in tipik ve atipik özellikleri

MS için tipik olan özellikler	MS için atipik olan özellikler
Kötüleşmeler ve remisyonlar	Sabit progresyon
15.-50 yaş arası başlangıç	10 yaş öncesi ve 50 yaş sonrası başlangıç
Optik nörit	Afazi ,Apraksi ve Aleksi gibi kortikal fonksiyon bozuklukları
Lhermitte belirtisi	Rijidite ve distoni
İnternükleer oftalmopleji	Epileptik nöbetler
Yorgunluk	Erken başlangıçlı demans
Isıya duyarlılık (Uhthoff fenomeni)	Dakikalar içinde gelişen motor kayıp

2. 3.3 Bağırsak ve mesane disfonksiyonu

MS hastalarının yaklaşık %50'sinde bağırsak ve yaklaşık %75'inde mesane disfonksiyonu vardır (33). Sfinkter kusuru ve cinsel disfonksiyon genelde alt ekstremité kuvvetsizliğı şiddeti ile paralel seyretmektedir. Sık idrara çıkma hissi MS hastalarının en sık yakınmasıdır. Bu yakınmanın mekanizması suprasegmental lezyona bağılı detrüsör kasının kontrolsüz kasılmasıdır.

Nörojenik bağırsak disfonksiyonu MS hastalarında depolama ve çıkarma yetersizliğı şeklinde olabilir. Üst ve alt motor nöron zedelenmeleri disfonksiyona sebep olabilir. Kabızlık, yetersiz boşaltma ve inkontinans sık görülen belirtilerdir. 221 MS hastasında yapılan bir çalışmada %54 hastada kabızlık ve %29 hastada inkontinans kaydedilmiştir (34).

2. 3.4 Depresyon

Multiple skleroz hastalarının yaklaşık 2/3'ünde duygudurum bozukluğu gözlenmektedir. Ayrıca bir çok araştırma intihar riskinin MS hastalarında normal popülasyona göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (35).

MS hastalığında depresyon ile birlikte, anksiyete, ağrı, yorgunluk ve madde kullanımı gibi komorbid psikiyatrik semptomlar görülmektedir. Ayrıca depresyonun MS hastalarının kognitif kötüleşmesinde önemli payı vardır (35).

2. 3.5 Epilepsi

MS hastalarında epilepsi genel popülasyona göre 2-3 kat daha fazladır. Yaklaşık nöbetlerin 2/3ü primer veya sekonder jeneralize şekildedir ve 1/3 fokal şeklindedir. MS hastalarında nöbetler genelde benigndir ve antiepileptiklere iyi yanıt vermektedir (36).

2. 3.6 Göz hareketi anomalileri

MS hastalığında farklı göz hareketi bozuklukları hastalık seyrinde görülmektedir. İnternükleer oftalmoparezi ve panduler nistagmus bu bozuklukların önemli örneğidir (37).

İnternükleer oftalmoparezi (İNO): Bu durumda konjuge göz hareketlerinde önemli rolü olan medial longitudinal fasikül lezyonuna bağılı horizontal göz hareketlerinde bozukluk vardır. Bu durumda lezyon tarafındaki gözde addüksiyon

kıstlılığı vardır ve abdüksiyon yapan karşı gözde horizontal nistagmus izlenmektedir. Gençlerde İNO'nin en sık nedeni MS'dir (38).

Pandüler nistagmus: Yaklaşık %2-4 MS hastasında hastalık seyrinde edinilmiş pandüler nistagmus görülmektedir. Bu tip nistagmusu olan hastaların çoğu MS hastalarıdır. Genelde hastalığın ileri evrelerinde gelişir ve çoğunlukla kalıcı bir bulgu olup hastaların sadece %5'inde kaybolabiliyor (39).

2. 3.7 Yorgunluk

Yorgunluk MS'te beklenen bir yakınmadır. Bu yorgunluk hastanın yaptığı aktiviteler ile orantılı değildir. Yapılan bir çalışmada MS hastalarının %86'sında yorgunluk yakınması kaydedilmiştir (40).

Yorgunluk günlük aktiviteler ile çelişir ve gün içinde saat ilerledikçe kötüleşir. Yorgunluk dinlenmek ile kısmı veya tamamen geçebilir ve genelde sıcak ve nem ile kötüleşir. Muhtemelen bu etki nöronal iletimin vücut sıcaklığının artışı ile yavaşlaması ile ilişkilidir (40).

2. 3.8 Sıcağa duyarlılık

Sıcağa duyarlılık (Uhtoff fenomeni) MS seyrinde tanınmış bir belirtidir. Vücut sıcaklığında küçük bir yükselme geçici olarak mevcut veya daha önceden var olan bulguların kötüleşmesine sebep olabilir. Sıcak ile kötüleşen belirti ve bulgular MS hastalarının yaklaşık %60-80'inde bulunmuştur. Bulgular ve belirtilerin sıcakta kötüleşmesi MS hastalarının fiziksel ve kognitif fonksiyonlarının etkilenmesine sebep olabilir. Bu nedenle hastaların günlük aktiviteleri ve diğer yetenekleri etkilenebilir. Bu fenomen vücut sıcaklığının artışı ile santral yollarda iletim bloğu ile açıklanmaktadır . Normal sinirlerde vücut sıcaklığı belli sınırı geçtikten sonra iletim bloğu gelişebilir ancak bu durum hasar görmüş demiyeline sinirlerde daha düşük sıcaklıkta gelişmektedir (41).

2. 3.9 Motor semptomlar

Multipl skleroz hastalarında paraparezi veya parapleji lezyonların daha sık spinal kordun inen motor traktusundaki lezyonlara bağlı olduğu için izole üst ekstremiter kuvvetsizliğine göre daha sık görülmektedir. Spastisite gibi fiziksel bulgular genelde alt ekstremitelerde üst ekstremitelere göre daha belirgindir. Artmış derin tendon refleksleri, klonus ve ekstansör plantar yanıtlar gibi piramidal bulgular muayenede

sıklıkla saptanmaktadır. Bu bulguların çoğu asimetriktir (42). MS hastalarında 2 tip spastisite tarif edilmiştir:

1. Tonik spastisite: Bu durumda hareketlere karşı direnç vardır.
2. Fazik spastisite: Genelde eksterimitelerde ortaya çıkan istemsiz atımlar ve spazm ile kendini gösterir ve geceler hasta yatmaya çalıştığında daha belirginleşir.

Her iki tip spastisitede genelde alt eksterimiteler daha fazla etkilenir ancak farklı tutulum paternleri olabilir (43).

Bir MS hasta serisinde spastisite şiddet ve sıklığı şu şekilde sınıflandırıldı (43):

1. Spastisite olmayan, %16
2. Minimal (rutin aktiviteleri etkilemeyen), %31
3. Hafif (bazen aktiviteleri etkileyen), %19
4. Orta düzeyde (genelde aktiviteleri etkileyen), %17
5. Şiddetli (günlük aktivite bu hastalarda modifiye edilmelidir), %13
6. Total (günlük aktiviteleri engelliyor), %4

Sıklıkla kullanılmamaya bağlı olarak amiyotrofi gelişmekte olup genellikle elin küçük kasları etkilenir. Daha az sıklıkla, motor kökün çıkış bölgesinde lezyonlar denervasyon ve akson kaybına sebep olur. Bazen sekonder tuzaklanmalar MS'te atrofiye sebep olabilir (44).

Disfaji, dizartri ve solunum disfonksiyonu gibi beyin sapı semptomları, ileri evre MS'te görülebilir (45).

2.10.3 Denge problemleri

Serebellar bulgular genelde piramidal yol bulguları ile karışık izlenir. Fizik muayenede dismetri, kompleks hareketleri yapmakta sıkıntı şeklinde genelde üst ekstremitelerde daha belirgin kendini gösterir. Başta veya ekstremitelerde tremor %45 MS hastasını etkilemektedir. Gövde ataksisine bağlı olarak yürüme güçlüğü görülmektedir. Nistagmus, oküler dismetri ve fiksasyon süpresyonunda bozukluk gibi okülomotor bulgular, serebellar veya serebello-vestibüler bağlantıda bozukluğa işaret edebilir. İleri evrelerde astazi (dengesizlik sebebiyle ayakta duramama), üst ekstremiteleri şiddetli intansiyonel tremor nedeniyle kullanamama ve ağır konuşma bozukluğu görülebilir (46).

2. 3.11 Duyusal semptomlar

Duyusal semptomlar epidemiyolojik istatistiklere göre hastalık başlangıcında en sık görülen semptomlardır (Tablo 2.1) ve hemen hemen tüm hastalarda hastalığın her evresinde gözlenebilirler. Semptomlar genelde hissizlik, karıncalanma, iğnelenme, sertlik, donma ve yanma hissi şeklinde ekstremiteler veya gövdede olabilir. Radikuler ağrılar ayrıca alt torasik ve abdominal bölgede olabilir. Şiddetli tek taraflı kaşıntı hissi özellikle servikal dermatomlarda bazen MS hastalığının ilk bulgusu olabilir (47).

Muayenede en sık görülen anormal bulgular şunlardır :

1. Vibrasyon ve eklemlerde pozisyon duyu kaybı
2. Ağrı ve dokunma duyusunda distal bir dağılım ile ekstremitelerde azalma
3. Yama tarzında ağrı ve net dokunma duyusunda ekstremiteler veya gövdede azalma
4. Lhermitte belirtisi: hastanın boyun hareketleri ile ortaya çıkan ekstremitelere yayılan elektriklenme hissidir. Bu belirti MS hastalarında daha sık olmakla birlikte servikal spinal kordun diğer hastalıklarında görülebilir (48).

2. 3.12 MS hastalarında ağrı ve nöropatik ağrı

Ağrı; doku zedelenmesini gösteren, nahoş bir duyusal veya duygusal bir algıdır (48). Ağrı patogeneze göre 2 gruba ayrılabilir:

A) Nosiseptif ağrı: Dokuda nöral olmayan elemanların hasar görmesi ve nosiseptörlerin (periferik somatosensori sistemde ağrı resptorleri) uyarılması ile hissedilir. Bu ağrı tipi lokalizasyona göre somatik ve viseral iki tipe ayrılır. Somatik ağrıda, deri, eklem ve kaslar gibi somatik yapılarda ve viseral ağrıda, nosiseptörler iç organlarda hasar sonucu uyarılır (49).

B) Nöropatik ağrı: Somatosensoryel sinir sisteminde direk hasar sonucu ortaya çıkar. Santral ve periferik tipleri vardır. Santral tipte ağrı spinal kord, beyin sapı, talamus ve talamokortikal yollar gibi ağrı iletimi ve algısında etkisi olan bölgelerde hasar vardır. Periferik tipte ağrıda bir veya bir kaç periferik sinirde farklı nedenlerden dolayı hasar sonucu meydana gelebilir. Bir çok araştırmada MS hastalarında ağrıya önemli bir semptom olarak önem verilmemiştir (50).

MS hastalarında ağrı yaygınlığı farklı çalışmalarda %26 ile 86 arası gösterilmiştir (50). MS hastalığında ağrıyı tarif eden uluslararası bir sınıflandırma yoktur. Turini ve arkadaşlarının sınıflandırmasına göre, MS hastalarında ağrı 3 tiptir (51) :

A) Nöropatik ağrı : Ekstremitelerde nöropatik ağrı, trigeminal nevralji, Lhermitte belirtisi örnek olabilir.

B) Karma ağrı : Ağrılı tonik spazmlar, spastisite nedeniyle olan ağrı bu grup içindedir.

C) Nosiseptif ağrı : Optik nörit ağrısı, eklem ağrısı, bel ağrısı, gerilim baş ağrısı ve verilen tedaviden kaynaklı ağrı bu gruptadır .

Farklı MS tiplerini içeren 292 hastalık bir seride hastaların %92'si en az bir tip rahatsız edici ağrı anlatmıştır (51). Ağrı RRMS hastalarında PPMS'e göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Ağrının kadınlarda daha fazla olduğu saptanmıştır. Hastaların %51'inde baş ağrısı, %57'de boyun ve bel ağrısı, %41'de santral nöropatik ağrı, %6'da trigeminal nevralji, %34'te Lhermitte belirtisi ve % 2.47'de periferik nöropatik ağrı saptanmıştır. En çok ağrı lokalizasyonu alt ekstremitede ve en çok ağrı tipi ağrılı sertlik olarak tarif edilmiştir. Ağrı hastaların %61.5'inde günlük aktiviteleri sınırlamıştır (51).

Ağrıya yönelik yapılan 28 çalışmanın metaanalizinde, MS hastalarında ağrının sıklığı ortalama %63 tespit edilmiştir. Bu gruplarda ağrının tipi ve sıklığı tablo 2.3 te gösterilmiştir (52).

Tablo 2.3 MS hastalarında ağrı tipi ve sıklığı

Ağrı tipi	Yüzde %
Baş ağrısı	43
Ekstremitelerde nöropatik ağrı	26
Sırt ağrısı	20
Lhermitte bulgusu	16
Ağrılı spazmlar	15
Trigeminal nevralji	4
Periferik nöropatik ağrı	2.47

hastalarında ağrı yönetimi

Tedavi seçeneklerinin başında karbamazepin ve okskarbazepin; ikinci sırada baklofen ve lamotrijin yer almaktadır (57). Diğer nöropatik ağrıların tedavisinde önceliği gabapentinoidler ve duloksetin başta olmak üzere antidepresan ilaçlar almaktadır (57).

2. 3. 14 Paroksizmal semptomlar

Paroksizmal motor ve duysal ataklar demiyelinizan lezyonlar sonucu ortaya çıkan, kısa süreli, stereotipik ve sık tekrarlanan , genelde bir motor veya duysal stimulan ile provake olan semptomlardır. Hastaya ne kadar acı verici olsa da bu semptomlar gerçek bir MS kötüleşmesi göstergesi değildir (53).

Beyin sapında olan lezyonlar paroksizmal diplopi, fasiyal parestezi, dizartri, trigeminal nevralji ve ataksi şeklinde kendini gösterebilir. Motor sistem tutulumu ekstremitelerde, yüz veya gövde kaslarında ağırlı tonik spazmlar şeklinde olabilir. Bu paroksizmal ataklar tipik olarak karbamazepine iyi yanıt verirler ve bir kaç hafta ile bir kaç ay sonra semptomlarda iyileşme görebiliriz (54).

2. 3.15 Cinsel disfonksiyon

Cinsel disfonksiyon MS hastalarında sıktır (58). Yaklaşık %50 MS hastası hastalık komplikasyonları nedeniyle cinsel olarak inaktif duruma geliyor ve %20 hastada kısmi disfonksiyon oluyor (59). Erkek MS hastalarında en sık görülen problemler azalmış cinsel istek, erektil impotans, orgazmik disfonksiyon olabilir. Kadın MS hastalarında, en sık görülen şikayet cinsel istekte azalma, orgazm problemleri, vajinal kayganlık ve cinsel ilişki sırasında ağrı (disparoni) şeklindedir (58).

2. 3.16 Vertigo

MS hastalarının %30-50'si vertigodan yakınır. Vertigonun nedeni genelde tegmentum ve 8. sinirin giriş kökü gibi vestibüler yollarda demiyelinizan plakların gelişimidir. Ayrıca diğer beyin sapı ve serebellar lezyonlar da vertigoya neden olabilir. Bazı vakalarda vertigoya yüzde uyuşukluk, çift görme gibi diğer beyin sapı semptomları eşlik edebilir (60).

2. 3.17 Görme kaybı

MS hastalarında görme yollarının en sık görülen tutulum tipi optik nörittir. Optik nörit genelde akut veya subakut başlayan ve göz hareketleri ile tetiklenen göz ağrısı ile başlar (60). Bu durum farklı şiddette ve şekilde görme yollarını etkilemekle birlikte en sık santral görmede azalma (skotom) şeklinde kendini gösterir. İki taraflı optik nörit MS hastalarında çok nadirdir ve bu durumda Leber'in hereditör optik nöropatisi, toksik optik nöropati ve nöromiyelitis optika (NMO) spektrom hastalıkları gibi alternatif tanılar araştırılmalıdır (61).

Eğer lezyon optik sinirin başında ise fundoskopide diskte ödem görülebilir. Bu durum daha çok çocuk hastalarda görülür. Erişkinlerin çoğunda lezyon retrobulber olduğu için akut dönemde göz dibi muayenesinde normal bulgular gözlenebilir. İleri dönemde aksonal kayıp nedeniyle optik diskte özellikle temporal bölgede soluklaşma izlenmektedir (61).

2.4 Multipl Skleroz'un tanısı

Hastalığın tanısı öncelikle klinik bulgular ile konulmakla birlikte nörogörüntüleme ve laboratuvar bulguların tanıda rolü büyüktür. Hastalığın tanısında zamana ve mekana yayılım kanıtlanması oldukça önemlidir. Bu kanıtlar klinik veriler ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ortaya konulmaktadır (62). Lezyonların MRG'de dağılımı da tanıda önemli bir diğer faktördür (Tablo 2.5). McDonald kriterleri tanıda kullanılmaktadır (Tablo 2.4) (63). MS şüphesi olan hastalarda hastalık teşhisinde oldukça yardımcı olan kriterler, MS hastalığını diğer hastalıklardan ayırmak için tasarlanmamıştır (Tablo 2.6 Ayırıcı tanılar) (64).

Tablo 2.4 MS teşhisinde Mc Donald kriterleri

Atak	Lezyon	Ek kriterler MS teşhisi için	
2 veya daha fazla	2 veya fazla	Klinik kanıtlar yeterlidir	
2 veya fazla	1 lezyon	MRG'de mekanda dağılım/veya başka klinik atağı başka SSS bölgesinde beklemek	
1atak	2 lezyon	MRG'de zamanda dağılım/veya başka klinik atak başka SSS tutulumu ile beklemek	
1 atak	1 lezyon	Mekan ve zamanda dağılım/veya başka klinik atak SSS'in başka bölgesinde beklemek	
Atak yok (baştan beri progresyon)		1 sene retrospektif veya prospektif progresyon ve en az 2 kriter: 1. A) Beyinde mekanda dağılım 2. B) Spinal kordda 2 veya daha fazla T2 lezyona dayalı yerde dağılım 3. C) Pozitif BOS bulguları	

Tablo 2.5 Mekan ve zamanda dağılım kriterleri

Mc Donald kriterlerine göre mekan ve zamanda dağılım	
Mekanda dağılım	Zamanda dağılım
MS'e tipik olan 2 bölgede en az 1 T2 lezyon: 1. Periventriküler 2. Jukstakortikal 3. İnfratentorial 4. Spinal kord	Eşzamanlı asemptomatik kontrast tutan ve kontrast tutmayan lezyon varlığı veya 1. Takip MRG'de yeni T2 veya kontrastlanan lezyon veya 2. Atağı beklemek

Tablo 2.6 MS Ayırıcı tanıları

İnflamatuvar hastalıklar
Granülomatöz anjitis Sistemik lupus eritematozus Sjögren hastalığı Behcet hastalığı Poliarteritis nodosa Praneoplastil ensefalomiyelopatiler Akut dissemine ensefalomiyelit Post-enfeksiyöz ensefalomiyelitler
Enfeksiyöz hastalıklar
Lyme hastalığı İnsan T-hücre lenfotropik virus tip 1 enfeksiyonu (HTLV -1) HİV enfeksiyonu Progresif multifokal lökoensefalopati Nörosifiliz
Granülomatöz hastalıklar
Sarkoidoz Wegner granülomatöz Lenfomatoid granülomatöz
Genetik miyelin hastalıkları
Metakromatik lökodistrofi Adrenolökodistrofi
Diğer
Spinocerebellar bozukluklar Kraniyovertebral anomaliler Vitamin B12 eksikliği

2.5 Özürlülük ölçütleri

MS hastalarında tedavi ve hastalığın seyrini monitörize etmek için özürlülük ölçütlerini kullanmak zorundayız . Dünyada bir çok klinisyen tarafından hastalığın ağırlığını bize gösterecek olan EDSS (Expanded disability status scale) dir (65). Bu skora normal muayene ve fonksiyon (0 puan) ile MS sonucu ölüm (10 puan) arasında değişir ve en fazla ambulasyon üzerinde durulur. EDSS skorlamasında 6 puan üstü olan hastaların yürüme mesafeleri hastalık sonucu belirgin etkilenmiştir (66).

2.6 Multipl skleroz tedavisi

Hastalıkta kullanılan tedaviler atak tedavisi ve hastalığı modifiye eden tedaviler olarak iki gruba ayrılabilir (67).

Atak tedavisi kliniğin şiddetine göre planlanmalıdır. Hafif duyuşsal ataklar kimi zaman tedavisiz izlenebilir ancak motor kayıp ve sfinkter disfonksiyonu ile giden ataklarda mutlaka erken dönemde atak tedavisi başlanmalıdır (68).

Atak tedavisinde intravenöz metil prednizolon öncelikle kullanılmalıdır. Bu durumda 3 ile 7 gün arası 1000 mg intravenöz metilprednizolon uygulanması tavsiye edilmektedir. Bazı durumlarda tedaviye oral steroid ile devam edilmesi ve sonrasında yavaş yavaş kesilmesi önerilmektedir (69).

Hastalığı modifiye edici ilaçlar ise kullanım şekillerine göre aşağıda özetlenmiştir.

2.6.1 Enjeksiyon tedavileri

A) İnterferon beta 1-b

Hastalığı modifiye eden ilk ilaç olarak 1993 yılında rekombinant interferon beta 1-b piyasaya sürüldü. Daha sonra subkutan form (Betaferon olarak tanımlı) 0.25 mg doz ile kullanıma başlandı. MS'te hastalığın seyrini değiştirmekte çok etkili oldukları farklı çalışmalarda ispatlanan İnterferon beta grubu, anti-inflamatuar T "helper" 2 yanıtını aktive ederek hastalık seyrinde inflamasyon seyrini değiştirir. Pro ve anti-inflamatuar madde üretimini dengeler ve anti-inflamatuar sitokinlerin salınımını artırır (70).

B) İnterferon beta 1-a

Bu grup diğer interferonlar gibi T helper 2 cevabını aktive etmek ve pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını azaltmak yolu ile etki eder. İnterferon beta 1-a farklı

formlarda (intramüsküler, subkutan) mevcuttur. İnterferon beta 1-a; intramüsküler form 30 mcg'lık haftalık ve 44 mcg gūnaşırı , 2 farklı form ve dozlarda piyasada mevcuttur (71).

C) Peginterferon

İnterferon beta 1-a , N terminaline polyetilenglikol (PEG) eklenerek üretilmektedir. İlacın etki mekanizması diğēr interferonlara benzemektedir. PEG eklenmesi ilacın farmakodinamiğini iyileştirmekte ve ilacın yarı ömrü ve enjeksiyon sıklığını azaltmaktadır. Peginterferon 125 mcg 2 haftada bir subkutan olarak tavsiye edilmektedir. Peginterferon enjeksiyonu 2 haftada bir, 4 haftada bir ve plasebo alan 3 grup 48 haftalık bir çalışmada karşılaştırılmış ve sonuç olarak 2 haftada bir enjeksiyon grubunda nüks daha az olduğı saptanmıştır (72).

İnterferonların yan etkileri

1. Enjeksiyon yeri reaksiyonları:

Tüm interferonlar ile enjeksiyon yeri reaksiyonu olabilir. Bazen şiddetli olduğunda deride nekroza sebep olabilir (73).

2) Grip benzeri semptomlar:

Bu grup ilaçlar kullanım sırasında yaygın olarak gribal semptomlar görülebilir. Semptomatik tedavi için parasetamol veya ibuprofen gibi ilaçlar özellikle ilk dozlarda tavsiye edilmektedir (74).

3) Hepatotoksisite:

İnterferonlar ile asemptomatik karaciğēr enzim yüksekliğı nispeten yaygın gör÷lmektedir ancak ciddi hepatotoksisite oldukça nadirdir. İlk 6 ayda aylık karaciğēr enzim kontrolü tavsiye edilmektedir (75).

4) Anemi ve lökopeni:

Bazen interferon kullanım sırasında anemi ve lökopeni izlenebilir. Çok daha nadir olarak trombotik mikroanjiyopati olguları sunulmuştur. İlk 6 ay, aylık tam kan sayımı tavsiye edilmektedir (76).

5) Depresyon

İnterferon kullanım sırasında depresyon riski hastalarda artmaktadır. Bu nedenle major depresif semptomları olan veya geçmişte ciddi depresif dönem geçirmiş

hastalarda interferon başlamadan önce bu semptomların ilerde tekrar etmesine dikkat edilmelidir (77).

D) Glatiramer asetat

Dört amino asitten oluşan bu polimer, antijenik olarak miyelin temel proteine (Miyelin basic protein= MBP) benzemektedir. Bu bileşen farklı miyelin antijenlerini T hücrelerine sunulmasını taklit ederek , miyelin kılıfını immün sistem saldırısından korumaktadır. Ayrıca glatiramer, tip 2 süpresör yardımcı T hücreleri aktive ederek onların beyine göçmesine ve anti-inflamatuar sitokinlerin salınımına sebep olmaktadır (78).

Glatiramer asetat 20 mg günlük veya 40 mg günde bir, subkutan şeklinde MS tedavisinde kullanılmaktadır (79).

Bu ilacın en önemli yan etkisi enjeksiyon sonrası reaksiyonlar, göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı ve anksiyete olabilir. Nadiren allerjik reaksiyon ve hepatotoksisite olabilir (79).

E) Daclizumab

İnterlökin 2 reseptör alfa subünitesine karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Aralıklı subkutan enjeksiyonlar şekilde RRMS'te kullanılmaktadır. Bir araştırmada daclizumab 4 haftada bir 150 mg doz ile haftalık interferon beta 1-a ile karşılaştırılmış ve daclizumab grubunda nüks sayısının anlamlı bir şekilde daha az olduğu gösterilmiştir (80).

Ciddi enfeksiyonlar ve hepatotoksisite riski yüksek olduğu için bu ilaç Amerika'da sınırlı sayıda hastaya uygulanmaktadır. Hastalara kullanım boyunca aylık karaciğer testleri yapılması gerekmektedir (81).

2.6.2 İnfüzyon tedavileri

A) Natalizumab

RRMS tedavisinde en güçlü tedavilerden birisidir. Tedavi altında yıllık nüks sayısı diğer ilaçlara göre bu ilaçta daha azdır. Natalizumab 300 mg intravenöz infüzyon şeklinde 4 haftada bir uygulanır. Bu ilaç ile tedavi sırasında progresif multifokal lökoensefalopati (PML) riski vardır. Bu durumda hastanın kliniğinde ve MRG'de hızlı kötüleşme ve epileptik nöbet olabilir. PML riski natalizumab ile tedavi olan hastalarda

yaklaşık 4.1/1000 civarındadır. PML riski uzun süre kullanım, tedavi öncesi immünsüpresif kullanan hastalarda ve anti JC virüs antikör pozitif olan hastalarda daha yüksektir. İmmünsüpresif hikayesi olmayan ve JC antikör pozitifliği olmayan hastalarda ilk 24 ay kullanım sırasında PML riski oldukça düşüktür (1/10,000). Diğer yan etkileri baş ağrısı, başdönmesi, eritem ve bulantı olabilir (82).

B) Alemtuzumab

T hücre, B hücre ve primer öldürücü hücreler üzerinde sunulan CD 52'e karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Çalışmalar RRMS tedavisinde interferon beta 1-a'a göre daha efektif olduğunu göstermiştir . Alemtuzumab ilk uygulamada 12 mg günlük iv infüzyon şeklinde 5 gün ard arda tavsiye edilmektedir (60 mg). 1 yıl sonra 2. uygulamada 3 gün ard arda 12 mg (36 mg) uygulanır. İlk 3 gün uygulamada 1 gram intravenöz metilprednizolon premedikasyonu ile beraber tavsiye edilmektedir. Hasta uygulama sırasında reaksiyon açısından takip edilmelidir (88). Bu ilacın nadir olan yan etkileri ciddi enfeksiyonlar ve otoimmün bozukluklar (örneğin İmmün trombositopeni=ITP) olabilir . İnfüzyon reaksiyonları, baş ağrısı, yüz kızarıklığı, bulantı ve ateş gibi semptomlar %90 hastada oluyor ve genelde hafiftir. Enfeksiyonlar kullanan hastaların 2/3'ünde gözleniyor ve çoğu hafif şekildedir. Herpes virüsler ile enfeksiyon tedavi olanların %16-18'inde izlenmektedir. Bu nedenle tedavi protokolüne, 28 gün ilk doz uygulandıktan sonraya kadar, profilaktik asiklovir eklenmiştir (83).

C) Ocrelizumab

Anti CD 20 (B hücre markerı) monoklonal antikordur. Rituksimab ile aynı reseptöre etki etmelerine rağmen, ocrelizumab farklı epitop üzerine bağlanmaktadır. Bu ilaç subkutan interferon 1-a göre nüks sayısını azaltmakta ve özürlülük ilerlemesini yavaşlatmakta daha etkili olduğu araştırmalarda ispat edilmiştir. Ocrelizumab Mart 2017'de Amerika gıda ve ilaç kurulu (FDA) tarafından hem RRMS hem PPMS'da kullanım onayı aldı. İlaç 300 mg iv infüzyon şekilde 100 mg iv metilprednizolon, bir antihistaminik ajan ve parasetamol premedikasyonu ile kullanılmakta ve 2 hafta sonra bu uygulama tekrar edilmelidir. Sonraki uygulamalar 6 ay ara ile aynı şekilde yapılmaktadır (84).

Ocrelizumab aktif hepatit B olan hastalarda kontraendikedir. Ayrıca hastalara gereken aşılamlar ilaç başlanmadan en az 6 hafta önce yapılmalıdır ve canlı aşılar bu ilaç ile tedavi sırasında tavsiye edilmemektedir (85).

2.6.3 Oral tedaviler

A) Dimetilfumarat

Etki mekanizması net olarak tanımlı olmamakla beraber, metbaoliti monometilfumarat ile birlikte "nuclear faktor erythroid-derived 2-like 2" (Nrf 2)'yi aktive ederek , transkripsiyon yolağın aktive etmesi ile nöroprotektif ve immün-modulator etki gösterdiği düşünülmektedir. Genellikle 120 mg gınaşırı başlanır ve haftalık 120 mg artış ile 480 mg tedavi dozuna çıkılır (86).

İlacın önemli yan etkileri flushing ve bulantı, ishal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkilerdir. İlacı yemekler ile birlikte kullanılması gastrointestinal yan etkileri azaltmakta yararlı olacağı bilinmektedir (86).

B) Teriflunomide

Teriflunomide, leflunomide metaboliti olarak, pirimidin biyosentezini engellemek ile T hücreleri ve antijen sunan hücrelerin arasındaki interaksiyonu bozmak ile immün-modulator etki göstermektedir. Teriflunomide nüks sayısını azaltmak ve özür lülük ilerlemesini yavaşlatmakta etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Tedaviye 7 mg gınaşırı olarak başlanıp kademeli olarak günlük 14 mg'a çıkılması tavsiye edilmektedir (87).

İlacın en yaygın olan yan etkileri, bulantı, ishal, saçlarda incelme ve karaciğer enzimlerinde yükselmedir(87).

Bilinen karaciğer hastalığı olanlarda, hepatotoksisite riski yüksek olduğu için teriflunomide kullanılmamalıdır. Tedavi başlanmadan önce ve tedavinin ilk 6 ayında aylık karaciğer enzim takibi önerilmektedir (88).

Teratojenite riski olduğu için, çocuk sahibi olma planı olan kadın ve erkeklerde bu ilaç kullanılmamalıdır (88).

C) Fingolimod

Sfingozin analogu olarak, sfingozin-1 fosfat reseptöre bağlanarak lenfosit göçünü lenf bezlerinden bloke etmek yolu ile etki göstermektedir (89).

Fingolimod 0.5 mg tablet ve kapsül şeklinde piyasada mevcuttur ve günlük 0.5 mg doz ile kullanılmaktadır. Nüks riskini RRMS'te anlamlı bir şekilde düşürdüğü çalışmalarda gösterilmiştir (90).

İlacın en sık yan etkileri, baş ağrısı, grip semptomları, ishal, bel ağrısı ve karaciğer enzim yükseliğidir. Daha az beklenen ancak ciddi ve hayatı tehlikesi olan yan etkiler, bradiaritmi ve atriyoventriküler bloklardır. Ayrıca maküler ödem, solunum depresyonu ve tümör nadiren hastalarda gözlenmektedir. İlaç başlanmadan önce, tam kan sayımı ve karaciğer testleri ve ayrıntılı göz dibi muayensi yapılmalıdır. Ayrıca tedavi sırasında varicella zoster enfeksiyon riski yüksek olduğu için varicella antikor bakılması ve negatif olduğu durumda aşılama yapılması tavsiye edilmektedir (91).

İlk ilaç dozu hastanede uygulanması tavsiye edilmektedir. İlaç verilmeden önce bazal EKG kan basıncı ve nabız ölçülmelidir ve saatlik kontrollerde 6 saate kadar nabız ve kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Ayrıca 0 ve 6. saatte yapılan EKG karşılaştırılmalıdır. İlacı tolere etmeyen ve bradikardi riski olan hastalara sürekli kardiyak monitörizasyon ve semptomlar normalize olana kadar hastanede gözlem gerekebilir. Fingolimod tedavi sırasında hastalarda virül enfeksiyon bulgu ve belirtilerine dikkat edilmelidir ve canlı aşılar yapılmamalıdır (92).

İlacı kullanan hastalarda 3-4 aylık aralar ile göz dibi muayenesi ve aralıklı karaciğer enzim ve tam kan sayımı testleri yapılması tavsiye edilmektedir. Tam kan sayımında lenfopeni ve bu nedenle enfeksiyon riskinde artışa dikkat edilmelidir (92).

Teratojenite riski olduğu için hamile kadınlar ve hamilelik planı olan kadınlarda kullanımı tavsiye edilmemektedir (93).

2.7 Periferik sinirlerin sınıflandırılması

Periferik sinirler çap, iletim hızı ve fonksiyonuna göre Tablo 2.7'de sunulmuştur (94).

Tablo 2-7 Periferik sinirlerin sınıflandırılması

Tip	Çap (µm)	İletim hızı (m/s)	Fonksiyon
Kas afferentleri			
Ia	12-20	70-120	-Kas içciğinin afferentleri (primer sonlanım)
Ib	12-20	70-120	-Golgi tendon organ afferentleri
II	6-12	30-70	-Kas içciği afferentleri (sekonder sonlanım)
III	2-6	4-30	-Basınç ve ağrı afferentleri
IV	<2	0.5-2	-Ağrı afferentleri
Kutanöz afferentler			
Aα	12-20	70-120	-Eklem reseptör afferentleri
Aβ	6-12	30-70	-Paccinian cisimcikleri (basınç reseptörü) ve dokunma reseptörleri afferentleri
Aδ	2-6	4-30	-Dokunma, sıcak ve ağrı afferentleri
C	<2	0.5-2	-Ağrı, sıcak ve bazı mekanoreseptörler
Viseral afferentleri			
A	2-12	4-70	İç organların düzenleyici reseptörleri
C	<2	0.2-2	
Efferentler			
Alfa	12-20	70-120	-Ekstrafüzal iskelet kasları lifleri (alfa motor nöronlardan innerve)
Gamma	2-8	10-50	-İntrafüzal iskelet kasları lifleri (derin duyudan sorumlu kas lifleri)
B	<3	3-30	-Preganglionik otonom efferentleri
C	<1	0.5-2	-Postganglionik otonom efferentleri

Deri innervasyonu: Deri sıkı bir şekilde innerve edilmekte olup duyular dorsal kök ve trigeminal ganglionda bulunan primer duyusal nöronlar aracılığı ile santral sinir sistemine taşınırlar. Derinin sinir liflerinin çoğu ince miyelinli veya miyelinsiz liflerdir. Deri innervasyonunu sağlayan bu lifler miyelin varlığına ve fonksiyonlarına göre iki grupta incelenir (95):

A delta lifleri : İnce miyelinli lifler ve çapları <7 µm dir . Soğuk persepsiyonu ve kutanöz noisepsiyonda görev alırlar. Keskin ve yoğun ağrıyı taşırlar ve iletim hızları 20 m/sn dir.

C lifleri : İnce miyelinsiz liflerdir. Çapları 1-1.6 µm ve iletim hızları 0.4-2 m/sn dir. Sıcak persepsiyonunda önemlidir. Soğuk persepsiyonunda minimal rol alır. Üzerlerinde bulunan polimodal noiseseptörlerle basınç ve bazı kimyasal stimulusları taşır. Künt ve yanıcı ağrıdan sorumludur. Post-ganglionik efferent liflerde yer aldığı için otonom fonksiyonlarda önemlidir.

2.8 İnce lif nöropatisi

Küçük somatik lifler ve/veya otonomik liflerin tutulumu ile giden periferik nöropatidir. Prevalansı 53/100,000 tahmin edilmektedir. Erkeklerde daha sık ve hastaların ancak %50'sinde neden bulunmaktadır. Özellikle 60 yaş üstündeki hastalarda neden bulunmamaktadır (96).

2.8.1 İLN epidemiyolojisi

Hastalık oranı ve yaygınlığını inceleyen fazla çalışma olmamakla birlikte özellikle erişkin erkeklerin daha çok etkilendiği gösterilmiştir (97). Yapılan bir çalışmada İLN ortalama tanı yaşı 57.5 saptanırken başlangıç yaşı cinsiyet ile değişmemekteydi (Erkeklerde 57.8 ve kadınlarda 56.8) . Bu prospektif çalışmada ayrıca İLN yaygınlığı 53/100,000 olduğu ve erkeklerde bir miktar daha yaygın olduğu (%55.7 olgu) tespit edildi (98).

2.8.2 İnce lif nöropatisinin klinik özellikleri

İnce lif nöropatisinin (İLN) en sık semptomları duyuşsal olup bunlar pozitif ve negatif semptomlar olarak 2 grupta incelenebilir . Pozitif semptomlar yanma , batma, iğnelenme, karıncalanma ve kaşıntı gibi şikayetler olabilir. Negatif duyuşsal semptomlar ise his kaybı şeklinde olabilir (Tablo 2.8) (98).

Bazı hastalarda sıcak veya soğuğa maruz kalma veya aktiviteler ile semptom şiddetlenir. Spontan tetiklenme ve düzelme semptomlar seyrinde olabilir. İLN hastalarının çoğunda şiddetli yorgunluk şikayeti vardır (99).

Duyuşsal semptomlara ek olarak C liflerinin post-ganglionik otonomik efferentler olarak da görev almaları nedeniyle , bu hastalarda otonomik bulgular görülebilir. Bu bulgular terlemede azalma veya çoğalma, yüzde kızarıklık, deride renk değişikliği, sicca sendromu (göz yaşı ve salya azlığı), cinsel disfonksiyon, kardiyak aritmiler, hipo/hipertansiyon, ishal veya kabızlıktır. Ortostatik hipotansiyon bulguları özellikle amiloidoz ve diyabete bağlı ince lif nöropatisinde görülmektedir (99).

Tablo 2.8 İnce lif nöropati semptomatolojisi

Pozitif semptomlar (%60)
Batma, İğnelenme
Yanma
Allodini ve hiperaljezi
Kaşıntı
Karınçalanma
Huzursuz bacak sendromu semptomları ve kramp
Negatif semptomlar (%40)
His kaybı
Otonomik disfonksiyon semptomları
İshal veya konstipasyon
İdrar inkontinansi veya retansiyon
Gastroparezi
Ağız ve göz kuruluğu
Terlemede azalma veya artış
Yüzde kızarıklık ve deride renk değişikliği
Ortostatik hipotansiyon
Kardiyak aritmiler
Cinsel disfonksiyon (erektil disfonksiyon)

2.8.3 İLN dağılımı

A) Uzunluğa bağımlı :

Bu grupta alt ekstremitte distalinden alınan deri biyopside proksimale göre lif sayısı daha azdır. Bu hastalarda ekstremitelerde eldiven ve çorap tarzında duyu kusuru ve nöropatik ağrı semptomları olur. En sık görülen İLN tipi uzunluğa bağlı olandır. Bu grupta en sık etiyoloji diyabetes mellitustur (102).

B)Uzunluğa bağımlı olmayan:

Uzunluğa bağımlı nöropatiye göre daha nadir görülen bu patern, hastaların yaklaşık %25'inde görülmektedir. Sıklıkla yama tarzında tutulum olur ve en sık yüz, üst

ekstremiteler ve gövde etkilenir . Uzunluğa bağlı olan ve olmayan İLN nedenleri tablo 2-9 'da sunulmuştur (bkz sayfa 29) (103).

2.8.4 Etiyolojik faktörler

İLN çok sayıda hastalığa eşlik edebilir . Sekonder İLN etiyolojileri arasında en sık diabetes mellitus olup, olguların 1/3'ünü oluşturur. Diabetes mellitus dışında birçok otoimmün, metabolik ve inflamatuvar hastalıkta İLN görülebilmektedir (bkz sayfa 30 - Tablo 2.10) (104).

Amiloid polinöropati hem kalıtsal hem edinilmiş form, sadece İLN ile prezante olabilir ve genelde büyük sinirlerin, böbrek ve kalp gibi major organların tutulumu ile ilerleyebilir. Giderek idiyopatik olguların sayısının azalması bekleniyor (105).

2.8.5 Patogenezi

Bazı vakalarda İLN başka bir hastalığın bir parçasıdır (Tablo 2.11) ancak bir çok olguda, özellikle ileri yaşlarda spesifik bir etiyoloji bulunmamaktadır. Nöropatoloji tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber iskemi, başta sitokinler olmak üzere immünitenin ve oksidatif stresin etiyopatogenezi rolü olduğu düşünülmektedir (106).

A. İskemi

Arteriyel enfarkt kullanan bir hayvan modeli çalışmasında ince lifler, büyük çaplı miyelinli liflere göre iskemiyeye daha duyarlı oldukları gözlenmiştir (107).

B. Sitokinler

Suarez ve arkadaşları tarafından idiyopatik otonom nöropati için bir immün-aracılı mekanizma öne sürüldü . Ayrıca sarkoidoz, sjögren ve lupus gibi otoimmün hastalıklarda İLN normal popülasyona göre fazla olması otoimmün süreçlerin patogenezi rol aldığını düşündürmektedir (108). İnce lif nöropatili hastaların deri biyopsilerinde yapılan çalışmalarda özellikle nöropatik ağırlı gruplarda IL6,8, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)'da artış izlendi. Gorson ve Ropper bir çalışmada otoimmün bir mekanizmanın idiyopatik İLN'ye sebep olduğunu öne sürdü. Bir vaka serisinde 4 hastadan 3'ünde intravenöz immünglobulin uygulaması ile ağrı ve parestezi semptomlarında iyileşme saptandı. Daha sonra farmakolojik ve fizyolojik çalışmalar, TNF- α 'nın özellikle bu süreçte rolü olduğunu gösterdi (109).

C. Oksidatif stres

Oksidatif stresin İLN'de rolü daha fazla araştırmaya ihtiyacı vardır. Oksidatif stresin diyabetik nöropatinin patogeneğinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca sarkoidoz hastalarının eritrositlerinde nikotinamid adenin dinukleotid fosfataz (NADPH) düzeyinde artış gösterilmiştir. Bu maddenin oksidatif strese karşı korumada önemli rolü olup sarkoidoz'da oksidatif strese karşı artmış kapasiteyi göstermektedir. Bu veri oksidatif stresin İLN yapan hastalıklarda önemli bir yolak olduğunu düşündürmektedir (110).

2.9 Farklı nörolojik hastalıklarda ince lif kaybı

Duyusal nöropatinin daha önce tanımlanmadığı fakat bazı hastalarda duyusal semptomların özellikle de nöropatik ağrının eşlik ettiği bazı nörolojik hastalıklarda ince liflerin kaybı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hastalıkların başında amiyotrofik lateral skleroz ve Parkinson Hastalığı gelmektedir.

2.9.1 Amiyotrofik lateral skleroz (ALS)

Amiyotrofik lateral skleroz motor nöronları tutan bir hastalık olduğu bilinmesine rağmen son zamanlarda duyu sisteminin de tutulduğuna dair bazı çalışmalar mevcuttur. Weis ve arkadaşları 28 ALS hastasında alt ekstremitelerde distalde ince lif yoğunluğunun (4.8 ± 3.7 vs 12.2 ± 4.6) benzer yaş ve cinsiyetteki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (111). Biz de laboratuvarımızda yaptığımız başka bir çalışmada ALS hastalarında benzer bulgulara rastladık (112).

2.9.2 Parkinson hastalığı

Parkinson hastalığında otonomik tutulum varlığı bilinmektedir. Lewis ve arkadaşları 26 parkinson hastası ve 26 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada hasta grubunda ince lif hasarını gösterdi ve bu hasarın otonomik disfonksiyon şiddeti ile ilişkili olduğunu tespit etti (113).

Tablo 2-9 Uzunluğa bağlı olan ve olmayan İLN nedenleri

	Nedenler	Uzunluğa bağlı	Uzunluğa bağlı Olmayan
Metabolik	Diyabet	+	
	Bozulmuş glukoz tolerans test	+	
	Diyabette hızlı glisemi kontrolü	+	
	Hipotiroidizm	+	+
	B12 düşüklüğü		+
Enfeksiyöz	İnfluenza		+
	HIV	+	
	Hepatit C	+	+
İmmün aracılı	Celiac hastalığı		+
	Sjögren	+	+
	Sistemik lupus eritematöz	+	
	Romatid artrit		+
	İnflamatuvar bağırsak hastalığı	+	+
	Sarkoidoz	+	
	Monoklonal gamopati	+	+
	Paraneoplastik Sendrom	+	+
	Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip1		+
Genetik	HSAN tip 4		+
	Fabry hastalığı	+	+
	Familial amiloidoz	+	
	Hemokromatoz	+	
	Ailevi yanan ayak sendromu	+	
	Sodyum kanal mutasyonları (SCN 9A)	+	
İdiyopatik	Bilinmeyen	+	+

Tablo 2.10 İnce lif nöropatisinin nedenleri

<i>İdiyopatik</i>
<i>Kalıtsal-genetik</i> Familial amyloidoz Otozomal resesif herediter nöropati Herediter duyusal ve otonomik nöropati Fabry hastalığı Ross sendromu Friedreich ataksi Tangier hastalığı Nav 1.8 mutasyonu Nav 1.7 mutasyonu
<i>Edinilmiş</i> Diabetes mellitus Glukoz tolerans bozukluğu Hipotiroidizm Alkolizm Sistemik amyloidoz Vaskulit-Otoimmün Sarkoidoz Sjögren sendromu Sistemik lupus eritematöz Çölyak hastalığı İnflamatuvar bağırsak hastalığı Romatoid artrit Gullain-Barre sendromu Öncül viral enfeksiyonlar HIV,Hepatit B,C ve influenza Anti-sulfatid antikörler Hiperlipidemi Kompleks bölgesel ağrı sendromu Paraneoplastik sendrom Monoklonal gamopatiler
<i>Nörotoksik ilaçlar</i> Kemoterapi:bortezomib Antibiyotik:metronidazol-nitroforantoin Statin B6 toksisitesi Flecainamid Anti-retroviraller

2.10 Tanısal testler

Tablo 2.12 İLN düşündürülen şikayetler ile başvuran bir hastada ilk aşamada yapılacak testleri göstermektedir . İdamede İLN için yapılacak özel testlerden bahs edilecektir.

Tablo 2.11 Etiyolojiye yönelik testler

Diabetes mellitus ve bozulmuş glukoz Toleransı	Oral glukoz tolerans test, açlık kan şekeri ve HbA1C
Sistemik hastalıklar	CRP, ESR, kan biyokimyası, tam kan sayımı, TFT
Vitamin eksiklikleri	Folik asit, homosistein, B12
Vaskülit ve bağ dokusu hastalıkları	RF, antinükleer antikor, sitoplazmik antikorlar, kompleman faktörleri
Paraproteinemiler	Serum ve idrar elektroforezi
Enfeksiyon	HİV, sifiliz ve hepatit serolojisi
Çölyak hastalığı	Transglutaminaz antikorlar
Fabry Hastalığı	α -Galaktozidaz
Amiloidoz	Dokuda amiloid incelemesi, genetik inceleme

Tanıda DN4 (Douleur Neuropathique 4) anketi hikaye alındığı sırada yapılabilecek kolay bir tarama testidir. Hikaye ve muayene kısmı olan ve dokuz soru ile bir muayene bölümü (toplam 10) bölümü olan ve her bölmün 1 puanı olan anket, farklı çalışmalarda nöropatik ağrı tanısında yüksek sensitivite ve spesifite ile faydalı olduğu gösterilmiştir. Ağrı şikayeti olan ve bu anketten 4 puan ve üstü alan hastaların %87 sensitivite ve %91 spesifite ile nöropatik ağrıları vardır (100). Bu anketin Türkçe versiyonu MS hastalarında nöropatik ağrı değerlendirmesi için çalışmada kullanıldı (Tablo 2.12) (101).

Tablo 2.12 DN4 anketi Türkçe versiyonu

Hasta ile görüşme		
Soru 1. Ağrı, aşağıdaki bir veya daha fazla özelliğe sahip mi ?		
1.	Yanma	Evet ☐ Hayır ☐
2.	Ağrılı soğuk hissi	Evet ☐ Hayır ☐
3.	Elektrik çarpması	Evet ☐ Hayır ☐
Soru 2. Ağrı, aynı bölgede aşağıdaki yakınmalardan bir veya daha fazlası ile ilişkili mi ?		
4.	Karıncaalanma	Evet ☐ Hayır ☐
5.	İğnelenme	Evet ☐ Hayır ☐
6.	Hissizlik	Evet ☐ Hayır ☐
7.	Kaşınma	Evet ☐ Hayır ☐
Hastanın muayenesi		
Soru 3. Ağrı, fizik muayenenin yapıldığı bir alana lokalize ve aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasını açığa çıkarıyor mu ?		
8.	Dokunma hipoestezisi	Evet ☐ Hayır ☐
9.	İğne hipostezisi	Evet ☐ Hayır ☐
Soru4. Ağrılı bölgede, ağrıya neden olabiliyor ya da artırabiliyor mu?		
10.	Fırçalama	Evet ☐ Hayır ☐
Hastanın puanı: /10		

2.10.1 Kantitatif duyuşal testler (Quantitative sensory testing=QST)

Bu metot ile ince lifler sıcaklığa karşı ağrı eşikine göre değerlendirilebilir, ayrıca kalın lifler vibrasyon eşikine göre değerlendirilebilir. Bu metot ilk kez Yamitsky ve arkadaşları tarafından icat edilmiştir (114).

Amerika Nöroloji Akademisi'nin değerlendirmesine göre QST duyuşal bozukluğu ölçmek için faydalı yöntem olmakla birlikte nörolojik muayene ve diğer uygun testler ile beraber yorumlanmalıdır (115).

2.10.2 Akım algı eşik testi (Current perception threshold testing=CPT)

Bu yöntem kantitatif duyuşal bir testtir. Bir nörostimülatörün farklı frekanslarda uyarımının hasta tarafından hissedilmesi değerlendirilir. Farklı frekanslar farklı lifleri

uyarmaktadır. Buna göre, 5 Hz'lik uyarı C liflerini, 250 Hz A-delta liflerini uyarır ve 2000 Hz uyarı A-beta liflerini uyarmak için kullanılmaktadır. QST gibi bu yöntem ile test yapılırken hastanın kooperasyonu çok önemlidir ve bu nedenle bu testin yorumlanması ve yapılma metodu tartışmalıdır (116).

2.10.3 Lazer ile uyarılmış potansiyeller

Infrared CO₂ lazer ile verilen termal uyarı, derinin yüzeyel katlarına iletilir. Bu ileti A-delta ve C lifleri ile serebral kortekse iletilir. Skalp elektrotları ile kayıtlar uyarılmış potansiyellerin oluşan uzun ve çok uzun latanslar ile ölçülür (20-500 ms A-delta ve 750-1200 ms C-lifleri için). Bu testin önemli avantajları olmasına rağmen kullanımı sınırlıdır (117).

2.10.4 Mikronörografik C lif kayıtları

Bu yöntem aslında bir araştırma yöntemidir. Araştırmacı özel teknik ile iğne elektrotları ciltte bir bölgeyi inerve eden bir sinire yerleştirilerek nöral aktivite değerlendirilir (118).

2.10.5 Sempatik deri testi

Sempatik deri yanıtı eski, rahat, kolay erişilebilir ve ucuz bir test olarak ince liflerin psödömotor fonksiyonlarını ölçebilir. Derinin elektrik potansiyel değişikliği ile adrenerjik yanıtı değerlendirir. Kayıt elektrotları genelde ekstremitenin dorsal ve ventral yüzeyine yerleştirilir. Deri terleme yanıtının kaybolması ince lif etkilenmesini göstermektedir (119).

2.10.6 Kantitatif sudomotor akson refleksi testi (QSART)

Bu yöntemde aksonlar lokal olarak asetilkolin iyontoforez yöntemi ile kullanılır. Uygulamanın mekanizması çok açık olmamakla beraber, bir aksone antidromik gönderi, ortodromik olarak taşınan aksiyon potansiyellerine sebep olur ve bu şekilde sinir uçlarından asetilkolin salınması ve terlemeye sebep olabilir. Ter yanıtı, cilt üzerinden ter hacmini ölçen bir sensör ile kaydedilir. Diyabetik ve kontrol grup üzerinde yapılan bir çalışmada QSART'in hassasiyeti gösterilmiş olup İLN'de hassasiyeti %59 ile %80 arası değişmektedir (120).

2.10.7 Deri vazomotor sıcaklık testi

Bu testte deri yüzeyinin sıcaklığı iki taraflı olarak kaç noktada, uyluğun medial ve lateralı, bacaklar ve ayaklar dahil, ciltle temas etmeyen infrared termometreler ile kaydedilir. Alt ekstremitede noktadan noktaya sıcaklık en az 3 farklı nokta arası 1 dereceden fazla değiştiği durumda test anormal kabul edilir. Bu test kolay yorumlanması ve uygulanması için çok yerde kullanılabilir (121).

2.10.8 Lazer doppler flovmetri

Bu teknolojiye kırmızı kan hücrelerin cildin kapillerlerinden geçişi, doppler etkisi ile gösterilir. Cilt kan akımının değişkenliği belirgin olarak elde edilen değerleri değiştirebilir. Teknik genelde soğuk ve sıcak uygulama gibi uyaranlara bağlı ortaya çıkan vazokonstriktör yanıtı değerlendirir. Örnek olarak sıcak uygulama sempatik vazokonstriktör yanıtı uyarır. Böylece sıcak sonrası kan akımında beklenen artışın olmaması sempatik yanıtta bir bozukluğu gösterir (122).

2.10.9 Metaiodobenzyguanidine(123 I-MIBG) sintigrafi

İyot 123-MIBG norepinefrinin bir analogu olarak sempatik nöronların incelenmesi için kullanılır. Kardiyak sempatik sinir hücreleri tarafından emilmekte ve sinir uçlarındaki veziküller işaretlenir. Böylece kalbin sempatik inervasyonu 123 I-MIBG sintigrafi ile haritalanır. Kardiyak otonomik tonusta uyumsuzluk öldürücü aritmilere yola açabileceğın göstergesi olabilir ve bu sintigrafinin prognostik değeri olabilir (123).

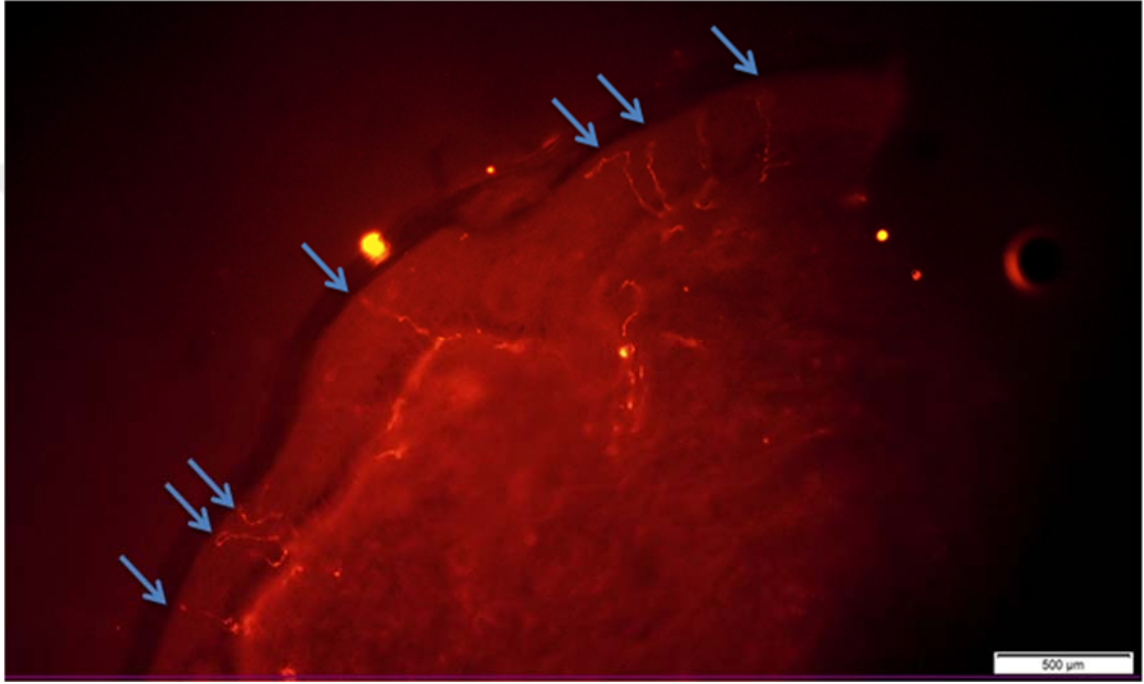
2.10.10 Sural sinir biyopsisi

Nöropatinin patolojik olarak geleneksel teşhisi sinir biyopsisi ince liflerin değerlendirilmesi için uygun yöntemler arasında yer almamaktadır. Sinir biyopsilerinde özellikle miyelinsiz liflerin değerlendirilmesi için elektron mikroskopi ve ince morfometrik değerlendirme gerekmektedir. Bu yüzden duyusal sinir biyopsisi İLN şüphesi olan hastalarda endike olmayıp kalın liflerin de etkilendiği durumlarda, amiloidoz, vaskülit gibi çeşitli hastalıklarda tercih edilmelidir (124).

2.11 Deri biyopsisi

Deri biyopsisi ince çaplı sinir liflerini epidermis ve dermiste değerlendirmek için günümüzde “altın standart” kabul edilen tanı yöntemidir (125). Teknik ilk kez Karolinska Enstitüsü’nde Wange ve arkadaşları tarafından tarif edildi (126). Yıllar içinde

ince lif değerlendirmesinde deri biyopsisi ve immünhistokimyasal yöntemler geliştirildi. Avrupa Nöroloji Derneği (EFNS) deri biyopsisinin rehberini en son 2010 yılında yayınlamıştır . Deri biyopsisi direk sinir kaybını gösterdiği için ince lif nöropatisinin tanısında altın standart kabul edilmektedir (127). Bu çalışmada kullandığımız teknikler EFNS son rehberine göre modifiye edilmiş ve yöntem kısmında ayrıntılı bahs edilecektir.



Resim 2.1 - PGP 9.5’e karşı geliştirilmiş tavşan monoklonal antikoru ile immünfloresan yöntemle boyanmış deri “punch” biyopsisi  rneği. Mavi oklar değerlendirmede sayılan intraepidermal lifleri göstermektedir.

2.12 İnce lif nöropatide ağrı tedavisi

İnce lif nöropatisi olan hastada en önemli semptom nöropatik ağrıdır. Ağrının tedavisinde en önemli basamak etiyolojinin tedavi edilmesidir.  nceki bölümlerde söylendiği gibi birçok İLN vakasında primer etiyoloji bulunamamaktadır (128). Semptomatik tedavinin başında nöropatik ağrı tedavisi gelmektedir. Nöropatik ağrı tedavisi için çeşitli tedavi rehberleri olmakla birlikte aşağıda belirtilen ilaçlar rehberlerin hepsinde etkinliği gösterilmiş tedavi seçenekleridir.

2.12.1 Trisiklik antidepresanlar

Bu ilaçlar her zaman etkinlik ve diğer faktörlere göre tedavide birinci basamakta yer almaktadırlar. Etkilerini serotonin ve norepinefrin geri emilimini inhibe ederek göstermekte olup nöropatik ağrıda kullanılan trisiklik antidepresan amitriptilindir. İlacın yan etkileri antikolinerjik özellikleri ile ilişkilidir (129).

2.12.2 Serotonin ve norepinefrin geri emilim inhibitörleri (SNRIs)

SNRI grubu başka anti-depresan ajanlar olarak nöropatik ağrı tedavisinde kullanılabilir. Bu ilaçlar arasında duloksetin ve venlafaksin bir çok rehberde 1. veya 2. Basamakta yer almaktadır.

Trisklik ilaçlar birçok rehberde SNRI grubun üstünde yer alır. Yaşlı hastalar ve yan etki riski yüksek olan hastalar için durum farklıdır (130).

2.12.3 Anti-epileptikler

Anti-epileptikler rutin olarak nöropatik ağrı tedavisinde kullanılabilirler. Gabapentin birçok rehberde birinci basamakta yer almaktadır. Bu ilacın özellikle ağrılı diyabetik nöropati ve post-herpetik nevraljide etkinliği gösterilmiştir (131).

Pregabalin başka bir anti-epileptik olarak tedavide kullanılabilir. Pregabalin mekanizması voltaja bağlı $\alpha 2\delta$ kalsiyum kanal inhibisyonu ve glutamat, P maddesi ve CGRP salınımını presinaptik olarak inhibe etmektir . Genelde iyi tolere edilir ancak konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda tavsiye edilmemektedir. Nadiren anjiyoödem yan etki olarak rapor edilmiştir (132).

3-Tezin hipotezi ve amacı

Multipl skleroz santral sinir sisteminin demiyelinizan bir hastalığı olup çok çeşitli semptomlarla prezante olmaktadır. Ağrı bu semptomlardan biri olup hastaların yarısından çoğu trigeminal nevralji, ağrılı tonik spazmlar, nöropatik ağrı gibi çeşitli ağrılardan şikayetçidir. Multipl sklerozda görülen nöropatik ağrı her ne kadar çoğunlukla santral nedenlere bağlı olsa da bir grup hasta ekstremit distallerinde yanma ve parestezi gibi paroksizmal semptomlardan yakınabilmektedir. Hastalığın primer demiyelinizan bir süreç olmasına karşın aksonal hasarın da bazı hastalarda (özellikle progresif formlarda) erken süreçte bile ortaya çıkabileceği de akılda tutulursa deri inervasyonunu sağlayan A delta ve C liflerinin söz konusu hastalarda etkilenmiş olabileceği araştırmanın hipotezini oluşturdu. Bu nedenle özellikle söz konusu semptomları olan ve olmayan MS hastalarında deri inervasyonunu sağlayan ince lifleri patolojik olarak değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaçla çeşitli MS hastalarının (PPMS, RRMS) alt ekstremitelerinin proksimal ve distal bölgelerinden alınan deri “punch” biyopsilerinde intraepidermal sinir liflerinin yoğunluğunu değerlendirdik. Ayrıca ince lif nöropatisi ve ILN’e neden olacak hastalığı (örneğin DM) olmayan hastalar da kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilerek benzer şekilde alt ekstremit proksimal ve distalinde deri biyopsisi alındı. Elde edilen bulgular hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ile karşılaştırılmıştır.

4-Gereç ve yöntem

4.1 Hasta seçimi

Çalışma 1 Haziran 2016 ile 1 Ekim 2017 tarihlerinde, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (11.08.11, GO 11/43-7).

Bölümümüzde takipli, McDonald kriterlerine göre (63) Multipl skleroz tanısı alan relapsing-remitting, primer progresif veya sekonder progresif seyirli 20 hasta ve ince lif nöropatisi ya da MS hastalığı olmayan 10 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta grubuna dahil edilme kriterleri:

1. 3 farklı klinik MS alt gruba (relapsing-remitting, primer progresif veya sekonder progresif) dahil olan ve kliniğimizde yatırılarak veya ayaktan takip olan hastalar
2. Çalışma amacını anlayan ve onaylayan hastalar

Hasta grubunda dışlama kriterleri:

1. Çalışma amacını ve işlemi anlamayan veya kabul etmeyenler
2. Biyopsi bölgesinde enfeksiyon veya yarası olanlar
3. Kuagülopati nedeniyle kanama riski yüksek olanlar
4. İmmünsüpresif kullanım nedeniyle enfeksiyon riski yüksek olanlar
5. 5)İnce lif nöropatisine neden olabilecek başka komorbid durumu olan hastalar (Diyabet, B12 vitamini eksikliği gibi)

Ayrıca bölümümüzde MS dışı nedenlerle takip edilen ve seyrinde ince lif nöropati tanımlanmamış hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubuna dahil edilme kriterleri:

1. MS dışında başka bir nörolojik hastalığı olanlar
2. Alınan anamnez ve nörolojik muayene nöropati düşündürmeyen bireyler
3. DN4 anketinde 0 puan alanlar

Kontrol grubunda dışlama kriterleri :

1. İLN'ye neden olacak etiyolojilerin varlığı (diyabet mellitus, vaskulit ve bağ dokusu hastalıkları)
2. Klinik ve elektrofizyolojik olarak nöropati bulguları olanlar
3. Kuagülopati nedeniyle kanama riski yüksek olanlar
4. Mental durumu çalışmayı anlamaya ve onam vermeye uygun olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.
5. İmmünsüpresif kullanım nedeniyle enfeksiyon riski yüksek olanlar
6. Biyopsi bölgesinde yara veya enfeksiyonu olanlar

4.2 Hastalar ile görüşme ve onam süreci

Hasta ve kontrol grubu bireyleri ile Dr. Javid Jahanroshan tarafından ortalama 20 dakika yüz yüze hasta başı görüşme yapıldı. Bireylere işlemin nasıl yapılacağı, çalışmanın yöntemi ve hedefleri konusunda bilgi verildi ve her grup için ayrıca tasarlanmış ve etik kurul tarafından onaylanmış aydınlatılmış onam formu 2 nüsha olarak imzalatıldı. Bir nüsha hastaya verildi, bir nüsha da araştırmacı tarafından alındı.

Hasta ve kontrollerde öncelikle nörolojik muayene ve özellikle detaylı duyu muayenesi yapıldı ve sonrasında DN4 anketi nöropatik ağrı varlığını değerlendirmek için dolduruldu (101).

4.3 Biyopsinin alınması

Hastalardan onam alındıktan sonra, tek kullanımlık 4 mm'lik yuvarlak punch aleti ile lokal anestezi kullanarak steril şartlar altında sol alt ekstremitte lateral malleolün 10 cm proksimalinden ve spina iliaca anterior superiorün 10 cm distalinden iki adet deri punch biyopsisi alındı. Spina iliaca anterior superiorün distalinden alınan örnek 'proksimal' ve lateral malleolün proksimalinden alınan örnek 'distal' olarak adlandırıldı.

Şekil 4.1'de kullandığımız punch aleti ve resim 4.2'de alt ekstremitte biyopsi lokalizasyonu gösterilmiştir.



Resim 4.1- Deri punch aleti



Resim 4.2 - Alt ekstremitenin distalinden alınan deri biyopsisinin lokalizasyonu

4.4 İmmünohistokimyasal yöntemler

Tüm biyopsi materyalleri 2 saat süreyle %4 paraformaldehitte fikse edilip sonrasında 1 gece %10 süktrozda -4°C 'ta bekletildi. Ardından soğuk nitrojenle dondurularak -80°C 'ta muhafaza edildi. Tüm hasta ve kontrol grubundan biyopsi

işlemleri bitirildikten sonra kriyostat ile 40 mikrometre kesitler alınarak panaksonal belirteç olan protein gen product 9.5 (PGP 9.5)'a karşı antikorla (tavşan monoklonal, Diagnostic biosystems, LOT:G126, ABD) aşağıda sıralanan immünhistokimyasal yöntemlerle boyandı. İmmün floresan yöntemi kullanılarak yapılan boyamanın aşamaları sırasıyla:

- a. Alınan kesitler ilk olarak 30 dakika açık havada bekletildi.
- b. Kesitlerin etrafı Pap Pen ile sınırlandırıldıktan sonra nemli bir kaba yerleştirildi.
- c. Kesitler %10'luk sığır serum albumini (Bovine serum albumin, BSA) solüsyonunda 30 dakika bekletildi.
- d. Fosfat buffer solüsyon (PBS) ile yıkandı.
- e. %1'lik BSA ile PGP 9.5 (Tavşan monoklonal antikor, Diagnostic biosystems, LOT:G126, ABD) 1/600 şeklinde dilüe edilerek hazırlandı ve kesitler bu solüsyonda 1 gece bekletildi.
- f. Ertesi sabah PBS ile yıkandı
- g. %1'lik BSA ve 1/100 dilüe edilmiş Cy3 (anti-tavşan poliklonal antikor, İnvitrogen, LOT:1799260) solüsyonu kesitlere uygulanarak 2 saat bekletildi.
- h. PBS ile tekrar yıkılarak kesitler lamel ile kapatıldı.

Elde edilen preparatlar hastanın tanısı hakkında bilgi sahibi olmayan (kör olarak) 2 araştırmacı tarafından değerlendirildi. Değerlendirme BAB (BAB System, Ankara Türkiye) floresan mikroskopunda altında European Federation of Neurology Society (EFNS) önerilerine göre yapıldı (127). Buna göre PGP 9.5 ile boyanan ve epidermis boylu boyunca geçen sinir lifleri sayıldı. Epidermis içinde dallanma gösteren lifler bir lif kabul edilirken, epidermisin yüzeyine ulaşmadan sonlanan lifler sayılmadı. Daha sonra liflerin sayıldığı epidermis uzunluğu BAB BsCamera (BAB System, Ankara Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Sonrasında lif sayısı önce uzunluğa bölünüp sonra 1000 ile çarpılarak intraepidermal lif yoğunluğu (intraepidermal nerve fiber density, IENFD) hesaplandı (örnek 1). Multipl Skleroz hastalarının hastalık başlangıcından biyopsi alınana kadar geçen süreler de kaydedildi.

Örnek 1: 4 numaralı hasta proksimal deri biyopsisinde 24 lif 3651 μm uzunluğunda epidermiste sayıldı.

$$24 \text{ lif} \div 3651 \text{ mikrometre} = 0.00657$$

$$0.00657 \times 1000 = 6.57 \text{ lif/mm} \Rightarrow \text{proksimal IENFD}$$

4.5 İSTATİSTİK

Veriler, SPSS 23.0 programına kaydedildi. İki grup arasındaki Farklılıklar Mann-Whitney-U testi ile değerlendirildi ve $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.



5-VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya 3 farklı alt gruptan 20 MS hastası dahil edildi. Bu hastalardan yedisi RRMS (%35), yedisi SPMS (%35) ve altısı PPMS (%30)'ti. Hastalar çalışma süresinde yatarak veya ayaktan kliniğimizde takip edildi.

Kontrol grubuna 2 serebrovasküler hastalık, 2 baş ağrısı, birer demans, Parkinson Hastalığı, kore, normal basınçlı hidrocefali, Miyastenia Gravis ve distoni tanısı ile izlenen toplam 10 hasta dahil edildi (Tablo 5.1) .

Hasta grubunun yaş ortalaması 39.3 ± 13.2 (19-66)'du. RRMS alt grubunda yaş ortalaması 33.29 ± 11.87 (20-51) ' du. SPMS alt grubunda yaş ortalaması 42.71 ± 13.82 (26-66)' idi. PPMS' te yaş ortalaması 42.33 ± 13.64 (19-57)' du. Kontrol grubunda yaş ortalaması 42.5 ± 14.69 (22-66)' du (Tablo 5.2). Hasta ve kontrol grubunun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Hasta grubunda erkek sayısı 10 (%50) ve kadın sayısı 10 (%50)' idi. Kontrol grubunda erkek sayısı 5 (%50) ve kadın sayısı 5 (%50)' idi. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Multipl skleroz hastalarının semptom başlangıcından biyopsi yapılana kadar geçen süre ortalama 79.15 ± 70.19 (6-253) ay idi. SPMS alt grubunda bu süre 94.86 ± 50.82 (24-158) ay , PPMS alt grubunda 90.5 ± 67.52 (25-179) ay ve RRMS'te bu süre 53.71 ± 39.72 (6-253) ay idi (Tablo 5.1).

DN4 puan ortalaması hastalarda 4.15 ± 3.23 (0-7) idi. 13 hasta (%65) nöropatik ağrıdan yakınmaktaydı (DN4 puanı 4 ve üstü) (Tablo 5.2). DN4 puanı ortalaması SPMS alt grubunda ortalama 4.28 ± 3.89 (0-7), RRMS'te ortalama 4.14 ± 3.46 (2-6) ve PPMS'te ortalama 4 ± 3.14 (0-6) idi. DN4 puanı açısından MS alt grupları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Hasta grubunda ortalama B12 vitamin düzeyi ortalama 326.89 ± 115.61 (201-485) pg/dl idi. SPMS alt grubunda, B12 vitamini ortalama 309.29 ± 106.2 (235-419) pg/dl idi. PPMS alt grubunda, B12 vitamini ortalaması 349.5 ± 109.22 (201-485) pg/dl ve RRMS'te 304.17 ± 133.41 (201-480) pg/dl idi. B12 vitamin düzeyleri MS alt grupları farklı bulunmadı ($p>0,05$). Kontrol hastalarında B12 vitamin düzeyi ortalama 273.11 ± 79.145 (202-429) pg/dl idi (Tablo 5.2). B12 vitamin düzeyleri MS ve kontrol grubu

arasında farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Vitamin D düzeyi hasta grubunda 17.79 ± 7.13 (5.80-30) mg/dl idi. Vitamin D düzeyi SPMS alt grubunda 16.62 ± 5.93 (7.8-25.2) mg/dl, PPMS'te 16.4 ± 9.04 (8.8-26.4) mg/dl ve RRMS'te 19.55 ± 8.19 (5.80-30) idi. Alt gruplar arasında vitamin D düzeyi açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmadı (Tablo 5.1) ($p>0,05$).

SPMS ve RRMS alt grupları atak sayısı açısından karşılaştırıldı. SPMS'te ortalama atak sayısı 3.57 ± 1.51 (2-6) ve RRMS'te 4.57 ± 3.82 (2-11) idi. İki alt grup arasında atak sayısı açısından anlamlı fark bulunmadı.

EDSS puanı hasta grubunda ortalama 5.3 ± 1.03 (3.5-6.5) idi. SPMS alt grubunda ortalama EDSS puanı 6.07 ± 0.73 (4.5-6.5), PPMS'te 5.58 ± 1.28 (3.5-6.5) ve RRMS'te ortalama 3.58 ± 0.93 (3-4) idi . EDSS puanı açısından hasta alt grupları arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı (Tablo 5.1).

Tablo 5.1 Hasta grubunun demografik özellikleri

Hasta	Cinsi yet	Yaş	Tanı	B12 vitamini Düzeyi (pg/dl)	Vitamin D düzeyi (mg/dl)	Hastalık süresi (Ay)	Atak sayısı	DN4 puanı	Spinal kord lezyonu	EDSS
1	K	31	SPMS	251	21	158	6	4	S	6.5
2	E	19	PPMS	441	B/D	25	0	0	Yok	6.5
3	E	34	PPMS	201	14	38	0	5	Yok	3.5
4	K	51	SPMS	419	15.1	24	2	6	S	6
5	K	47	PPMS	399	B/D	168	0	6	S	6.5
6	K	33	RRMS	274	30	59	9	5	S+T	4
7	E	50	PPMS	281	B/D	47	0	6	S	4.5
8	E	41	RRMS	205	16.5	253	11	3	S	4
9	E	66	SPMS	408	10.9	56	3	3	S+T	6
10	E	50	SPMS	235	18.9	149	2	4	T	4.5
11	K	40	SPMS	203	17.5	98	4	4	S	6
12	K	42	RRMS	480	15.2	6	2	5	S	3.5
13	K	57	PPMS	485	26.4	179	0	3	S	6
14	E	21	RRMS	268	19.5	7	2	6	S	6
15	E	51	RRMS	243	21.9	13	2	5	Yok	3.5
16	E	20	RRMS	362	28	15	4	3	S	3
17	K	35	SPMS	212	25.2	121	3	2	S	6.5
18	E	26	SPMS	271	7.8	58	5	7	S+T	6.5
19	K	25	RRMS	201	5.8	23	2	2	S	3.5
20	K	47	PPMS	291	8.8	86	0	4	S	6.5
Ortal ama		39.3 ± 13.2		326.89 ± 115.61	17.79 ± 7.13	79.15 ± 70.19	4.57 ± 3.82	4.15 ± 3.23		5.3 ± 1.13
Min-mak.		19-66		201-485	5.8-30	6-253	2-11	0-7		3.-6.5

K: Kadın, E: Erkek, SPMS: Sekonder progresif MS, PPMS: Primer progresif MS, RRMS: Relapsing-remitting MS, EDSS: Expanded disability status scale, B/D: Bilinmeyen değer, Min-Mak: Minimum ve maksimum değerler, T: Torakal lezyon, S: Servikal lezyon

Tablo 5.2 Kontrol grubunun demografik özellikleri

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Tanı	B12 düzeyi (pg/dl)
1	K	54	Demans	208
2	K	29	Baş ağrısı	429
3	E	53	Serebrovasküler hastalık	325
4	E	56	Serebrovasküler hastalık	219
5	K	66	Normal basınçlı hidrosefali	202
6	E	22	Distoni	249
7	K	37	Baş ağrısı	275
8	K	27	Miyastenia Gravis	298
9	E	47	Baş ağrısı	208
10	E	34	Kore	286
Ortalama		42.71 ± 13.82		273.11 ± 79.14
Min-mak.		22-66		202-429

K : Kadın, E: Erkek, Min-mak : Minimum ve maksimum değerler

5.1 İNTRAEPİDERMAL SİNİR LİFLERİ YOĞUNLUĞUNUN (IENFD) DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda MS hastaların ve kontrol grubun deri biyopsilerinde PGP 9.5'a karşı geliştirilmiş antikorla intraepidermal sinir lif yoğunluğu (IENFD) değerlendirildi (yöntem için bkz. sayfa 41-42).

MS hastalarının proksimal IENFD değerleri 4.15 lif/mm ile 17.58 lif/mm arasında değişiyordu ve ortalama değeri 8.58 ± 3.58 lif/mm idi. SPMS alt grubunda proksimal IENFD değerleri 5.92 lif/mm ile 11.45 lif/mm arasında değişiyordu ve ortalama değeri 7.93 ± 1.79 lif/mm idi. PPMS alt grubunda proksimal IENFD değerleri 4.45 lif/mm ile 14.23 lif/mm arasında değişiyordu ve ortalama değeri 7.48 ± 3.75 lif/mm idi. RRMS alt grubunda IENFD değerleri 4.15 lif/mm ile 17.58 lif/mm arasında değişiyordu ve ortalama değeri 10.17 ± 4.58 lif/mm idi (Tablo 5.4).

MS hastalarının distal IENFD değerleri 4.92 lif/mm ile 20.03 lif/mm arasında değişiyordu ve ortalama değeri 9.48 ± 4.15 lif/mm idi. SPMS alt grubunda distal IENFD değerleri 5.52 lif/mm ile 15.58 lif/mm arasında değişiyordu ve ortalama değeri 9.46 ± 3.67 lif/mm idi. PPMS alt grubunda distal IENFD değerleri 6.30 lif/mm ile 20.03 lif/mm arasında değişiyordu ve ortalama değeri 10.5 ± 4.99 lif/mm idi. RRMS alt grubunda

distal IENFD değerleri 4.92 lif/mm ile 16.58 lif/mm arasında değişiyordu ve ortalama değeri 8.62 ± 4.21 lif/mm idi (Tablo 5.3).

Tablo 5.3 MS hastalarının proksimal ve distal IENFD değerleri

Hasta	Tanı	Proksimal IENFD (lif/mm)	Distal IENFD (lif/mm)
1	SPMS	5.92	15.8
2	PPMS	7.63	9.02
3	PPMS	4.88	20.03
4	SPMS	6.57	8.87
5	PPMS	4.45	6.30
6	RRMS	11.78	4.92
7	PPMS	8.9	10.49
8	RRMS	17.58	7.18
9	SPMS	7.89	11.4
10	SPMS	8.49	7.07
11	SPMS	8.08	9.11
12	RRMS	4.15	6.34
13	PPMS	4.84	6.74
14	RRMS	9.52	8.09
15	RRMS	13.08	16.85
16	RRMS	9.8	11.46
17	SPMS	11.45	8.1
18	SPMS	7.14	5.52
19	RRMS	5.31	5.56
20	PPMS	14.23	10.47
Ortanca (min-max)		8.58 (4.15-17.58)	9.48 (4.92-20.03)

IENTFD: İntraepidermal nerve fiber density

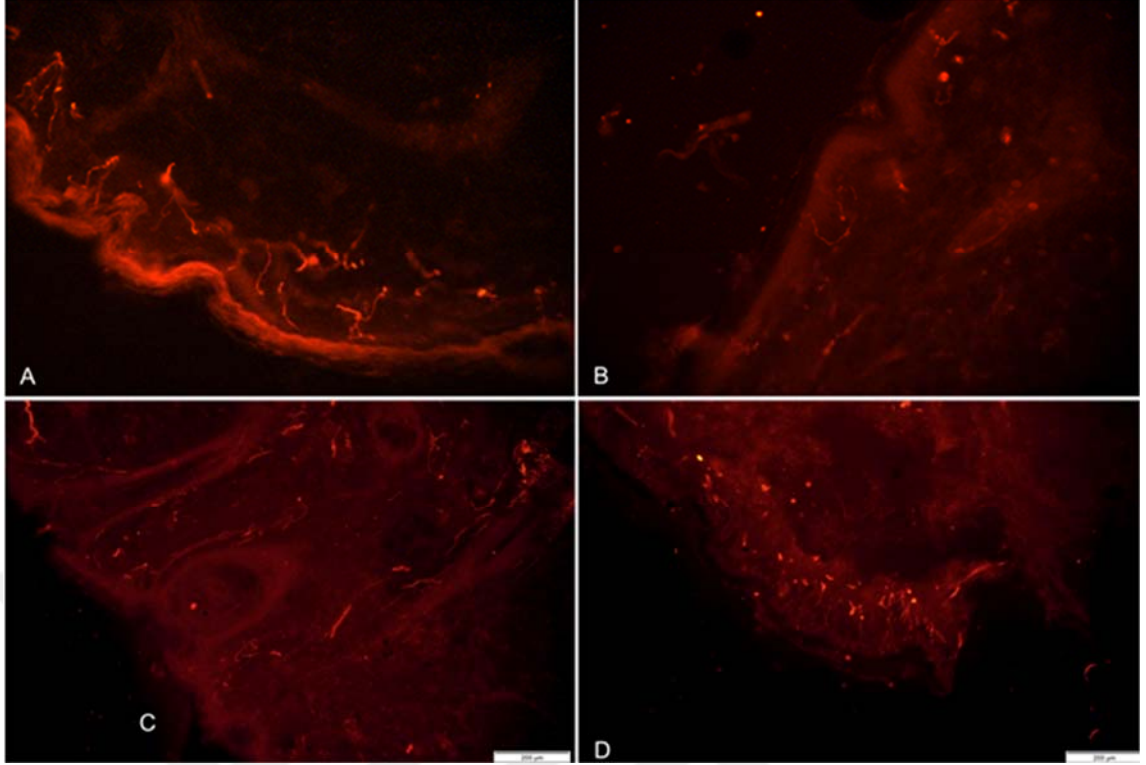
Kontrol grubunda proksimal IENFD değerleri 1.09 lif/mm ile 14.46 lif/mm arasında değişiyordu ve ortalama değeri 9.24 ± 4.2 lif/mm idi. Kontrol grubunda distal

IENFD değerleri 3.47 lif/mm ile 14.79 lif/mm arasında değişiyordu ve ortalama değeri 7.06 ± 3.56 idi (Tablo 5.4). 3 numaralı kontrol bireyin proksimal ve distal örneğinin resimleri şekil 5.1 de sunulmuştur.

Bu bulgulara göre MS hastalarında ince lif kaybı izlenmedi. Proksimal ile distal IENFD değerleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. MS alt grupları arasında ve alt gruplar ile kontrol grup arasında aynı şekilde proksimal ve distal IENFD değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı .

Tablo 5.4 Kontrol grubunda proksimal ve distal IENFD değerleri

Kontrol	Proksimal IENFD (lif/mm)	Distal IENFD (lif/mm)
1	9.95	14.79
2	10.71	3.47
3	11.96	3.84
4	5.29	7.45
5	14.46	6.42
6	13.15	6.34
7	11.94	6.32
8	5.14	11.49
9	1.09	6.62
10	8.77	3.88
Ortalama (min-mak)	9.24 $\pm$ 4.2 (1.09-14.46)	7.06 $\pm$ 3.56 (3.47-14.79)



Resim 5.1 - 3 nolu kontrol hastasının alınan deri biyopside intraepidermal sinirlerin gösterimi proksimal (A) ve distalden (B); 17 no'lu MS hastasının proksimal (C) ve distalden (D) alınan deri punch biyopsisi örneklerinin PGP 9.5 antikoru ile immünfloresan boyamaları (Scale bar: 200mm)

5.2 Hasta ve kontrol grubunda vitamin düzeyleri ile IENFD ilişkisi

Demografik özellikler bölümünde hasta ve kontrol grubunda B12 ve vitamin D düzeylerinden bahsedilmiş olup iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Gruplar ve alt gruplarda ayrı ayrı yapılan analizde B12 vitamini ve vitamin D düzeyi ile IENFD arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

5.3 MS hastalarında Lomber ponksiyon bulguları ile IENFD ilişkisinin değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 20 MS hastasının 11 inde lomber ponksiyon (LP) verilerine ulaşılabildi. Yapılan 11 LP'nin 9 'unda (%81) oligoklonal bant pozitif idi. Ayrıca hastaların BOS proteini ve Immünglobulin G indeks (IgG indeks) değerleri analiz edildi (Tablo 5.5). Hastaların LP bulguları ile IENFD arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı.

Tablo 5.5 Hastaların LP bulguları

Hasta	Bos protein (mg/dl)	OKB	IgG indeks
1	32	Pozitif	B/D
2	22	Pozitif	1.08
3	26	Pozitif	0.9
4	36	Negatif	0.58
5	112	Pozitif	0.78
6	40.2	Pozitif	2.14
7	37.9	Negatif	0.74
8	44.5	Pozitif	0.62
9	53.1	Pozitif	3.39
10	66	Pozitif	0.78
11	66.6	Pozitif	0.78
Ortalama	48.75 ± 25.53		1.17 ± 0.89
Min-mak	22-112		0.58-3.39

B/D: Bilinmeyen değer, OKB: Oligoklonal bant, İgG : İmmünglobulin G, Min-Mak: Minimum ve maksimum değerler

5.4 MS hastalarında hastalık süresi, atak sayısı , DN4 puanı ve EDSS ile IENFD ilişkisi

Atak sayısı, hastalık süresi, DN4 anket puanı ve EDSS , MS hastaları totalinde ve alt gruplarında ayrıca incelendi . Bu parametrelerin her birinin ilişkisi ayrıca IENFD ile incelendi. Bu parametrelerin istatistiksel olarak IENFD ile anlamlı ilişkisi bulunmadı .

5.5 MS hastalarında spinal lezyonların değerlendirilmesi

İncelenen 20 hastanın 17'sinde (%85) spinal lezyon bulundu. Lezyonu olan hastaların 13'ünde (%65) sadece servikal lezyon görüldü, 3'ünde servikal ve torakal lezyon (%15) ve birinde (%5) sadece torakal lezyon bulundu. Spinal lezyon varlığı ve lokalizasyonu ile IENFD arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı.

5.6 Duyu kusuru ile IENFD ilişkisi

Hastaların nörolojik muayeneleri değerlendirildiğinde 11 (%55) hastada duyu defisiti olduğu, bu hastaların üçünde (7,8,10 numaralı hastalar) kısa eldiven çorap hipoestezisi olduğu tespit edildi. İki hastada (9, 18 numaralı hastalar) T9-10 altında

seviye veren duyu defisiti, altı hastada ise alt ekstremitede derin duyu kaybı gözlemlendi.
. Duyu kusuru ile IENFD arasında hasta grubunda anlamlı ilişki bulunmadı.



6-Tartışma

Multipl skleroz, santral sinir sisteminin geniş bir semptomatolojiye sahip demiyelinizan otoimmün hastalığıdır. Hastalığın başlangıcında ve seyri boyunca en sık görülen duyuşal semptomlardır. Buna ek olarak hastaların yarısından fazlası kronik ağrıdan şikayetçidir. Multipl skleroz hastalarında santral nöropatik ağrı, ağrılı tonik spazmlar, sırt ağrısı ve trigeminal nevralji en sık gözlenen kronik ağrı tipleridir (133). Hastalarda en sık gözlenen nöropatik ağrı tipi “yanma” hissi olup alt ekstremitelerde daha belirgindir (134). Pompa ve arkadaşları tarafından 133 MS hastasında yapılan bir çalışmada ise hastaların %17.3’ünde kronik ağrının fibromiyalji tanı kriterlerini karşıladığını tespit etmiştir (134). Buna ek olarak MS patogeneğinde gliosis ve nöroinflamasyon ile aktive olan glial hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokinlerin, glutamat ve nitrik oksit hem santral sensitizasyon hem de periferik sinir uyarımı ile hastalarda ağrıyı arttırabileceği tartışılmaktadır (49). Kendi klinik deneyimimizde de MS hastaların sıklıkla ağrıdan yakındığını ve bu ağrının kimi zaman ekstremitelerde uyuşma, karıncalanma gibi periferik sinir hasarını düşündüren pozitif ve negatif semptomlar şeklinde olduğunu gözlemledik. Daha önce duyuşal semptomların kliniğin başta özelliklerinden olmadığı Parkinson (113) ve Amiyotrofik lateral skleroz hastalarında (111) yapılan çalışmalarda intraepidermal lif kaybı gösterilmiştir. İntraepidermal kutanöz inervasyondan sorumlu bu lifler her ne kadar ince miyelinli ve miyelinli lifler olmakla beraber aksonal hasarın da son yıllarda önem kazandığı MS hastalarında da etkilenmiş olabileceği çalışmamızın konusuydu.

Ayrıca nöropatik ağrı mekanizmaları göz önünde bulundurulduğunda immün yanıtın, özellikle TNF- α , IL1 β , IL6, histamin gibi çeşitli sitokin ve mediyatörlerin salınımının önemli mekanizmalardan biri olduğu bilinmektedir (135). Benzer şekilde MS ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda TNF- α başta olmak üzere IL 6 ve IL1 β ’nin rolü önemli benzer mekanizmaların söz konusu olabileceğini akla getirmektedir (136, 137).

Bu amaçla periferik sinir hasarı ile uyumlu olabilecek nöropatik ağrı yakınmaları olan ve olmayan MS hastaları DN4 anketi kullanılarak seçildi. Hastalarda uzunluk bağımlı bir sinir hasarı varlığını ortaya koyabilmek amacıyla, nöropatik ağrının sık

görüldüğü alt ekstremiteden proksimal ve distal deri “punch” biyopsisi alındı. Kontrol grubu ile MS hastalarının intraepidermal lif yoğunluğu karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. Fakat bugüne kadar grubumuz tarafından yapılan çalışmalarda ve literatürde de tanımlanmamakla beraber MS hastalarının çoğunda (%80’inde) ekstremit distallerinden alınan deri örneklerinde intraepidermal lif yoğunluğunun proksimal deri örneklerine göre daha fazla olduğu dikkati çekmekteydi. Bu durum her ne kadar istatistiksel analizlerde anlamlı sonuç vermese de tüm hastaların lif yoğunluğunun proksimal deri örneklerinde fazla olması dikkati çeken önemli bir bulguydu. İstatistiksel analizlere bu farkın yansımaması hasta sayısının yetersiz olması ile ilişkili olabileceği düşünülerek daha fazla hasta sayısını ve diğer ince lif fonksiyonlarını değerlendiren başka metotların da (örneğin QST) eklendiği yeni bir çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünüldü.

DN4 anketi nöropatik ağrı taramasında Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği de yapılmış hızlı ve kolay bir testtir (101). Bu çalışma da hastalardaki nöropatik ağrı varlığını tespitinde kullanılmıştır. MS hastalarının %65’inde nöropatik ağrı tespit edilmiş olup bu oran literatürle uyumludur. Fakat hastaların IENFD değerleri ile DN4 puanları arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir.

2010 yılında EFNS tarafından yayınlanan deri biyopsisi kılavuzunda distal alt ekstremitedeki IENFD normal değerleri yaşa ve cinsiyete göre belirlenmişti (127). Buna göre kadınlarda IENFD erkeklere göre daha fazlaydı ve yaşla birlikte IENFD azalmaktaydı. Buna göre çalışmamıza dahil edilen MS hastaları değerlendirildiğinde 3 hastanın (6, 18 ve 19. hastalar) IENFD’nun yaş ve cinsiyetlerine göre tanımlanmış değerlere göre düşük olduğu gözlemlendi. Bu hastaların klinik bulgularına bakıldığında iki hastada DN4 puanının yüksek olduğu gözlemlendi. Bu bulgunun anlamlılığı ancak fazla sayıda hastanın dahil edileceği daha geniş bir çalışmada doğrulanabilir.

Ayrıca özellikle nörolojik muayenede eldiven-çorap hipoestezisi tarif eden hastaların IENFD’de belirgin azalma olmaması standart nörolojik muayenenin objektivitesinin ve ince liflerin fonksiyonlarını değerlendirmedeki yetersizliğini göstermektedir. Bu nedenle yeni çalışmalarda hastaların duyu modalitelerindeki eşik

değerlerini daha objektif olarak belirleyebilmek amacıyla kantitatif duyu testlerinin kullanılmasının olduğunu ortaya koymaktadır.

Primer progresif multipl skleroz aksonal hasarın diğer alt gruplara göre daha erken ve belirgin olduğu bilinmektedir. Bu bilgi doğrultusunda ince miyelinli A delta ve miyelinsiz C liflerinin bu hasta grubunda daha fazla etkilenebileceği düşünülmüş olmakla birlikte çalışmamızda bu bulgu desteklenememiştir. Ayrıca farklı MS alt gruplarında IENFD farklı bulunmamıştır.

İnce lif nöropatisi en önemli nedenlerinden biri B12 vitamini eksikliği olarak kabul edilmektedir. Grubumuzun yakın zamanda yaptığı bir çalışmada da herhangi bir nöropati yakınması olmayan vitamin B12 eksikliği olan bireylerde ince liflerin alt ekstremitelerde distalde azaldığı gösterilmiştir (138). Çalışmaya dahil ettiğimiz hasta ve kontrol grubunda vitamin B12 eksikliği olan bireyler dahil edilmedi. Hastaların IENFD ile B12 vitamin düzeyleri arasında da ilişki bulunmadı.

Hastalık seyri ve süresi değerlendirildiğinde de atak sayısı, hastalık süresi ve EDSS de intraepidermal lif yoğunluğu ile ilişkili bulunmadı.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta ve kontrol sayısının az olmasıydı. Hastaların somatosensoriyel sistemini her düzeyde değerlendirmek amacı ile çalışmaya somatosensoriyel uyarılmış potansiyellerin ve kantitatif duyu testi gibi ince liflerin fonksiyonlarını değerlendiren başka tanısal testlerin eklenmemiş olması da bir başka eksik olup yeni bir çalışma planlanmıştır. Buna karşın ince lif nöropatisine neden olabilecek çeşitli hastalıklara (DM, vitamin B12 eksikliği vs) sahip olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi ve kontrol grubu ile hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık olmaması çalışmanın güvenilirliğini arttırmıştır.

7-Sonuç ve öneriler:

- 1 MS hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında IENFD açısından anlamlı fark tespit edilmedi.
- 2 MS alt grupları arasında IENFD arasında anlamlı fark tespit edilmedi.
- 3 MS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber distal IENFD'nin proksimale göre hastaların %80'inde azalmış olduğu tespit edildi.
- 4 Üç MS hastasının distal IENFD değeri 2010 kılavuzunda yaş ve cinsiyete göre tanımlanan normal IENFD değerlerine göre düşüktü. Fakat bu hastaların sadece ikisi nöropatik ağrıdan yakınmaktaydı.
- 5 MS hastalarında IENFD ile hastalık süresi, atak sayısı, EDSS, vitamin düzeyleri ve diğer laboratuvar bulgular arasında ilişki bulunamamıştır.
- 6 MS hastalarında DN4 anketi uygulandı ve hastaların %65'inde nöropatik ağrı saptandı. DN4 punaları ile MS alt grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca DN4 puanı ile IENFD arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
- 7 Daha fazla MS hastasının dahil edildiği, somatosensoriyel uyarılmış potansiyellerin ve kantitatif duyu testi gibi ince liflerin fonksiyonlarını değerlendiren başka tanısal testlerin de uygulandığı daha geniş bir çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

8-KAYNAKLAR

1. Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess* 2002; 6:1.
2. Hoitsma E. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *J Neurol Sci* 2004;227:119–30.
3. Nemat Khan, Maree T. Smith. Multiple sclerosis-induced neuropathic pain: pharmacological management and pathophysiological insights from rodent EAE models. *Inflammopharmacol* (2014) 22:1–22.
4. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol* 2014; 122:231.
5. Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess* 2002; 6:1.
6. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol* 2004; 61:1613.
7. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015; 15:545.
8. Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, et al. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367:115.
9. Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol* 2008; 172:146.
10. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med* 2007; 13:1173
11. Petry KG, Boullerne AI, Pousset F, et al. Experimental allergic encephalomyelitis animal models for analyzing features of multiple sclerosis. *Pathol Biol (Paris)* 2000; 48:47.

12. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201:233.
13. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004; 55:458.
14. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004; 55:458.
15. Zagzag D, Miller DC, Kleinman GM, et al. Demyelinating disease versus tumor in surgical neuropathology. Clues to a correct pathological diagnosis. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:537.
16. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354:942.
17. Oksenberg JR, Panzara MA, Begovich AB, et al. Selection for T-cell receptor V beta-D beta-J beta gene rearrangements with specificity for a myelin basic protein peptide in brain lesions of multiple sclerosis. *Nature* 1993; 362:68.
18. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015; 15:545.
19. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011; 29:207.
20. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008; 71:129.
21. Cocco E, Meloni A, Murru MR, et al. Vitamin D responsive elements within the HLA-DRB1 promoter region in Sardinian multiple sclerosis associated alleles. *PLoS One* 2012; 7:e41678.
22. Lublin FD. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 2014;83:278–286.
23. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46:907.
24. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83:278.

25. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73:1996.
26. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:1100.
27. Khaleeli Z, Ciccarelli O, Mizski K, et al. Lesion enhancement diminishes with time in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16:317.
28. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004; 55:458.
29. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61:1528.
30. Sakurai M, Kanazawa I. Positive symptoms in multiple sclerosis: their treatment with sodium channel blockers, lidocaine and mexiletine. *J Neurol Sci* 1999; 162:162.
31. Yang CC. Bladder management in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013; 24:673
32. Mohr DC, Goodkin DE, Gatto N, Van der Wende J. Depression, coping and level of neurological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997; 3:254.
33. Nyquist PA, Cascino GD, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo Clinic, Rochester, Minn, 1990-1998. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:983.
34. Barnes D, McDonald WI. The ocular manifestations of multiple sclerosis. 2. Abnormalities of eye movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:863.
35. Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, et al. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4:111.
36. Barton JJ, Cox TA. Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: clinical observations and the role of optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:262.
37. Tartaglia MC, Narayanan S, Francis SJ, et al. The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61:201.

38. Humm AM, Beer S, Kool J, et al. Quantification of Uhthoff's phenomenon in multiple sclerosis: a magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:2493.
39. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004; 10:589.
40. Thompson AJ, Jarrett L, Lockley L, et al. Clinical management of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:459.
41. Trompetto C, Marinelli L, Mori L, et al. Pathophysiology of spasticity: implications for neurorehabilitation. *Biomed Res Int* 2014; 2014:354906.
42. Rae-Grant AD. Unusual symptoms and syndromes in multiple sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)* 2013; 19:992.
43. Rinker JR 2nd, Salter AR, Walker H, et al. Prevalence and characteristics of tremor in the NARCOMS multiple sclerosis registry: a cross-sectional survey. *BMJ Open* 2015; 5:e006714.
44. McGraw C, Krieger S, Wong J, Fabian M. The food critic who couldn't taste and 6 other cases of dysgeusia in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 78(Meeting Abstracts1):P06.178.
45. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ .Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *AnnuRev Neurosci*, 2009; 32:1–32.
46. Vidovic V, Pain syndrome in Multiple Sclerosis patients . *Acta Clin Croat* 2014; 53:405-410.
47. Feketova S, Waczulikova I, Kukumberg ,Mares J. Pain in Multiple Sclerosis: Prevalence and Characteristics of Various Pain conditions. *J Mult Scler (Foster City)* 2016, 3:3.
48. Boneschi FM, Colombo B, Annovazzi P, Martinelli V, Bernasconi L, Solaro C, Comi G.Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Mult. Scler* 2008;14:514-21.
49. Khan N,Smith M. T., Multiple sclerosis-induced neuropathic pain: pharmacological management and pathophysiological insights from rodent EAE models. *Inflammopharmacol* (2014) 22:1–22.

50. Da Silva CJ, Da Rocha AJ, Mendes MF et al . Trigeminal involvement in multiple sclerosis: magnetic resonance imaging findings with clinical correlation in a series of patients. *MultScler*, 2005; 11:282–285.
51. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008;15:1013–1028.
52. Gutrecht JA, Zamani AA, Slagado ED (1993) Anatomic-radiologic basis of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2003;50:849–851.
53. Brochet B, Deloire MSA , Pain and quality of life in the early stages after Multiple sclerosis diagnosis: A 2 year longitudinal study. *The clinical journal of Pain* 2009;25:211-217.
54. Bermejo PE, Pain in multiple sclerosis: prevalence, mechanisms, types and treatment. *Rev Neurol*. 2010;50:101-108.
55. Archibald CJ, Mc Grath PJ, Ritvo PG, Pain prevalence severity and impact of pain in a clinic sample of multiple sclerosis patients. *Pain* 1994;58:89-93.
56. Das Gupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. *Drugs* 2003; 63:153.
57. Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, Compston DA. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 1999; 246:1027.
58. Sakurai M, Kanazawa I. Positive symptoms in multiple sclerosis: their treatment with sodium channel blockers, lidocaine and mexiletine. *J Neurol Sci* 1999; 162:162.
59. Brusaferri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol* 2000; 247:435.
60. Mowry EM, Deen S, Malikova I, et al. The onset location of multiple sclerosis predicts the location of subsequent relapses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:400 .
61. Galea I, Ward-Abel N, Heesen C. Relapse in multiple sclerosis. *BMJ* 2015; 350:h1765 .
62. Rao SM, Reingold SC, Ron MA, et al. Workshop on Neurobehavioral Disorders in Multiple Sclerosis. Diagnosis, underlying disease, natural history, and therapeutic intervention, Bergamo, Italy, June 25-27, 1992. *Arch Neurol* 1993; 50:658.

63. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet* 2017; 389:1336.
64. Katz Sand IB, Lublin FD. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)* 2013; 19:922.
65. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444.
66. Kister I, Chamot E, Salter AR, et al. Disability in multiple sclerosis: a reference for patients and clinicians. *Neurology* 2013; 80:1018.
67. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83:278.
68. Willis MA, Fox RJ. Progressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)* 2016; 22:785.
69. Goodkin DE, Kinkel RP, Weinstock-Guttman B, et al. A phase II study of i.v. methylprednisolone in secondary-progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 51:239.
70. La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, et al. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1:CD005181.
71. Rojas JJ, Romano M, Ciapponi A, et al. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD006643.
72. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13:657.
73. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group.. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56:1628.
74. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006; 67:944.
75. Rudick RA, Cutter G. Interferon-beta for multiple sclerosis: Long-term benefits? *Ann Neurol* 2007; 61:283.
76. Hunt D, Kavanagh D, Drummond I, et al. Thrombotic microangiopathy associated with interferon beta. *N Engl J Med* 2014; 370:1270.

77. Malucchi S, Gilli F, Caldano M, et al. Predictive markers for response to interferon therapy in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 70:1119.
78. Arnon R, Aharoni R. Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and its potential for the development of new applications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101 Suppl 2:14593.
79. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73:705.
80. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381:2167.
81. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2015; 373:1418.
82. Centonze D, Rossi S, Rinaldi F, Gallo P. Severe relapses under fingolimod treatment prescribed after natalizumab. *Neurology* 2012; 79:2004.
83. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci* 2015; 16:16414.
84. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376:221.
85. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378:1779.
86. Xu Z, Zhang F, Sun F, et al. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD011076.
87. O'Connor P, Comi G, Freedman MS, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* 2016; 86:920.
88. Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther* 2014; 3:133.
89. Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011; 69:759.

90. La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, et al. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4:CD009371.
91. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:387.
92. Kappos L, O'Connor P, Radue EW, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015; 84:1582.
93. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:402.
94. Walk D, Wendelschafer-Crabb G, Davey C, Kennedy WR. Concordance between epidermal nerve fiber density and sensory examination in patients with symptoms of idiopathic small fiber neuropathy. *J Neurol Sci* 2007;255:23–26.
95. Vlckova-Moravcova E, Bednarik J, Dusek L, Toyka KV, Sommer C. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle Nerve* 2008;37:50–60.
96. Samuelsson et al. Idiopathic small fiber neuropathy: phenotype, etiologies, and the search for Fabry disease. *J Clin Neurol.* 2014 ; 21(41)
97. Bednarik J, Vlckova-Moravcova E, Bursova S, Belobradkova J, Dusek L, Sommer C. Etiology of small-fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2009;14:177–183.
98. Hoeijmakers JG, Faber CG, Lauria G, et al. Small-fibre neuropathies-advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol* 2012;8:369–79.
99. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131:1912–1918.
100. Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK. The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in Diabetes Care 2006;29:883–887.
101. Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A comparison of the **DN4** and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of **DN4**. *J. Pain* 11: 1129-1135, 2010.
102. Bednarik J, Vlckova-Moravcova E, Bursova S, Belobradkova J, Dusek L, Sommer C. Etiology of small-fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2009;14:177–183.

103. Hoeijmakers JG, Faber CG, Lauria G, Merkies IS, Waxman SG. Small-fibre neuropathies: advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol* 2012;29:369–379
104. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10:1086–97.
105. Faber CG, Lauria G, Merkies IS, Waxman SG. Small-fibre neuropathies: advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol* 2012;29:369–379
106. Rotthier A, Baets J, Timmerman V, et al. Mechanisms of disease in hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Nat Rev Neurol* 2012;8:73–85.
107. Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131:1912–25.
108. Uçeyler N, Kafke W, Riediger N, He L, Necula G, Toyka KV, Sommer C. Elevated proinflammatory cytokine expression in affected skin in small fiber neuropathy. *Neurology*. 2010 Jun 1;74(22).
109. Bakkers M, Merkies IS, Lauria G, et al. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology* 2009;73:1142–1148.
110. J. Weis, I. Katona, G. Muller, C. Sommer, G. Necula, C. Hendrich, A.C. Ludolph A. D. Sperfeld. Small fiber neuropathy in patients with ALS. *Neurology* June 07, 2011 ; 76 (23).
111. Kurt E, Kurt C. E., Özdamar S. E., Tan E, Amiyotrofik lateral skleroz hastalarının deri biyopsilerinde epidermal büyüme faktörü (EGF) ve keratinosit büyüme faktörü (KGF) ekspresyonu: 53. Ulusal nöroloji kongresi 2017 ; sözel bildiri (S 68).
112. Lewis Kass et al. Small fiber neuropathy in Parkinson's disease: A clinical , pathological and corneal confocal microscopy study . *Parkinsonism related Disord.* 2015 Dec;21 (12): 1454-1460.
113. Maier C, Baron R, Tölle TR, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* , 2010;150:439–50.
114. Chong PS, Cros DP. Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 2004;29:734–47.

115. Kremeyer B, Lopera F, Cox JJ, et al. A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome. *Neuron* 2010;66:671–80.
116. Truini A, Romaniello A, Galeotti F, et al. Laser evoked potentials for assessing sensory neuropathy in human patients. *Neurosci Lett* 2004;361:25–8.
117. Serra J, Bostock H, Solà R, et al. Microneurographic identification of spontaneous activity in C-nociceptors in neuropathic pain states in humans and rats. *Pain* 2011;153:42–55.
118. McGlone F, Reilly D. The cutaneous sensory system. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:148–59.
119. Sommer C, Lindenlaub T, Zillikens et al. Selective loss of cholinergic sudomotor fibers causes anhidrosis in Ross syndrome. *Ann Neurol* 2002; 52: 247–250.
120. Bornmyr S, Svensson H, Lilja B, Sundkvist G. Cutaneous vasomotor responses in young type I diabetic patients. *J Diabetes its Complicat* 1997;11:21– 6.
121. Hilz MJ, Hecht MJ, Berghoff M, Singer W, Neundoerfer B. Abnormal vasoreaction to arousal stimuli—an early sign of diabetic sympathetic neuropathy demonstrated by laser Doppler flowmetry. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:419– 25.
122. Wakabayashi T, Nakata T, Hashimoto A, Yuda S, Tsuchihashi K, Travin MI, et al. Assessment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at high risk of cardiac death. *J Nucl Med* 2001;42:1757– 67.
123. Herrmann DN, Griffin JW, Hauer P, Cornblath DR, McArthur JC. Epidermal nerve fiber density and sural nerve morphometry in peripheral neuropathies. *Neurology* 1999;53:1634– 40.
124. Gemignani F, Giovanelli M, Vitetta F. Non-length dependent small fiber neuropathy: a prospective case series. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 57–62.
125. Wange L, Hilliges M, Jernberg T et al. Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibers and cells in human skin. *Cell Tissue Res* 1990; 261: 25–33.
126. Lauria et. al. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis peripheral neuropathy. *European J. of Neurol.* 2010 ; 12: 747-758.
127. Gibbons CH, Griffin JW, Polydefkis M et al. (2006). The utility of skin biopsy for prediction of progression in suspected small fiber neuropathy. *Neurology* 66: 256–258.

128. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2007, 4: CD005454.
129. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113–88.
130. Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine versus pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. BMC Neurology, 2009; 9: 6. (class I SR).
131. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy; findings from seven randomized controlled trials across a range of doses. Diabetes Care 2008; 31: 1448–1454. (class I SR).
132. Alec B. O'Connor et al, Pain associated with multiple sclerosis: Systematic review and proposed classification. 2008 .
133. Alessandro Clemenzi Chronic pain in multiple sclerosis: Is there also fibromyalgia? An observational study. 2013 .
134. Bekircan Kurt CE, Erdem Özdamar S. Nöropatik Ağrıda Patoloji Nerede? Türkiye klinikleri 2017.
135. Hegen et al, Cytokine profiles show heterogeneity of interferon- β response in multiple sclerosis patients, 2016 .
136. Erta et al, Interleukin-6, a Major Cytokine in the Central Nervous System, 2012
137. Bekircan-Kurt, et al. The histopathological evaluation of small fiber neuropathy in patients with vitamin B12 deficiency, Acta Neurol 2017.