



**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA
KOMORBİDİTE VE BU KOMORBİDİTELERİN
HASTALIĞIN KLİNİK SEYRİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş.Grv. Dr. Ayşe Kübra ŞAP KINAR

DANIŞMAN
Prof.Dr. Ülkü TÜRK BÖRÜ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2021

**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA
KOMORBİDİTE VE BU KOMORBİDİTELERİN
HASTALIĞIN KLİNİK SEYRİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş.Grv. Dr. Ayşe Kübra ŞAP KINAR

DANIŞMAN

Prof.Dr. Ülkü TÜRK BÖRÜ

AFYONKARAHİSAR 2021

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Başlığı: MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA
KOMORBİDİTE VE BU KOMORBİDİTELERİN
HASTALIĞIN KLİNİK SEYRİNE ETKİSİ**

Tezi Hazırlayan: Arş. Gör. Dr. Ayşe Kübra ŞAP KINAR

Tez Savunma Tarihi: 25.02.2021

Tez Kabul Tarihi: 25.02.2021

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ülkü TÜRK BÖRÜ

**İş bu çalışma jürimiz tarafından NÖROLOJİ ANABİLİM
DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.**

Başkan

Prof. Dr. Ülkü TÜRK BÖRÜ

Üye

Üye

Dr. Öğretim Üyesi Hayri DEMİRBAŞ

Prof. Dr. Sibel CANBAZ KABAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Birlikte çalıştığımız süre boyunca ve tez çalışmam sırasında mesleki bilgi ve deneyimleri ile beni her zaman destekleyen, kişiliği ve meslek ahlakıyla hepimize örnek olan değerli tez danışmanım ve klinik idari sorumlumuz Prof.Dr. Ülkü Türk Börü' ye;

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü yüksek bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve zorlu geçirdiğim asistanlık sürecinde hiçbir desteği benden esirgemeyen çok değerli hocam Dr.Öğr. Üyesi Hayri Demirbaş'a;

Asistanlığımın son döneminde tanıma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve çalışkanlıkları ile örnek aldığım, tezimin yazılma aşamasında desteklerini benden esirgemeyen değerli uzmanlarım Dr. Öğr.Üyesi Cansu Köseoğlu Toksoy ve Dr. Öğr.Üyesi Gökçe Zeytin Demiral'a;

Sabır ve içtenlikle tezimin istatistiksel değerlendirmesinde bana yardımcı olan Prof.Dr. İsmet Doğan'a;

Asistanlık eğitiminin zorlu zamanlarını birlikte göğüslediğimiz asistan arkadaşlarım başta Dr.Ahmet Mert olmak üzere Dr.Hakan Acar ve Dr.Furkan Yılmaz'a;

Eğitim sürem boyunca yapmış olduğum rotasyonlar sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım diğer tüm hocalarıma, sağlık hizmetinin isleyişinde vazgeçilmez rol oynayan hemşire ve sekreter arkadaşlarım ile diğer yardımcı sağlık personeline;

Bu günlere gelmemde büyük emek ve özveri gösteren sevgili annem Rasime Şap'a ve babam Aytekin Şap'a, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen kardeşlerim Hazel Şap ve Necati Şap'a, asistanlık eğitiminin bana hediyesi olan canım eşim Op. Dr Abdullah Kınar'a ve hayatımın enerji ve mutluluk kaynağı gülün yüzüm canım oğlum Tarık Emre Kınar 'a

Tüm içtenliğim ve sevgilerimle sonsuz teşekkür ederim..

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar ÇİZELGESİ	viii
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	ix
GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Tarihçe	2
2.3. Epidemiyoloji	2
2.3.1. Genetik	3
2.3.2. Çevresel Etkenler	3
2.3.3. Viral Enfeksiyonlar	4
2.3.4. Otoimmün Nedenler.....	6
2.4. Klinik Tipleri, Prognozu ve Bulgular	10
2.4.1. Hastalığın Klinik Tipleri.....	10
2.4.2 Prognoz ve Bulgular.....	11
2.5 Tanı.....	18
2.5.1 MS Tanısında paraklinik kanıtlar.....	22
2.6. Tedavi	25
2.6.1. MS atağı ve tedavisi	25
2.6.2. Hastalık seyrini değiştirmeye yönelik tedaviler.....	26
III. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Hastalar ve Çalışma Kriterleri.....	31
3.2. Yöntem.....	31
3.3. İstatistiksel İncelemeler:	32
IV. SONUÇLAR.....	33
V. TARTIŞMA.....	41

VII. ÖZET	47
VIII. ABSTRACT.....	49
IX. KAYNAKLAR.....	51



KISALTMALAR

MS : Multipl Skleroz

SSS : Santral Sinir Sistemi

İVMP : İntravenöz Metilprednizolon

EDSS : Expanded Disability Status Scale, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

RRMS : Relapsing Remitting Multipl Skleroz

SPMS : Sekonder Progresif Multipl Skleroz

PPMS : Primer Progresif Multipl Skleroz

PRMS : Progresif Relapsing Multipl Skleroz

OKB : Oligoklonal Bant

MR : Manyetik Rezonans

İNO : İnternükleer Oftalmopleji

Ig : Immunoglobulin

FLAIR : Fluid attenuated inversion recovery

IMT : İmmünmodulator

GA : Glatiramer Asetat

NAT : Natalizumab

PML : Progresif Multifokal Lökoensefalopati

SP : Sfingozin Fosfat

DMF : Dimetilfumarat

VEP : Görsel Uyarılmış Potansiyeller

SEP : Somatosensoryal Uyarılmış Potansiyeller

BAEP : Beyin sapı İşitsel Potansiyeller

FS : Fonksiyonel Sistem

std : standart sapma



TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Tablo- I: Multiple Skleroz’da başlangıç bulguları.....	16
Tablo- II: MS McDonald Tanı Kriterleri	20
Tablo- III: Revize McDonald Tanı Kriterleri.....	21
Tablo- IV: MS Tedavisinde Kullanılan İmmünmodülatör İlaçlar ve Yan Etkileri	27
Tablo- V: Cinsiyet ile Hastalık Süresi ve EDSS arasındaki ilişki.....	33
Tablo- VI: Hastaların Kullandığı İmmünmodülatör ve İmmüsupresan İlaçlar ...	35
Tablo- VII: Komorbidite ile İlişkili Faktörlerin Değerlendirmesi.....	37
Tablo- VIII: Psikiyatrik Hastalıklar ile EDSS ve Komorbidite İlişkisi	38
Tablo- IX: Cinsiyete göre komorbidite gruplandırması.....	40

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil I: D Vitamini ve İmmünite İlişkisi.....	5
Şekil II: Otoinflamasyon Sırasında Astrosit Biyolojisini Etkileyen Sitokinler.....	6
Şekil III: MS’te İmmünopatogenez	7
Şekil IV:MS Lezyonlarında İmmünopatolojik Paternler	9
Şekil V: Cinsiyet ile MS Klinik Tipleri Arasındaki İlişki.....	34
Şekil VI: Hastalık Süresi ile MS Klinik Tipleri Arasındaki İlişki.....	36



GİRİŞ

Multiple Skleroz (MS) genç erişkinlerde görülen, merkezi sinir sistemini (MSS) farklı lokalizasyonlardatutabilen, genellikle alevlenme ve düzelmelerle seyreden, çevresel ve genetik etmenlerin birlikte etkilediği ve bireylerde özürllülüğe sebep olarak yaşam kalitesini ileri derece bozan, santral sinir sistemi'nin (SSS) kronik dejeneratif, demiyelinizan ve otoimmün bir hastalığıdır.

MS SSS'de beyin, spinal kord ya da optik sinir boyunca farklı lokalizasyonları tutabilir. Bu sebepten farklı klinik belirtilerle kendini gösterebilir. Ayrıca plakların lokalizasyonuna ek olarak, plakların sayı ve büyüklüğüne bağlı olarak da farklı klinikler görülebilir. Duyusal belirtiler, görme bulanıklığı, motor defisitler, ataksi, vertigo, konuşma bozuklukları, kognitif bozukluklar, epileptik nöbet ve sfinkter bozuklukları hastalıkta görebileceğimiz klinik belirtilerdendir.

MS ve komorbid hastalıklar arasındaki etkileşim son dönemde önem ve değerini koruyan bir gündemdir. Uzun yıllar takip edilen MS hastalarında komorbid hastalıkların ortaya çıkması ve hastalığın seyrini etkilemesi kaçınılmaz bir durumdur. Bu hastalıkların iyi belirlenmesi ve semptomların analiz edilmesi hasta için doğru tedavi ve yaklaşımı belirlemekte hekime güçlü bir yardımcıdır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda MS hastalarında komorbiditelerin oldukça sık görüldüğünü göstermektedir. Komorbid hastalıkların özürllülüğü progrese edebildiği, etkin tedavi vermeyi zorlaştırdığı ve yaşam konforunu olumsuz etkilediği görülmektedir. Aynı zamanda komorbid hastalıkların özürllülük ve sağkalımı yakından etkilemesi MS hastasını değerlendirirken bütüncül yaklaşımın gerekliliğini ortaya koymuştur. Çalışmamızın amacı; MS hastalarında komorbiditeleri ve sıklığını belirleyerek hastalığın klinik seyrini nasıl etkilediğini ortaya koymaktır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Multipl Skleroz (MS) merkezi sinir sistemi (MSS)'nin nörodejenerasyonla seyreden kronik demiyelizan hastalığıdır (1). Genetik ve çevresel faktörlerle ilişkisi bilinmekle birlikte etyolojisi hala tam açıklığa kavuşmamıştır. Çoğunlukla genç popülasyonu etkilediği bilinen MS hastalığı aynı zamanda bu popülasyonda travmadan sonra özürlülüğe sebep olan hastalıkların başında gelir (2).

2.2. Tarihçe

Multipl skleroz ile ilgili tarihi metinler 14.yüzyıla kadar dayanmaktadır. Hastalığın patolojisi ile ilgili ilk bilgilere ise 1800 'lü yıllarda ulaşılmıştır (3). MS hastalığının patofizyolojik ilk tanımı ise 1868 yılında nörolog Jean-Martin Charcot tarafından 'sclérose en plaques' olarak yapılmıştır. 1933 yılında Thomas River, MS'in bir hayvan modeli olan deneysel alerjik ensefalomyelit (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE)) tanımlamış ve hastalığın immünolojik olarak anlaşılmasında büyük bir adım atmıştır (4). 1948 yılında ise hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemelerinde, oligoklonal immünglobulinlerin sayıca fazlalığı gösterilerek, hastalığın patogenezinde inflamatuvar hadiselerin de rol oynadığı ortaya konmuştur (5).

2.3. Epidemiyoloji

MS hastalığı erkeklere kıyasla kadınlarda iki kat daha sık görülür. Hastaların büyük çoğunluğunda semptomlar 20-40 yaş arasında görülmeye başlar (5). Çocuklarda başlangıç yaşı ise 10-13 yaş olmakla birlikte, 15 yaş altında ve 50 yaş üstünde görülmesi nadir rastlanan durumlardandır (3,7,8).

MS'in etyopatogenezinde genetik, çevresel, viral ve otoimmün sebeplerin etkili olduğu düşünülmektedir.

2.3.1. Genetik

Multipl sklerozlu hastaların ailelerinde kümülasyonun görülmesi hastalıkta genetik faktörlerin önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar hastaların kardeşlerinde bu riskin en yüksek olduğunu özellikle de monozigot ikizlerde %25,9, dizigot ikizlerde ise %2,4, 1. derece akrabalarında %3-5, ikinci derece akrabalarında ise %1,5-2,5 oranında MS görülebileceğini ortaya koymuştur (9).

MS'in siyah ırka göre beyaz ırkta daha fazla görülmesi, Asya kökenlilerde ve siyahlarda riskin daha düşük olması, ikizlerde görülme sıklığının daha yüksek olması ve ailevi kümülasyon göstermesi MS'in etyolojisinde genetiğin önemini bir kez daha ortaya koymuştur (10).

Bazı Human leukocyte antijenlerinin (HLA) MS'lilerde, kontrol grubuna göre yüksek saptanması, genetik yatkınlığı desteklemektedir. Bu çalışmalarda en önemli ilişki 6. kromozomun kısa kolundaki DR, DQ lokusundadır. Bununla birlikte haplotiple aktarılan riskin büyük bir risk olmadığı da ortaya konmuştur. Başlıca HLADR2, DR3, A3, B7, DR15, DQ6, DW2 MS'ten sorumlu gen için belirleyicidirler. En önemli ilişki HLADR2 ile. Buna rağmen Türk multiple sklerozlu hastalar ve ailelerde yapılan taramalarda belirli bir yatkınlık bölgesi ortaya konamamıştır. Bununla birlikte en belirgin bağlantı DR2-DR4 ve DQ2-DR14 haplotiplerinde bulunmuştur (10-13).

2.3.2. Çevresel Etkenler

Hastalık Kuzey yarım kürede insidans olarak daha yüksektir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü bilinmektedir. Oransal değerlendirildiğinde bu oran 2.1:1 olarak saptanmıştır. 40 yaş öncesi dönemde en sık izlenen nörolojik hastalıktır. Ergenlik döneminden önce farklı bölgelere göç edildiğinde, MS gelişme riski yeni yerleşilen bölgeye göre değişmektedir. Ergenlik döneminden sonra ise,

yüksek risk taşıyan alandan düşük risk taşıyan alana yerleşmek ile yüksek risk devam eder (14). Bunun sebebinin; güneş ışığına maruziyet süresi, iklim ve nem değişiklikleri, diyet alışkanlıkları, bakteriyel ya da viral enfeksiyöz ajanlar gibi çevresel faktörler ile genetik faktörlerin etkileşimi neticesinde olabileceği düşünülmektedir (15,16).

Yapılan çalışmalar, ekvatora uzaklığın, güneş ışığına maruziyet miktar ve Süresi ile ters ilişkili olduğunu göstermiştir. Güneş ışığına maruziyetin MS riski ile azalmış ilişkisi vardır (17-21).

Bununla birlikte ekvatora uzak olduğu halde D vitamini açısından zengin beslenme alışkanlığı olan toplumlarda, umulan aksine azalmış MS sıklığı görülmüştür (22-24). 2008 yılında yapılan bir çalışmada, nüks oranı ve EDSS ile ölçülen özürlülük derecesi ile düşük serum D vitamini seviyesinin ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalar D vitamini serum seviyesinin yüksek olmasının MS oluşma riski ve MS hastalarında progresyonu durdurmaya katkıda bulunduğunu göstermiştir (25). Bununla birlikte MS için önerilen spesifik bir diyet olmadığı da bilinmelidir.

2.3.3. Viral Enfeksiyonlar

MS hastalığında viral enfeksiyöz faktörlerin önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir ancak hastalığa kesin etkisi ortaya konan spesifik bir virüs bulunamamıştır (26,27).

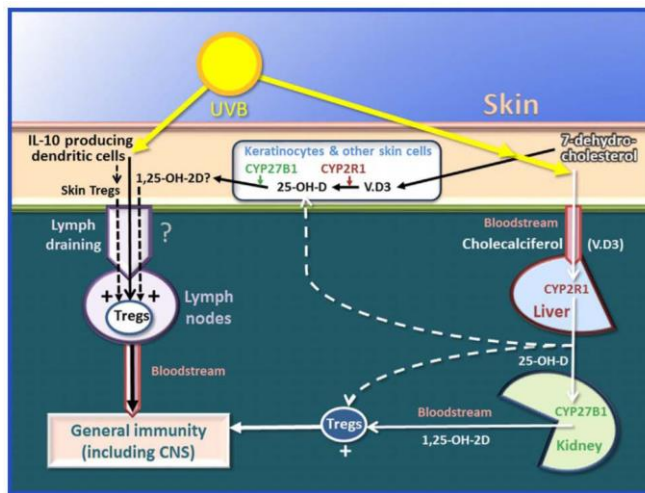
Enfeksiyöz ajanların MS geliştirme ve nüksündeki payını objektif olarak ortaya koyabilmek mümkün olmamıştır. Yapılan araştırmalar enfektif hastalık sonrası MS geliştirme riskini %10 olarak saptamıştır.

En çok suçlanan viral etkenler başta EBV (Ebstein Barr Virüs) olmak üzere sitomegalovirüs, herpes simpleks, insan T hücreli lenfositik virüs (HTLV-1), kızamık, parainfluenza, paramyxovirüs, corona virüs, human herpes virüs 6 (28).

Epstein-Barr virüsü ile MS riski arasında önemli sayılabilecek bir ilişki mevcuttur. Hastalık riski EBV geçirmeyen kişilerde büyük oranda düşüktür. Yapılan çalışmalar enfeksiyon mononükleoz, kabakulak, kızamık ve su çiçeği gibi viral enfeksiyonları yetişkin dönemde geçirenlerde; bu enfeksiyonları çocukluk döneminde geçirenlere göre MS ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir (27,29). Büyük oranda suçlanan virüsler için öngörülen patogenezi, miyelin kılıf içinde ya da oligodendrosit yüzeyinde yerleşerek çapraz reaksiyon oluşturma zemininde gerçekleşir.

Ayrıca enfeksiyon dışı etken olarak organik solventler, dental amalgam, fiziksel travma, psikolojik stres, diyetteki yağlar, antioksidanlar, yüksek eğitim düzeyi, sigara, östrojen, tetanoz toksini, antibiyotik ve antihistaminikler, yüksek ürik asit seviyesinin de MS gelişim riski üzerinde etkisini ortaya koyan çalışmalar vardır (29).

Sigara MS geliştirme riskini doz ilişkili şekilde artırır. Ayrıca araştırmalar sigaranın hastalığın şiddeti, progresyonu ve klinik olarak sekonder progresif MS'e dönüşmesinde önemli bir faktör olduğunu göstermektedir (30). Bunun yanında sigaranın vücuttaki vasküler yapıyı bozarak oluşturduğu komorbiditeler de özürüllük gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır.

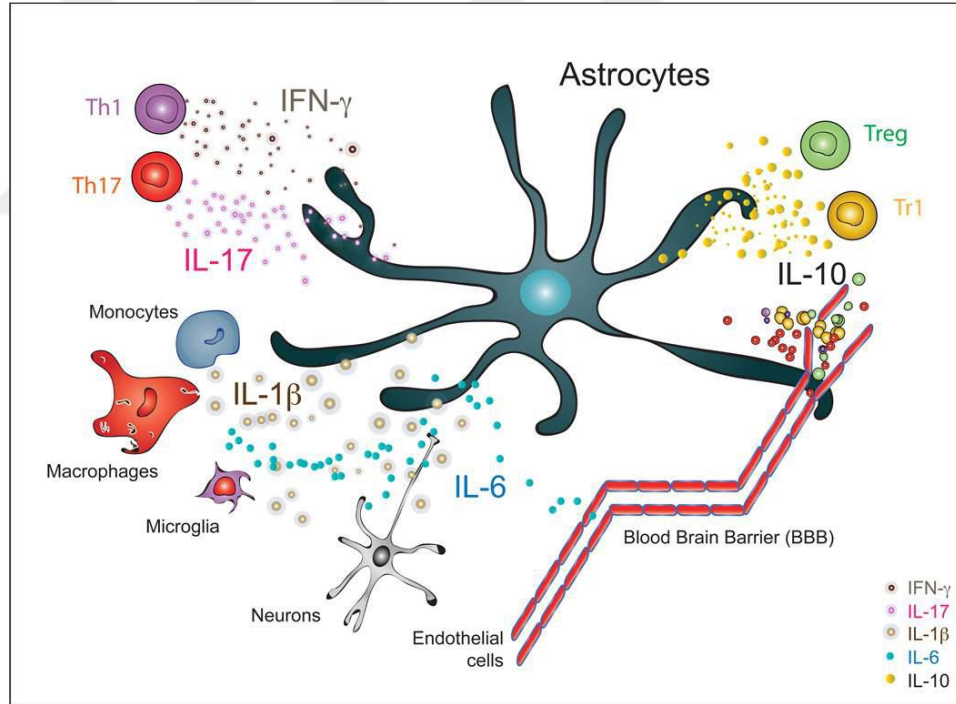


Şekil I: D Vitamini ve İmmünite İlişkisi

2.3.4. Otoimmün Nedenler

Yapılan çalışmalar bugüne kadar MS'in nedenini tam olarak açıklayamasa da, MSS'nin inflamasyon, demyelinizasyon, akson hasarı ve akson kaybı ile karakterize otoimmün bir hastalığı olduğu düşünülmektedir. Ancak otoimmün cevabın antijen spesifitesi netlik kazanmamıştır (31). MS patofizyolojisinde Th1 ve Th17 hücreleri suçlanmaktadır. MS hastalarında, akut atak esnasında periferik kanda Th17 hücrelerinin oranının arttığı saptanmıştır (32). Otoreaktif T hücreler KBB (kan beyin bariyerini) aşarak bir dizi reaksiyonu başlatmaktadır (31).

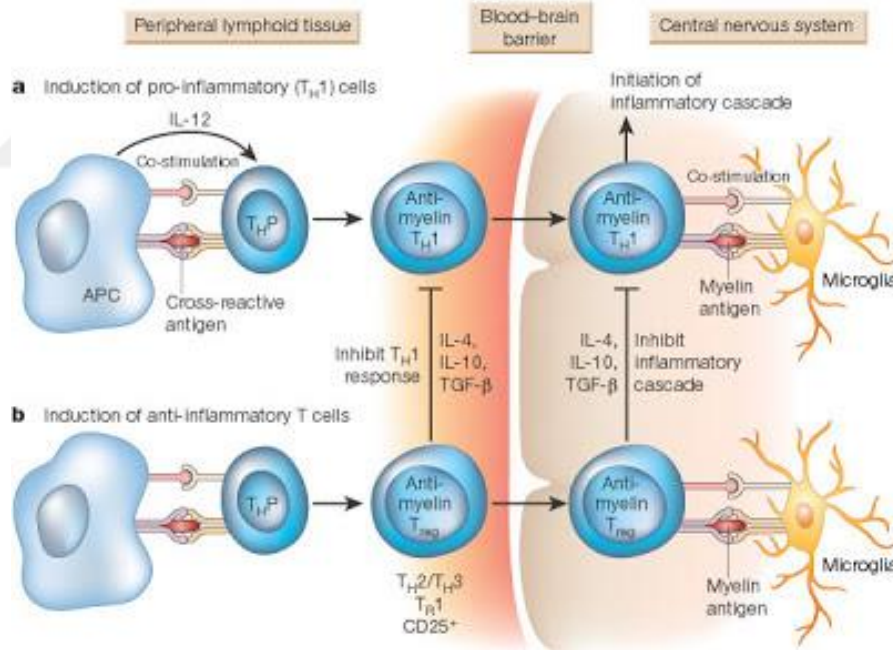
Multipl sklerozda lezyonların histopatolojisi; fokal inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit (OG) kaybı, remiyelinizasyon ve lenfositler astrogliozdur.



Şekil II: Otoinflamasyon Sırasında Astrosit Biyolojisini Etkileyen Sitokinler

İnflamatuvar cevabın regülasyonu; pek çok hücresel elemanın rol aldığı karmaşık bir reaksiyondur. MSS içinde reaktif olan T hücreleri, antijen sunan bir hücre (makrofaj ya da mikrogliya) ile karşılaşır. Antijen sunan hücreler yüzeylerinde HLA Class II molekülü ve buna uygun co-stimülatörler bulunur. T hücre reseptörü,

antijen ve HLA Class II moleküllerini içeren yapı oluştuğu zaman, CD4 Th1 hücrelerini aktive ederek bir dizi reaksiyonu başlatır ve interferon (IFN) gama, tümör nekroz faktör (TNF) alfa, interleukin (IL)-1, IL-2, IL-12, IL-23 gibi proinflatuar sitokinler üretilir (33). Proinflatuar sitokinlerin ortaya çıkması ile nitrik oksit sentaz (iNOS) miktarında artış meydana gelir. Nitrik oksit (NO) ve serbest radikallerin sentezi ile sonuçlanan bu olay MSS’de sitotoksik etkiye sahiptir. İnflamasyon durumunda proinflatuar sitokinlerin etkisiyle astrosit ve glial hücrelerden salınan NO, serebrovasküler resistansı ve KBB (Kan-Beyin Bariyeri) geçirgenliğini etkileyerek aksonal hasar oluşturmaktadır. Neticede myelin ve oligodendrositler zarar görmekte ve demyelinizasyon meydana gelmektedir. Bununla birlikte remiyelinizasyon ve doku tamiri ancak belirli bir seviyeye kadar olabilmektedir (34).



Şekil III: MS'te İmmünopatogenez

Demiyelizasyon sonucu oluşan plaklar ve lezyonlar ağırlıklı olarak beyin, spinal kord beyaz cevherini ve optik siniri etkiler ancak bunun yanında serebral

korteksi de etkileyebilir (35,36). Serebral korteksin hastalığın erken aşamasında etkilendiği bilinmektedir. Bu kortikal inflamasyon varlığı, demiyelinizasyon, kortikal nörodejenerasyon, nörodejenerasyon ve neticede kortikal atrofi ile sonuçlanmaktadır. Akson hasarı genellikle myelin hasarına ikincil olarak gelişir (37).

MS plakları aktif, kronik ve remiyelinizasyon olarak histolojik açıdan sınıflandırılabilir. Aktif lezyonlar RRMS de yaygındır ve miyelin yıkımı (rölatif aksonal korunarak) makrofaj infiltrasyonu, reaktif astrositler ve perivasküler serebral inflamasyon ile karakterizedir (38,39). Kronik ya da inaktif plaklar ise progresif MS kliniğinde daha fazla görülür ve geniş bir demiyelinizasyonu düşündürür. Belirgin aksonal hasarın olması, aktif inflamasyonun görece olarak olmayışı ile karakterizedir (35,36,40).

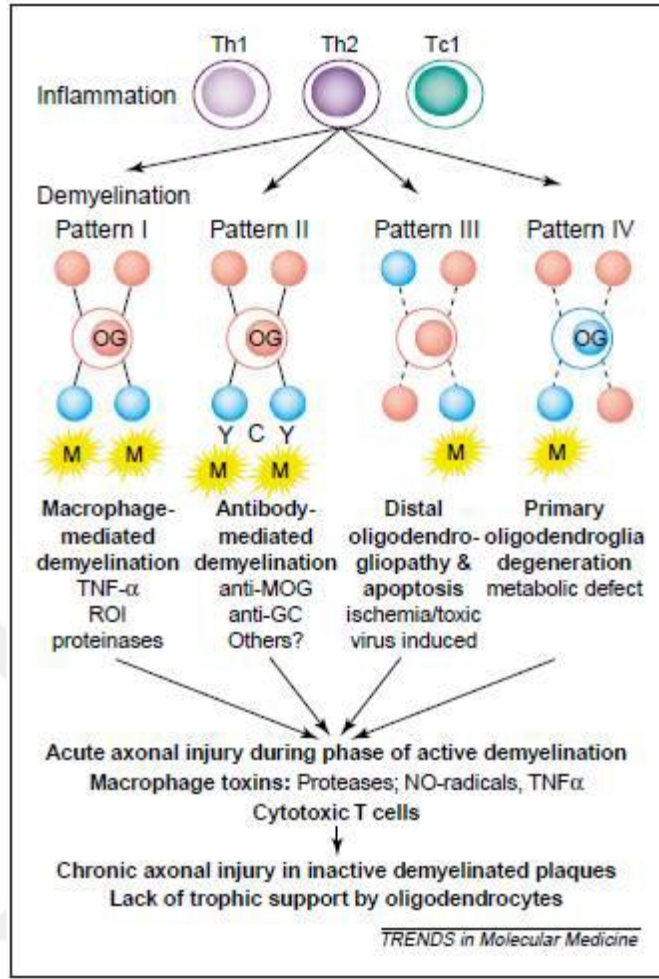
Lucchinetti ve arkadaşları aktif MS lezyonlarında dört ayrı immünopatolojik tip tanımlamışlardır.

Tip 1: Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon

Tip 2: Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon ve aktif miyelin yıkım alanlarında gözlenen immunglobulin ve kompleman birikimi

Tip 3: Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon, miyelin ilişkili glikoprotein (MAG) kaybı ve oligodendrosit apoptozu

Tip 4: Makrofaj ilişkili demiyelinizasyon ve beraberinde plak, ak maddede oligodendrosit dejenerasyonu



Şekil IV:MS Lezyonlarında İmmünopatolojik Paternler

MS hastalarının hem serumunda hem beyin-omurilik sıvısında (BOS) bazı miyelin proteinlerine karşı antikorlar saptanmıştır. Bu proteinlere örnek olarak Miyelin Basic Protein (MBP) verilebilir. Oluşan antikorlar hastalık şiddeti arttıkça MBP ve diğer miyelin proteinlerine karşı reaktif olan T hücreleri ile birlikte artış göstermektedir. Merkezi sinir sisteminde viral enfeksiyonlar ile otoimmün hadiselerin bağlantısını sağlayabilecek bir yol ise MSS hücreleri üzerinde otoantijenlerin anormal şekilde üretilmesidir (41).

2.4. Klinik Tipleri, Prognozu ve Bulgular

2.4.1. Hastalığın Klinik Tipleri

MS'in klinik özellikleri ve doğal seyri oldukça geniş bir spektrum gösterir. MS'in doğal seyrine göre kategorilere ayrılarak ilk kez McAlpine tarafından önerilmiş ve halen yaygın olarak kullanılmaktadır.

Relapsing remitting multipl skleroz (RR-MS): Multipl sklerozun en sık görülen (%55-85) formudur. İyileşme ve alevlenmelerle seyreder. Relapslar ateş veya enfeksiyon yokluğunda 24 saatten fazla süren yeni oluşan nörolojik semptomlar olarak tanımlanır. İki atak arasında bir aydan daha az bir süre olmamalıdır (42,43). RRMS'de inflamatuvar hadiseler ön plandadır. MRG'de Gd tutulumu progresif tiplere göre daha fazladır (44).

Primer progresif multipl skleroz (PP-MS): MS'in relapslar olmaksızın ilerleyici giden formudur. PPMS'in inflamasyonun az görüldüğü ya da hiç görülmediği patolojik özellikler gösteren ve dejenerasyonlarla seyreden formudur. Hastaların yaklaşık %15 i başlangıcından itibaren ataksız ve ilerleyici seyir gösterir (45-48). Hastalığın başlangıç yaşı diğer formlarına göre daha geçtir ve kötü seyrlidir (49).

Sekonder progresif multipl skleroz (SP-MS): Ortalama 40 yaşında RR-MS hastalarının %75'i SP-MS'ye dönüşür (50). Semptomlarda sürekli bir kötüleşme hali ve nörolojik defisitlerde ilerleme mevcuttur (49).

Progresif “relapsing” multipl skleroz (PR-MS): Multipl sklerozun en karmaşık olan formudur. PP-MS'de görüldüğü gibi bulgular progresif bir özelliğe sahiptir. Aynı zamanda RR-MS'ye benzer akut ataklarla seyreder. Oluşan nörolojik defisitler geri dönüşümlü değildir. Mortalite oranı çok yüksektir (42).

2.4.2 Prognoz ve Bulgular

MS’de klinik gidiş farklılık göstermektedir ve değerlendirilmesinde oldukça sık kullanılan skala, Expanded Disability Status Scale (EDSS)'dir. Bu skala ile 8 fonksiyonel sistemdeki (FS) yetersizlik ölçülmektedir. 0–10 arasında 20 basamaktan oluşur (51,52). Değerlendirme hastanın aşırı çaba göstermeden ortaya koyduğu en iyi performansa dayanır. 6.0 puandan itibaren hastanın destek gereksinimi kaydedilmektedir. 6.0, tek taraflı desteğe; 6.5 ise iki taraflı desteğe gereksinim duyulduğunu ifade etmektedir. 7.0’ dan itibaren tekerlekli sandalye ve giderek yatağa bağımlılık söz konusudur.

EDSS Ölçeği

0: Normal nörolojik inceleme (FS’lerin tümünde 0 derece; serebral derece 1 ise kabul edilebilir)

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

1.5: Özürlülük yok birden fazla FS’de minimal bulgular (Birden fazla FS grade 1).

2.0: Bir FS’de minimal özürlülük (Bir FS 2. derece; diğerleri 0 ya da 1).

2.5: İki FS’de minimal özürlülük (İki FS 2. derece, diğerleri 0 ya da 1).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10.0: MS'e bağlı ölüm

Fonksiyonel Sistemler

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

2. Minimal özürlülük

3. Hafif ya da orta paraparezi veya hemiparezi; ağır monoparezi.

4. Belirgin paraparezi veya hemiparezi; orta kuadriparezi; ya da monopleji.

5. Parapleji, hemipleji, ya da belirgin kuadriparezi.

6. Kuadripleji.

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

2. Hafif ataksi

3. Orta trunkal ya da ekstremitate ataksisi

4. Ağır ataksi, tüm ekstremiteler

5. Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe

V. Bilinmeyen

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

Beyin Sapı Fonksiyonları

0. Normal

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

Duysal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede yalnızca vibrasyon veya şekil çizmede azalma
 2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusundan hafif azalma ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyonda orta derecede azalma; ya da 3-4 ekstremitede tek basına vibrasyon kusuru (örn, şekil çizme) .
 3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da 3-4 ekstremitede hafif derecede dokunma, ağrı ve/veya orta derecede tüm proprioseptif testlerde bozukluk
 4. Bir ya da iki ekstremitede tek basına ya da kombine olarak, belirgin derecede dokunma, ağrı duyusunda azalma ya da propriosepsiyon kaybı ya da ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma, ağrı ve/veya ağır propriosepsiyon kaybı.
 5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı (temel olarak); ya da dokunma, ağrı duyularında orta derecede azalma ve/veya propriosepsiyonda vücudun kafa altında kalan bölümlerinin çoğunda kayıp.
 6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı
- V.Bilinmeyen

Barsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

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

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

3. Sık idrar kaçırma

4. Neredeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği

5. Mesane fonksiyonunun kaybı

6. Mesane ve barsak fonksiyonunun kaybı

V. Bilinmeyen

Görsel Fonksiyonlar

0. Normal

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

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

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

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

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

6. Beşinci derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 ya da daha az

V. Bilinmeyen

Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Yalnızca mood bozukluğu

2. Mental fonksiyonlarda hafif azalma

3. Mental fonksiyonlarda orta derecede bozulma

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

5. Kognitif bozukluk ya da kronik beyin sendromu

V. Bilinmeyen

Diğer Fonksiyonlar

0. Yok

1. MS' e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular

V. Bilinmeyen

Tedavisiz hastaların yaklaşık %30'unda 20-25 yıl sonra ileri düzeyde engellilik gelişir. En kötü gidişat PPMS'li hastalarda olmaktadır. Spinal kord lezyonlarının PPMS'li hastalarda yüksek oranda görülmesi hastalığın klinik seyrinin kötü olmasına ve engelliliğin ilerlemesine sebep olmaktadır. MS'li hastalarda mortalite genellikle ikincil eklenen komplikasyonlarla ilişkilidir (53). MS hastalarında gidişi öngörmek hastanın takibinde önemlidir. MS hastaları için tanımlanmış prognostik faktörler şu şekilde sıralanabilir. Kadın cinsiyet, erken yaşta başlangıç, optik nörit veya duysal belirtiler ile başlangıç, ilk 2 yılda atak sayısının düşük olması (<2 atak/yıl) iyi prognostik bulgular iken, piramidal-motor bulgular-beyin sapı semptomları-serebellar bulgular ile başlangıç progresif kötü seyri ifade eder (54,55).

Tablo- I: Multiple Skleroz'da başlangıç bulguları

Tablo 1. Hastalık başlangıcındaki belirtiler ve sıklıkları	
Bir ya da daha fazla ekstremitede güçsüzlük	%35
Optik nörit	%20
Parestezi	%20
Diplopi	%10
Vertigo	%5
Mesane problemleri	%5
Diğer	<%5

Motor Semptomlar: Kortikobulber ve kortikospinal yolların tutulumuna bağlı olarak monoparezi, hemiparezi ve kuadriparezi veya pleji görülebilir. Spinal kord tutulum sonrası gelişen paraparazi ya da parapleji engellilik açısından önemlidir. Patolojik refleksler ve derin tendon reflekslerinde artış oluşur. Parazi ya

da plejinin ilerleyen dönemlerinde hareketi daha da zorlaştıran spastisiteler meydana gelir (56).

Somatosensoriyal Bulgular: MS'in başlangıç semptomlarının büyük bir kısmını oluşturur. Anestezi, dizestezi, parestezi ve hiperestezi görülebilir. Hastalar vücutlarında elektriklenme ve karıncalanma hissinden bahsedebilir ve yakınabilirler. Ayrıca başın öne eğilmesi ile sırt bölgesine yayılan elektriklenme ve yanma hissi Lhermitte bulgusu ile gelebilirler (57). Derin duyu ve vibrasyon kaybı, nadir olarak da; ağrı, ısı ve dokunma duyusunda kayıp ile gelebilirler (56,58). Hastalar vücutta değişik bölgelerde ağrı da tarif edebilirler. Genellikle kronik ve sürekli olan bir ağrıdan bahsederler ancak kısa süreli olup geçen ağrılar da görülebilir. Genellikle bu ağrılar gece daha çok belirginleşir ve ısı-sıcaklık değişiminden etkilenir (59).

Optik Nörit ve Diğer Görsel Bulgular: Tüm MS olgularının yaklaşık %20'inde başlangıç bulgusu optik nörittir. Hastada çoğunlukla tek taraflı olan bulanık görme ya da görme kaybı gelişir. Göz muayenesinde renkli görmede bozulma, görme keskinliğinde azalma ve görme alanında santral skotom ile karakterizedir (58). Uhthoff fenomeni; egzersiz ve sıcakla görme keskinliğinin bozulması olarak bilinir.

Beyin Sapı Lezyonuna Ait Bulgular: Nistagmus, trigeminal nevralji, fasiyal paralizi ve Medial Longitudinal Fasciculus (MLF) tutulumuna bağlı internükleer oftalmopleji en sık görülen beyin sapı bulgularıdır. Bilateral İnternükleer oftalmopleji (INO) MS için oldukça tipik bir başka göz bulgusudur (60-62). MS hariç başka beyin sapı tutulumu yapan hastalıklarda da görülebilir. Genç hastada görülmesi MS'i akla getirir. MS'te nadir görülen beyin sapı bulguları arasında ise; psödobulber palsy, fasiyal paralizi, birbuçuk sendromu, disfaji ve işitme kaybıdır (61).

Serebellar Bulgular: Ataksi, dizatri ve bunun gibi bulgular görülebilir. Özürlülükte serebellar fonksiyon kaybı da önemli bir role sahiptir. En sık olarak

gövde ataksisi bulunur. İntansiyonel tremor, dismetri, disdiakokinezi ve serebellar dizartri olabilir (58,63).

Transvers Miyelit: MS’de spinal kord tutulumu ilişkili birkaç saat veya gün içinde ortaya çıkan seviye veren duyu kusuru ve paraparazi, babinski pozitifliği ve sfinkter kusuru oluşabilir.

Mesane, Barsak ve Cinsel İşlev Bozuklukları: İdrarını yapmaya başlamada zorluk, şiddetli sıkışma hali, sık idrara çıkma ve inkontinans görülebilir. MS te görülen nörojenik mesanede ya dolumda ya da boşaltmada sıkıntı vardır ancak daha çok dolum defekti görülür. Erkeklerde bu bulgulara impotans eşlik eder. Her iki cinsten de yaklaşık %50 civarında libido kaybı gözlenir. Bağırsak fonksiyon bozukluğu, MS olgularında %60 oranında görülür. En yaygın bulgu ise kabızlıktır.

Bilişsel fonksiyon bozuklukları: Multipl sklerozlu hastalarda kognitif değişiklikler ve çeşitli bilişsel bozukluklar sıkça görülmektedir. En sık hafıza, dikkat ve konsantrasyon bozuklukları meydana gelir. Depresif bozukluk, öfori ve emosyonel labilite ve anksiyete bozuklukları karşılaşılan psikiyatrik problemlerdir (64).

Yorgunluk: Multipl sklerozun en önemli belirtilerinden birisidir. %50-90 oranında görüldüğü bildirilmektedir (58). MS olgularında genellikle yorgunluk, sıcaklık ile artıp soğuk ile azalır ve öğleden sonraları daha sık görülür (65).

2.5 Tanı

MS tanısındaki temel olarak, SSS’de görülen lezyonların ve klinik tablonun zamanda ve mekanda yayılım göstermesi ve benzer SSS tutulumu yapan diğer hastalıkların ayırıcı tanıda değerlendirilerek dışlanması esasına dayanmaktadır. Kesin MS tanısını koymayı sağlayacak spesifik bir klinik veya laboratuvar bulgu mevcut değildir. Bu sebeple, geçmişten günümüze beyin omurilik sıvısı (BOS), SSS’nin MRG ile görüntülenmesi ve görsel uyartılmış potansiyeller (VEP) gibi

yardımcı laboratuvar teknikleri ile tanı kriterlerini netleştirmeye yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlardan ilki 1965 yılında Schumacher Paneli tarafından kesin MS tanı kriterlerini belirlemeye yönelik olmuştur. Bu kriterler, hastalığın klinik belirti ve semptomları temelinde belirlenmiş ve bugüne kadar tanımlamaların temelini oluşturmuştur. MS tanısında temel prensip SSS'deki hastalığın klinik olarak zamanda ve mekanda yayılımının gösterilmesidir. Sonraki dönemde 1983 yılında geliştirilen Poser tanı kriterleri Schumacher kriterlerinin yerini almış ve uzun yıllar MS tanısında kullanılmıştır. Poser kriterlerinde klinik belirteçlere ek olarak laboratuvar verileri de tanı kriterlerinde yer almıştır. Temel laboratuvar kanıt, BOS'ta oligoklonal band (OKB) varlığı ise de MRG ve uyartılmış potansiyeller de paraklinik kanıt olarak kabul edilmiştir. Bu kriterlere göre; klinik olarak kesin MS, laboratuvar destekli kesin MS, klinik olarak olası MS ve laboratuvar destekli olası MS olmak üzere 4 tanı kategorisi tanımlanmıştır.

Uluslararası MS tanı paneli ABD ulusal MS Derneği ve Uluslararası MS dernekleri Federasyonu 2000 yılının temmuz ayında Londra'da McDonald başkanlığında 1983 yılında Poser ve arkadaşları tarafından yayınlanan tanı kriterlerini değerlendirmek ve gerekli değişikliklerde bulunmak için toplanmıştır. 2001 yılında uluslararası panelde McDonald kriterleri olarak isimlendirilen yeni tanı kriterleri geliştirilmiş ve yayınlanmıştır. Tanı kriterlerinde MRG'nin önemi vurgulandı ve görsel uyandırılmış potansiyeller (VEP) ön plana çıkarıldı ayrıca progresif MS tanı kriterleri eklendi. BOS bulguları tanıdaki yerini korudu. BOS'ta OKB pozitifliğine ek olarak BOS IgG indeksindeki yükseklik de pozitif laboratuvar bulgusu kabul edildi. Böylece ilk atak olsa bile MS tanısı koyabilme ihtimali ortaya çıktı. 2001 McDonald kriterleri hastaları MS, olası MS ve MS değil kategorilerine ayırdı. Bu veriler ışığında eski kriterler yeniden gözden geçirilerek MRG alansal ve zamansal kriterleri 2005 yılında yeniden düzenlenmiştir (66,67). McDonald kriterleri son olarak 2010 yılında gözden geçirildi. 2005 McDonalds kriterleri erken tanıda yardımcı olmasına rağmen erken tanı ve tedavi amacıyla 2010 da tekrar revize edilmiştir.

Tablo- II: MS McDonald Tanı Kriterleri

Tablo 1. 2010 revize McDonald kriterleri		
Atak	Klinik Bulgular	Gerekli Ek Veri
≥2 atak ^a	≥2 lezyona ait objektif klinik bulgu veya 1 lezyona ait objektif klinik bulgu + önceki atağa ait güvenilir öykü ^b	Yok ^c
≥2 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	Mekanda yayılım: Yeni bir atak veya MRG'de MS tipik (periventriküler, juxtakortikal, posterior fossa, spinal kord) ^d alanların ≥2'sinde ≥1 lezyon
1 atak	≥2 lezyona ait objektif klinik bulgu	Zamanda yayılım: Yeni bir atak veya MRG'de kontrast tutmayan bir lezyonla asemptomatik kontrastlanan bir lezyonun birlikte bulunması veya İlk MRG'dan sonra herhangi bir zamanda yapılan takip MRG'lerinde yeni T2 lezyon saptanması
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	Mekanda yayılım + zamanda yayılım Yeni bir atak veya Zamanda ve mekanda yayılımı karşılayan MRG bulguları
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif)	Aşağıdakilerin ikisi *Beyinde ≥1 lezyon *Spinal kordda ≥2 lezyon *BOS'da izoelektrik foküsleme ile OKB pozitifliği veya IgG indeksinde ↑

Tablo- III: Revize McDonald Tanı Kriterleri

Tablo 2. 2017 Revize McDonald kriterleri (Thompson ve arkadaşları)		
Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok ^a
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak ^b	Yok ^a
≥2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

^a: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılamadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

^b: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki atağa ait dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

^c: MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2'sinde ≥1 lezyon olması.

^d: MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

^e: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.

MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band

2017 yılında tanı kriterleri yeniden gözden geçirildi. Revize edilmiş 2017 McDonald tanı kriterlerinde, semptomatik / asemptomatik ayırımı yapmadan tüm

plakların sayısı önem kazandı. Santral sinir sisteminde yer alan 4 bölgeden biri olan jukstakortikal plaklara kortikal plakların varlığı da eklendi. Periventriküler bölgede izlenen en az 1 adet olması gereken plak sayısı tekrar 3'e yükseltildi. BOS'ta OKB pozitifliği zamanda yayılım kriterlerine eklendi. Primer progresif MS için tanı kriterleri semptomatik/aseptomatik plak haricinde değişmedi. Tek atak ile başvuran hastada kesin MS tanısı konulmasının önü açıldı. Klinik MS tipinin muhakkak belirlenmesi, hastanın takibinde bu fenotipin gözden geçirilmesi önerildi (68).

2.5.1 MS Tanısında paraklinik kanıtlar

2.5.1.1. Beyin Omurilik Sıvısı İncelemeleri

MS hastalarında BOS'un görünümü berrak, basıncı normal, BOS biyokimyası ise normal sınırlardadır. Toplam lökosit sayısı sitolojik incelemede genel olarak normaldir. Ancak eğer hücre gözlenirse, en fazla 10-20 lenfosit/cm³ hücre gözlenebilir. Hücre sayısı >50 lenfosit/cm³ gözleendiğinde tanı tekrar değerlendirilmeli, ayırıcı tanıya gidilmeli ve başka hastalıklar mutlaka düşünölmelidir. Hastaların çoğunluğunda BOS protein düzeyi genellikle normaldir. BOS protein düzeyinin 100 mg/dl üzerinde protein olması durumunda dikkatli olunmalıdır.

Multipl skleroz hastalarında intratekal immunoglobulin G (Ig G) sentezi olmaktadır. İntratekal immunoglobulin sentezinin laboratuvar bulguları OKB varlığı ve immunoglobulin G indeksinin yüksek olmasıdır. MSS'de IgG üretimini yansıtan IgG indeksi anormallığı kesin MS tanısı konan hastaların %90'ında saptanır, indeksin 0,7'nin üzerinde olması anlamlıdır (69).

Kesin MS olgularının %95'inde OKB pozitifdir. OKB, MS hastalığının erken döneminde negatif bulunabilir. İlerleyen dönemlerde pozitifleşebileceği için tekrar BOS incelemesi negatif gelen olgularda faydalı olacaktır. OKB pozitifliği saptandıktan sonra bir daha kaybolmaz. Ancak Ig indeksleri tedaviyle birlikte zamanla negatifleşebilir (70).

2.5.1.2. Uyarılmış potansiyeller

Bu potansiyeller uyaran sonrasında oluşan kortikal ya da periferik uyarımlar ile değerlendirilir (71,72). Elektrofizyolojik yöntemlerin tanı ve prognoz tayinindeki yeri ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Uyarılmış potansiyeller dört şekilde değerlendirilebilir: görsel uyarılmış potansiyeller (VEP: visually evoked potentials), beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP: brain stem auditory evoked potentials) , somatosensoriyal uyarılmış potansiyeller (SEP: somatosensory evoked potentials) ve motor uyarılmış potansiyeller.

Görsel Uyarılmış Potansiyeller (GUP): Bir göze flaş ya da dama taşı şeklinde değişen uyarılar verilerek oksipital korteks üzerinden uyarılmış potansiyel (UP) yanıtları elde edilir. GUP kayıtlarında elde edilen en önemli değer P100 dalgasıdır. P dalgasının latansı, amplitüdü ve şekli ile değerlendirilir. Demiyelinizasyonun en önemli elektrofizyolojik belirteci ise latans uzamasıdır (73).

Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller (BSİUP): İşitsel uyarılmış potansiyel incelemesi sırasında kulağa verilen klik uyarısının ardından, korteks üzerinden elde edilen yanıt; periferik ve kortikal yapıları değerlendirmeyi mümkün kılar (74).

Somatosensorial Uyarılmış Potansiyeller (SUP): Duyusal sinirin periferde uyarılması ve yanıtların primer duysal kortekse kadar olan yolak üzerinden kayıtlanması prensibine dayanır. SUP'lar MS'li hastaların %65-80'inde normal değildir (72).

Motor Uyarılmış Potansiyeller (MUP): Korteks-kortikospinal yol-periferik sinir yapılarındaki işlevsel bütünlüğü değerlendirmenin yanında korteksin eksitabilite durumunu da değerlendirmeye imkan veren bir yöntemdir. Elektromanyetik alan yardımıyla beynin uyarılması ve yanıtın periferden kayıtlanması esasına dayanır. Kesin MS tanılı olguların %68'i normal olmayan bulgular verirken, klinikle ilişkisi olmadan da %20 oranında anormal olabileceği gösterilmiştir (74,75).

2.5.1.3. MS Tanısında Magnetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Bugün için MS tanısında klinik değerlendirmeden sonra tanıda son derece duyarlı olduğundan hastalığın tanı ve takibinde en önemli test MRG'dir (76). MS hastalarının %95'inde SSS'de MRG anormalliği mevcuttur. Demiyelinizan lezyonların MRG görüntüsü MS için spesifik değildir. Demiyelinizan vasıflı hastalıklar başta olmak üzere birçok başka hastalıkta da görülebilir. Multipl skleroz lezyonlarının yerleşim ve şekilleri de MS için tipik özellikler taşımaktadır. Lezyonlar genellikle ovoid görünümlü ya da mum alevi şeklinde olup, korpus kallosuma ve ventriküle dik açıyla yayılım gösterirler (Dawson parmakları). Çekimler muhakkak kontrastsız ve kontrastlı olarak yapılmalıdır. Bu, hem tanı hem de hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için gereklidir.

2010 yılındaki revizyonda;

a) MSS'nin aşağıdaki 4 alanından en az ikisinde en az bir lezyon bulunması gerektiği bildirilmiştir.

*Periventriküler

*Jukstakortikal

*İnfratentorial

*Spinal kord

b) Gadolinyum dietilen triamin pentaasetik asit (Gd-DTPA), kan beyin bariyerini sadece bariyer bütünlüğü bozulduğu zaman geçebilen kontrast bir maddedir T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal yoğunluğunu artırarak plak aktivasyonunu belirlemede kullanılır (69). Aynı MR'da Gd tutan ve tutmayan lezyonların varlığı ya da 2. MR'da (çekim zamanı önemli değil) yeni T2 lezyon varlığı gösterilmelidir (70).

Kontrast tutan plaklar ödem ve inflamasyona bağlı olarak T1 sekanslarda hipointens görünür. Kontrastlanma genelde 1 ay sürer ve bu süreç kara delik (black hole) oluşumu ile sonlanabilir. Kara delikler spinal kord ve optik sinirlerde ise nadiren gözlemlenirler (77). T2/FLAIR görüntülerde plaklar ödem, inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp, astroglial hücre proliferasyonu ve doku yıkımı nedeniyle hiperintens görünürler. T2/FLAIR hiperintens lezyonların kaybolması genelde remiyelinizasyon ve ödem etkisinin ortadan kalkması ile açıklanabilir.

2.6. Tedavi

2.6.1. MS atağı ve tedavisi

MS hastalığında, yeni gelişen semptomların ortaya çıktığı veya önceden varolan belirtilerin arttığı, 24 saatten daha az olmayan klinik alevlenme dönemi atak olarak tanımlanır. Sistemik enfeksiyon ya da ateşe bağlı klinik kötüleşme atak olarak tanımlanmaz. Atak tedavisindeki ilk amaç hastada fonksiyonel kayıplara yol açan ve günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek durumlara müdahale ederek kalıcı olabilecek defisitleri en aza indirmektir (78).

Atak tedavisinde metil prednizolon (MP) tedavisi ilk seçenek tedavi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Metil prednizolon kan-beyin bariyerini geçerek, İntravenöz (İV) uygulama ile SSS'nde hızla yüksek seviyeler ulaşarak etki gösterir (79). MS atak tedavisinde 1000 mg/gün İVMP; 3, 5, 7 veya 10 günlük süreler ile

uygulanmaktadır. Atak tedavi süresi ile ilgili kesin bir öneri olmamakla birlikte hasta nın kliniğine ve atak şiddetine göre süre uzatılabilir. Bazı kliniklerde İVMP tedavisi sonrası 10-30 gün süreyle azaltılarak kesilen oral steroid uygulaması da yapılmaktadır (80).

İVMP haricinde steroidi tolere edemeyen ya da tedavi yanıtı olmayan hastalarda steroide alternatif olarak ACTH ya da ilk 60 günde plazmaferez yer almaktadır (81). Ağır MS atak tedavilerinin yanında nöromiyelitis optika / nöromyelitis optika spektrum hastalıkları (NMO/NMOSD) gibi demiyelizan hastalıklarda da plazmaferez uygulanabilir. MS ataklarının tedavisinde IVIG kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir (82).

2.6.2. Hastalık seyrini değiştirmeye yönelik tedaviler

MS'de hastalık sıklığı özürllülüğü belirleyen en önemli faktörlerden biri olduğundan atakları geciktirmek ya da atak sıklığını ve atağın şiddetini azaltmak büyük öneme sahiptir.

2.6.2.1. Birinci basamak tedaviler

RRMS türü için onay almış ilk ilaç interferonlardır. İmmünmodülatör olarak ilk kullanılan ilaç 1993 yılında interferon beta-1b olmuştur. MS tedavisinde kullanılan immünomodulator tedavinin etki mekanizması otoreaktif lenfosit aracılı immün yanıtı baskılayarak enflamatuvar hücrelerin kan-beyin bariyerini geçmesine engel olmaktadır. Bu ilaçların çoğu inflamatuvar olayın önemli rol oynadığı RRMS'de etkilidir (83).

Bu tedavilerin amacı özürllülüğün ilerlemesini engellemek ve MRG lezyonlarının sayısını ve atak sıklığını azaltmaktır. Bu ilaçların çoğu RRMS ve klinik izole sendromu olan hastalarda iyi etki gösterir, ancak progresif MS'lilerde etkinliği net değildir (84).

En önemli yan etkileri grip benzeri semptomlar, depresyon, tiroid bozuklukları lökopeni, enjeksiyon ilişkili lokal cilt reaksiyonları, alerjik reaksiyonlar ve karaciğer anormallikleridir. Günümüzde İnterferon Beta-1b ve İnterferon Beta-1a yaygın olarak kullanılan interferonlardır (85).

Glatiramer asetat da ilk basamak tedaviler arasındadır. Çalışmalar RRMS tipinde atakların sayısını azaltmada etkin olduğunu göstermiştir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak MBP’i taklit ederek reaktif T hücrelerinin oluşumunu ve Th2 antiinflamatuvar sitokin üretimini bloke eder (86). İnterferonlarda görülen grip benzeri yan etkilere neden olmasa da, lokal deri reaksiyonlar ile uygulama sonrası nefes darlığı, göğüs sıkışması ve yüzde kızarma “flushing” görülebilir (85).

Tablo- IV: MS Tedavisinde Kullanılan İmmünmodülatör İlaçlar ve Yan Etkileri

Ürün	Uygulama	Karşılaştırmalı çalışmalar	Yan etkiler
IFN-β 1b (Betaferon)	250 µg/sc/günaşın	GA ile benzer etki IFN-beta 1a İM'den daha etkin	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları, sık NAb
IFN-β 1a SC (Rebif)	22/44 µg/sc/haftada üç kez	GA ile benzer etki IFN-beta 1a İM'den daha etkin	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları, sık NAb
IFN-β 1a (Avonex)	30 µg/im/haftada bir kez	IFN beta1a SC, IFN beta 1b, GA'dan atak azaltmada daha az etkin	Grip benzeri reaksiyon, transaminazlarda yükselme
*Pegylated IFN-β 1a (plegridy)	125 µg 2 haftada bir SC	-	Grip benzeri reaksiyon, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları
Glatiramer acetate (Copaxone)	20 mg/sc/her gün veya **40 mg/sc/haftada üç kez	IFN-β 1b, IFN-β 1a SC ile benzer etki IFN-β 1a İM den atak azaltmada daha etkin	Enjeksiyon yeri reaksiyonları, enjeksiyon sonrası sistemik reaksiyon

2.6.2.2. İkinci basamak tedaviler (Oral tedaviler)

Fingolimod, lenfosit üzerine SP1 reseptörlerini bloke ederek lenf organlarından ayrılışını engeller. Hastalık gidişatını değiştirmeye yönelik ilaçlar etkisiz olduğunda veya iyi tolere edilemediği durumlara ek olarak son bir yılda atak sayısında artma görülen RRMS tipinin tedavisinde onay almış ilk oral ilaçtır. Yan etkileri: İlk doz bradikardisi, atriyoventriküler blok, karaciğer enzimlerinde yükselme, herpes virüs enfeksiyonu, maküler ödem, lenfopeni, pnömoni, kan basıncında yükselme ve raporlanmış PML vakalarıdır (87,88).

Fingolimod kullanımına bağlı 3 PML vakası bulunmaktadır. Bunların 2'sinde önceden immünsupresif ajan kullanımı mevcuttur ve PML buna bağlıdır ancak 3. vakada tipik olarak süpresif ajan kullanımı olmayıp, 4 yıl fingolimod kullanımı sonrası PML gelişmiştir (89).

Dimetil fumarat ın etki mekanizması ise nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör (nfr2) aktivasyonu aracılığı ile antienflamatuar ve sitoprotektif etki gösterme şeklindedir (90). Radyolojik bulguları düzelttiği ve atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Yan etkileri arasında bulantı, karın ağrısı, “flushing”, proteinüri, lenfopeni, karaciğer fonksiyonlarında bozulma yer almaktadır (91).

Teriflunomid leflunomid'in aktif metabolitidir ve dihidro-orotatdehidrojenaz (DHODH) inhibitörüdür. DHODH hızlı bölünen hücrelerde primidinin denova sentezine müdahale eder (92). Otoantijenlere karşı gelişen B ve T hücre aktivasyonunu, çoğalmasını ve fonksiyonlarını azaltır. Yan etkileri karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, saç dökülmesi, baş ağrısı, GIS bulguları ve immünsüpresyondur (93).

2.6.2.3. Üçüncü basamak tedaviler

Natalizumab, alfa 4 integrine karşı gelişmiş (Anti-VLA-4 AB), etkisini T hücrelerinin kan beyin bariyerinden MSS'ye geçişini engelleyerek gösteren monoklonal bir antikordur (94). Tekrarlayan MS'in tedavisi için 4 haftada bir monoterapi amaçlı intravenöz infüzyonu gerekmektedir. Disabilite progresyonunu azaltıcı etkisi ve klinik atak oranını azalttığı gösterilmiştir (95). Ancak ilaçla ilgili en önemli endişe Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML) riskini artırmış olmasıdır. PML, JC virüs aktivasyonu ile oluşan ciddi potansiyel ölümcül fırsatçı beyin enfeksiyonudur (96). Önceki immünsüpresif ajan kullanımı veya tedavi süresinin uzaması, hastada anti-JC antikorlarının bulunduğu zaman Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML) ortaya çıkmasına neden olmaktadır (97). Bu nedenle hasta tedaviye başlanmadan önce hastada JC antikorları aranmalıdır ve sadece daha önceki ilk basamak tedavilere intolerans gelişmiş veya yanıtız tedavilerde, son bir yılda 1 veya daha fazla atak geçirenlerde uygulanmalıdır.

Alemtuzumab (anti-CD52), lenfositlerin büyük çoğunluğunu hedef alan monoklonal bir antikordur. Kullanımı yılda birkez intravenöz uygulama şeklindedir. İlk uygulama 5 gün üst üste, ikinci uygulama 3 gün üst üste verilir. Bu arada hasta başka tedavi almaz. Otoimmün reaksiyon önemli bir yan etkisidir (98).

2.6.2.4. Dördüncü basamak tedaviler

İmmünsüpresif ajanlar olarak kullanılan siklofosamid, metotreksat, azotiyopirin ve mitoksantron immun sistem üzerinde yarattıkları inhibitör etki nedeni ile immun disfonksiyona neden olurlar. Özellikle klinik olarak kötüleşen RR MS hastalarında ve progresif tip MS hastalarında tercih edilmektedir (99).

Mitoksantron, kullanımı yılda 4 kez IV olarak kullanılır (en fazla 8-12 doz) ve MS'in hem progresif hem de RRMS tiplerinde endikasyonu mevcuttur. Bunun yanında, lökopeni, alopesi ve karaciğer fonksiyon anormalliği yanında doz ilişkili kardiyotoksosite ve tedavi ilişkili lösemi nedeniyle kullanımı sınırlıdır (100).

Siklofosfamid immün sistemi baskılayıcı alkilleyici bir ajan olup lenfositler dahil hızla bölünen hücrelere sitotoksik etki göstermektedir. Hem ataklarla giden hem de progresif seyirli MS tiplerinde faydalı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. En önemli yan etkileri hemorajik sistit ve malignite riskidir. Klasik tedavi yöntemlerinin başarısız kaldığı durumlarda alternatif tedavi olarak tercih edilebilmektedir (101).

2.6.2.5. Yeni tedavi seçenekleri

Yeni tedavi seçeneği olarak sunulan bu ilaçlar onay ve klinik çalışmaların çeşitli aşamalarında bulunmaktadır. Bunlar monoklonal antikorlar olan ocrelizumab (anti-CD20), daclizumab (anti-CD25) ve oral alınan bir ajan olan laquinimod'u içerir (102).

Laquinimod, hastalık patogenezi üzerine etkisi net bilinmemekle birlikte belirgin bir immunsupresyona sebep olmadığı ortaya konulmuştur. Lökositlerin SSS içerisine girişine engel olarak antiinflamatuvar bir etki oluşturur. Ayrıca nöroprotektif bir etkisi olduğu da düşünülmektedir (102).

Ocrelizumab (anti-CD20), B lenfositlerden salınan CD 20'yi bağlayarak lenfositlerin sebep olduğu kompleman bağımlı ve antikor bağımlı sitotoksik etki ile apoptozu inhibe eder. Özellikle PPMS ve RRMS tiplerinin tedavisinde kullanımı üzerine endikasyon almıştır. Ocrelizumab kullanımı ile ilgili fırsatçı enfeksiyonlara sebebiyet verme dışında, bir hastada kullanımı sonrasında beyin ödemi gelişimi ve ölüm bildirilmiştir (102).

Daclizumab (anti-CD25)'ın, T hücrelerin aktive olmasını ve çoğalmasını sağlayan IL-2 reseptörlerine bağlanarak aktif haldeki T hücrelerini baskılamaktadır. Henüz bildirilmiş önemli bir yan etkiye rastlanmamış olup faz-III çalışmaları devam etmektedir (102).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Çalışma Kriterleri

Bu çalışmaya, AFSÜ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğine kayıtlı 89 kesin Multipl Skleroz tanılı hasta 1 Şubat 2020-31 Ocak 2021 tarihleri arasında değerlendirilerek prospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınma ölçütleri:

- 1)18-65 yaş aralığında
- 2)Multiple Skleroz tanısı olan ve tanı tarihinden itibaren üzerinden iki yıl geçmiş olan hastalar
- 3)Gebe olmayan hastalar
- 4)Hasta rıza ve gönüllü onam formu alınmış, çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyen Multiple Skleroz hastaları

3.2. Yöntem

Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinden öncelikle gönüllü rıza olur formu alındı. Bu hastalar MS tanısı aldıktan sonra en az iki yıl süreyle tarafımızca takip edilmiş, klinik izlemleri tarafımızca yapılmış hastalardı. MS tanısı ile servise yatırılan hastaların kendisinden ayrıntılı bilgi alındı. Hastalığın başlangıcından bugüne saptanan belirti ve bulgularla birlikte hastaların ayrıntılı hikayesi sorgulandı. MS hastalığının süresi, kullanılan immunmodülatör veya immünsüpresif ilaç türü, kullanım süresi, ek hastalık varlığı, sayısı, kullanılan diğer semptomatik ilaçların sorgulandığı bir anket ile değerlendirilerek bilgiler kaydedildi. Bunun yanında nörolojik muayeneleri ayrıntılı yapılarak engellilik değerlendirmesi için EDSS skorları hesaplanarak kaydedildi.

3.3. İstatistiksel İncelemeler:

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmelerinde SPSS 20.0 paket programından yararlanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak nicel veriler için aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri, nitel veriler için ise sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. Grafik gösterimler için sütun grafiği çizildi. Nicel değişkenlerin değerlendirilmesinde verilerin Normal Dağılım'a sahip olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılıma sahip olmayan verilerin değerlendirilmesinde iki grubun söz konusu olduğu durumlarda Mann-Whitney U Testi, üç ve daha fazla sayıda grubun söz konusu olduğu durumlarda ise Kruskal-Wallis Testi'nden, nitel verilerin değerlendirilmesinde ise Ki-Kare Testi'nden yararlanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki miktarının hesaplanmasında Spearman Rho Katsayısı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p=0.05$ değeri dikkate alınmıştır.

IV. SONUÇLAR

Çalışmamıza 89 adet MS tanılı hasta dahil edildi. Hastalar 55 kadın (%61,8), 34 erkek (%38,2) hastadan oluşmaktaydı. Kadın hastaların yaş ortalaması $37,73 \pm 10,91$ iken erkek hastaların yaş ortalaması ise $36,12 \pm 10,81$ idi. Total yaş ortalaması ise $37,11 \pm 10,84$ şeklindeydi.

Çalışmamızda yer alan hastaların medeni durumuna baktığımızda 31 tanesi bekar (%34,8), 58 tanesi ise evliydi (%65,2).

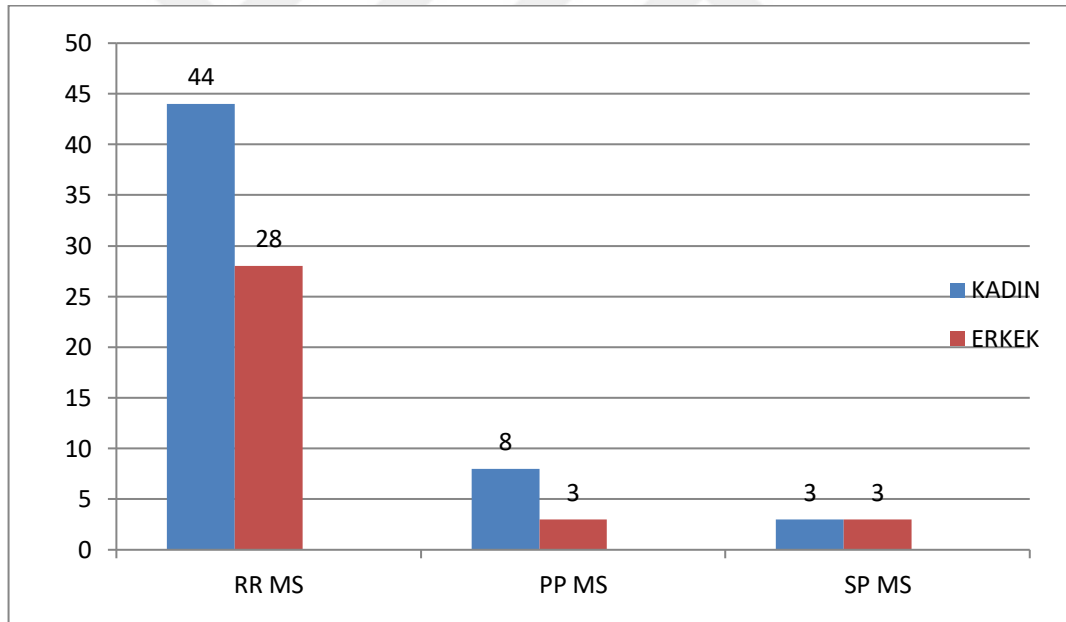
Çalışmamızda yer alan hastaların hastalık süresi değerlendirildiğinde kadın hastaların ortalama $7,87 \pm 5,67$ yıldır, erkek hastaların ise $7,03 \pm 6,04$ yıldır MS hastası olduğu görüldü. Totalde ise hastalık süresi $7,55 \pm 5,80$ yıl olarak saptandı. Çalışmamızda hastalık süresi ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,376$).

Çalışmamızda cinsiyet ve EDSS arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde kadın hastaların ortalama EDSS skorunun $4,06 \pm 2,13$ olduğunu, erkek hastaların ortalama EDSS skorunun ise $3,80 \pm 1,96$ olduğunu gördük. Totalde ise ortalama EDSS skoru $3,96 \pm 2,06$ olarak saptandı. Cinsiyet ile EDSS skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,573$).

Tablo- V: Cinsiyet ile Hastalık Süresi ve EDSS arasındaki ilişki

	Kadın	Erkek	p değeri	Ortalama
Cinsiyet	55	34	-	-
Yaş	37.73 ± 10.91	36.12 ± 10.81	-	37.11 ± 10.84
Hastalık süresi (yıl)	7.87 ± 5.67	7.03 ± 6.04	0.376	7.55 ± 5.80
EDSS Skoru	4.06 ± 2.13	3.80 ± 1.96	0.573	3.96 ± 0.57

Çalışmamızda hastaları MS klinik tiplerine göre değerlendirdiğimizde toplamda 72 RR MS hastası olduğunu bunlardan 44 hasta nın kadın (%80), 28 hastanın ise erkek cinsiyet (%28) olduğunu gördük. Primer Progresif MS hastası 11 hastamız mevcuttu. Bunların ise 8'i kadın (%14,5), 3'ü erkek hastaydı (%8,8). Sekonder progresif MS hastası sayısı ise 6 idi. Bunlardan 3 'ü kadın (%5,5) , 3'ü ise erkek idi (%8,8). Totalde ise baktığımızda 89 hasta nın 72 si RR MS (%80,9) , 11 hasta Primer Progresif MS (%12,4) , 6 hasta ise (%6,7) Sekonder progresif MS hastasıydı. Cinsiyet ile MS klinik tipi arasındaki ilişkiye istatistiksel olarak bakıldığında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,630$).



Şekil V: Cinsiyet ile MS Klinik Tipleri Arasındaki İlişki

89 hastadan 81 tanesi hastalık süresinin bir döneminde immüsupresan ya da immünmodülatör ilaç kullanırken 8 hastanın hiç immünmodülatör ya da immüsupresan ilaç kullanmadığını gördük. Çalışma esnasında yaptığımız

değerlendirmede ise 62 si halen immünmodülatör ya da immünsupresan tedavi alırken, 27 si immünsupresan ya da immünmodülatör tedavi almıyordu. Cinsiyet ile ilaç kullanım süresi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde kadın hastaların ortalama $5,44\pm4,61$ yıl, erkek hastaların ise $4,74\pm4,39$ yıl ilaç kullandığını; toplamda ise $5,17\pm4,51$ yıl süreyle ilaç kullanımı olduğunu gördük.

Tablo- VI: Hastaların Kullandığı İmmünmodülatör ve İmmünsupresan İlaçlar

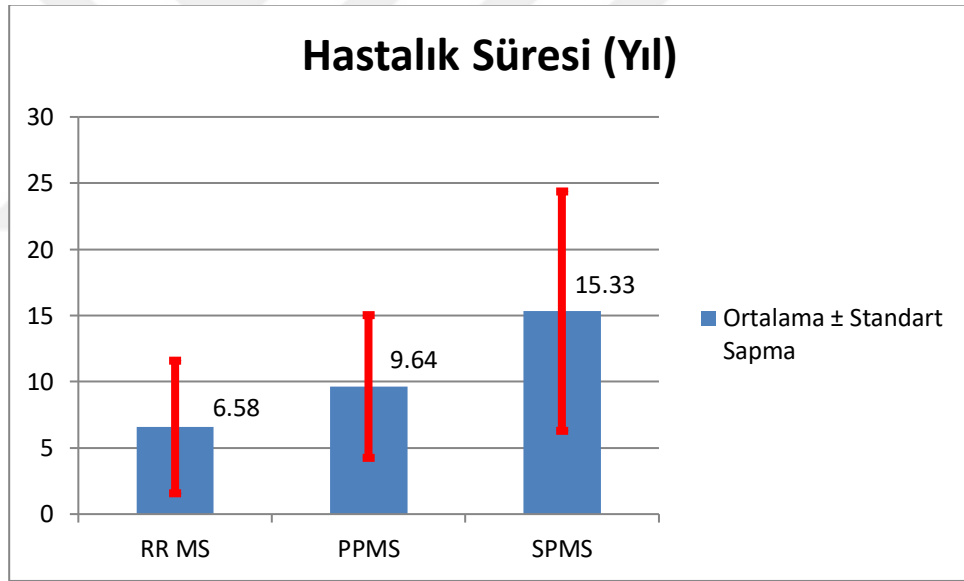
İLAÇLAR	HASTA SAYISI
Glatiramer Asetat	6
İnterferon	8
Fingolimod	18
Teriflunamid	13
Dimetilfumarat	5
Natalizumab	5
Ocrelizumab	6
Azotiopürin	1

Çalışmamızda hastaların immünmodülatör ya da immünsupresif ilaç kullanımı ile komorbidite arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ilaç kullanımı ile komorbidite arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p=0,589$).

Çalışmamızdaki 89 hastadan 26 sında (%31,65) komorbidite mevcut değildi. Geriye kalan 63 hastanın ise en az bir tane eşlik eden hastalığı mevcuttu. Komorbiditesi olmayan hastaların yaş ortalaması $31,65\pm9,23$ iken ortalama hastalık süresi ise $5,58\pm4,40$ şeklindeydi. Komorbiditesi mevcut olan hastalarda ise yaş ortalaması $39,37\pm10,71$, ortalama hastalık süresi ise $8,37\pm6,13$ şeklindeydi. Bu neticeler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$, $p=0,049$).

MS klinik tipi ile hastaların yaşı, toplam hastalık süresi ve EDSS arasındaki ilişki incelendiğinde; RR MS hastalarında yaş ortalaması 35.14 ± 9.63 , PP MS hastalarında 46.36 ± 13.76 , SP MS hastalarında ise 43.83 ± 8.58 olarak saptandı. İstatiksel olarak bakıldığında $p=0,002$ anlamlı olarak kabul edildi. RR MS hastalarının daha genç yaş grubunu oluşturduğunu, PP MS ve SP MS hastalarının ise daha yaşlı popülasyonu oluşturduğu görüldü.

Toplam hastalık süresine bakıldığında ise RR MS hastalarında 6.58 ± 5.01 , PP MS hastalarında 9.64 ± 5.39 , SP MS hastalarında ise 15.33 ± 9.04 olarak saptandı. İstatiksel değerlendirmesinde ise $p=0,011$ idi ve anlamlı olarak değerlendirildi. En uzun hastalık süresi SP MS hastalarında iken en kısa hastalık süresinin RR MS hastalarında olduğu görüldü.



Şekil VI: Hastalık Süresi ile MS Klinik Tipleri Arasındaki İlişki

Çalışmamızda EDSS ile yaş ve fenotip ilişkisine bakıldığında ise EDSS ile hastaların yaşı arasındaki ilişki ileri derece anlamlıydı ($p<0.001$), $p=0.000$ olarak bulundu.

MS fenotipleri ile EDSS ilişkisine baktığımızda ise RR MS hastalarında EDSS: 3.24 ± 1.46 , PP MS hastalarında 6.72 ± 1.38 , SP MS hastalarında ise 7.58 ± 0.91 olarak bulundu. İstatistiksel değerlendirmede ise $p=0.000$ olarak saptandı ve aşırı anlamlı olarak kabul edildi. En yüksek EDSS skorları SP MS ve PP MS hastalarında görülürken RR MS hastalarında daha düşük EDSS skorları mevcuttu.

Çalışmamızdaki hastaları $EDSS \leq 4,5$ ve $EDSS > 4,5$ olarak iki grup halinde inceledik. $EDSS \leq 4,5$ olan 64 (%71) hasta, $EDSS > 4,5$ (%29) olan ise 25 hasta mevcuttu. $EDSS \leq 4,5$ olan hastalardan 40'ında (%62,5) komorbidite mevcutken, 24'ünde komorbidite mevcut değildi (%37,5). $EDSS > 4,5$ olan hastaların ise 23'ünde (%92) komorbidite varken, 2 tanesinde (%8) komorbidite mevcut değildi. EDSS komorbidite ilişkisi istatistiksel olarak incelendiğinde $p=0,006$ anlamlı olarak değerlendirildi. EDSS si yüksek olan hastalarda komorbidite görülme sıklığının yüksek olduğu görüldü.

Tablo- VII: Komorbidite ile İlişkili Faktörlerin Değerlendirmesi

Komorbidite			
	Var	Yok	p değeri
İlaç kullanımı	58	23	0.589
Mevcut			
Yaş	39.37 ± 10.71	31.65 ± 9.23	0.003
Hastalık Süresi	8.37 ± 6.13	5.58 ± 4.40	0.049
EDSS ≤ 4.5	40	24	0.006
EDSS > 4.5	23	2	

Çalışmamızdaki hastaların komorbiditelerini değerlendirdiğimizde nörolojik komorbidite 10 hastada (%11,2) mevcuttu. Bunlar arasında en sık görülen epilepsi (%4,5) ile demans (%4,5) 4 hastada mevcuttu. 1 hastada auralı migren, bir hastada trigeminal nevralji ve bir hastada ise huzursuz bacak sendromu mevcuttu ve bu hastalıklara yönelik tedavi almaktaydı.

Çalışmamızdaki hastaların komorbiditelerinin sıklığını değerlendirdiğimizde ise en sık görülen komorbidite psikiyatrik hastalıklardı ve 43 hastada (%48,3) psikiyatrik komorbidite mevcuttu. En sık görülen komorbidite ise anksiyete bozukluğu (n=24) ve bunu takiben depresif bozukluktu (n=21). 2 hastada ise anksiyete bozukluğu ile depresif bozukluk bir arada bulunmaktaydı. 1 hastada psikoz, 1 hastada ise Obsesif-Kompulsif bozukluk mevcuttu.

Psikiyatrik hastalık sıklığı ile komorbidite arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde $p=0,000$ olarak ileri derece anlamlı olarak değerlendirildi. Komorbidite sayısı fazla olan hastalarda psikiyatrik hastalık görülme olasılığı yüksekti. Psikiyatrik hastalık sıklığı ile EDSS arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise $p=0,056$ sınırdan yüksek olarak geldi ve EDSS yüksekliği ile psikiyatrik komorbidite arasındaki ilişki anlamlı olarak değerlendirilmedi.

Tablo- VIII: Psikiyatrik Hastalıklar ile EDSS ve Komorbidite İlişkisi

	Psikiyatrik Hastalık		P değeri
	Var	Yok	
EDSS≤4.5	29	35	0.056
EDSS>4.5	17	8	
Komorbiditesi Olan Hasta	46	17	0.000

Eşlik eden kardiyovasküler sistem hastalıklarına baktığımızda ise; 11 (%12,3) hastada MS ile birlikteliğini gördük. Bunlardan en sık gördüğümüz hipertansiyon olup 6 hastada izlendi (%6,7). Bunu takiben en sık olarak görülen ise Koroner Arter Hastalığı olup 3 hastada izlendi (%3,4). 4 hastada ise iki kardiyovasküler sistem komorbiditesi birlikte bulunmaktaydı.

On bir hastada (%12,3) ise endokrin sistem hastalığı gözlemlendi. En sık izlenen endokrin hastalık ise hiperlipidemi olup 6 kişide mevcuttu (%6,7). Bunu ikinci

sırada %5,6 sıklıkla görülen tiroid hastalıkları izledi (n=5). Bir hastanın ise Diabetes Mellitus tanısı mevcuttu (%1,1) ve ikinci komorbidite olarak hiperlipidemi buna eşlik etmekteydi.

Ek gastro-intestinal sistem hastalıklarına baktığımızda ise 17 hastada (%19,1) MS'e eşlik ettiğini gördük. Bu hastalıklardan birinci sırada reflü olup 16 hastada (%18) mevcuttu. Bu hastaların hepsi bir hekim tarafından reflü tanısı koyulan, bir kısmının ise endoskopik değerlendirmesi olup reflüyü destekler şekilde raporlanan hastalardı. Bir hastamızda ise yine endoskopi yapılarak rapor edilmiş peptik ülser tanısı mevcuttu. Hastalarımızın birçoğunda semptom olarak kabızlık mevcuttu ancak hiçbirinde tanı almış barsak sistemi hastalığı mevcut değildi.

Yedi hastada (%7,8) ise solunum sistemi hastalığı mevcuttu. Bu hastalardan 6 sı (%6,7) astım hastasıydı ve tedavi almaktaydı. Bir hastada ise kronik büllöz amfizem tanısı mevcuttu (%1,1).

Demir eksikliği anemisi görülen ve bir hekim tarafından tedavi düzenlenen 7 hasta mevcuttu (%7,8). Bir hastamızda ise malignite (meme ca) MS'e eşlik etmekteydi (%1,1).

Romatolojik hastalıklar açısından hastalar değerlendirildiğinde 3 hastada romatolojik patoloji mevcuttu. Bu üç hastanın üçü de FMF hastasıydı (%3,4). Romatoid Artrit ve SLE gibi hastalıklar mevcut değildi.

Üç hastada ise cilt döküntüsü mevcuttu (%3,4). Bunlardan ikisi yapılan bir dizi araştırmaya rağmen nedeni tam ortaya konamayan kronik alerjik döküntülerdi. Bir tanesi ise dermatolojik bir hastalıktı.

Bir hastamızda ise MS tanısına ek olarak geçirmiş olduğu trafik kazası sonrası ortopedik sekel mevcuttu (%1,1).

Dokuz hastada ise MS'e eşlik eden servikal ya da lomber diskopati tanısı mevcuttu (%10,1).

Tablo- IX: Cinsiyete göre komorbidite gruplandırması

KOMORBİD HASTALIKLAR	KADIN	ERKEK	TOPLAM (% YÜZDE)
NÖROLOJİK	6	4	%11.2(n=10)
PSİKİYATRİK	28	15	%48.3 (n=43)
KVC HAST	10	1	%12.3 (n=11)
ENDOKRİN	10	1	%12.3 (n=11)
G.İ.S HAST.	11	6	%19.1 (n=17)
SOLUNUM	5	2	% 7.8 (n=7)
DEMİR EKSİKLİĞİ	7	0	%7.8 (n=7)
ANEMİSİ			
MALİGNİTE	1	0	%1.1 (n=1)
CİLT HAST	0	3	%3.3 (n=3)

Çalışmamızda bir diğer inceleme olarak atak sayısı ile komorbidite ve atak sayısı ile EDSS arasındaki ilişkiyi inceledik. Bunu yaparken PP MS hastalarını ataksız grup olduğu için incelemenin dışında bıraktık. RR MS hastalarını ve SP MS hastalarını incelemeye dahil ettik. Toplam atak sayısı ile komorbidite sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptamadık ($p=0.443$). Bunun yanında toplam atak sayısı ile EDSS arasındaki ilişkiye baktığımızda $p=0.735$ olarak geldi ve anlamlı kabul edilmedi. Atak sayısı fazla olan hastalarda EDSS yüksekliği anlamlı değildi.

V. TARTIŞMA

Komorbiditeler, hastalık seyri boyunca MS'te oldukça yaygın görülmektedir. Depresyon, anksiyete, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve kronik akciğer hastalığı gibi komorbid durumlar, geniş bir sonuç yelpazesini olumsuz olarak etkiler. MS'in bu komorbid koşullarla ilgili sonuçlar üzerindeki etkileri hakkında daha az şey bilinmektedir. Bu bulgular, MS'te komorbiditenin en iyi nasıl önleneceği ve tedavi edileceğini belirlemeye yönelik acil bir ihtiyacı vurgulamaktadır (103).

Marrie ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasında; 249 makale incelenmiş ve dünya çapında MS 'teki komorbiditeleri ve sıklığını ortaya konmuştur. Çalışma Orta veya Güney Amerika, Asya veya Afrika'daki komorbidite hakkında çok az şey bilindiğini Avrupa ve Kuzey Amerika'da ise komorbidite ile ilgili daha fazla çalışma yapıldığını ve komorbiditeler arasında tutarsızlık olduğunu göstermektedir (104). Bizim çalışmamızda da Türkiye'nin çeşitli coğrafi bölgelerinden MS hastası bulunsa da bunlar sınırlı sayıdaydı ve genel hasta popülasyonumuz Afyonkarahisar yöresi civarındandı. Bu sebepten ötürü sınırlı bir coğrafi alanda komorbidite değerlendirilmiş oldu. Börü ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; Türkiye' nin Akdeniz ve Karadeniz bölgelerinde yer alan 3 kıyı şehrinde (Artvin, Ordu ve Gazipaşa) MS prevalansı araştırılmıştır. Farklı bölge ve iklimlerde MS prevalansının nasıl değiştiğini ve aynı zamanda endüstriyelleşme ve insektisid maruziyetinin MS prevalansını nasıl artırdığı ortaya konulmuştur (105). Bütün bu çalışmalar; yaş, cinsiyet, etnik köken, coğrafi özellikler ve çevresel faktörlerin komorbidite değerlendirmesinde önemini ortaya koymaktadır.

Marrie ve arkadaşlarının yaptığı yukarıda belirtilen çalışmada en sık incelenen komorbiditeler psikiyatrik, otoimmün, kanser, akciğer hastalığı ve epilepsiydi. Bu meta-analize dayalı olarak en yaygın görülen beş komorbidite depresyon, anksiyete, hipertansiyon, hiperlipidemi ve kronik akciğer hastalığı idi. En yaygın otoimmün hastalıklar tiroid hastalıkları ve psöriazis di. MS popülasyonunda en yüksek insidansa sahip maligniteler servikal, göğüs ve sindirim

sistemi kanserleriydi. Bizim çalışmamızda en sık görülen komorbiditeler psikiyatrik komorbiditelerdi (%48,3). Anksiyete bozukluğu depresif bozukluktan daha sık görülmekteydi. Bunu GİS komorbiditeleri takip etmekteydi (%19,1). Sonrasında en sık olarak sırasıyla endokrin (%13,4), nörolojik (%11,2) ve kardiyovasküler sistem komorbiditeleri (%12,3) gelmekteydi. Bizim çalışmamızda da en sık görülen otoimmün komorbidite tiroid hastalığı idi (%5,6). 1 hastamızda psöriazis (%1,1) , 1 hastamızda ise DM (%1,1) tanısı mevcuttu (104). Malignitesi olan yalnızca 1 tane kadın hasta mevcuttu ve malignitesi meme kanseri idi.

Puz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 138 RR MS hastası EDSS<3 ve EDSS≥ 3 olarak iki gruba ayrılmış. Bu iki grup arasında komorbidite ve yaşam tarzı ile ilgili veriler arasında anlamlı farklılık izlenmemiş. Arteriyel hipertansiyon, hiperlipidemi, daha yüksek VKİ değerleri, ileri yaş ve daha düşük eğitim düzeyi, EDSS≥3 hastalarında daha sık bulunmuştu. Kardiyovasküler hastalıklar MS hastalarında özürlülük ilerlemesini şiddetlendirebileceği belirtilse de relapslar ve radyolojik aktivitenin kronik komorbiditelerle ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Biz çalışmamızda hastaları EDSS≤4,5 ve EDSS>4,5 olarak iki gruba ayırdık. Yaş ilerledikçe yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde EDSS skorunun da yükseldiğini gördük. Yine bu çalışmayla benzer şekilde EDSS si yüksek olan hastalarda komorbidite görülme sıklığının yüksek olduğu görüldü. Puz ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada sadece RR MS li hastalarda relaps ve komorbidite arasında değerlendirme yapılmış ve relapslarla kronik komorbidite arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (106). Bizim çalışmamızda ise RR MS li ve SP MS li hastalar arasında atak ve komorbidite ilişkisi bakılmış; ataksız grubu oluşturduğu için PPMS li hastalar bunun dışında bırakılmıştır. Bizim çalışmamızda da atak sayısı ve sıklığı ile komorbidite arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Aynı zamanda atak sayısı ile EDSS arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve yine anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. Bütün bunların aksine; Kowalec ve arkadaşlarının yaptığı 885 katılımcının olduğu çalışmada ise en sık görülen komorbiditeler: Anksiyete (%40,2), depresyon (%21,1), hipertansiyon (%17,7), migren (%18,1) ve hiperlipidemi (%11,9) idi. Bu

çalışmada migren, hiperlipidemi veya yüksek komorbidite yükü olan bireylerin iki yılda yüksek relaps oranına sahip oldukları görüldü (107).

Thorrman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; MS hastalığı ayrıca kısa veya uzun vadede yeni gelişebilen kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir. Danimarka popülasyonunda yeni tanı almış MS hastalarında bir yıl içinde normal popülasyondan daha sık miyokard infarktüsü ve inme insidansında artış bildirilmiştir. MS tanısı aldıktan 30 yıl sonrasına bakıldığında inme insidansı belirgin oranda normal popülasyona göre yüksek olarak bulunmuştur (108). Bizim çalışmamızda ise kardiyovasküler komorbiditeler (%12,3) sıklıkla MS hastalarında mevcuttu. En sık görülen kardiyovasküler komorbidite hipertansiyon ve bunu takiben koroner arter hastalığı idi. Sadece 1 hasta da miyokard infarktüsü hikayesi vardı. Çalışmamızda serebrovasküler hastalık sıklığına baktığımızda ise inme hikayesi olan hiç hastamız yoktu. Bizim çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğundan dolayı ileriye yönelik MS hastalarında inme ve kardiyovasküler sıklıkla alakalı kümülatif hasar tespit edilemez.

Marrie ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise kardiyovasküler hastalıklar ve nörolojik hastalıklar MS popülasyonundaki en yaygın mortalite sebebi olarak ortaya konmuştur (109).

Panda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 92 MS hastası dahil edilmiş ve bu hastalarda psikiyatrik komorbidite sıklığı yüksek olarak bulunmuştur. Bu çalışmada en yüksek oranda psikiyatrik komorbidite depresyon ve takibinde anksiyete bozukluğu olarak tanımlanmıştır (110). Bizim çalışmamızda da psikiyatrik komorbidite oranı en yüksek yüzdeye sahipti (%48,3). Ancak en sık görülen psikiyatrik komorbidite anksiyete bozukluğu (%27) bunu takiben ise depresyonu (%23,6).

Mc Kay ve arkadaşlarının yaptığı çalışma 2312 yetişkin MS hastasını içeriyordu. Bu hastaların psikiyatrik patolojileri ile dizabilite ilişkisini EDSS skorunu kullanarak inceledi. Sonuçta başta anksiyete bozukluğu olmak üzere psikiyatrik komorbiditelerin varlığının EDSS 'yi progrese ettiği sonucuna vardı

(111). Bunun aksine bizim çalışmamızda psikiyatrik komorbidite ile EDSS skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak bir veya birden fazla komorbiditesi olan hastalarda psikiyatrik hastalık görülme sıklığı belirgin olarak artmıştı ve aralarında anlamlı bir ilişki mevcuttu.

Hill ve arkadaşlarının MS hastalarında astım prevalansını araştırdığı Amerikan populasyon temelli kontrol grubunun olduğu büyük bir kohort çalışmasında MS hastaları arasında astım prevalansı (%16,5) normal popülasyona göre (%6,7) daha yüksekti (112). Bizim çalışmamızda astım görülme sıklığı %6,7 idi. Bizim çalışmamızda kontrol grubumuz yoktu ancak ortalama Türkiye astım prevalansı (%4,5) nın üzerinde bir değerd (113).

Levinthal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 218 MS hastasının Gastrointestinal sistem semptom ve hastalıkları incelenmiş. Bu hastada semptom olarak 88 hastada konstipasyon (%40), 16 hastada fekal inkontinans (%7), 1 hastada ise fonksiyonel disfaji (%0,5) mevcuttu. GIS hastalıklarına baktığımızda ise 32 hastada Gastroözefagial reflü (%15), İrritable Barsak Sendromu 11 hastada (%5), peptik ülser 4 hastada (%2), çölyak hastalığı ise 2 hastada (%1) mevcuttu (114). Bizim çalışmamızda ise bu hastalıklardan birinci sırada reflü olup 16 hastada (%18) mevcuttu. Bu hastaların hepsi bir hekim tarafından reflü tanısı koyulan, bir kısmının ise endoskopik değerlendirmesi olup reflüyü destekler şekilde raporlanan hastalardı. Bu oran Levinthal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki orana benzer şekildeydi ve bu orandan biraz yüksekti. Bir hastamızda ise yine endoskopi yapılarak rapor edilmiş peptik ülser tanısı mevcuttu. Hastalarımızın birçoğunda semptom olarak kabızlık mevcuttu ancak hiçbirinde tanı almış barsak sistemi hastalığı mevcut değildi. Bu oran Levinthal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklıydı. Bunun nedeni bizim çalışmamızdaki hasta sayısının bu çalışmaya oranla daha az olması olabilir.

Chou ve arkadaşlarının İngiltere veri tabanını kullanarak 2526 MS hastası ve bu hastalara yaş ve cinsiyet olarak eş, 9980 MS olmayan kontrol grubunun olduğu

İngiltere popülasyonunda yapılmış bir çalışmada MS hastalarının tanı anında epilepsi prevalansı %1,30 iken, kontrol grubunda bu oran %0,5 idi. Tanı anında epilepsisi olmayan MS hastaları arasında 10 yıllık takibinde kümülatif epilepsi geliştirme sıklığı MS hastaları için %2,77 ve kontroller için %0,90 idi. Bu popülasyon tabanlı çalışma, MS hastalarında MS olmayan kontrollere kıyasla tanı anında epilepsi prevalansının arttığını ve MS teşhisini takiben epilepsi gelişme riskinin daha yüksek olduğunu bulmuştur. Epilepsili MS hastaları, olmayanlara göre daha yüksek ölüm riskine sahipti (115). Bizim çalışmamızda ise 4 hastada epilepsi tanısı (%4,5) mevcuttu. Bunlardan 1 (%1,1) tanesinin MS tanısı anında daha önce konulmuş Epilepsi tanısı mevcuttu. Diğer 3 (%3,3) tanesinin ise MS tanısı aldıktan sonraki zamanda Epilepsi ortaya çıkmıştı. Bu hastalarımızdan bir tanesi status epileptikus ile yoğun bakım takibi gerektirmişti. Bizim çalışmamız bu çalışma kadar büyük bir çalışma değildi ve kontrol grubumuz yoktu. Ancak Türkiye epilepsi prevalansı ile (%0,7) mukayese ettiğimizde MS hastalarında Epilepsi sıklığının arttığını (%4,5) söyleyebiliriz (113).

Çalışmamızın eksik yönleri: Hasta grubumuzun az olması ve kontrol grubumuzun olmaması nedeniyle bazı istatistiksel incelemeleri yapamadık. Dünya çapında ülkelerin kendi popülasyonlarında MS'i araştıran geniş çaplı çalışmalarının olduğunu, ancak ülkemizde MS üzerine yapılmış toplum kökenli geniş bir araştırmanın mevcut olmadığını ve bir ihtiyaç olarak beklediğini gördük. Bu sebepten çalışmamızdaki verileri ulusal veriler ile de mukayese edemedik. Çalışmanın kesitsel bir çalışma olması sebebiyle de bu hastaların daha uzun süreli izleminde ortaya çıkabilecek ek komorbiditelerin izlem ve takibini yapamadık.

Çalışmamızın güçlü yönleri: Çalışmaya katılan hastalarla birebir yüzyüze görüşerek, prospektif olarak yapılması ve verilerin bizzat hastanın kendisi ile görüşerek oluşturulması çalışmamızı güçlü ve güvenilir kılmaktadır. Aynı zamanda literatüre baktığımızda MS ile ilgili çoğu çalışmanın retrospektif olduğunu, prospektif yapılan çalışmaların çok az olduğunu bu durumun çalışmamızı daha da değerli kıldığını belirtmek isteriz.

Çalışma neticesinde; MS hastalarının izlem ve tedavilerinde komorbid hastalıkların hastalığın seyrini, hastanın hayat kalitesini, atak sıklığı ile birlikte

hospitalizasyon gerekliliğini ve hastanın mortalitesini olumsuz etkilediğini gördük. Bu sebeplerden ötürü MS hastasını değerlendirirken bütüncül yaklaşımın daha doğru olacağını ve hastalık yönetimindeki öneminin altını çizmek isteriz.



VII. ÖZET

7.1 GİRİŞ VE AMAÇ

MS, kronik ve dejeneratif bir S.S.S hastalığıdır. Özellikle genç yaş grubunu etkilediğini bildiğimiz bu hastalığın seyrinde kısa ya da uzun vadede komorbid hastalıkların ortaya çıkabileceğini bilmekteyiz. Ancak bu hastaların çoğunun genç olması sebebi ile farklı komorbiditelerin olabileceği çoğu zaman göz ardı edilen ve unutulan bir mevzudur. Bu komorbiditelerin yaygınlığını ve içeriğini aynı zamanda hastalık gidişatına olan katkısını ortaya koymaya çalışan araştırmalar mevcut olsa da; Multiple Skleroz ve komorbidite konusu ilerleyen dönemde ortaya çıkabilecek yeni veri ve bilgilerle bu hastalığın tedavi ve izleminde bize değişik yaklaşımlar sunacak gibi görünmektedir. Biz bu çalışmada MS hastalarında komorbidite sıklığı ve hastalık seyrine etkisini inceledik. Ülkemiz ve dünya literatürüne, MS tedavi ve izleminde bir bakış açısı oluşturup katkıda bulunmayı amaçladık.

7.2 GEREÇ VE YÖNTEM

Biz bu çalışmamızda prospektif olarak 1 Ocak 2020- 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Nöroloji Kliniğinde takip edilen 89 Multiple Skleroz hastası ile detaylı olarak birebir görüştük. Hastaların özgeçmişlerini, klinik ve demografik özelliklerini kaydettik. Nörolojik muayenelerini görüşme anında yineledik ve dizabilitelerini EDSS ye göre hesaplayarak not ettik. Ayrıntılı olarak komorbiditelerini sorguladık ve bu komorbiditelerin hekim tarafından tanılı olmasına dikkat ettik.

7.3 BULGULAR

Çalışmamızda bulunan 89 hastanın, 55'i kadın, 34'ü erkek hastaydı. Kadın ve erkek cinsiyetler arasında hastalık süresi ve EDSS skorları arasında anlamlı bir fark mevcut değildi. Ancak EDSS ile hastaların yaşı arasındaki ilişki ileri düzeyde anlamlıydı ($p=0.000$). 89 hastanın 72'si RR MS (%80,9), 11 hasta PP MS (%12,4), 6 hasta ise SP MS hastasıydı (%6,4). En uzun hastalık süresi SP MS hastalarında iken ($15,33\pm9,04$ yıl), en kısa hastalık süresi RR MS hastalarında idi ($6,58\pm5,01$

yıl). MS fenotipi ile EDSS skorları arasındaki ilişki anlamlı olarak değerlendirildi ($p=0.000$). En yüksek EDSS skorları SP MS (7.58 ± 0.91) hastalarında iken, RR MS hastalarında EDSS skorlarının düşük olduğu (3.24 ± 1.46) görüldü. EDSS'si yüksek olan hastalarda ise komorbidite görülme sıklığının yüksek olduğu görüldü ($p=0.006$). Çalışmamızda en sık görülen komorbiditeler psikiyatrik komorbiditeler (%48,3) ve bunu takiben gastrointestinal sisteme (%19,1) ait komorbiditelerdi. En sık görülen ek nörolojik komorbiditeler ise epilepsi (%4,5) ve demans (%4,5) idi.

7.4 SONUÇ

Multiple Skleroz hastalarında komorbiditeleri belirlemek ve değerlendirmek hastalığın doğru yönetilmesinde ve hastayı bütüncül değerlendirmede biz hekimlere önemli seviyede yardımcı olacaktır.

VIII. ABSTRACT

Introduction: MS is a chronic and degenerative central nervous system disease. We know that especially in the course of this disease, it is seen in young ages. However, due to the fact that most of these patients are young, it is often overlooked and forgotten that there may be different comorbidities. There are some studies to explain prevalence and content of these comorbidities, and also its contribution to the course of the disease. Multiple Sclerosis and its comorbidities direct physicians to different approaches to treat and follow-up of this disease. In this study, we examined the frequency of these comorbidities and its effect on the course of disease in MS patients. We aimed to create and contribute to the literature of our country and the world in the treatment and follow-up of MS patients.

Materials and Methods: This study a prospective study included 89 Multiple Sclerosis patients who were followed up in Afyonkarahisar Health Sciences University Neurology Clinic between January 1, 2020 and December 31, 2020. We recorded the clinical and demographic characteristics of these patients. We re-examined their neurological examinations at the time of the interview and noted their disability by calculating their EDSS scores. Furthermore, we questioned their comorbidity in details and made it important that these comorbidities were correctly diagnosed by the physicians

Results: This study included 89 Multiple Sclerosis patients, 55 were female and 34 were male patients. There was no significant difference between the female and male sexes between the duration of the disease and the scores of EDSS. However, the relationship between EDSS scores and the age of patients was significant at an advanced level ($p=0.000$). Of the 89 patients, 72 patients had RR MS (80.9%), 11 patients had PP MS (12.4%), and 6 patients had SP MS (6.4%). The longest duration of the disease was in SP MS patients (15.33 ± 9.04 years), the shortest duration of disease was in RR MS patients (6.58 ± 5.01 years). The relationship between MS course and EDSS scores was significant ($p=0.000$). The highest EDSS scores were in patients with SP MS (7.58 ± 0.91), while RR MS patients had lowest EDSS scores (3.24 ± 1.46). In patients with high EDSS scores,

the incidence of comorbidities was higher ($p=0.006$). The most common comorbidities in our study were psychiatric comorbidities (48.3%) followed by comorbidities of the gastrointestinal tract (19.1%). The most common neurological comorbidities were epilepsy (4.5%) and dementia (4.5%).

Conclusion: Determining and evaluating the comorbidities of Multiple Sclerosis patients will help physicians significantly in the managing of disease correctly and assessment of the patients completely.



IX. KAYNAKLAR

1. Wellek, A. et al. Sibling Disability Risk At Onset And During Disease Progression In Familial Multiple Sclerosis. *Mult Scler*, 2011;17(9):1060-1066.

2. Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnosis and Management*, Fourth Edition, 2004; (III) 60: 1631- 1664.

3. Ferrante P. The Puzzling Natural History Of Multiple Sclerosis: A Challenge For The Research And Care. *J. Neurovirol* 2000; 6 (Suppl 2): 1-3.

4. Miller Ae, Lublin Fd, Coyle Pk. *History- Patology, Pathogenesis And Pathophysiology. Multiple Sclerosis In Clinical Practice* (First Ed) Taylor & Francis Group, London 2003: 1-29, 103-129.

5. Orrell RW. Multiple Sclerosis: The History of a Disease. *J R Soc Med*. 2005; 98(6): 289.

7. Baidina TV, Shutov AA. Multiple Sclerosis in children. *Zh Neuropatol Psikiatr Im SS Korsakova* 1990; 8: 36-38 (in Russian).

8. Hanefeld F, Bauer HI, Christen HI, Kruse B, Bruhn H, Framh J. Multiple Sclerosis in childhood: report of 15 cases. *Brain Develop* 1991; 13: 410-416.

9. Sadovnick Ad, Armstrong H, Rice Gpa, Et Al. A Population Based Twin Study Of Multiple Sclerosis In Twins: Update. *Ann Neurol*. 1993; 341: 1179-81.

10. Sadiq Sa, Miller Jr. Demyelinating Diseases: In Rowland Lp (Edt), Merritt's Textbook Of Neurology, Williams & Wilkins. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong 1995: 805-829.

11. Mc Graw-Hill, Multiple Sclerosis: In Gilroy J.(Edt) Basic Neurology (3rd Ed), New York. StLouis, San Francisco 2000: 199-223.

12. Saruhan-Direskeneli G, Esin S, Baykan-Kurt B, Örnek I, Vaughan R, Eraksoy M, Hla-Dr And Dq Associations With Multiple Sclerosis İn Turkey. Hum Immunol. 1997; 55: 59-65.

13. Reder A, Karabudak R. Raising İssues İn Multiple Sclerosis: Part I: In Siva A, Kesselring J,Thompson Aj (Eds), Frontiers İn Multiple Sclerosis, 1999; 260-272.

14. Van Lieshout HB, van Engelen BG, Sanders EA, Reiner WO. Diagnostic multiple sclerosis in childhood. Acta Neurol Scand 1993; 88: 339343.

15. Miller Ae, Lublin Fd, Coyle Pk. History- Patology, Pathogenesis And Pathophysiology. Multiple Sclerosis İn Clinical Practice (First Ed) Taylor & Francis Group, London 2003: 1-29, 103-29.

16. Lublin Fd, Miller Ae. Multipl Skleroz Ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demyelinizan Hastalıkları: In Bradley Wg, Daroff Rb, Fenichel Gm. Neurology İn Clinical Practice.Çeviri Editörü: Tan E, Özdamar Se. Beşinci Edisyon. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık. ;2008; 1583-1615.

17. Acheson, E. D., Bachrach, C. A., & Wright, F. M. Some comments on the latitude, solar radiation, and other variables. *Acta Psychiatr Scand* (1960); 35(S147), 132-147.
18. Kurtzke, J. F., Beebe, G. W., & Norman, J. E. Epidemiology of multiplesclerosis in US veterans 1. Race, sex, and geographic distribution. *Neurol*(1979); 1228-1228.
19. Miller, D. H., Hammond, S. R., McLeod, J. G., Purdie, G., & Skegg, D. C. Multiple sclerosis in Australia and New Zealand: are the determinants genetic or environmental?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1990;53(10): 903-905.
20. Simon, K. C., Van der Mei, I. A. F., Munger, K. L., Ponsonby, A., Dickinson, J., Dwyer, T., & Ascherio, A. Combined effects of smoking, anti-EBNA antibodies, and HLA-DRB1* 1501 on multiple sclerosis risk. *Neurol* 2010;74(17): 1365-1371.
21. Vukusic, S., Van Bockstael, V., Gosselin, S., & Confavreux, C. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J Neurol, Neurosurg & Psychiatry* (2007); 78(7), 707-709.
22. Goldberg, P. Multiple sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence: (A viewpoint) part 2. biochemical and genetic factors. *Int J Environ Stud* (1974); 6(2-3), 121-129.
23. Swank, R. L., Lerstad, O., Strøm, A., & Backer, J. Multiple sclerosis in rural Norway: its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Engl J Med* (1952); 246(19), 721-728.
24. Westlund, K. Distribution and mortality time trend of multiple sclerosis and some other diseases in Norway. *Acta Neurol Scand* (1970); 46(4-5), 455-483.

25. Munger, K. L., Zhang, S. M., O'reilly, E., Hernan, M. A., Olek, M. J., Willett, W. C., & Ascherio, A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurol* (2004); 62(1), 60-65.

26. Compston DAS. Genetic epidemiology. In: Compston DAS, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H (eds), *Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone, London, Edinburgh, New York, Philadelphia, Sydney, Toronto 1998, 45-142.

27. Casetta I, Granieri E. Clinical infections and multiple sclerosis: contribution from analytical epidemiology. *J Neuro Virol* 2000; 6 (Suppl 2): 147-151.

28. Willer, C. J., & Ebers, G. C. Susceptibility to multiple sclerosis: interplay between genes and environment. *Curr Opin Neurol* (2000); 13(3), 241-247.

29. Ascherio, A., & Munger, K. L. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol* (2007); 61(6), 504-513.

30. Wingerchuk, D. M. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Ther Adv Neurol Disord* (2012); 5(1), 13-22.

31. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* (2007); 17: 210-8.

32. Becher B, Durell BG, Noelle RJ. Experimental autoimmune encephalitis and inflammation in the absence of interleukin-12. *J Clin Invest* 2002; 110: 493-497.

33. Navikas V, Link H. Review: Cytokines And The Pathogenesis Of Multiple Sclerosis. *J Neurosci Res.* 1996;45: 322-333.

34. Lassmann, H., Brück, W., & Lucchinetti, C. Heterogeneity of multiple sclerosispathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* (2001);7(3), 115-121.

35. Sobel, R. A.,& Moore, G. W. Demyelinating diseases. *Greenfield'sNeuropathology* (2008); 1513-1608.

36. Popescu, B. F. G.,& Lucchinetti, C. F. Pathology of demyelinating diseases. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* (2012); 7, 185-217.

37. Stys, P. K, Zamponi, G. W, van Minnen, J, & Geurts, J. J. Will the real multiple sclerosis please stand up?. *Nat. Rev. Neurosci.* (2012);13(7), 507-514.

38. Brück, W., Porada, P., Poser, S., Rieckmann, P., Hanefeld, F., Kretzschmar,H. A., & Lassmann, H. Monocyte/macrophage differentiation in early multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* (1995); 38(5), 788-796.

39. Frischer, J. M., Bramow, S., Dal-Bianco, A., Lucchinetti, C. F., Rauschka, H.,Schmidbauer, M.,& Lassmann, H. The relation between inflammation andneurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* (2009); 132(5), 1175-1189.

40. Prineas, J. W., Kwon, E. E., Cho, E. S., Sharer, L. R., Barnett, M. H., Oleszak,E. L., ... & Morgan, B. P. Immunopathology of secondary-progressive multiplesclerosis. *Ann Neurol* (2001); 50(5), 646-657.

41. Adams and Victor's Principles of Neurology çev. ed. Murat Emre 9. BaskıGüneş Tıp kitabevi (2011).

42. Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W Et Al. The Natural History Of Multiple Sclerosis: A Geographically Based Study. 7. Progressiverelapsingand Relapsing-Progressive Multiple Sclerosis: A Re-Evaluation. Brain 1999;122 (10):[Kitap Yaz.] 1941-1950.

43. Confavreux C, Compston A. The Natural History Of Multiple Sclerosis. In: Compston A (Ed). Mcalpine“S Multiple Sclerosis. 4th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006.P.183-272.

44. Karabudak R. Mutipl Skleroz. In: Karabudak(ed), Temel ve KlinikNöroimmünoloji(1. bs). Ankara: Ada Basın Yayın Ltd. Şti; 2013.177-475.

45. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology2014;83 (3):278-86.

46. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M,Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Engl J Med2000;343(13):938-52.

47. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A,Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. Nat Rev Neurol2009;5(12):672-82.

48. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. Ann Neurol1994;36: 6-11.

49. Miller Ae, Lublin Fd, Coyle Pk. Mcalpine“S Multiple Sclerosis. 4th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006.P.183-272.

50. Confavreux, C.,& Vukusic, S. Natural history of multiple sclerosis: a unifyingconcept. Brain (2006);129(3), 606-616.

51. Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M, Et Al. Neurology In Clinical Practice. In: Michael J. O'Leary, David M. Dawson (Eds), Multiple Sclerosis And Other Inflammatory Demyelinating Diseases Of The Central Nervous System (3rd Ed). Woburn: Butterworth-Heinemann, 2000. Pp. 1431-65.

52. Kurtzke JF. Rating Neurologic Impairment In Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (Edss). Neurology. 1983;33:1444-52.

53. Murray TJ. History of Multiple Sclerosis In: Rae-Grant A, Bethoux F (eds). Multiple Sclerosis and Related Disorders New York: Demos Medical Publishing; 2013. 1-10.

54. DeAngelis TM, Miller A. Diagnosis of multiple sclerosis. Handb Clin Neurol 2014;122:317-42.

55. Schumacker GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. Ann N Y Acad Sci, 1965;122:552-68.

56. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple Sclerosis In Clinical Practice. 1st Ed. London And New York: Martin Dunitz, 2003:1-217.

57. Al-Araji, A. H., & Oger, J. Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. Mult Scler (2005); 11(4), 398-402.

58. McDonald I, Compston A. The Symptoms And Sign Of Multiple Sclerosis. In: Compston A (Ed). Multiple Sclerosis. 4th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006. P. 287-346.

59. Moulin DE. Pain in multiple sclerosis. Neurol Clin (1989); 7: 321-31.

60. Gilroy J. Multipl Skleroz. Karabudak R, Türkçe ed. Temel Nöroloji (içinde).3.baskı, Ankara: Güneş yayınevi (2002);199-219.

61. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. UK:Martin Dunitz press (2003);31-35.

62. Tunalı G. Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı (2004); Cilt:2, Sayı:3.

63. Ropper Ah, Brown Rh. Multiple Sclerosis And Allied Demyelinative Diseases. In: Ropper A.H, Brown R.H, Eds. Adams And Victor“S Principles Of Neurology 8th Ed. Boston: Mc Graw-Hill, 2001: 771-796.

64. Wallin Mt, Wilken Ja, Kane R. Cognitive Dysfunction İn Multiple Sclerosis: Assessment, İmaging, And Risk Factors. J Rehabil Res Dev 2006;43(1):63-72.

65. Béthoux F. Fatigue And Multiple Sclerosis. Ann Readapt Med Phys 2006;49(6):35560.

66. Miller Dh, Filippi M, Fazekas F, Frederiksen JI, Matthews Pm. Role Of Magnetic Resonance İmaging Within Diagnostic Criteria For Multiple Sclerosis. Ann Neurol. 2004; 56(2): 273-8.

67. Polman Ch, Reingold Sc, Edan G, Et Al. Diagnostic Criteria For Multiple Sclerosis. 2005 Revisions To The “Mc Donald Criteria ”. Ann Neurol. 2005; 58(6): 840-6.

68. Alan J Thompson, Brenda L Banwell, Frederik Barkhof, Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018; 17: 162–73.

69. Lublin Fd, Miller Ae, Kurne A. Multipl Skleroz Ve Sss'nin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. Walter G. Bradley Rbd, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic. Neurology İn Clinical Practice: Veri Medikal Yayıncılık; 2008. Pp. 1583-1613.

70. Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu İstanbul. CEVİK İ (Ed.) Galenos Yayınevi. 2013:15-57.

71. Fuhr P, Kappos L. Evoked Potentials For Evaluation Of Multiple Sclerosis. Clinical Neurophysiology. 2001;112:2185-9.

72. Kıyılıoğlu N. Multipl Skleroz Tanısında Elektrofizyolojik Yöntemler. Türkiye Klinikleri Journal Of Neurology Special Topics. 2009;2: 58-64.

73. Cook Sd. Handbook Of Multiple Sclerosis (2nd Ed) Crc Press; New York 2001.

74. Karabudak R. Mutipl Skleroz Karabudak R (Ed), Temel Ve Klinik Nöroimmünoloji(1. Bs). Ada Basın Yayın Ltd. Şti Ankara 2013, Pp177-475.

75. Beer S, Rösler K, Hess C. Diagnostic Value Of Paraclinical Tests İn Multiple Sclerosis: Relative Sensitivities And Specificities For Reclassification According To The Poser Committee Criteria. Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1995;59:152-9.

76. Filippi M, Absinta M, Rocca M. Future Mrı Tools İn Multiple Sclerosis. Journal Of The Neurological Sciences. 2013;331: 14-8.

77. Filippi M, Rocca Ma. New Magnetic Resonance İmaging Biomarkers For The Diagnosis Of Multiple Sclerosis. Expert Opinion On Medical Diagnostics. 2012;6: 109-20.

78. Frohman, E.M., Et Al., Corticosteroids For Multiple Sclerosis: I. Application For Treating Exacerbations. *Neurotherapeutics*, 2007. 4(4): P. 618-26.

79. Sellebjerg F, Barnes D, Filippi ni G ve ark. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *European Journal of Neurology* 2005;12: 939-946.

80. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, Lee J, Beck G, Block V, Durelli L, LaMantia L, Barnes D, Sellebjerg F, Rudick RA. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Multiple Sclerosis*, 2000;6:267-273.

81. Calabresi, P.A., Diagnosis And Management Of Multiple Sclerosis. *Am Fam Physician*, 2004. 70(10): P. 1935-44.

82. Kirby S, Brown MG, Murray TJ, et al. Progression of multiple sclerosis in patients with other autoimmune diseases. *Mult Scler* 2005;11:S28–S29.

83. Weinstock-Guttman, B., Ransohoff, R. M., Kinkel, R. P., & Rudick, R. A. The interferons: biological effects, mechanisms of action, and use in multiplesclerosis. *Anns neurol* (1995); 37(1), 7-15.

84. Filippini, G., Del Giovane, C., Vacchi, L., D'Amico, R., Di Pietrantonj, C., Beecher, D., & Salanti, G. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 6.(2013).106. Yong, V. W., Chabot.

85. Files, D.K., Et Al., Multiple Sclerosis. *Prim Care*, 2015. 42(2): P. 159-75.

86. Wolinsky, J. S. Copolymer 1 A most reasonable alternative therapy for earlyrelapsing-remitting multiple sclerosis with mild disability. *Neurol* (1995); 45(7),1245-1247.

87. Samson, K. PML in suspected MS patient taking Fingolimod Raises FDA concerns. *Neurol Today* (2013); 13(19), 37.

88. Pelletier, D. And D.A. Hafler, Fingolimod For Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 2012. 366(4): P. 339-47.

89. Calic, Z., Cappelen-Smith, C., Hodgkinson, S. J., McDougall, A., Cuganesan, R., & Brew, B. J. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy immunoreconstitution inflammatory syndrome with intravenous immunoglobulin in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod after discontinuation of natalizumab. *J Clin Neurosci: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* (2015); 22(3), 598-600.

90. Linker, R. A., Lee, D. H., Ryan, S., van Dam, A. M., Conrad, R., Bista, P., ... & Ellrichmann, G. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain* (2011); 134(3), 678-692.

91. Fox, R.J., Et Al., Placebo-Controlled Phase 3 Study Of Oral BG-12 Or Glatiramer In Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 2012. 367(12): P. 1087-97.

92. Oh, J., & O'Connor, P. W. An update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag* (2013); 9, 177-190.

93. O'Connor, P., Et Al., Randomized Trial Of Oral Teriflunomide For Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 2011. 365(14): P. 1293-303.

94. Rice, G. P., Hartung, H. P., & Calabresi, P. A. Anti- $\alpha 4$ integrin therapy for multiple sclerosis Mechanisms and rationale. *Neurol* (2005); 64(8), 1336-1342.

95. Polman, C.H., Et Al., A Randomized, Placebo-Controlled Trial Of Natalizumab For Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med, 2006. 354(9): P. 899-910.

96. Yousry, T. A., Major, E. O., Ryschkewitsch, C., Fahle, G., Fischer, S., Hou, J,... & Barkhof, F. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressivemultifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med (2006); 354(9), 924-933.

97. Bloomgren, G., Et Al., Risk Of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. N Engl J Med, 2012. 366(20): P. 1870-80.

98. Havrdova, E., D. Horakova, And I. Kovarova, Alemtuzumab In The Treatment Of Multiple Sclerosis: Key Clinical Trial Results And Considerations For Use. Ther Adv Neurol Disord, 2015. 8(1): P. 31-45.

99. Neuhaus, O., B.C. Kieseier, And H.P. Hartung, Immunosuppressive Agents In Multiple Sclerosis. Neurotherapeutics, 2007. 4(4): P. 654-60.

100. Fox, E. J. Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: areview. Clin Ther (2006); 28(4), 461-474.

101. Emre, M. (2013) Nöroloji Temel Kitabı. 1.Baskı,İstanbul, Güneş Kitabevleri, S.1111-1136.

102. Pawate, S. And F. Bagnato, Newer Agents In The Treatment Of Multiple Sclerosis. Neurologist, 2015. 19(4): P. 104-17.

103.Marrie R.A. Comorbidity in multiple sclerosis: Past, present and future.Clinical and Investigate Medicine. 2019 Mar ; 42-1:E5-E12.

104. Marrie R.A et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview, *Multiple Sclerosis Journal*, 2015; 21-3:263-281.

105. Börü Türk Ü, Duman A, Kulualp A.Ş, Güler N., Taşdemir M., Yılmaz Ü, Alp R., Bölük C. Multiple sclerosis prevalence study: The comparison of 3 coastal cities, located in the black sea and mediterranean regions of Turkey, *Medicine (Baltimore)*. 2018;97-42:e12856.

106. Puz P., Lasek-Bal A., Steposza A., Bartoszek K., Radecka P. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2018;167:76-81.

107. Kowalec K., McKay A., Patten S., Fisk J., Evans C., Tremlett H., Marrie R.A. *American Academy of Neurology*. 2017;89:2455–2461.

108. Thormann A, Magyari M, Koch-Henriksen N, et al. Vascular comorbidities in multiple sclerosis: a nationwide study from Denmark. *J Neurol*. 2016;263-12: 2484-2493.

109 Marrie, R. A., L. Elliott, J. Marriott, M. Cossoy, J. Blanchard, S. Leung, et al.. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015; 85: 240–247.

110. Panda S.P, Das R.C, Srivastava K., Ratnam A., Sharma N. Psychiatric comorbidity in multiple sclerosis. *Polish Journal of Neurology and Neurosurgery*. 2018;463:6.

111. McKay K., Tremlett H., Fisk J.D, Zhang T., Patten S, Kastrukoff L., Campbell, T., Marrie R.A Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *American Academy of Neurology*. 2018; 90-15: 1316–1323.

112.Hill E., Abboud H.,Briggs F.B.S. Prevalence of asthma in multiple sclerosis: A United States population-based study.2019 ;28:69-74.

113.Ünal B, Ergör G. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri sıklığı çalışması, Ankara 2013.

114.Levinthal D.J,Rahman A.,Nusrat S., O'Leary M., Heyman R., and Bielefeldt K. Adding to the Burden: Gastrointestinal Symptoms and Syndromes in Multiple Sclerosis. Mult Sclerosis International. 2013;2013: 319201.

115.Chou I.J, Kuo C.F, TanasescuR.,TenchC.R, TileyC.G, Constantinescu C.S , Whitehouse W.P . Epilepsy and associated mortality in patients with multiple sclerosis Europan Journal of Neurology.2019 Feb;26-2:342-e23.