



CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Nöroloji Anabilim Dalı

RADYOLOJİK İZOLE SENDROM'DA KOGNİTİF FONKSİYONLAR

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pelin SOYDAR

Tez Danışmanı

Prof. Dr. HATİCE MAVİOĞLU

Manisa- 2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde büyük emeği olan, engin bilgi ve tecrübelerinin yanında mesleki etik anlayışından da faydalandığım, tez çalışmamın her süresince sonsuz sabrı ile bana yol gösteren ve destek olan değerli hocam Prof. Dr. Hatice MAVİOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Deniz SELÇUKİ ve Prof. Dr. Hikmet YILMAZ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitime sonsuz katkısı olan, yakın ilgisi ve hoşgörüsü ile manevi ve bilimsel açıdan her anyanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Ayşin KISABAY AK'a,

Bir abla samimiyetiyle hep yanımda olan hiçbir konuda yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Melike BATUM'a,

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde tüm samimiyetiyle yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Beyhan CENGİZ ÖZYURT'a

Kliniği benim için eğlenceli hale getiren, yanlarında dertlerimi unuttuğum, birlikte her zaman uyum içinde çalıştığım doktor, hemşire, teknisyen ve temizlik personeli arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan, maddi ve manevi her türlü fedakârlığı usanmadan gösteren, evlatları olduğum için kendimi ayrıcalıklı hissettiğim canım aileme,

Hayattaki zorluklara karşı birlikte savaştığım, kendimi her zaman değerli hissetmemi sağlayan, sonsuz sabrı ve desteğiyle her koşulda yanımda olan eşim Ali Soydar'a,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Pelin Soydar

Manisa-2020

KISALTMALAR

BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for MS
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BVMT-R	Brief Visuospatial Memory Test-Revised
CBÜ	Celal Bayar Üniversitesi
CCR9	CC kemokin reseptörü tip 9
CVLT-II	California Verbal Learning Test-II
DMF	Dimetil fumarat
EBNA1	Epstein-Barr Nükleer Antijen 1
EDSS	Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği)
HLA	Human Leukocyte Antigene
IFN-β1a	interferon beta 1a
IgG	Immunglobulin G
İM	İntramuskuler
İV	intravenöz
KBB	Kan-Beyin Bariyeri
KİS	Klinik İzole Sendrom
KKMS	Klinik Kesin MS
MAGNIMS	Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis
MHC	Histocompatibility Complex
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	Multipl Skleroz
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
ON	Optik Nörit
PPMS	Primer Progresif MS

PSS	Progressive Soliter Sclerosis
Rao-BRNB	Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery
RİS	Radiologically Isolated Syndrome
RRMS	Relapsing-Remitting MS
S1P	Sphingosin 1-phosphate
SAMS	Single(tek) Atak MS
SAPMS	Tek Ataklı Progresif MS
SC	subkutan
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SPMS	Sekonder progresif MS
SS	Soliter Sklerozis
SSS	Santral Sinir Sistemi
SWI	Susceptibility Weighted İmaging
Th17	T helper 17
UBO	Unidentified Bright Objects

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	v
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1. MULTİPL SKLEROZ	3
1.1 EPİDEMİYOLOJİ	3
1.2 ETYOPATOGENEZ	5
1.2.1 Genetik Risk Faktörleri	6
1.2.2 Çevresel Risk Faktörleri	7
1.2.3 Enfeksiyonlar	8
1.2.4 Ultraviyole Radyasyona Maruz Kalma ve D Vitamini	8
1.2.5 Obezite	9
1.2.6 Sigara	9
1.2.7 Mikrobiyata	9
1.2.8 Yaşam Tarzı	10
1.3 KLİNİK	11
1.4 MS'DE BİLİŞSEL BOZUKLUKLAR	13
1.5 MS TANI KRİTERLERİ VE ALT TİPLERİ	16
1.6 MS PARAKLİNİK TANI YÖNTEMLERİ	23
1.6.1 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	24

1.6.1.1 Periventriküler lezyonlar	25
1.6.1.2 Jukstakortikal veya kortikal lezyonlar	26
1.6.1.3 Infratentoryal lezyonlar	26
1.6.1.4 Omurilik lezyonları	27
1.6.1.5 Kontrast tutan lezyonlar	28
1.6.1.6 Optik sinir lezyonları	29
1.6.1.7 Araştırmaları Devam Eden MRG Özellikleri	29
1.6.1.7.1 Santral ven işareti	29
1.6.1.7.2 Subpial demiyelinizasyon	30
1.6.1.7.3 İçin için yanan / yavaş büyüyen lezyonlar	30
1.6.2 Beyin Omurilik Sıvısında Oligoklonal Band (OKB)	30
1.6.3 Uyartılmış Potansiyeller	31
1.6.4 Optik Koherens Tomografi (OCT)	31
1.6.5 MRZ Reaksiyonu	32
1.6.6 MS Tanısı/ayırıcı Tanısında Önerilen Laboratuvar	
İncelemeleri	32
1.7 MS'DE TEDAVİ	33
1.7.1 Atak Tedavisi	33
1.7.2 Hastalığı Modifiye Edici Tedaviler	33
1.7.2.1 İnterferonlar	34
1.7.2.2 Sphingosine 1-phosphate Reseptör Modülatörleri	36
1.7.2.3 Diğer İmmunomodülatörler	37
1.7.2.4 Monoklonal Antikorlar	41
1.7.2.5 İmmunsupresif Tedaviler	43
1.7.2.6 Onaylanmamış Ancak Kullanılan Tedaviler	44

1.7.3 Semptomatik Tedavi.....	46
2. RADYOLOJİK İZOLE SENDROM.....	47
2.1 EPİDEMİYOLOJİ	48
2.2 TANI KRİTERLERİ	49
2.3 RİS'DE BİLİŞSEL BOZUKLUKLAR	51
2.4 RADYOLOJİK İZOLE SENDROMDAN MULTİPL SKLEROZA	
DÖNÜŞÜMDE PREDİKTİF FAKTÖRLER	52
2.4.1 Demografik Faktörler	53
2.4.2 Klinik Faktörler.....	53
2.4.3 MRG Bulguları	54
2.4.4 Paraklinik Bulgular.....	56
2.5 RADYOLOJİK İZOLE SENDROMUN TAKİP VE TEDAVİSİ	57
III. GEREÇ VE YÖNTEM	60
1. KOGNİTİF DEĞERLENDİRME	61
2. İSTATİSTİK.....	62
IV. BULGULAR	63
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	66
VI. ÖZET	72
VII. İNGİLİZCE ÖZET	74
VIII. EKLER	76
Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	76
California Verbal Learning Test II (CVLT-II).....	77
Brief Visuospatial Memory Test-Revize (BVMT-R)	78
IX. KAYNAKLAR.....	79

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: MS İçin Çevresel Risk Faktörleri	7
Tablo 2: Tanıda Kırmızı Bayraklar	13
Tablo 3: 1965 Schumacher Tanı Kriterleri	17
Tablo 4: Poser Tanı Kriterleri	17
Tablo 5: Mc Donald 2001 Tanı Kriterleri	18
Tablo 6: Mcdonald 2017 Kriterleri	21
Tablo 7: MS fazları ve Alt Tanı Tipleri	22
Tablo 8: Radyolojik İzole Sendrom İçin 2009 Okuda ve ark. Tanı Kriterleri	49
Tablo 9: Modifiye Radyolojik İzole Sendrom Tanı Kriterleri	50
Tablo 10: RİS ve Sublinik MS için MAGNIMS Tanı ve Yönetim Önerileri...	51
Tablo 11: Olguların Demografik Özellikleri.....	63
Tablo 12: RİS'li Olguların MRG Özellikleri	63
Tablo 13: Olgu ve Kontrol Grubunun Kognitif Testleri.....	64
Tablo 14: Kognitif Testlerin Demografik Faktörlerle İlişkisi.....	64
Tablo 15: Kognitif Testlerin Lezyon Yerleri ve Lezyon Sayıları İle İlişkisi	65
Tablo 16: Tablo 16: Kognitif Testlerin OKB, IgG İndeksi ve VEP ile İlişkisi ..	65

I. GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), genç erişkinlerde görülen, sıklıkla ataklarla bazen ilerleyici seyreden ve özürlülük oluşturan, otoimmün, inflamatuvar, demiyelinizan bir Santral Sinir Sistemi (SSS) hastalığıdır. Yapılan çalışmaların sistematik gözden geçirilmesiyle MS'in global prevalansı 30.1/100.000 bulunmuştur. Dünyada 2.2 milyon MS hastası olduğu tahmin edilmektedir. 1990-2016 yılları arasında prevalansı %10.4 oranında artmıştır [1].

MS'in heterojen bir hastalık olduğu anlaşıldıktan sonra, 1996 yılında ataklarla seyreden MS (Relapsing-Remitting MS/RRMS), ikincil ilerleyici MS (Secondary Progressive MS/SPMS), birincil ilerleyici MS (Primary Progressive MS /PPMS) ve ilerleyici ataklarla seyreden MS (Progressive Relapsing MS/PRMS) olmak üzere 4 alt klinik tipi tanımlanmıştır [2]. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'nin yaygın kullanımı ile birlikte MS ile uyumlu herhangi bir semptom veya bulgu göstermemiş kişilerin başka bir nedenle yapılan MRG'lerinde tesadüfen MS ile uyumlu lezyonlarla karşılaşılması, 2009'da bu olguların bir antite olarak tanımlanması sonucunu doğurmuştur [3, 4]. Okuda ve ark. buna Radiologically Isolated Syndrome (Radyolojik İzole Sendrom) (RİS) adını vermiş ve bu terminoloji kabul görmüştür. Daha sonra MS tanı kriterlerinde ve alt tip sınıflamalarında yapılan revizyonlarda RİS bir hastalık ve MS fenotipi olarak kabul edilmemiştir. Ancak RİS tanısı konulan kişilerin takiplerinde 1/3'ünde 5 yıl içinde [5], %51.2'sinde 10 yıl içinde [6] MS'le uyumlu ilk klinik olayın ortaya çıktığı bildirilmiştir. Biriken bu veriler RİS'in MS'in prekllinik ya da subkllinik bir aşamasını temsil ettiği görüşünü doğurmuştur. Bu görüşler sonucu 2018'de, The Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis (MAGNIMS) çalışma grubu RİS tanı kriterlerini ve MS'e dönüşüm riski yüksek olan ve subkllinik MS olarak tanımlanan grubu ayırdetmeye yönelik

kriterleri yeniden gözden geçirmiş ve öneriler yayınlamıştır [7]. Aynı yıl MS fazları ve alt tanı tipleri için, subklinik aşamadan itibaren tüm klinik fazların dinamik bir dönüşüm içinde olduğu temeline dayanan ve RİS ve hatta daha öncesini de kapsayan, yeni bir yaklaşım önerilmiştir [8]. Bütün bu çabaların amacı MS tanısını olabildiğince erken koyup, hastalığın seyrine erken müdahale etmektir. Çünkü MS, genç erişkinlerde nörolojik yeti yitimine yol açan hastalıklar arasında ilk sırada yer almaktadır. Motor, duysal, denge, görme, sfinkter problemleri ve bilişsel bozukluklar sıktır ve her biri özürlülüğe katkıda bulunur. Özellikle son 20 yıldır bilişsel bozuklukların beklenenden çok daha sık olduğu ve iş, eş, sosyal çevre kaybına neden olan en önemli yeti kayıplarından biri olduğu anlaşılmıştır. Çalışmalar MS ile ilişkili bilişsel bozukluğun hastalığın erken dönemlerinden itibaren, klinik izole sendrom (KİS) ve hatta RİS döneminde dahi görülebildiğini göstermektedir [9, 10].

MS henüz kesin olarak tedavi edilebilen bir hastalık değildir. Ancak gittikçe sayısı artan, hastalığı modifiye edici tedaviler mevcuttur. Bu tedaviler ile ataklar ve özürlülükte artış engellenmekte veya yavaşlatılmaktadır. Bugün için RİS, hastalık olarak kabul edilmemekle ve tedavi başlanmamakla birlikte bu hastalarda aslında subklinik tutuluşlar olduğu ve gözden kaçtığı da yoğun olarak tartışılmaktadır. RİS tanısı alan hastalarda testler ile bilişsel bozukluklar saptanması bu görüşü desteklemektedir. Bu doğru ise, RİS MS'in preklinik dönemi değil subklinik dönemini temsil ediyor olmalı ve bir MS fenotipi olarak tanımlanmalı ve hatta bu dönemde tedaviye başlanmalıdır. Ancak veriler tersinden yorumlanırsa 10 yılda hala hastaların hemen hemen yarısında MS gelişmemiştir. RİS döneminde tedaviye başlamak bir grup hastada gereksiz olacak ve bu tedavilerin yan etki yüküne maruz kalacaklardır. Topluma ekonomik yükü de ayrı bir sorun olarak karşımıza çıkacaktır. Bütün bu kaygılar MS gelişme riskini öngörücü faktörlerin araştırılması ihtiyacını doğurmuştur. Bu prediktif faktörlerden biri de kognitif fonksiyon bozuklukları olabilir. Ancak bugün için RİS tanılı olgularda kognitif fonksiyon bozuklukları ve bunların prediktif değerleri ile ilgili yeterince çalışma ve veri yoktur.

Bu tez çalışmasında, Celal Bayar Üniversitesi (CB) Nöroloji polikliniğine başvuran ve RiS tanısı alan olguların Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) bataryası ile bilişsel fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve bu konuda az olan veri birikimine ve dolayısı ile belki de MS'in daha subklinik dönemde tanısına katkı sağlamak amaçlanmıştır.



II. GENEL BİLGİLER

1. MULTİPL SKLEROZ

1.1 EPİDEMİYOLOJİ

MS sıklıkla 15-50 yaşları arasında başlar. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 30, en sık görüldüğü başlangıç yaşı ise 23-24'tür [11]. Çocuklarda ve yaşlılarda ender (yaklaşık %1) olarak rastlanmaktadır [12]. Beyaz ırkta sık, sarı ve siyah ırkta daha seyrek görülmektedir [13]. MS prevalansı ergenlik öncesi çocuklarda erkek ve kızlarda benzerdir. Ergenlik döneminde itibaren kadınlarda erkeklerden daha sık görülür [1].

Yayınlanan çalışmaların sistematik gözden geçirilmesiyle MS'in global prevalansı 100.000'de 30.1 bulunmuştur. Dünyada 2.2 milyon MS hastası olduğu tahmin edilmektedir. 1990-2016 yılları arasında prevalansı %10.4 oranında artmıştır [1]. Kuzey Amerika ve bazı kuzey Avrupa ülkelerinde 120/100.000'den fazla, Avrupa ve Avustralya'da 60-120/100 000, Kuzey Afrika, Orta Doğu, Latin Amerika, Asya, Okyanusya, Karayipler ve Sahra Altı Afrika'da 60/100.000'den azdır [1].

Türkiye'deki MS prevalansı ve insidansı için tüm toplumu kapsayan bir çalışma yapılmamıştır. Börü ve ark. tarafından yapılan bir seri çalışmada prevalans İstanbul'da 101.4/100.000, Artvin'de 18.6/100.000, Karabük'te 95.9/100.000, Akçakoca'da 46.1/100.000 [14] bulunmuştur. Akdemir ve ark.nın yaptığı çalışmada Samsun ilinde MS prevalansı 46.5/100.000, Orta Karadeniz Bölgesi'nde 43.2/100.000 saptanmıştır [15]. Bulut ve ark. ise Edirne'de MS prevalansını 33.9/100.000 bulmuştur [16].

MS'li hastaların akrabalarında MS görülme riski normal popülasyona göre daha yüksektir. 1.derece akrabalarda MS gelişme riski genel popülasyona göre 30-50 kat daha yüksek bulunmuştur [17]. Hatta 2. ve 3.derece akrabalarında bile MS geliştirme riski yüksek bildirilmiştir [18]. Bir metaanalizde MS'li hastaların monozigot ikizlerinde MS gelişme riski %18.2, dizigot ikizlerde %4.6, kardeşlerde %2.7 saptanmıştır [19].

1.2 ETYOPATOGENEZ

MS, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin, bağışıklık sisteminin aktivasyonu, kan-beyin bariyeri (KBB) bozulması, SSS demiyelinizasyonu ve değişken derecelerde aksonal ve nöronal hasar dahil olmak üzere bir dizi olaya neden olduğu kronik, karmaşık bir hastalıktır [20]. Bağışıklık sisteminin ve inflamasyonun MS patogenezinde çok önemli olduğuna dair bilgilerimiz net olsa da, iltihabın patofizyolojik olayları başlatan ilk faktör mü veya henüz bilinmeyen bir enfeksiyöz ajana veya birincil SSS dejenerasyonuna karşı gelişen ikincil bir olay mı olduğu tartışma konusudur [21]. Araştırmacıların en çok desteklediği hipotez; MS'in otoreaktif lenfositler tarafından başlatılan immün aracılıklı enflamatuvar bir hastalık olduğudur [22]. Ancak bu otoreaktiviteyi neyin başlattığı bilinmemektedir. Normalde otoreaktif lenfositler zamanla azalır ve kendi antijenlerine reaksiyon vermez. Bu toleransın kaybı sonucunda MS ve diğer otoimmün hastalıkların geliştiği düşünülmektedir [23]. Toleransın kırılma nedeni 'moleküler mimikri' diye adlandırılan, kendine ait antijenler ile yabancı antijenler arasında benzerlik sonucu gelişen otoimmünite olarak düşünülmektedir. Pek çok viral ve bakteriyel peptidlerin miyelinin önemli proteinleri ile yapısal benzerlikleri vardır ve bunların bazıları T hücre klonlarını aktive edebilirler. Bir diğer hipotez ise SSS'nin viral enfeksiyonu sonucunda doku hasarı oluşması ve periferik dolaşıma otoreaktif T hücre aktivasyonuna neden olan antijenler salınmasıdır [12]. İki yolda da sonuç olarak otoreaktif T hücreler inflamatuvar kaskadı başlatır, bu da KBB yıkımına yol açar ve beyin parankimine çok daha fazla sayıda aktive lenfosit girişini sağlar. Lenfositlerin SSS'ne girişini selektinler ve onların ligandları, integrinler, endotelyal hücre adezyon molekülleri,

kemokinler ve matrixmetalloproteinazlar sağlarlar [24]. Sonuçta MS'da SSS'ne ulaşan otoreaktif lenfositler, demyelinizasyon, nöroaksonal dejenerasyon, sinaptik kayıp, doku kaybı ve astrogliozis ile sonuçlanan patolojik olayları başlatır [25].

MS'da enflamatuvar cevapta pek çok hücreyel eleman rol oynar. CD4 T hücrelerinin temel rolü oynadığı düşünülmektedir. Bunun yanında CD4 T hücrelerinin bir alt grubu olan CD4 T regülatuvar (Treg) hücreler, enflamasyonun önlenmesi ve azaltılmasında önemli bir role sahiptirler. CD8 T hücreleri de görev alır. CD8 T hücreleri ve makrofajların sayısının, MS lezyonlarında aksonal hasarın yoğunluğu ile korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur [26].

Hastaların çoğunun BOS'unda SSS'de bulunan B lenfositleri tarafından üretilen oligoklonal immun protein antikorlarının bulunmasından dolayı humoral immun sistemin de rol oynadığı düşünülmektedir [27]. Hayvan ve insan çalışmaları, B hücrelerinin antijeni yakalama ve T hücrelerine sunumu, sitokin sentezi, antikor salgılanması, demiyelinizasyon, doku hasarı ve remiyelinizasyon üzerinde rolleri olabileceğini düşündürmektedir [28].

1.2.1 Genetik Risk Faktörleri

MS hastalarının aile bireylerinde MS'in prevalansının daha yüksek olması, beyaz ırkta ve bazı Human Leukocyte Antigene (HLA) gruplarında MS'in daha sık görülmesi hastalığın genetik temeli için kanıtlardır. MS tanısı alan hastaların 1. derece akrabalarında MS görülme oranı %2-4'tür [29] Yani normal toplum prevalansına göre 10-30 kez yüksektir. Tek yumurta ikizlerinde ikiz kardeşle MS gelişme riski %30'dur. Genel olarak kardeşlerdeki risk anne-baba ve çocuğa göre daha yüksektir. Bu da tek etkenin genetik değil çevresel faktörlerin de katkısı olduğunu akla getirmektedir. Kromozom 6p21'deki Major Histocompatibility Complex (MHC) çerçevesi içinde yer alan insan HLA genlerinin MS'le bağlantılı olduğu ilk kez 1972'de bildirilmiştir [30]. HLA-DRB1 * 1501, MS gelişme riskinin yaklaşık üç kat artırırken, HLA-A * 02 ise MS gelişme riskini anlamlı derecede azaltır [31].

Son 15 yılda, uluslararası yapılan genom çalışmasında, onbinlerce MS hastası incelenmiş ve yaklaşık 200 otozomal duyarlılık varyantı için güçlü kanıtlar bulunmuştur. Ek olarak, kromozom X'te bir varyant ve MHC bölgesinde 32 bağımsız varyant keşfedilmiştir [32]. MS ile ilişkili birçok genetik varyant, doğuştan gelen veya uyarlanabilir bağışıklığı düzenleyen genlerin yakınında bulunur ve diğer birkaç otoimmün hastalık tarafından paylaşılır. Tüm bu varyantlar MS kalıtımının sadece % 20-% 30'unu açıklar, bu da kalıtımın geri kalanının epigenetik faktörler ve gen-gen veya gen-çevre etkileşimleri ile ilişkili olduğunu düşündürür [33].

1.2.2 Çevresel Risk Faktörleri

Birçok çevresel faktörün MS gelişme riski ile ilişkili olduğu bildirilmişse de bunların çoğu teyit edilememiştir. MS'in soğuk iklimlerde daha sık görülmesi, çocukluk yaşta yaşanan coğrafi bölgenin MS riskini belirlemesi, yatay jenerasyon aile bireylerinde, bazı bölgelerde ve şehirde yaşayanlarda yüksek oranda MS görülmesi gibi veriler MS riskini belirlemede çevresel faktörlerin etkisini destekleyen verilerdir. Çevresel risk faktörleri arasında en güçlü kanıtların olduğu etkenler güneşe maruziyet azlığı, vitamin D eksikliği, obezite, sigara içimi ve Epstein- Barr Virüs (EBV) seropozitifliğidir [20].

Tablo 1: MS İçin Çevresel Risk Faktörleri [34]

RİSK FAKTÖRÜ	ODDS RATIO	HLA İLE İLİŞKİSİ	KANIT GÜCÜ
Ebv seropozitifliği	3,6	evet	+++
Adolosan obezitesi	2	evet	+++
Sigara içimi	1,6	evet	+++
D vitamini eksikliği	1,4	muhtemel	+++
Güneş ışığı azlığı	2	muhtemel	++
Vardiyalı çalışma	1,7	hayır	++
İnfeksiyöz mononukleoz	2	evet	++
Pasif sigara içiciliği	1,3	bilinmiyor	+
Oral tütün	0,5	bilinmiyor	+
Kahve	0,7	bilinmiyor	+
Alkol	0,6	bilinmiyor	+

1.2.3 Enfeksiyonlar

Çalışmalarda birçok enfeksiyon etkenine ait antikorların MS'lilerin serum ve BOS'unda normal popülasyona göre daha sık saptandığı bildirilmiştir [35, 36]. Etyolojide enfeksiyonu düşündüren bir başka veri ise, MS hastalarının % 85-90'nında Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) Oligoklonal Bant (OKB) şeklinde yüksek konsantrasyonlarda immunglobulin G'nin (IgG) saptanmasıdır. En tutarlı ve güçlü kanıtların olduğu enfeksiyöz ajan Epstein-Barr virüstür. EBV seropozitifliğinin, farklı ırk ve etnik kökenlerden insanlarda yetişkin ve pediatrik başlangıçlı MS ile tutarlı bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir [37, 38, 39]. MS hastaları Epstein-Barr nükleer antijen 1'e (EBNA1) karşı daha yüksek antikor titrelerine sahiptir [39]. Klinik enfeksiyöz mononükleoz öyküsü olan kişilerde MS riski, genel popülasyonun iki katından fazladır [40]. Özellikle, daha yüksek bir EBNA1 titresine veya enfeksiyöz mononükleoz öyküsüne sahip olmak, HLA MS risk alellerini taşıyanlarda veya obez olanlarda daha büyük bir risk faktörü olarak bulunmuştur [41, 42].

Yapılan çalışmalarda MS'de intratekal hümmoral immün yanıtın, geniş bir viral ve bakteriyel ajan paneline karşı antikorlar oluşturduğu gösterilmiştir [43, 44]. Kızamık (Measles)(M), kızamıkçık (Rubella)(R) ve suçiçeği (Zoster)(Z) virüslerine karşı antikorlar en sık görülenlerdir. Bu üç nörotrofik virüse karşı oluşan polispesifik intratekal immün yanıt MRZ reaksiyonu olarak isimlendirilmiştir [45]. Üç viral ajanın en az ikisine pozitif bir yanıt pozitif MRZ reaksiyonu olarak kabul edilir. MRZ reaksiyonunun, MS tanısı için çok yüksek bir özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri olduğu bildirilmektedir [45,46, 47, 48, 49].

1.2.4 Ultraviyole Radyasyona Maruz Kalma ve D Vitamini

MS insidansı ve prevalansı yüksek enlemlerde daha yüksektir [50]. Bu gözlem, güneşe maruz kalma ve D vitamininin MS riski üzerindeki etkilerini inceleyen birçok çalışmanın temelini oluşturmuştur. Hem ultraviyole radyasyonun hem de D vitamininin düşük MS oranları ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir [51]. Bu etkileri, ultraviyole radyasyonun, düzenleyici T hücreleri ve antijen sunan dendritik hücreler üzerindeki etkileri ile yaptığı

düşünülmektedir [52]. Düşük güneşe maruz kalan ancak yağlı balıklardan yüksek diyet alan kişilerde daha düşük MS oranları olduğu gösterilmiştir [53]. Bu da D vitaminin ultraviyoleten bağımsız bir etkisi olduğunu göstermektedir. Ayrıca, ultraviyole radyasyona maruz kalma ölçümleri modellere dahil edildiğinde bile serum D vitamini düzeyleri ve MS riski arasındaki belirgin ilişki devam etmektedir [54].

1.2.5 Obezite

Çeşitli çalışmalar, obezite ve MS riski arasındaki ilişkiyi göstermiştir [55, 42]. Özellikle ergenlik ve genç yetişkinlikte obezite, MS riski ile ilişkilidir [56]. Ayrıca obezite, HLA-DRB1 * 1501 taşıyan kişilerde daha güçlü bir risk faktörü olarak bulunmuştur [56]. Obezite ve EBV enfeksiyonunun her biri MS riskini 2 kat arttırırken, aynı kişide her iki risk faktörünün birlikte ortaya çıkması oranları 14 kat arttırmıştır [42].

1.2.6 Sigara

Yapılan çalışmalarda, sigara içmenin de doza bağlı olarak MS için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [57, 58]. Sigara içme öyküsü dışında MS gelişmeden önce elde edilen örneklerde yüksek serum kotinin seviyelerinin (bir sigara içme belirteci) MS riskini arttırdığı gösterilmiştir [59]. Bir çalışmada sigara içme ve HLA-DRB1 * 15: 01 birlikteliğinin, MS gelişme olasılığını 14 kat arttırdığı bildirilmiştir [60]. HLA olmayan bir antijen geni (*NAT1*) ile benzer bir etkileşim de rapor edilmiştir [61].

1.2.7 Mikrobiyota

Hem yetişkin hem de pediyatrik çalışmalar, MS hastaları ve sağlıklı kontroller arasındaki bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde farklılıklar olduğunu bildirmiştir [62, 63].

MS'de bağırsak mikrobiyotasının rolünü araştıran bir çalışmada, araştırmacılar, bağırsak mikrobiyotasının T-hücre CC kemokin reseptörü tip 9 (CCR9) ve ligand kemokin (CCL25) arasındaki etkileşimi etkilediğini bulmuşlardır. Bu etkileşim, T hücresi gelişiminde ve ince bağırsak epitelinde bağışıklıkta rol oynar. RRMS ve SPMS hastalarında CCR9 işlevselliğinde bir azalma gözlenmiştir [64].

Bir başka çalışma, relaps fazındaki RRMS hastalarında Firmicutes'da artış ve Bacteroidetes'de azalma göstermiş ve remittent fazdaki MS hastalarına kıyasla ek olarak Prevotella'da azalma ve Streptococcus mitis (S. mitis) ve Streptococcus oralis'de artış bulunmuştur [65]. Prevotella, anti-inflamatuvar metabolit propiyonat üretir [66]. RRMS hastalarında düşük Prevotella seviyesi, T helper 17 (Th17) hücrelerinin farklılaşması ve hastalık aktivitesi ile bağlantılıdır.

Bir başka çalışmada, Clostridium sağlıklı deneklere kıyasla RRMS hastalarında azalmış bulunmuştur [67]. Clostridium, düzenleyici T hücrelerinin (Treg) üretiminden ve anti-enflamatuvar sitokin İnterlökin-10 (IL-10) artmasından sorumludur [68].

Bu değişikliklerin, MS gelişiminde neden mi yoksa MS'e bağlı mı olduğu net değildir. Bununla birlikte, bağırsak mikrobiyotasının bağışıklık sistemi üzerine etkisi, bu organizmalar tarafından üretilen nöromodülatör ve immünomodülatör bileşik ve metabolitler, bağırsak geçirgenliğinde yaptıkları değişiklikler ile ilgili bir çok mekanizma ileri sürülmektedir [20]. Bu konuda ki çalışmalar devam etmektedir.

1.2.8 Yaşam Tarzı

Farklı besinler veya diyet faktörleri MS riskini etkileyebilir. Arjantin'de yapılan bir araştırma, daha yüksek tuz alımı olan MS hastalarında klinik ve radyolojik hastalık aktivitesinin arttığını göstermiştir [69]. Ancak sonraki çalışmalar bunu teyit etmemiştir [70, 71].

Yapılan bir çalışmada, yüksek kahve tüketiminin MS riskini azalttığını bildirilmiştir [72]. Benzer şekilde, bir vaka kontrol çalışması, alkolün doza bağlı bir şekilde MS riskini azalttığını göstermiştir [73]. Bununla birlikte, prospektif bir çalışmada alkol veya kahve tüketimi ile MS arasında bir ilişki görülmemiştir [74].

Yapılan iki çalışma, vardiyalı çalışmanın MS riskini artırdığını ileri sürmektedir [75, 76]. Bunun nedeni olarak melatoninin, patojenik T hücresi farklılaşmasının önlenmesinde ve hastalık şiddetinin azaltılmasında rol oynadığı düşünülmektedir.

1.3 KLİNİK

MS, demiyelinizan hastalık olarak tanımlansa da bugün için primer gri cevheri de tuttuğunu biliyoruz. Bu nedenle SSS ile ilişkili her semptomu yol açabilir. Ama sık görülen MS tipik klinik tablolar vardır. Bunlar; optik nörit, beyinsapı, serebellar, spinal sendromlar şeklinde karşımıza çıkar. Duysal, motor, denge, otonomik ve görme ile ilgili belirtiler ve aşırı yorgunluk sıktır. Bazı semptom ve bulgular nadir görülür. Nadir semptomlar kırmızı bayrak olarak kabul edilir (Tablo 2). Bunların varlığında MS ile karışabilecek hastalıkların ayırıcı tanısı için daha dikkatli olmak gerekir. Hastalık sıklıkla ataklarla başlar. Aynı atakta tek ya da çoklu nörolojik belirti görülebildiği gibi farklı ataklarda farklı belirtilerin ortaya çıkması da hastalığın tipik klinik özelliklerindendir. Çoğu hastada, klinik günler içinde subakut oturur. İnme gibi akut gelişim son derece nadirdir. Seyrek olarak hastalık progressif bir seyir ile başlar. Progresif seyirde en az 1 yıl süren sinsi, sürekli kötüleşme vardır. Belirtilere objektif nörolojik bulgunun eşlik etmesi de çok önemlidir. Hiç nörolojik bulgu saptanmayan hastada MS tanısı açısından temkinli olmak gerekir. Ataklar genelde 2-4 hafta içinde düzelir. Ataktan düzelme tam veya kısmi olabilir, bazen de hiç düzelmez. İlk ataklarda sıklıkla tam düzelme varken, hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan ataklar daha çok sekelli düzelir.

Duysal semptomlar, MS'in en sık görülen başlangıç semptomlarından ve hastalık sürecinde hastaların çoğunda görülür. Uyuşma, karıncalanma, yanma, hissizlik, ağrı gibi her tür duyu bozukluğu şeklinde karşımıza çıkabilir [77]. Tuttuğu yer lezyonun lokalizasyonuna bağlıdır. Lhermitte belirtisi MS'lilerde sık ortaya çıkan bir duysal belirtidir. Genç bir hastada Lhermitte belirtisi varsa, ön tanılarının başına MS'i koymak yanlış olmaz. Vibrasyon duyusu en erken etkilenen duyu modalitelerindendir. Ağrı mekanik, nöropatik, osteoporoza bağlı olabilir. Radiküler ağrı görece seyrekir.

MS'te motor bozukluklar, diğer sık görülen klinik bulgulardandır ve %32-41 oranında rastlanır [78]. Her türlü motor bulgu olabilirse de en sık görülen tek ya da iki bacakta kuvvet kaybıdır. Hemiparezi göreceli azdır. Parezi olamayan hastaların bile çoğunda refleks canlılığı, Babinski pozitifliği ve klonus gibi patolojik bulgular saptanabilir. Özürüllüğün önemli nedenlerinden biri olan spastisite sonucu fleksiyon kontraktürleri gelişebilir [79].

Görme ile ilgili problemler MS'de sık görülen diğer belirti ve bulgulardandır. Özellikle gözde ağrı, çeşitli düzeylerde görme kaybı ile ortaya çıkan optik nöropati en sık görülen görsel belirtilerdendir. Hastaların yaklaşık 1/4'ünde görülür. Genellikle tam veya tama yakın düzelme olur. MS'te sık görülen diğer görsel belirti ve bulgular; diplopi, gözde kayma, nistagmus, internükleer oftalmopleji ve afferent tip pupil defektidir.

MS'te serebellar sistem tutuluşu da %45-50 oranında görülmektedir [78]. Vertigo, ataksi, dismetri, disdiadakokinezi, entansiyonel tremor, dizartri görülür.

MS'te sık tutulan bir diğer sistem otonomik sistemdir. Özellikle işeme ilgili problemler sıktır. Acil işeme, inkontinans, idrara başlamada zorluk, retansiyon ya da mikst tipte olabilir. Kabızlık da sık görülmekle birlikte gaita inkontinansı nadirdir.

Yorgunluk, MS hastalarının %84'ünde görülmektedir ve özürüllüğün önemli bir nedenidir. Yorgunluk, hastalığın kendisine bağlı olabilir ya da depresyon, noktüri ve spazmlara bağlı uyku düzensizliği gibi sekonder nedenlere bağlı gelişebilir [77]. Uyku bozuklukları da MS hastalarında normal popülasyondan fazladır.

MS'de paroksizmal belirtiler de olabilir. Paroksizmal parestezi, ataksi, trigeminal nevralji vs gibi. Ancak bunun atak sayılabilmesi için en az 24 saat boyunca tekrarlıyor olması gerekir.

Tablo 2: Tanıda Kırmızı Bayraklar [80]

• 60 yaş üstü veya adölesan öncesi başlangıç
• Ailede benzer hastalık öyküsü
• Akut (inme benzeri) başlangıç
• Genç bir hastada primer progressif gidiş/anormal hızlı seyir
• Tipik MS bulgularının olmaması
• Atipik klinik tablo ile prezentasyon Bilinç bozukluğu Baş ağrısı ve meningismus Kognitif tutulum
• Atipik klinik tablo ile prezentasyon Kortikal belirtiler Ekstrapiramidal belirtiler Nöbet İşitme kaybı Tek başına progresif ataksi
• SSS tutuluğu dışında semptomlar Poliradikülopati veya multipl kraniyal sinir tutuluğu Amyotrofi İsrarlı monofokal prezentasyon Hipotalamik bozukluklar Diabetes insipitus
• Anormal laboratuvar bulguları Anormal BOS bulguları [OKB (-), hücre >50/mL, protein yüksekliği >90 mg/dL] MS için atipik MR bulguları veya normal MR

1.4 MS'DE BİLİŞSEL BOZUKLUKLAR

Yaklaşık 150 yıl önce Charcot, hastalarında belirgin bellek sorunları olduğunu, kavram oluşumunun yavaşladığını ve genelde zihinsel yetilerin köreldiğini bildirmiştir [81]. Ancak 1980'lere kadar MS'te bilişsel bozukluklarla ilgili farkındalık pek yoktur. Son yıllarda daha duyarlı ve detaylı nöropsikolojik testler ile yapılan çalışmalar MS'de kognitif bozukluğun sık karşılaşılan bir sorun olduğunu göstermiştir [82, 83, 84, 85]. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda MS'lilerde kognitif bozukluk sıklığı %43-70 arasında bildirilmiştir. Hatta kognitif bozukluğun KİS ve RİS aşamasında başladığı gösterilmiştir. KİS hastalarının %20-30'unda [9], RİS hastalarının ise %27,6'sında bilişsel

bozukluk bildirilmiştir [10]. MS ile ilişkili kognitif bozukluğun yaşam kalitesinde, günlük yaşam aktivitelerinde, sosyal yaşamda bozulmalara ve iş kaybına neden olduğu saptanmıştır [86].

MS'de en sık etkilenen kognitif işlevler bilgi işleme hızı, bellek, yürütücü fonksiyonlar, dikkat ve görsel-algısal fonksiyonlardır [87, 88]. MS hastalarında bilgi işlem hızında etkilenme % 20-50 oranında bildirilmiştir [87]. Bilgi işleme hızının değerlendirilmesinde kullanılan testlerden birisi Multiple Sclerosis Functional Composite'nin (MSFC) alt testlerinden biri olan Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)'dır [89]. Birçok çalışmada MS hastalarında PASAT performansının sağlıklı kontrollerden daha kötü olduğu bildirilmiştir [90, 91, 92]. PASAT'ın duyarlılığı % 74 ve özgüllüğü % 65 bulunmuştur [93]. Bilgi işlemeyi değerlendiren bir diğer test ise Sembol Sayı Modalite Testi (Symbol Digit Modalities Test) (SDMT)'dir [94]. MS hastalarında SDMT'deki performansın bozulduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) bataryasının bir parçası olarak SDMT uygulamışlar ve hastaların %51.9'unda bozukluk olduğunu bildirilmiştir [82]. Parmenter ve ark (2007), SDMT'nin duyarlılığının %82 ve özgüllüğünün %60 olduğunu ve 55 puan kesme değeri kabul edildiğinde bilişsel bozukluğu olan hastaların %72'sinin ayırt edilebildiğini bildirmişlerdir [95]. Achiron ve ark. (2013) bilgisayar temelli Mind Streams Global Assessment Battery (MGAB) kullanarak 1500 MS hastası ile yaptıkları çalışmada MS'lilerin kognitif performansını sağlıklılardan düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada SPMS'lilerin skorları KİS, RRMS ve PPMS'lilerden daha kötü bulunmuştur. En çok bozulan kognitif alan bilgi işleme hızı ve yürütücü fonksiyonlar olarak bildirilmiştir. Hastalığın 5. yılında hastaların % 20.9'unda hafif, % 6'sında şiddetli kognitif bozulma izlenmiş, 10. yılda bu oranlar sırası ile %29.3 ve % 9'a çıkmıştır. Regresyon modeli ile kognitif bozulmanın MS başlangıcından 1.2 yıl önce başladığını hesaplamışlardır [96]. Bir başka çalışmada erken evrelerde bilgi işlem hızında bozukluk tespit edilen MS hastalarında ilerleyen zamanlarda özürölülük artışı daha fazla bulunmuştur [97].

MS'de sık görülen kognitif defisitlerden bir diğeri bellektir ve hastaların %40-50'sinde etkilenir. Yapılan bir çalışmada, MS hastalarında kısa süreli bellekte

hafif ya da orta şiddette defisitler bildirmiştir [98]. MS hastalarının çoğunluğunda uzun süreli bellek bozukluğu da vardır [99, 100, 101, 102]. 2006 yılında yapılan çalışmada, MS hastalarında verbal belleği ölçen Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi 2 (California Verbal Learning Test-II) (CVLT-II) ve görsel belleği değerlendiren Kısa Görsel-Uzamsal Bellek Testi (Brief Visuospatial Memory Test-Revised) (BVM-T-R) testlerinde bozulma saptanmıştır [82]. MS hastalarında farklı testlerle yapılan birçok çalışmada görsel-uzamsal işlemlerin bozulduğu gösterilmiştir [85, 82, 103, 104].

Amaca yönelik kompleks kognitif işlevleri ifade eden yürütücü fonksiyonlarda bozukluk MS'lilerin %17-19'unda bildirilmiştir [85, 101, 105].

MS'de sık etkilenen bir diğer kognitif alan dikkattir. Hastaların % 12-25'inde dikkat bozukluğu görülmektedir [106, 107]. Daha çok kompleks dikkat ve uzamış dikkat etkilenmiştir [108, 109]. Dikkat, bellek ve bilgi işleme hızı gibi diğer kognitif fonksiyonları da etkilediği ve bunlardan etkilendiği için tek başına değerlendirilmesi zordur.

Türkiye'de MS hastalarında kognitif bozukluk sıklığı ile ilişkili çalışmalar sınırlıdır. Bilgi ve ark. (2013), yaptıkları çalışmada bu oranı %41.7 olarak bildirmişlerdir [110]. Topçular ve ark. (2012), ise RRMS hastalarının % 41.17'sinde kognitif bozukluk saptamışlardır [111]. Piri Çınar ve ark. (2016), BICAMS bataryası ile yaptıkları çalışmada MS'li hastaların kognitif performanslarını kontrollerden düşük bulmuşlardır[112].

Takiplerde hastalık modifiye edici tedaviden sonra kognisyonadaki bozulmanın daha iyi olduğu görülmüştür [112].

2017 yılında, kliniğimizde, Mavioğlu ve ark. (2017) tarafından yapılan MS hastalarında kognisyon çalışmasında, MS hastalarının kognitif fonksiyonları kontrollere göre düşük bulunmuştur. Kognitif performans yaş ile ters, eğitim düzeyi ile doğrusal bir ilişki göstermiştir. Hastalığa ait özelliklerle kognitif performansın ilişkisine bakıldığında, hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı arttıkça kognitif performansın düştüğü izlenmiştir. Özürlülük arttıkça kognitif performansın düştüğü görülmüştür. Yorgunluk ve depresyonun da kognitif performansı negatif yönde etkilediği gözlenmiştir.

2019 yılında pediatrik MS hastalarında yapılan kognisyon çalışmasında, hastaların %47,8'inde kognitif bozukluk saptanmıştır [113].

Tüm bu bilişsel bozuklukların değerlendirilmesi çok zaman alacağı için rutinde bu kadar çok test uygulanması zordur. Bu nedenle MS'de en sık görülen bilişsel bozuklukları değerlendirmek üzere kognitif bataryalar oluşturulmuştur. Bunlardan Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery (Rao-BRNB) MS ile ilişkili kognitif bozukluk için en sık kullanılan batarya olup beş adet testten oluşmaktadır [85, 114]. Geliştirilen bir diğer batarya MACFIMS'tir. MACFIMS'in güçlü psikometrik temeli vardır ve tekrarlanan değerlendirmelere uygundur [115]. BICAMS, MS'te kognitif fonksiyonları kısa sürede ama güvenli bir şekilde değerlendirmek üzere en son oluşturulan bataryadır. Birçok dilde geçerlilik güvenilirliği çalışılmıştır. 15 dakika içinde tamamlanır. Özel ekipmana ve uygulamak için özel eğitime gerek yoktur. Bilgi işleme hızı, sözel bellek, görsel hafıza ile ilgili bilgi verir [116]. Batarya; SDMT, CVLT-II, BVMT-R testlerini içerir [117]. SDMT, BICAMS, Rao-BRNB ve MACFIMS için ortak testtir ve en hassas ölçektir [95]. CVLT-II ve BVMTR ise sadece MACFIMS ile ortak testlerdir. SDMT bilgi işlem hızını ölçmek için tasarlanmıştır. CVLT-II ve BVMT-R'de anında hatırlama, gecikmiş hatırlama ve tanıma test edilmektedir. BICAMS'ın geçerlilik ve güvenilirliği Türkiye'de Özakbaş ve ark. (2017) tarafından yapılmıştır.

Tüm dünyada otörler tarafından MS hastalarında kognitif durumun mutlak değerlendirilmesi ve periyodik olarak takibi önerilmektedir. Özellikle hastalık modifiye edici tedavilerin etkisini izlemede kognitif fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi ve tedavi değiştirmede bir kriter olarak ele alınmasına vurgu yapılmaktadır.

1.5 MS TANI KRİTERLERİ VE ALT TİPLERİ

MS tanısı, SSS'deki lezyonların ve bunların neden olduğu klinik tablonun zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesi ve benzer özelliklere sahip alternatif hastalıkların dışlanmasıyla konur. İlk kez 1965'de, MS tanı kriterleri klinik özellikler temelinde Schumacher paneli ile belirlenmiştir (Tablo 3) [118].

Tablo 3: 1965 Schumacher Tanı Kriterleri [118]

Semptomların 10-50 yaşları arasında başlaması
Nörolojik bakıda objektif anormalliklerin olması
Belirti ve bulguların SSS ak maddesinin etkilendiğini göstermesi
Lezyonların alanda yayılması (iki ya da daha fazla lezyon)
Lezyonların zamanda yayılması (en az 1 ay arayla iki atak)
Daha iyi açıklamanın olmaması

1983 yılında tanımlanan Poser tanı kriterleri Schumacher kriterlerinin yerini almış ve 2001 yılına kadar uzunca bir süre kullanılmıştır [119]. Poser kriterlerinde klinik bulguların yanında, laboratuvar bulgularına da yer verilmiştir. BOS'ta OKB varlığı temel laboratuvar bulgusu olarak kabul edilmiştir. Bunun yanında, MRG ve uyandırılmış potansiyeller de paraklinik bulgu 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 (Tablo 4).

Tablo 4: Poser Tanı Kriterleri [119]

	ATAK SAYISI	KLİNİK KANIT		PARAKLİNİK KANIT	BOS'da OKB
Klinik kesin MS	2 2	2 1	ve	1	
Laboratuvar destekli kesin MS	2 1 1	1 2 1	ya da ve ve	1 1	+ + +
Klinik olası MS	2 1 1	1 2 1	ve	1	
Laboratuvar destekli olası MS	2				+

MS'in heterojen bir hastalık olduğu anlaşıldıktan sonra, 1996 yılında klinik alt tipleri tanımlanmıştır [2] Ataklarla seyreden MS (Relapsing-Remitting MS/RRMS), ikincil ilerleyici MS (Sekonder Progresif MS/SPMS), birincil ilerleyici MS (Primer Progresif MS /PPMS) ve ilerleyici ataklarla seyreden MS (Progresif Relapsing MS/PRMS) olmak üzere 4 alt kategoriye ayrılmıştır.

MRG ile ilgili deneyimler arttıkça 2001 yılında McDonald ve ark. tarafından tanı kriterleri tekrar gözden geçirilmiş ve McDonald tanı kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 5) [120]. Bu kriterlerde MRG ve görsel uyartılmış potansiyeller (VEP) ön plana çıkarılmış ve progresif MS tanı kriterleri eklenmiştir. McDonald kriterleri hastaları MS, olası MS ve MS değil kategorilerine ayırmıştır BOS'un tanıda katkısı devam etmiştir. Ancak sadece OKB pozitifliği değil, IgG indeks yüksekliği de tanıda destekleyici bulgu olarak kabul edilmiştir.

Tablo 5: Mc Donald 2001 Tanı Kriterleri [120]

KLİNİK GÖRÜNTÜ	MS TANISI İÇİN GEREKLİ EK VERİLER
2 veya daha fazla atak + 2 veya daha fazla lezyonun objektif klinik bulgusu	Ek veriye gerek yok
2 veya daha fazla atak + 1 lezyonun objektif klinik bulgusu	MRG ile lezyonların mekanda yayılımının gösterilmesi veya MRG'de MS'le uyumlu 2 veya daha fazla lezyon + pozitif BOS (OKB veya IgG indeks ↑) veya Başka bir lezyona ait bir klinik atak bekle
1 atak + 2 veya daha fazla lezyona ait objektif klinik bulgu	MRG ile lezyonların zamanda yayılımının gösterilmesi veya 2. klinik atağı bekle
1 atak+ 1 lezyona ait objektif klinik bulgu	MRG ile lezyonların mekanda yayılımının gösterilmesi veya MRG'de MS'le uyumlu ≥ 2 lezyon + pozitif BOS (OKB v IgG indeks ↑) ve MRG ile lezyonların zamanda yayılımının gösterilmesi veya 2. klinik atağı bekle (Başka bir lezyona ait)
Mekanda yayılım kriterleri; 4 ölçütten 3'ü pozitif ≥ 1 gd tutan veya 9 tane T2 hiperintens lezyon ≥ 1 infratentorial lezyon ≥ 1 jukstakortikal lezyon ≥ 3 periventriküler lezyon	Zamanda yayılım kriterleri - En az 1 ay sonraki MRG'de yeni ≥ 1 T2 lezyon - veya - En az 3 ay sonraki MRG'de yeni ≥ 1 kontrast tutan lezyon

2005'te McDonald kriterlerinde yeni bir revizyon yapılmıştır [121].

Bu revizyonda kriterlerin temel özellikleri korunmuş fakat özellikle görüntüleme ve BOS ile ilgili özellikler basitleştirilmiştir.

Bu arada, 2009'da Siva ve ark. ve Okuda ve ark. eş zamanlı olarak daha evvel asemptomatik MS diye tanımlanan klinik bulgu ve belirti olmaksızın başka bir nedenle çekilen MRG'de tesadüfen MS için tipik lezyonlar saptanan olguları toparlayıp yayınlamışlardır [4, 3]. Siva ve ark. "Radyolojik olarak saptanmış, asemptomatik olası enflamatuvar demiyelinizan hastalık" terminolojisini kullanırken, Okuda ve ark. buna "Radyolojik İzole Sendrom (RİS)" adını vermiş ve bu terminoloji kabul görerek yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bundan sonra yapılan çalışmalarda RİS tanı kriteri olarak, Okuda ve ark.nın kullandıkları kriterler kullanılmaya başlanmıştır.

McDonald MS kriterleri 2010'da bir kez daha gözden geçirilmiş ve 2005 kriterlerinin özgüllüğü korunurken duyarlılığı artırılmış, zamanda ve mekanda yayılım kriterleri basitleştirilmiş ama BOS bulguları tanı kriterlerinden çıkarılmıştır [122]. Alanda yayılım MRG kriterleri için, daha önceki versiyonlarda kullanılan Barkhof/Tintore kriterleri [123, 124] yerine daha basit ve biraz daha duyarlı olan olan Swanton ve ark.nın kriterleri [125] geçmiştir. Zamanda yayılım kriterleri için de ilk MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların birlikte olması veya ilk MRG'dan sonra çekilme zamanından bağımsız olarak yapılan ikinci MRG'de yeni T2 ve/veya kontrast tutan lezyonun olması yeterli kabul edilmiştir. Böylece daha ilk atakta MS tanısı koyma olanağı sağlanmıştır.

2013 yılında Lublin ve ark. tarafından MS klinik alt tipleri gözden geçirilmiş ve yeni bir sınıflama önerilmiştir [126]. Klinik İzole Sendrom (KİS), Relapsing MS (RMS) ve Progresif MS (PMS) olarak üç ana başlık altında toplanmıştır. KİS, MS fenotipleri arasına sokulmuştur. KİS, izole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde klinik bulgu vererek ortaya çıkan, MRG'de MS'i düşündüren semptomatik ve asemptomatik (sessiz) lezyonların gözlendiği, SSS'nin enflamatuvar demiyelinizan doğada etkilendiği ilk nörolojik tablodur. RRMS, akut atakları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri olan tiptir.

Ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez. Progresif MS ise hastalık seyri sırasında özürllülüğün giderek arttığı tiptir. Bu ana kategoriler de alt gruplara ayrılmıştır. RRMS kendi içinde aktif ve nonaktif RRMS, PMS ise aktif-progresif, aktif-nonprogresif, nonaktif-progresif ve nonaktif-nonprogresif (stabil hastalık) PMS alt gruplarına ayrılmıştır. Aktif hastalık, klinik atakların olması ve/veya MRG'da T1 incelemede kontrast tutan ve/veya T2 incelemelerde hiperintens yeni lezyon gelişmesi olarak tanımlanmıştır. Atak ve iyileşmeler ile giden ortalama 5-6 yıllık dönem sonrası atak sayısının azaldığı, düzelmenin az olduğu, özürllülüğün giderek arttığı ikincil ilerleyici dönem gözlenebilir, başlangıçtan itibaren ataklar yaşansa da sürekli bir özürllülük artışı gözlenebilir veya iyileşme kaydedilmeden, başlangıçtan itibaren hastalığın kötüleşmesi gözlenebilir. Benign MS bir alt grup değildir. Ciddi sekel bırakmayan seyrek ataklar ile karakterize, MRG'de düşük lezyon yükünün saptandığı retrospektif olarak konulan bir tanıdır. Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra "Genişletilmiş Özürllülük Durum Ölçeği" (EDSS) skorları ≤ 3 olan hastalar benign MS olarak kabul edilir. RİS'li hastalar klinik belirti ve bulgulara sahip olmadığından bir MS fenotipi olarak belirlenmemiştir.

2017'de McDonald kriterleri bir kez daha revize edilmiştir (Tablo 6) [127]. 2017 revizyonunda 2010'dan farklı olarak, MRG alanda yayılım kriterlerine kortikal lezyonlar jukstakortikal lezyonların eşdeğeri olarak girmiştir. Alanda yayılım kriterlerinde; infratentoryal ve spinal lezyonlar için, zamanda yayılım kriterlerinde; kontrastlanan lezyonlar için semptomatik-aseptomatik ayrımı kaldırılmıştır. Ek olarak, 2005'te çıkarılan BOS'da OKB tekrar eklenmiş ve varlığı zamanda yayılım kriterine alternatif kriter olarak yer almıştır. Primer progresif MS tanısında da lezyonların semptomatik-aseptomatik ayrımı kaldırılmıştır. Ancak 2017 revizyonunda da optik nörit (ON) ile başvuran hastalarda optik sinirdeki lezyonlar yeterince kanıt olmadığı gerekçesi ile değerlendirme dışı tutulmuştur. Panel ayrıca, tanı konduğunda hastalığın önceki yıldaki seyri değerlendirilerek hastalık tipi (RR, primer progresif, sekonder progresif) ve aktif ya da inaktif olduğunun belirlenmesini ve periyodik olarak yeniden değerlendirme yapılmasını önermiştir. 2017 revizyonunda da 2010 kriterlerinde olduğu gibi, hastanın özellikleri kriterleri tam olarak karşılıyorsa ve klinik presentasyon için daha iyi bir açıklama yoksa tanı "MS"

olarak kabul edilmektedir. Eğer MS düşündürüyor ama kriterleri tam olarak karşılamıyorsa tanı “olası MS”dir. Eğer klinik durumu açıklayacak daha iyi bir hastalık tanısı varsa tanı “MS değil”dir. Panel, olası MS kategorisine atipik prezentasyonlu olguların dahil edilmesini de tartışmış ancak bu konuda görüş birliği oluşmamış ve daha çok çalışmalara ihtiyaç olduğuna karar verilmiştir.

Tablo 6: Mcdonald 2017 Kriterleri [127]

	Objektif Klinik Belirtili Lezyon Sayısı	MS tanısı için gereken ek veriler
≥2 Klinik Atak	≥2	yok
≥2 Klinik Atak	1 + Önceki atağın bir başka lezyona ait olduğuna dair güvenilir öykü	yok
≥2 Klinik Atak	1	SSS'nin farklı bir bölgesinde tutuluma ait ek bir klinik atak veya MRG lezyonu ile mekanda yayılımın gösterilmesi
≥1 Klinik Atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS'da OKB +
≥1 Klinik Atak	1	Mekanda yayılımın gösterilmesi ve Zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS'da OKB +

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

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.

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

MS’le ilgili veriler arttıkça alt tipleri ve tanı kriterleri belli aralıklarla gözden geçirilmektedir. 2018’de Zeydan ve Kantarcı tarafından MS fazları ve alt tanı

tipleri için yeni bir şema oluşturulmuştur (Tablo 7) [8]. Bu şema, subklinik aşamadan itibaren tüm klinik fazların dinamik bir dönüşüm içinde olduğu temeline dayanmakta ve RİS ve hatta daha öncesini de kapsamaktadır. Temel olarak MS'in seyrinde 2 faz tanımlanmaktadır. Relapsing-remitting faz ve progressif faz. Birçok hastada relapsing-remitting fazın KİS ortaya çıkmadan çok önce subklinik aktivite olarak başladığı düşünülmektedir. Bu nedenle yeni sınıflamada birbirinin devamı olan yeni alt kategoriler önerilmiştir Bunlar;

Relapsing-Remitting faz:

RİS öncesi: Aseptomatik bireylerin MS için tipik lezyonları olup ancak RİS tanısız görüntüleme kriterlerini karşılamadığı durumlar için kullanılmıştır.

RİS: Aseptomatik bireylerdeki lezyonlar görüntüleme kriterlerini karşıladığında RİS tanısı alacaktır.

KİS: İlk klinik olay ortaya çıktığında KİS olacaktır. KİS'de kendi içinde 2 alt kategoriye ayrılmıştır.

Soliter sklerozis(SS) ve single (tek) atak MS (SAMS). Soliter sklerozis, KİS ortaya çıktığında görüntüleme bulguları MS tanısı için minimum MRI gereksinimini karşılamayan ancak MS için tipik MRI lezyonları içeren hastaları tanımlamak için kullanılmıştır. Soliter sklerozlu bir hasta takipte MS teşhisi için minimum MR görüntüleme kriterlerini karşıladığında tek ataklı MS adını alacaktır.

RRMS: İkinci bir klinik olay yaşandığında RRMS kategorisine girer.

Progresif faz: Progresif hastalık seyrinin başlamasından önce klinik relapsların varlığına veya yokluğuna bağlı olarak alt gruplara ayrılması önerilmiştir.

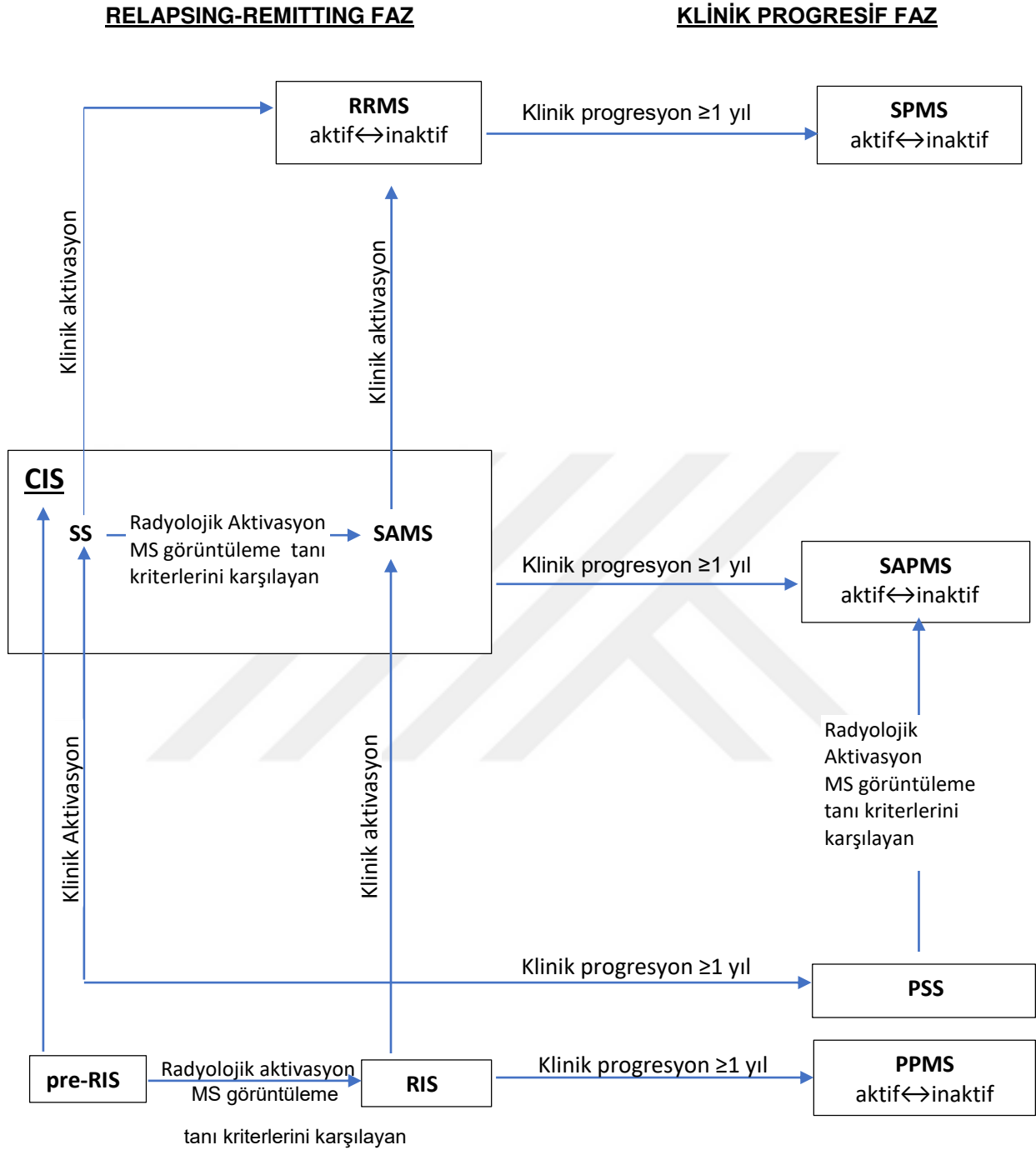
Primer Progresif MS (PPMS), RİS'i takiben gelişen progresif fazı ifade eder.

Tek ataklı progresif MS (SAPMS), SAMS'i takiben progresif fazı ifade eder.

Sekonder progresif MS (SPMS), RRMS'i takiben progresif fazı ifade eder.

Progresif soliter skleroz (PSS), SS progresif bir faza yol açarsa PSS olarak tanımlanır.

Tablo 7: MS Fazları ve Alt Tanı Tipleri [8]



1.6 MS PARAKLİNİK TANI YÖNTEMLERİ

Tanı kriterlerine göre her ne kadar klinik bulgular temelinde kesin MS tanısı koyabiliyor olsak da, alanda ve zamanda yayılım gösteren başka SSS hastalıkları da olduğu için mutlaka gerekli tetkikleri yapmak gerekmektedir. Bunlardan en önemlisi ve olmazsa olmazı MRG'dir. Bunun dışında BOS'da

OKB ve IgG indeksi özellikle ilk ataklarda ayırıcı tanı açısından çok kıymetlidir. Uyarılmış potansiyeller, özellikle görsel uyartılmış potansiyel (VEP) rutinde hemen hemen bütün hastalara yapılan tetkiklerdir. Ayırıcı tanı açısından karışabilen hastalıklara yönelik serolojik ve diğer tetkikler de rutinde uygulanmaktadır.

1.6.1 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG'de MS için patognomik lezyon yoktur. Ancak tipik lezyon yerleşim yeri, büyüklük ve şekil özellikleri vardır. En son 2017 McDonald kriterlerine göre, ilk atakta MS için tipik iki alanda yerleşmiş, biri aktif toplam iki lezyon MS tanısı için yeterlidir. Ayrıca MS'in subklinik formu gibi tanımlanma eğilimi olan RİS'in tanısı için de iki lezyon yeterlidir. Erken tanı ve tedavi için MRG kriterlerinin asgariye indirilmesi beraberinde aşırı tanılama sorununu da getirmiştir. Çünkü nöromyelitis optika (NMO) spektrum bozuklukları, migren, vaskülitler gibi bazı hastalıkların MRG görüntüleri MS MRG tanı kriterlerini karşılayabilir.

MS'de MRG lezyonlarının doğru yorumlanmasını ve sınıflandırmasını sağlamak için pratik bilgiler elde etmek amacıyla Aralık 2018'de, MS ve MRG konusunda uluslararası uzmanları içeren bir çalıştay toplanmıştır [128]. Çalıştay sırasında üç ana başlık ele alınmıştır.

1. MS lezyonları ve dağılım paternleri için karakteristik özelliklerin incelenmesi
2. MS lezyonlarına benzeyen, tanı karışıklığına yol açan alternatif tanıların incelenmesi
3. MS tanısının özgüllüğünü artırmak için kullanılabilecek lezyonların (santral ven işareti, subpial demiyelinizasyon) özelliklerinin incelenmesi

Rehbere göre [128] tipik MS lezyonları yuvarlak veya ovaldir ve çapı birkaç milimetreden bir santimetreden büyüklüğe kadar değişebilir. Genel olarak, tanı kriterlerini karşılamak için uzun eksenlerinde en az 3 mm olmalıdır, ancak yerleşim yeri de dikkate alınmalıdır. Örneğin, dördüncü ventrikülün tabanında bulunan <3 mm'lik bir lezyon anormal kabul edilmelidir. Artefaktları veya küçük

hiperintensiteleri dışlamak için en az iki ardışık dilimde lezyonlar görülmelidir, ancak daha geniş kesit kalınlığına sahip çekimlerde, tek bir kesitte lezyon görülebilir. MS lezyonları tipik olarak her iki yarıkürede de gelişir, ancak dağılımları erken aşamalarda genellikle hafif asimetriktrir. MS lezyonları çoğunlukla periventriküler ve juktakortikal beyaz madde, korpus kallozum, infratentoriyel alanlar (özellikle pons ve serebellum) ve omurilik (özellikle servikal segment) görülür.

1.6.1.1 Periventriküler lezyonlar

Ventriküllere bitişik lezyonlardır. Korpus kallosumda ki lezyonlar da bu grupta kabul edilir. Derin gri maddede (örn. Kaudat çekirdeği veya talamus) bulunan ventriküllere bitişik lezyonlar ise bu kategori dışındadır [127]. Periventriküler lezyonlar tipik olarak derin medüller damarlar (perivasküler) boyunca bulunurlar. Bu nedenle ana eksenleri lateral ventriküllere dik olur. Lezyonlar ovaldır ve genellikle 'Dawson parmakları' olarak tanımlanırlar. Lateral ventriküllere yakın yerleşimli lezyonlar, migren [129, 130], iskemik küçük damar hastalığı [131], nöromiyelitis optica spektrumu, anti-MOG demiyelinizan hastalıklar gibi nörolojik hastalıklarda da [132] görülebilir. Genellikle, bu hastalıklarda lezyonlar ventriküllere bitişik ve dik değildir ve korpus kallozumda bulunmazlar. Üçüncü ve dördüncü ventriküllere temas eden lezyonlar ve mezensefalondaki aquadukta temas eden lezyonlar periventriküler olarak sayılmamalıdır. Lezyon morfolojisine özellikle dikkat edilmelidir. MS lezyonları genellikle oval / yuvarlak bir şekle sahipken, lateral ventriküllerin gövdesine paralel, doğrusal plaka benzeri, bant-halo şeklinde hiperintensiteler MS ile uyumlu değildir. Korpus kallozumun uzun eksenini paralel kalemle çizilmiş gibi periependimal lezyonlar Nöromiyelitis Optika Spektrum (NMOS) hastalıklarında ortaya çıkar [133, 134]. Periventriküler lakuner infarklar ve mikro kanamalar gibi iskemik küçük damar hastalığını düşündüren lezyonlar MS için kırmızı bayraktır [131]. Konfluent ve simetrik beyaz cevher anormallikleri genetik veya metabolik lökodistrofilerileri düşündürür [135, 136]. Ağırlıklı olarak temporal kutup tutulumu olan periventriküler lezyonlarda, subkortikal enfarktlar ve lökoensefalopati varsa

serebral otozomal dominant arteriyopati (CADASIL) veya serebral otozomal resesif arteriyopati (CARASIL) veya katepsin A ile ilişkili arteriyopati (CARASAL) gibi yeni tanımlanmış kalıtsal durumlar [136] akla gelmelidir. Korpus kallozumda kartopu benzeri multifokal, yuvarlak beyin lezyonları Susac sendromunu [137] akla getirirken, bulut benzeri, bazen mermer desenli, sınırları belirsiz lezyonlar nöromyelitis optica spektrum bozukluklarını akla getirmelidir [138].

1.6.1.2 Jukstakortikal veya kortikal lezyonlar

Doğrudan korteks ile temas halinde olan lezyonlardır. MS'de jukstakortikal lezyonlar tipik olarak U liflerini içerir ve tüm beyin loblarında ve beyincikte bulunabilir [139]. Kortekse yakın lezyonlar yaşlanma ve migren dahil olmak üzere diğer nörolojik hastalıklarda [129, 130] ve iskemik küçük damar hastalığında [131] görülebilir. Bu hastalıklardaki lezyonlar tipik olarak beyaz cevherdedir ve korteksle aralarında beyaz cevher vardır. Halbuki U-lifleri genellikle hipoksi ve serebrovasküler hastalıklardan korunur, çünkü bu lifler hem kortikal dallar hem de medüller arterler tarafından beslenir.

Kortikal lezyonlar tamamen korteks içindeki fokal lezyonlardır. MS'de, kortikal lezyonlar eğrisel / solucan şekilli (sulkus ve gyrus konturunu takip eden), oval veya kama şeklindedir [140]. Kortikal lezyonlar MS'in ayırteci bir özelliğidir ve ikinci bir klinik atak geliştirme riski daha yüksek olan klinik olarak izole sendromlu hastaların tanımlanmasını kolaylaştırır [141, 142]. 2017 McDonald kriterlerinde jukstakortikallere eşdeğer kabul edilmiştir. Kortikal lezyonlar migren gibi MS'i taklit eden diğer durumlarda bulunmaz [130]. Her ne kadar NMOS bozukluklarında kortikal lezyonlar tarif edilmese de [134, 143], %3'lük az bir kısımda hastalığın akut evresinde görüldüğü gösterilmiştir [144].

1.6.1.3 Infratentoryal lezyonlar

Beyin sapında, serebellar pedinküllerde ve serebellumda bulunan lezyonlardır. Çoğunlukla yüzeye yakın bulunurlar. Santralde iseler yuvarlak ve ovoid şeklindedir ve trigeminal trakt boyunca yerleşirler. Pontin lezyonlar sıklıkla

iskemik küçük damar hastalığında da görülür. Bununla birlikte, vasküler hastalıklar ve hipoperfüzyon ile ilişkili iskemik değişiklikler, pons merkezini etkiler [131]. İskemik patolojilerde tipik olarak santral pontin beyaz cevheri simetrik olarak etkilenir. Mezensefalonda, MS lezyonları genellikle serebral pedinküllerde ve periaqueductal gri maddeye yakın bulunurken, medulla oblongata'da tipik olarak tek veya iki taraflı paramedian konumda bulunurlar. Serebellumda ise MS lezyonları çoğunlukla orta ve süperior serebellar pedinkülleri tutar. Bununla birlikte, bu bölgeler anti-MOG-IgG hastalığı ve progresif multifokal lökoensefalopatide de tutulabilir.

NMOS bozukluklarında tipik olarak infratentoryal bölge tutulur [133, 134]. Bu lezyonlar periaquaduktal, area postrema ve tractus solitarius dahil dördüncü ventriküle bitişik dorsal beyin sapında daha sık görülür. Aquaduktal darlık ve obstrüktif hidrosefaliye neden olabilirler [145]. Area postrema lezyonu servikal lezyon ile devam edebilir.

Beyin sapında özellikle 4.ventriküle bitişik ve serebellar pedinküllerde bulut benzeri flu lezyonlar MS için kırmızı bayraktır ve Anti-MOG IgG hastalıklarında sıkça görülür [132, 146]. Nörobeçet tipik olarak diensefalik ve infratentoryal lezyonlarla ilişkilidir [147]. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) sendromunda; ağırlıklı olarak beyinsapı ve serebellum lezyonları olmakla birlikte supratentoryal beyaz cevher, diensefalon, bazal gangliyonlar ve omurilikde de olabilir ve tipik olarak milier patternededir ve eğrisel kontrastlanma gösterir [148, 149].

1.6.1.4 Omurilik lezyonları

MS'de sıklıkla servikal spinal kord tutulsa da tüm omurilik boyunca lezyonlar görülebilir. MS lezyonları genellikle iki vertebral segmentten daha kısadır ve kordun yarısından azını kaplar [150, 151]. Lezyonların çoğu çevreseldir, sıklıkla dorsal sütunlarda bulunur, [150, 152]. Gri maddeyle sınırlı olan fokal lezyonlar MS'de nadirdir.

Omurilik lezyonları normal yaşlanma, migren veya serebrovasküler hastalıklar gibi yaygın nörolojik bozuklukların çoğunda görülmez. Spondilolitik miyelopati [153], dural fistüller veya arteriyovenöz malformasyonlarda [154] omurilik lezyonları görülebilir. Multipl kısa segment omurilik lezyonlarının bulunması MS için oldukça spesifiktir ancak nadiren diğer inflamatuvar merkezi sinir sistemi hastalıklarında da görülebilir. 3 veya daha fazla vertebral segment boyunca uzanan, merkezi gri maddenin belirgin tutulduğu, omuriliğin ekspansiyon olduğu lezyonlarda NMOS, anti-MOG-IgG hastalığı, omurganın en kaudal kısmı tutulduğunda anti-MOG-IgG hastalığı [155] akla gelmelidir. Leptomeningeal veya sinir kökü tutulumu olduğunda, nörosarkoidoz, enfeksiyöz hastalıklar, maligniteler, kavitasyon olduğunda siringohidromiyeli, arka ve yan kordonların tutulumunda B12 vitamini veya bakır eksikliği gibi metabolik hastalıklar, arteriyovenöz fistül, omuriliğin ön üçte ikisini etkileyen, "yılan gözü" veya " baykuş gözü" olarak adlandırılan bilateral hiperintensiteler olduğunda iskemik hastalıklar düşünülmelidir.

1.6.1.5 Kontrast tutan lezyonlar

Kontrast tutan lezyonlar, MS düşünülen hastaların değerlendirilmesinde önemli rol oynar. Yeni inflamatuvar demiyelinizan lezyonlarda kontrast tutulumu kısa ömürlüdür (<4 hafta) [156]. 3 aydan daha uzun süren lezyonlarda sarkoidoz, gelişimsel venöz anomali, telenjiyektazi gibi alternatif tanıları düşünülmelidir [157].

Yeni gelişen nodüller, büyük MS lezyonları, özellikle ventriküllere veya kortekse bitişik olanlar, açık halka (ventriküllere veya gri maddeye bitişik tarafa doğru açık) şeklinde kontrast tutabilirler. Leptomeningeal kontrast artışı MS'de oldukça nadirdir, sarkoidoz ve granülomatöz hastalıklar gibi alternatif tanıları akla getirir. MS hastalarının çok ilerleyici formlarında fokal leptomeningeal kontrast artışı görülebilir [158]. Punktat veya miliyer kontrast tutulumu CLIPPERS, vaskülit, progresif multifokal lökoensefalopati, Susac sendromu; bant benzeri kontrast tutulumu Baló'nun konsatrik sklerozu; bulut benzeri kontrast tutulumu NMOS hastalıkları; tamamen kortikal kontrast tutulumu subakut iskemik; düzensiz, uzun süreli kontrast tutulumu telenjiyektazi [159, 160,

160, 161] gibi alternatif tanıları düşündürmelidir. Ayrıca subpial kontrast tutulumu nörosarkoidoz ve daha nadiren B12 eksikliğinde görülürken [162], servikal spondilozda kord kompresyonunda ve nöromyelitis optica spektrum bozukluklarında düzensiz / punktat veya büyük halka şeklinde(pancake işareti) kontrast tutulumu görülebilir.

1.6.1.6 Optik sinir lezyonları

MS'da uzayda yayılımı göstermek için optik sinir tutulumunu göstermek gerekli olmasa da, optik sinir tutulumu yapan diğer hastalıklarla ayırıcı tanı açısından önemlidir [163, 164, 165, 166, 167]. Eşzamanlı, bilateral optik sinir tutulumu ve uzun bir optik sinir lezyonu NMOS hastalıklarını ve anti-MOG-IgG hastalığını düşündürürken; posterior optik sinir tutulumu anti-aquaporin4 (AQP4)-IgG-seropozitif NMOS hastalığını akla getirir [133, 168, 169]. Orbital apeksi veya kavernoöz sinüsü etkileyen durumlarda tümör, granülomatöz hastalık, enfeksiyon, anti-MOG-IgG gibi alternatif tanıları düşünülmelidir [146].

1.6.1.7 Araştırmaları Devam Eden MRG Özellikleri

1.6.1.7.1 Santral ven işareti

MS lezyonları, tipik olarak perivenüler yerleşir ve santral ven işareti özellikle 3 boyutlu ve 3 tesla ve üstü MR incelemelerinde daha net görünen bir bulgudur. Santral ven işareti; en az iki düzlemde görünen ve en az bir düzlemde ince bir çizgi olarak görünen hipointens çizgi veya küçük hipointens nokta (<2 mm) olarak tanımlanır. Damar kısmen veya tamamen fakat merkezi olarak lezyon içinden geçmelidir [170]. Üç mm'den küçük lezyonlar, konfluent lezyonlar ve birden fazla venin görüldüğü veya venin açıkça görülmediği lezyonlar değerlendirme dışı tutulmalıdır [170]. Genellikle intrakortikal lezyonlarda daha az görülmesine rağmen, MS'in tüm evrelerinde lezyonların yaklaşık %80'inde merkezi ven işareti tespit edilebilir [171]. İnfratentorial ve omurilik lezyonlarında santral ven işaretini tanımak daha zordur. Ventriküllerin etrafındaki yüksek damar yoğunluğu nedeniyle periventriküler lezyonlarda santral ven işaretini değerlendirmek derin beyaz cevhere göre daha güçtür.

Son alışmalar, merkezi damar işareti olan lezyonların oranının, MS’de [170], NMOS [172, 173, 174], SSS vaskülopatisi [175], migren [176], Susac sendromu [177], serebrovasküler hastalıklar [178, 179] gibi birçok patolojiden daha sık olduğunu göstermiştir.

1.6.1.7.2 Subpial demiyelinizasyon

MS’de subpial demiyelinizasyon, meningeal inflamasyon ve intratekal pro-inflamatuvar profil ile ilişkili olabilir [180]. Subpial demiyelinizasyon standart MRG teknikleri ile büyük ölçüde tespit edilemez. Bu kortikal lezyonları tanımlamak için kullanılan teknikler ve kılavuzlar henüz standartlaşmamıştır.

1.6.1.7.3 İçin için yanan / yavaş büyüyen lezyonlar

Patolojik alışmalar, kronik MS lezyonlarının% 57'sinin aktif veya karışık (aktif ve inaktif) olduğunu göstermektedir [181, 182, 183]. Bu lezyonlar, yavaş bir boyut artışı ve devam eden doku kaybı ile karakterizedir ve uzun hastalık süresi ve progresif MS olan vakalarda daha yaygındır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, Susceptibility Weighted İmaging (SWI) çekimlerinde bazı beyaz cevher lezyonlarının çevresinde aktivasyonu yansıtabilen hipointens bir halka tanımlanmıştır. Bu halka yıllar boyunca sürebilir [184, 185], kaybolabilir, birkaç yıl sonra geri dönebilirler [186]. Yavaş büyüyen lezyonlar, NMOSH’da [172, 187] ve serebrovasküler hastalıklarda [171] görülmezler. Bu periferik halkalar MS’i diğer patolojilerden ayırtetmede umut veriyorsa da duyarlılık ve özgüllüğün değerlendirilmesi, uygun MRI protokollerinin standartlaştırılması ve ilgili kılavuzların oluşturulması da dahil olmak üzere tanı kriterlerine entegrasyondan önce daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir [128].

1.6.2 Beyin Omurilik Sıvısında Oligoklonal Band

MS’in ayırıcı ve erken tanısında BOS’da tip 2 ve tip 3 OKB pozitifliği ve IgG indeksi yüksekliği önemlidir [188]. MS’lilerin % 85-90’nında OKB pozitifdir [189]. Ancak MS’in başlangıcında negatif bulunabilir, ilerleyen dönemlerde pozitif

olabilir. Pozitif saptandıklarında bir daha kaybolmazlar. OKB pozitifliği ve IgG indeksi intratekal IgG sentezini gösterir. İntratekal IgG sentezi MS için karakteristiktir ama MS'e özgül değildir [190]. Beyin ve meninkslerin akut-kronik enflamasyonunda, paraneoplastik hastalıklarda ve hatta bazı enflamatuvar olmayan nörolojik hastalıklarda da daha seyrek olmak üzere pozitif saptanabilir [190, 188].

1.6.3 Uyarılmış Potansiyeller

Uyarılmış potansiyeller; MS tanısında eskisi kadar yaygın kullanılmamakla birlikte, subklinik lezyonları ortaya çıkararak zamansal ve mekansal yayılım kriterlerine katkıda bulunabilirler [191]. VEP daha sık kullanılmakta olup, P100 latansındaki uzama tanıda önemlidir. Amplitüd düşüklüğünün de aksonal hasarın değerlendirilmesi yönünde katkısı olduğu bildirilmiştir [192]. VEP'nin ayrıca, tedavi izleminde de yeri vardır [193]. Üst ve alt ekstremiteler için medyan ve tibial somatosensoriyel uyandırılmış potansiyel (SEP) incelemeleri, özellikle spinal yerleşimli lezyonları göstermede değerlidir. Multimodal uyandırılmış potansiyeller (mmEP); VEP, motor uyandırılmış potansiyel (MEP) ve SEP kombinasyonları ile oluşturulur ve tanı ve izlemde değerli oldukları bildirilmektedir [194, 193].

1.6.4 Optik Koherens Tomografi (OCT)

MS hastalarında optik sinir en sık etkilenen bölgelerdendir. Klinik olarak ON öyküsü olmayan hasta grubunda bile VEP ve postmortem otopsi çalışmaları subklinik tutulum sıklığının çok daha yüksek olduğunu belirtmektedir (%94-99) [195]. Etkilenen optik sinirlerde gözlenen patolojik bulgular arasında inflamasyon, demiyelinizasyon, akson ve retinal sinir liflerinin (RNFL) hasarlanması ve RNFL incilmesi bulunmaktadır [196]. RNFL miyelinsiz aksonlardan oluşur, RNFL kalınlığının değerlendirilmesi akson hasarını yansıtarak hastalık progresyonunun değerlendirilmesinde yardımcı olur [197]. Bütün bu bulguların ışığında, OKT erken tanıda, takipte, nörodejenerasyonu göstermede, prognozu öngörmede, tedavinin etkisini değerlendirmede ve

nörodejenerasyona yönelik tedavilerin geliştirilmesinde kıymetli ve umut vaad eden bir tekniktir ve nöroloji kliniklerinde pratikte kullanıma girmiştir.

1.6.5 MRZ Reaksiyonu

MS'de intratekal hümmoral immün yanıt, geniş bir viral ve bakteriyel ajan paneline karşı antikorlar oluşturur [43, 44]. Kızamık (M), kızamıkçık (R) ve suçiçeği (Z) virüslerine karşı antikorlar en sık görülenlerdir. Bu üç nörotrofik virüse karşı oluşan polispesifik intratekal immün yanıt MRZ reaksiyonu olarak isimlendirilmiştir [45]. Üç viral ajandan en az ikisine pozitif bir yanıt pozitif MRZ reaksiyonu olarak kabul edilir. MRZ reaksiyonunun, MS tanısı için çok yüksek bir özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri olduğu bildirilmektedir [45, 46, 47, 48, 49]. Pozitif MRZ reaksiyonu MS hastalarının % 78'inde, ancak kontrollerin (migren, nöro-behçet, sistemik lupus eritemazus, nöroborelyoz, santral sinir sisitemi vaskülit, trigeminal nevralji, depresyon) sadece% 3'ünde pozitif olup, spesifitesi %97 olarak bulunmuştur [46]. OKB-negatif MS hastalarının %18-%53'ünde MRZ reaksiyonu pozitif saptanmıştır [45, 47]. MS'in ayırıcı tanısında yer alan iki önemli hastalık olan nöromiyelitis optika veya MOG-IgG-pozitif ensefalomiyelitli hastaların % 98,1'inde MRZ reaksiyonu negatif bildirilmiştir [45]. Ayrıca, KİS'den MS'e dönüşümü olan hastalarda MRZ reaksiyonunun MS gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir (%47'ye %25) [198]. MRZ reaksiyonunun OKB ve beyin MRG ile kombinasyonunun, KİS'in MS'e dönüşümünün öngörücülüğünü arttırdığı kabul edilmektedir [198].

1.6.6 MS Tanısı/ayırıcı Tanısında Önerilen Laboratuvar İncelemeleri

Hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein, kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, B12, folik asit, lipid paneli, anti nükleer antikor (ANA) (>1/320, paternleri), ANA pozitif ise ekstrakte edilebilir nükleer antijen profili, (ENA) antikardiolipin antikorlar, sifiliz serolojisinin ilk başvuruda yapılması önerilmektedir.

1.7 MS'DE TEDAVİ

Henüz MS' tam olarak tedavi edilebilen bir hastalık değildir. MS tedavisi genellikle atak, hastalığı modifiye edici ve semptomatik tedavi başlıkları altında incelenir.

1.7.1 Atak Tedavisi

Atak tedavisinde ilk tercih intravenöz yüksek doz metilprednizolondur (İVMP). Dozu atağın ağırlığına göre 1 gr/gün, 3-10 gündür. Bazı ciddi, agresif ataklarda 1.5-2 gr/gün 5 gün süreyle uygulanabilmektedir. Vücudun biyoritmine uygun olarak sabahları, tek doz halinde 60-240 dakika içerisinde uygulanması en uygun yöntemdir. Uygulama süresi hastanın yaşına, hipertansiyon gibi komorbid durumlara göre ayarlanabilir. Metilprednizolon aynı dozlarda oral de verilebilir. İV ve oral kullanım arasında etkinlik açısından önemli farklar bildirilmemiştir [199]. Ancak Türkiye'de oral yüksek doz preparat olmadığı için kullanımı zordur.

Atak tedavisinde kullanılan bir diğer ajan Adrenokortikotropik (ACTH) hormondur. Farklı uygulama şemaları mevcuttur. 28 günde total 12 mg intramuskuler (İM) veya 1 mg/gün 5-7 gün süre ile İM olarak verildikten sonra, 1 mg/gün aşırı, 3-5 gün süreyle uygulanabilir [200]. Azaltılarak kesilmesi önerilir. Doğal ACTH'nin etkisi MP'a yakındır. Türkiye'de sentetik formu vardır. Sentetik formun etkinliği doğala göre düşüktür.

Plazmaferez, kortikosteroidlere yanıt vermeyen ağır ataklarda, hamilelikte, kortizona allerjisi olanlarda uygulanır. Günaşırı 5-7 kür yapılır. Yan etkileri yüksek olduğu için özellikle yaşı ileri ve komorbid hastalığı olanlarda dikkatli olmak gerekir.

1.7.2 Hastalığı Modifiye Edici Tedaviler

Hastalığı modifiye edici tedaviler atak sıklığını, atak şiddetini, lezyon aktivasyonu ve yükünü ve uzun vadede özürlülük progresyonunu azaltan ilaçlardır. Bunların içinde subkutan (SC), intramuskuler (İM) enjeksiyon veya

intravenöz (İV) infüzyon şeklinde uygulananlar ve oral tedaviler mevcuttur. Bunlar; İnterferonlar (interferon beta 1 a ve 1b), Sphingosin 1-phosphate (S1P) reseptör modölatörleri (fingolimod, siponimod, ozanimod), monoklonal antikorlar (natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab), diğer immunomodölatörler (glatiramer asetat, teriflunomide, dimethyl fumarate, cladribine), immunsupresif tedaviler (mitoxantrone), onaylanmamış ancak kullanılan tedaviler (rituksimab, azatiopurin, siklofosfomid, metotreksat) başlıkları altında toplanabilir. Bunlardan çoğu sadece RRMS tedavisinde onay almıştır. Sadece siponimode, ocrelizumab, ozanimod, cladribine aktif SPMS'de de onaylanmıştır. Ocrelizumab ise ek olarak PPMS'de onay almıştır. Agresif MS'in RRMS, SPMS ve PRMS formlarında mitoxantrone onaylanmıştır. Cyclophosphamide de onaylı olmamakla birlikte agresif MS'lilerde indüksiyon tedavisi olarak kullanılabilmektedir [201].

1.7.2.1 İnterferonlar

Beta İnterferonlar (IFN-β)

Hastalığı modifiye edici tedavi olarak ilk onaylanan ajanlar IFN-β'lerdir. RRMS'te klinik olarak atak sıklık ve şiddetini, radyolojik olarak da yeni lezyon gelişimini ve lezyon yükünü azaltıcı etkileri bilinmektedir. IFN-β 1b (Betaferon) ve IFN-β 1a (Avonex ve Rebif) olmak üzere iki tip rekombinant IFN-β ürünü vardır. T hücre aktivasyon ve proliferasyonda azalma, proenflamatuvar sitokin üretiminde azalma, KBB seviyesinde matriks metalloproteinlerin üretiminin inhibisyonu, adezyon molekül ekspresyonunda azalma, T regülatuvar hücre aktivitesinin düzenlenmesi, mikrogliyalarda antijen sunumunda azalma, nörotrofik faktör ekspresyonu yaparak etki ederler [202]. Birinci basamakta önerilen ilaçlardır.

IFN-β 1b, 1993 yılında FDA tarafından MS tedavisi için onaylanan ilk ilaçtır. BENEFIT çalışmasında KİS'de erken başlanan IFN-β 1b'nin 3 yılda klinik kesin MS (KKMS) gelişme riskini geç başlananlara göre %41, oranında özürlülük ilerleme riskini de %40 oranında azalttığı gösterilmiştir [203]. Bu çalışmanın 11 yıllık takip sonuçları erken tedavi başlananlarda KKMS'e dönüşüm riskinin ve

yıllık atak oranının halen düşük ve ilk atağa kadar geçen sürenin uzun olduğunu göstermiştir [204].

RRMS'li hastalara haftada bir İM verilen 30 µg IFN-β 1a (Avonex)'nin 2 yıl sonunda yıllık atak oranını plaseboya göre %29 düşürdüğü, progresyon oranını ve MRG'de lezyon volümü, kontrastlanan lezyon sayısını azalttığı bildirilmiş ve RRMS tedavisinde onay almıştır [205]. CHAMPS çalışmasında IFN-β 1a'nın plaseboya göre 3 yılda KKMS gelişme riskini %44 oranında ve yeni T2 lezyon, kontrastlanan lezyon sayısı ve T2 lezyon yükünü de azalttığı gösterilmiştir [206]. Bu çalışmanın uzatması olan CHAMPIONS çalışmasının 10 yıllık sonuçlarına göre erken tedavi başlanan grupta KKMS gelişme riski %36 daha düşük ve yıllık atak oranı da daha düşük bulunmuş ama özürlülük, MRG'de T2 lezyon ve progresif forma geçiş açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır [207]. IFN-β 1a'nın 2 haftada bir İM uygulanan pegylated formu da ilk formu kadar etkili bulunmuş ve 2014'de RRMS'de onaylanmıştır [208].

PRISMS çalışması, haftada 3 gün subkutan uygulanan 44 µg IFN-β 1a'nın 2 yılın sonunda plaseboya göre yıllık atak oranını %33 oranında azalttığını, ilk relapsa kadar geçen süreyi uzattığını, özürlülük progresyonunda gecikme yaptığını ve MRG'de aktif lezyon sayısında ve lezyon yükünde azalma yaptığını göstermiş ve 2002'de onay almıştır [209]. Bu çalışmanın olgularından devam edenlerin 15 yıllık sonuçları değerlendirildiğinde uzun süreli ve kümülatif olarak yüksek doz alanlarda yıllık atak oranı, özürlülük düzeyi ve progresyonu, SPMS'e dönüşüm süresi gibi klinik parametrelerde daha iyi bir gidiş görülmüştür [210].

İnterferonlarla yapılan çalışmaların meta analizinde genel olarak 2 yılda KKMS'e dönen hasta sayısında azalma, KKMS'e dönme süresinde MR aktivitesi olmayan hasta sayısında artış yaptığı saptanmıştır [211]. Erken başlanan grupta KKMS'e dönüşüm süresi geç başlayanlara göre daha uzun bulunmuştur.

İnterferonlar genel olarak iyi tolere edilen güvenli ilaçlardır. En sık rastlanılan yan etkileri grip benzeri semptomlar, enjeksiyon yerinde ağrı ve reaksiyonlardır. Bunun dışında daha seyrek olarak karaciğer fonksiyonlarında

bozulma, lökositlerde düşme, depresyon, alerjik reaksiyon gibi yan etkiler ortaya çıkabilir [212].

1.7.2.1.2 Sphingosine 1-phosphate Reseptör Modölatörleri

Fingolimod

İlk onaylanan oral kullanımlı hastalığı modifiye edici ajandır. 2010 yılında RRMS için FDA onayı almıştır. Fingolimodun başlıca etkileri S1P reseptörleri üzerindendir. S1P reseptörleri merkezi sinir sisteminde (SSS) ve periferde endotel hücreleri, lenfositler, düz kas hücreleri, kalp miyositleri ve sinir hücreleri dahil pek çok hücre tipinde eksprese edilir. Fingolimod lenfositler üzerindeki S1P1 reseptörlerinin modülasyonu yoluyla T-hücrelerinin lenf dokularından ayrılmalarını önleyerek oto-agresif lenfositlerin SSS'ne girmelerini engellemektedir. Lipofilik özellik gösteren fingolimod kan-beyin bariyerini kolayca geçerek SSS'ye girer ve miyelin içinde birikme gösterebilir [213].

FREEDOMS I ve II, Faz III çalışmalarında; plaseboya göre yıllık relaps oranında azalma, özürlülük progresyonunda azalma, yeni gelişen MRG (MRG) lezyon sayısında ve beyin atrofisinde azalma gösterilmiştir [214]. Bu iki çalışmanın metaanalizinde Fingolimod'un yıllık atak oranını plaseboya göre % 52 oranında azalttığı, ataksız hasta oranını da %44 oranında arttırdığı saptanmıştır [215]. Ayrıca özürlülük progresyonu, MRG parametreleri ve beyin atrofisi üzerine de yararlı etkileri bulunmuştur. Bu hastaların 4-6 yıllık takiplerinde erken tedavi başlananlarda plasebodan geçiş yapan hastalara göre tüm parametrelerde yararın daha fazla olduğu gözlenmiştir. TRANSFORMS çalışmasında ise fingolimod, IFN- β -1a 30 μ g/hafta intramüsküler ile kıyaslanmıştır. Fingolimod grubunda yıllık atak oranında ve MRG'de yeni T2 lezyon ve kontrastlanan lezyon sayısında IFN- β -1a grubuna göre anlamlı düşüklük gözlenmiştir [216].

IFN- β veya glatiramer asetat tedavisinden ikinci basamak olarak fingolimoda geçen hastalarla yapılan PANGAEA ve MSBase Registry çalışmalarında yıllık atak sıklığında azalma, EDSS'si stabil olan hastaların

oranında artma, ilk atağa kadar geçen sürede uzama, özürölülük progresyonunda düşme ve hatta gerileme bildirilmiştir [217].

Fingolimod için önerilen doz günde bir kez 0.5 mg'dır. Türkiye'de birinci basamak tedavileri olan IFN- β , glatiramer asetat, teriflunomid ya da dimetil fumaratı en az bir yıl süreyle kullandığı halde yeterli yanıt alınamamış olgularda ikinci basamakda ya da başlangıçtan beri yüksek hastalık aktivitesine sahip olgularda endikasyon dışı başvuru ile ilk seçenek olarak kullanılabilmektedir.

Fingolimod kullananlarda görülebilen yan etkiler; makula ödemi, semptomatik bradikardi, AV blok, özellikle herpes grubu ve Progresif multifokal lökoensefalopati (PML) olmak üzere fırsatçı enfeksiyonlar, karaciğer toksisitesi ve lenfositte aşırı düşmedir [218, 219].

Sipinimod

Spinimod (Mayzent), bir diğer oral S1P ve S5P reseptör modölatörüdür ve 2019'da ataklı MS formları için onaylanmıştır. EXPAND çalışmasında 2mg/gün Spinimodun özürölülük progresyonunu 3.ayda %21, 6. ayda %26 oranında azalttığını gösterilmiştir [220].

Ozanimod

Mart 2020'de Ozanimod ataklı MS formları için üçüncü S1P ve S5P reseptör modölatörü olarak onaylanmıştır. Çalışmalarda 0.5 ve 1 mg/gün dozlarının IFN- β 1 a'ya göre anlamlı düzeyde yıllık atak oranını azalttığı gösterilmiştir [221].

1.7.2.3 Diğer İmmunomodölatörler

Glatiramer asetat (GA)

Glatiramer asetat (Copaxone), RRMS'li hastalardaki atak sıklığını azaltmak için 1996'da onaylanmış bir sentetik polipeptiddir. Glatiramer asetatın etki

mekanizması net bilinmemekle birlikte 2 temel görüş vardır. Bunlardan birincisi; antijen spesifik süpresör hücre yanıtlarının tetiklenmesi, ikincisi; antijen sunumu için Miyelin Basic Protein (MBP) ile rekabete girerek T hücresinin aktivasyon işlemine katılmasıdır [222].

RRMS'li hastalarla yapılan pivotal çalışmalarda günde bir kez glatiramer asetat 20 mg sc ile 2 yıl içinde relaps hızında %29'luk bir azalma ve MRG'de yeni lezyon oluşumunda azalma gözlenmiş ve bu etkinin 6.yılda da devam ettiği gösterilmiştir [223, 224]. Ayrıca PRECISE çalışmasında 3. Yılda KİS'dan MS'e dönüşüm riskini % 45 azalttığı, 5.yılda erken tedaviye başlayanlarda KDMS'e dönme zamanı, yeni lezyon, büyüyen lezyon, kontrast tutan lezyon, beyin volümünde değişiklik üzerine yararlı etkileri bildirilmiştir [225].

2014'te, GA'ın haftada 3 kez 40 mg dozu onaylanmıştır. Bu dozla yapılan GALA çalışmasında GA'ın 12 ayda, plaseboyla karşılaştırıldığında ortalama yıllık nüks oranlarını %34 azalttığı gösterilmiştir [226].

Glatiramer asetat da birinci basamakda tercih edilen, iyi tolere edilen ve ciddi yan etkileri pek görülmeyen güvenli bir ajandır. En sık yan etkileri ilk uygulama günlerinde ortaya çıkan flushing, göğüsde ağrı, sıkışma hissi, çarpıntı ve enjeksiyon yerinde ağrı ve reaksiyondur. Uzun vadede enjeksiyon yerinde deri altındaki doku da atrofi olabilir [227, 228].

Teriflunomid

FDA tarafından 2012'de RRMS'nin tedavisinde onaylanan Teriflunomid, romatoid artrit tedavisinde kullanılan leflunomidin aktif metabolitidir. Teriflunomid, mitokondriyal bir enzim olan dihidroorotat dehidrogenazı geri dönüşümlü inhibe ederek, de novo pirimidin sentezini bozar. Bu sayede proliferen olan T ve B lenfositlerinin deplesyonunu sağlar. Ek olarak, proinflamatuvar sitokinleri azaltarak, humoral immüniteyi baskılar [229].

Teriflunomidle yapılmış dört önemli faz III çalışması vardır. Bunlar TEMSO, TOWER, TOPIC ve TENERE'dir [230, 231, 232, 233]. TOPIC çalışmasına klinik izole sendromlar alınmıştır. TENERE çalışmasında ise ilaç interferon (IFN)- β -1a 44 μ g s.c ile karşılaştırılmıştır. TEMSO ve TOWER çalışmalarında

ilacın 7 ve 14 mg'lik iki farklı dozu plasebo ile karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da 14 mg'lik dozun plaseboya göre yıllık relaps hızını sırasıyla %31,5, %36,3, özürllük gelişen hasta yüzdesini sırasıyla %29,8, %31,5 azalttığı görülmüştür. TEMSO ve TOPIC çalışmalarında 14 mg'lik dozun beyin atrofisi de dahil olmak üzere tüm radyolojik parametrelerde yararlı etkisinin olduğu izlenmiştir. TENERE çalışmasında da 14 mg'lik dozun yüksek doz IFN'ye benzer bir etkinlik profiline sahip olduğu dikkati çekmektedir. TOPIC'de 14 mg teriflunomid alan grubun 7 mg alan ve plaseboya oranla KKMS'e dönüşümü önemli ölçüde azalmıştır.

İlaç 2014 yılında Türkiye'de birinci basamak tedavide kullanılmak üzere ruhsatını almıştır. Türkiye'de ilacın sadece 14 mg'lik film kaplı tablet formu mevcuttur. 1 tb/gün dozunda oral kullanılmaktadır.

Teriflunomid kullananlarda en sık görülen yan etkiler, baş ağrısı, saç dökülmesi ve incilmesi, diyare, mide bulantısı, artmış ALT, influenza ve parestezidir [234, 235].

Dimetil fumarat (DMF)

Dimetil fumarat (DMF), fumarik asit esterlerinin oral formülasyonudur. Fumarik asit uzun süreden beri psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Dimetil fumarat, bir oral nuclear factor erythroid 2-related factor (Nrf-2) aktivatörüdür. Oksidatif stresin sitotoksik etkisine karşı primer savunma sağlayan Nrf2, antioksidan yolağı harekete geçirir [236]. Aynı zamanda dendritik hücre diferansiyasyonunu şift ederek, proinflamatuvar sitokin üretimini baskılayarak ve direkt proinflamatuvar yolları inhibe ederek immun yanıt modülasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir [237]. RRMS tedavisi için 2013 yılında FDA tarafından onaylanmıştır.

DMF'nin MS'te plasebo kontrollü faz III klinik çalışmaları; DEFINE) ve CONFIRM'dir [238, 239]. Her iki çalışmanın günlük 2x240 mg dozunun plasebo ile karşılaştırılmasındaki sonuçlarına göre; yıllık relaps sıklığında azalma; DEFINE çalışmasına göre %53, CONFIRM çalışmasında %44 oranında azalma olduğu gözlenmiştir. Disabilite progresyonunda DEFINE

alışmasında %38, CONFIRM çalışmasında %21'lik azalma gözlenmiştir. MRG'de DEFINE ve CONFIRM çalışmalarında sırasıyla, yeni T2 lezyon sayısında %71-85 oranında azalma, T1 hipointens lezyon sayısında %57-72 oranında azalma ve Gd+ tutan lezyon sayısında %74-90 oranında azalma saptanmıştır. DMF tedavisi ile tüm beyin atrofisinin azalması DEFINE çalışmasında saptanmasına rağmen, CONFIRM çalışmasında bu sonuç doğrulanmamıştır. CONFIRM'de dimetilfumarat ile GA kullananlar arasında nüks oranında anlamlı fark bulunmamıştır.

DMF 2*120 mg/gün başlanıp 2*240 mg/gün dozda idame olarak verilmektedir. En sık görülen yan etkileri bulantı-kusma, karın ağrısı, diyare gibi gastrointestinal yakınmalar ve kızarma-ateş basmadır. Lenfopeni yapabilir [240, 241].

Diroximel Fumarete

MS tedavisinde 2020 ortalarında onaylanan en yeni MS ilacı Diroximel Fumarate (Vumerity)'dir. KİS, RRMS ve relapslı SPMS olmak üzere MS'in relapslı formları için onaylanmıştır. Etkisi Dimetil fumarat gibi olup gastrointestinal toleransı daha yüksek olan yeni bir fumarat türevidir [242].

Cladribin

EMA tarafından 2017'de aktif gidişli RRMS, FDA tarafından 2019'da RRMS ve relapslı SPMS için onaylanan Kladribin, adeozin deaminazı inhibe ederek etki eden sentetik bir pürin analogudur. Parenteral formları, tüylü hücreli lösemi ve B hücreli kronik lenfositik lösemi tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Oral formu MS tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Öncü ilaç formu oral yolla alındıktan sonra hücre içine girip fosforile olarak aktif formu olan klorodeoksi-adenozin-trifosfata (Cd-ATP) dönüşür. Adaptif bağışıklık sistemindeki lenfositler üzerindeki etkisi diğer hücrelerden çok daha fazladır. En etkin olduğu hücre grubu bellek B hücreleridir. Adaptif lenfositler içine giren kladribinin çoğunluğu yıkılmadan toksik dozlarda kalır. Sonuçta lenfosit ölümü

gerçekleşir [243]. MS tedavisinde alemtuzumabla birlikte immün sistemi yineleyici tedavilerden biri olarak kabul edilmektedir.

CLARITY çalışmasında 5,25 mg/kg veya 3,5 mg/kg dozlarda kladribinin plasebo grubuyla karşılaştırıldığında ataksız hasta oranını arttırdığı, ilk atağa kadar geçen süreyi uzattığı, yeni T2 ve kontrast tutan T1 lezyon sayısını azalttığı, EDSS skoru artışını yavaşlattığı ve yaşam kalitesini arttırdığı bulunmuştur. Ayrıca yeni hastalık aktivitesi oluşmayan hasta oranları (atak veya MR lezyonu veya progresyon) kladribin gruplarında %46 ve %44 iken plasebo grubunda %16 olarak hesaplanmıştır. Uzatma çalışmasında bu olumlu etkilerin dört yıla kadar sürdüğü izlenmiştir[244].

ORACLE çalışmasında kladribinin KİS'den MS'e dönüşme oranını 96 hafta sonunda plasebo grubuna göre belirgin şekilde düşürdüğü ve kontrast tutan T1 ve yeni T2 lezyonlarda da belirgin düşüklük olduğu saptanmıştır[245].

ONWARD çalışmasında, iki yıl sonunda cladribine alanlarda yıllık atak hızı, kontrastlanan T1 ve yeni T2 lezyon sayıları kombine tedavide sadece interferon verilen gruba göre daha az bulundu. Ancak EDSS ile ölçülen progresyonda gruplar arası fark saptanmadı [246].

İlk uygulamada 3,5 mg/kg kümülatif doz 5 güne bölünerek oral verilir, bir ay sonra aynı doz tekrar edilir. İkinci yılda da aynı kür bir kez daha uygulanır. Türkiye'de 2020 başında ikinci basamakda geri ödeme aldı.

Kladribinin en sık görülen yan etkileri baş ağrısı, lenfopenidir ve enfeksiyondur [247, 248].

1.7.2.4 Monoklonal Antikorlar

Natalizumab (tysabri), alemtuzumab (lemtrada) ve ocrelizumab RRMS hastalarında onaylanmış monoklonal antikorlardır. Ocrelizumab ek olarak PPMS hastalarında da onaylanan tek ilaçtır. Aktif ve dirençli olgularda atak, MRG aktivitesi ve özürlülük üzerine oldukça etkili olmalarına rağmen ciddi fırsatçı enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, hepatotoksisite gibi ciddi yan etkileri nedeniyle günümüzde daha çok ikinci ve üçüncü basamak tedavi olarak kullanılmaktadırlar.

Natalizumab (Tysabri)

Natalizumab, 2006 yılında PML nedeni ile bir süre piyasadan çekilse de RRMS tedavisinde 2004 yılında ilk onaylanan monoklonal antikordur. Serebral damarlarda bulunan alfa-4 integrin adezyon molekülüne bağlanarak immunoaktif T hücrelerinin kan-beyin bariyerinden SSS'ne girmesini engelleyen hümanize bir monoklonal antikordur [249].

AFFIRM çalışmasında 4 haftada bir 300 mg İV infüzyonla verilen natalizumabın 2 yılsonunda plaseboya göre yıllık atak hızında %68, T2 lezyonlarında %83, özürlülüğün ilerlemesinde %42 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir [250]. 5 klinik çalışmayı retrospektif olarak değerlendiren bir çalışmada natalizumabın yanıtı hastalarda 25 adım yürüme zamanını %24-44 oranında kısalttığı saptanmıştır [251]. Bu çalışmada özürlü SPMS'li hastalarda da bazı etkileri olduğu gözlenmiştir.

Türkiye'de sadece ikinci basamak olarak onay almıştır. Ancak çok aktif hastalarda endikasyon dışı başvuru ile onay alınarak birinci basamakta da kullanılabilir.

Natalizumabın en ciddi yan etkisi Progressif Multifokal Lökensefalopati (PML)'dir. PML riski, önceden immunosupresif kullanma öyküsü, 2 yıldan fazla natalizumab kullanma ve JC virüs antikör pozitifliği ile artmaktadır [252] [253]. Bu nedenle risk yönetimi açısından uygulama öncesi ve uygulamaya başladıktan sonra 6 ayda bir serumda JCV bakılması önerilmektedir. Bunun dışında nadiren enjeksiyon sırasında ciddi hipersensitivite reaksiyonu ve ciddi hepatotoksiste olabilir[250]. Herpes gibi diğer fırsatçı SSS enfeksiyonları açısından da izlenmelidir.

Ocrelizumab (Ocrevus)

Ocrelizumab, Mart 2017'de RRMS ve PPMS'te FDA tarafından onaylandı. Ocrelizumab, PPMS'te progresyon üzerine olumlu etkinliğini gösterilmiş ilk tedavidir. CD20 eksprese eden B hücrelerine bağlanarak apoptozuna dolayısıyla dolaşımdaki B hücrelerinin azalmasına yol açar [254].

Onay almasını sağlayan OPERA 1 ve 2 çalışmalarında sık uygulanan IFN β -1a'ya göre yıllık atak oranını %46-47 ve gadolinyum tutan lezyon oranını % 93-94 oranında azalttığı gösterildi [255, 256].

Önerilen doz 6 ay ara ile 2 kür halinde 600 mg ilacın iv infüzyon olarak verilmesidir. İlk kür 2 hafta ara ile 300 mg olarak verilir.

En sık görülen yan etkileri infüzyon reaksiyonu ve üst solunum yolu enfeksiyonudur. İnfüzyon öncesi antihistaminik ve kortizonla premedikasyon önerilmektedir. Özellikle meme malignensisi açısından da takip önerilmektedir [257].

Alemtuzumab (Lemtrada)

Alemtuzumab, 2013'te EMA (European Medicines Agency) tarafından aktif RRMS ve 2014'te FDA tarafından 2 veya daha fazla sayıda tedaviye yetersiz yanıt veren RRMS tipleri için onaylandı.

Alemtuzumab, CD52'ye (lenfosit antijeni) karşı rekombinant bir monoklonal antikordur. Böylece dolaşımda bulunan T ve B lenfositlerin lizisi ile sayılarında azalmaya neden olur. 6 ay sonra tekrar sayıları normale döner [258].

İlacın onay almasını sağlayan CARE-I ve Care II MS çalışmalarında Alemtuzumabın yıllık atak oranını ve özürölük artışını sık kullanılan IFN β -1a'ya göre anlamlı düzeyde azalttığı gösterildi [259, 260].

Alemtuzumab 1 yıl arayla iki kür şeklinde uygulanır. Uygulamanın risk yönetimi programı ile yapılması önerilmektedir. Çünkü fatal otoimmün tiroid hastalığı, ITP, glomerulonefrit, malignite gibi ciddi yan etkileri olabilir [261].

1.7.2.5 İmmüsupresif Tedaviler

Birinci basamak immunmodölör tedavilerden yeterince yanıt alınamayan veya progresif forma dönüşen, başlangıçtan itibaren çok agresif seyreden hastalarda başvurulabilecek tedavi seçenekleridir.

Mitoksantron

Anti-neoplastik ilaç olarak 1970'lerde geliştirilmiştir. DNA onarım enzimi olan topoizomerez-2'yi inhibe ederek anti-neoplastik etki gösterir. B ve T lenfositler ile makrofajların proliferasyonunu inhibe ederek immünsüpressif etki gösterir [262].

Mitoksantron ile yapılan en büyük çalışmada, 2 yıl boyunca 3 ayda bir iv verilen 12 mg/m² mitoksantronun plaseboya göre anlamlı düzeyde özürölük ilerlemesini ve klinik alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir [263]. 2013'te yapılan bir Cochrane taramada da benzer klinik faydalar ve MRG üzerine de pozitif etki bildirilmiştir [264]. FDA tarafından 2000 yılında, kötü giden RRMS, SPMS ve PRMS'te kullanımını onaylamıştır. Akut miyeloid lösemi ve kardiyotoksisite gibi ağır yan etkiler nedeni ile ikinci-üçüncü basamakta kullanılması önerilmektedir.

Karaciğer toksisitesi, kardiyak yan etkiler ve lösemi gelişme riski mitoksantron kullanımını en fazla kısıtlayan nedenlerdendir [264].

1.7.2.6 Onaylanmamış Ancak Kullanılan Tedaviler

Rituksimab

MS hastalarında rituksimabın etkinliğini değerlendiren 2008 tarihinde yapılmış yalnızca bir çalışmanın verilerine göre; rituksimabın plaseboya göre yıllık relaps riskini plaseboya oranla %50, MRG T1 kontrast tutan lezyon sayısını %91 azalttığı gösterilmiştir [265]. RRMS'ye onay almamasına rağmen diğer tedavilere cevapsız olgularda kullanılmaktadır. İlacın primer progresif MS'te etkinliği ise gösterilememiştir. Türkiye'de MS tedavisinde resmi endikasyonu yoktur ancak endikasyon dışı başvuru ile MS tedavisi için kullanılmıştır. Rituksimabın MS hastalarında hangi dozlarda ve sıklıkta uygulanacağına ilişkin konsensus bulunmamaktadır. Bununla beraber en sık uygulama prosedürü; 1. ve 15. günlerde 1000 mg intravenöz ve idame olarak 6 ayda bir 1000 mg şeklindedir.

En sık görülen yan etkiler infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, enfeksiyona yatkınlıktır [266].

Azatiopurin

MS'de ruhsatlı olmamakla birlikte özellikle PPMS ve SPMS'de onaylanmış ilaçlar piyasaya çıkmadan önce bu grup hastalarda en yaygın kullanılan immunosupresif ilaçtır. 5 randomize kontrollü çalışmayı değerlendiren sistematik bir gözden geçirmede azatioprinin plaseboya göre atak geçiren hasta sayısını ve özürlülük progresyonunu anlamlı düzeyde düşürdüğü gösterilmiştir [267].

Oral yolla alınması, ucuz olması avantajlarıdır. Önerilen dozu, kademeli arttırılan 2,5-3 mg/kg'dır. Tedavi başlandıktan sonra ilk 3-6 ay, ayda bir kez tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir. Lökosit sayısı 2000'in altına düşerse kesilmelidir. Etkinliğin görülmesi genellikle 6. aydan sonradır.

Yan etkiler, idiyosenkratik reaksiyonlar, kemik iliği süpresyonu, hepatotoksisite, pankreatit ve uzun süreli kullanımda malignite riskini arttırmasıdır [268].

Siklofosfamid

Siklofosfamid MS için onaylanmamıştır ancak bazı çalışmalarda yararlı etkileri gösterildiği [269, 270], için kötü gidişli MS'de indüksiyon tedavisi olarak kullanılmaktadır. Ancak dört çalışmayı gözden geçiren bir Cochrane çalışmasında etkisiz bulunmuştur [271].

Uzun dönem kullanımının mesane kanseri riskini artırması nedeniyle MS'te oral siklofosfamid tedavisi kullanılmaz. Birçok tedavi protokolü uygulansa da ayda bir 1 gm/gün İVMP tedavisini takiben 800 mg/m² veya 1 gm iv siklofosfamid en yaygın uygulanan protokoldür. Tedavi süresi hastaya, lökositteki düşüşe ve yan etkilere göre ayarlanır.

Yan etkileri; bulantı/kusma, alopesi, infertilite, amenore, enfeksiyonlar, hemorajik sistit, mesane kanseri, malignite riski, lösemi, kardiotoksisite, pulmoner toksite, veno-okluzif karaciğer hastalığı, teratojenite, hiponatremidir [272, 273].

Metotreksat

Metotreksat, MS için onaylı değildir. Ancak günlük pratikte bazı agresif gidişli PMS hastalarında kullanılmıştır. MS'de etkinliğine dair çalışmalar sınırlıdır.

7,5 ile 15 mg/hafta po dozunda önerilmektedir. İntratekal 12,5 mg uygulama bildirilmiştir. Oral 1 mg/gün folik asit etkinliği değiştirmeden toksisiteyi azaltır.

Yan etkileri; karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, saç dökülmesi, üst solunum yolu enfeksiyonu, üriner enfeksiyon, renal disfonksiyon, bulantı, hazımsızlık, stomatit, baş ağrısı, miyalji, hepatik ve pulmoner fibrozis, kemik iliği supresyonudur [274].

1.7.3 Semptomatik Tedavi

MS hastalarında depresyon, yorgunluk, spastisite, sfinkter bozuklukları, cinsel işlev bozuklukları, yürüme bozuklukları, ağrı gibi şikayetler sık görülür.

MS'li hastalarda depresyon tedavisinde öncelikle seçici serotonin geri alım inhibitörleri tercih edilir.

Yorgunluk MS'li hastalarda çok sıktır. Önce hastada yorgunluğa neden olabilecek analjezikler, antikonvülzanlar, antidepresanlar, kas gevşeticiler, sedatifler ve immün modüle edici ilaçların kullanımı açısından sorgulanmalıdır. Depresyon açısından da değerlendirmek gerekir. Ek bir etken yoksa ilk adım olarak yeterli fizik aktivite ve egzersiz, sıcak arttırdığı için aktif soğutma, enerji koruma teknikleri gibi non-farmakolojik yaklaşımlarda bulunulur. Yanıt yeterli değilse, Amantadin, Modafinil, Metilfenidat, Amfetamin, Fluoksetin gibi ilaçlar kullanılabilir.

MS'li hastalarda spastisite sık görülür. Hafif, yeti kaybı oluşturmayan spastisiteyi tedavi etmek gerekmez. Tedavi gerektiğinde tıbbi tedavi öncesinde ya da birlikte non-farmakolojik düzenlemeler uygun olacaktır. Germe, su, aerobik, yoga, Tai-Chi gibi egzersizler yararlı olabilir. Medikal tedavide ilk tercihler GABAerjik etkili Baklofen ile α -adrenerjik etkili tizanidindir.

MS hastalarının 2/3'ünde işeme ile ilgili problemler vardır. İdrar depolama ile ilgili bozukluklarda antikolinerjik ve antimuskarinik ajanlar ilk seçeneklerdir. Bunların etkisiz olduğu durumlarda detrüsör kasa botulinum toksin enjeksiyonu yararlı olabilir. Buna da yanıt vermeyenlerde sakral nöromodülasyon denenebilir. Mesaneyi boşaltma ile ilgili problemlerde Crede manevrası, temiz aralıklı kateterizasyon, alfa adrenerjik blokerler kullanılan tedavi yöntemleridir. Bazen kolinesteraz inhibitörleri de yarar sağlayabilir. Noktürilerde desmopressin etkili olabilir.

Yürüme bozuklukları MS'lilerde sık görülen ve özürülüğün en önemli nedenlerinden olan fonksiyon bozukluğudur. Fizyoterapi, destek cihazlar, spastisiteye yönelik tedaviler dışında MS yürüme bozukluklarında onaylanmış bir potasyum kanal blokeri olan dalfampiridin yararlı olabilmektedir.

Ağrı, MS hastalarında sık ortaya çıkan semptomlardır. Bunlar mekanik, nöropatik-nevraljik, osteoporoz, spazm, distoni veya spastisiteye bağlı olabilir. Ayrıca kısa süreli ortaya çıkan tekrarlayıcı paroksizmal semptomlar olabilir. Bu semptomlar; trigeminal nevralji, Lhermit belirtisi, nöropatik ağrı olabilir. Karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, lamotrijin, valproat gibi antiepileptikler nevraljiye, nöropatik ağrılara, ağrılı tonik spazmlara ve distoniye etkili olmaktadır. Mekanik ağrılar için nonsteroid antienflamatuvarlar ve analjezikler yararlıdır. Ayrıca rehabilitasyon yapılmalıdır.

MS hastalarında sık görülen cinsel işlev bozukluklarından erektil disfonksiyon için sildenafil, tadalafil, vardenafil gibi oral fosfodiesteraz-5 inhibitörleri kullanılabilir.

2. RADYOLOJİK İZOLE SENDROM

MRG'nin klinik kullanıma girmesinden sonra MS tanısı çok daha erken konmaya başladı. Ek olarak hastalığın patogenezinin anlaşılmasına da çok önemli katkıları oldu. Ancak bazı sorunlar da ortaya çıktı. Örneğin; SSS tutuluş belirti ve bulgusu olmayan kişilerde bazı lezyonlar saptandı. Bunlar başlangıçta "tanımlanmamış parlak lezyonlar" "unidentified bright objects" (UBO) olarak isimlendirildi [275]. Ancak zamanla görüldü ki bu lezyonların bazıları MS için tipik şekil, büyüklük, yerleşim ve oryantasyondaydı. Aslında

MRG'nin keşfinden önce de asemptomatik demiyelinizan lezyonların varlığı otopsilerden biliniyordu. Hayattayken MS düşündürecek semptomları olmayan kişilerin otopsilerinde % 0.08-0.2 oranında MS ile uyumlu patolojiler bildirilmişti [276]. MRG yaygınlaştıkça MS olmayan kişilerde görülen bu asemptomatik demiyelinizan lezyonlar, birçok yeni çalışmanın yapılmasının yolunu açmıştır. 2009 yılında yayınlanan bir metaanalizde sağlıklı bireylerle yapılmış 16 çalışma incelenmiş ve otopside rastlanılana benzer oranda (% 0.06) demiyelinizasyon bulunmuştur [277]. Aynı yıl Siva ve ark. ve Okuda ve ark. eş zamanlı olarak klinik bulgu ve belirti olmaksızın başka bir nedenle çekilen MRG'de tesadüfen MS için tipik lezyonlar saptanan olguları toparlayıp yayınlamışlardır [4, 3]. Bu olgular için Siva ve ark. "Radyolojik olarak saptanmış, asemptomatik olası enflamatuvar demiyelinizan hastalık" terminolojisini kullanırken, Okuda ve ark. buna "Radyolojik İzole Sendrom (RİS)" adını vermiş ve bu terminoloji kabul görerek yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu olguları tanılamada Okuda ve ark. tarafından oluşturulan RİS tanı kriterleri daha sonra yapılan çalışmalarda uzun süre kullanılmıştır.

2.1 EPİDEMİYOLOJİ

RİS tanımlanmadan önce sağlıklı kişilerin MRG'lerin de insidental ve demiyelinizan özellik taşıyan lezyonlara yönelik çalışmalar yapıldıysa da RİS tanımlandıktan sonra direkt RİS sıklığını saptamaya yönelik hastane kökenli ve toplum kökenli birkaç çalışma yapılmıştır. Pakistanda 15-40 yaş grubunda yapılan hastane temelli bir çalışmada RİS sıklığı % 0.7 bulunmuştur [278]. İsveç'te yapılan bir başka hastane temelli çalışmada ise RİS sıklığı genelde %0.05, 15-40 yaş grubunda ise %0,15 saptanmıştır [279]. 2016 yılında yine MS prevalansının yüksek olduğu İsveç'te yapılan toplum bazlı bir başka çalışmada kümülatif RİS insidansı % 0.1 bildirilmiştir [280].

MS'li hastaların akrabalarında RİS sıklığı daha da yüksektir. Konvansiyonel MRG ile yapılan çalışmalarda MS'li hastaların sağlıklı akrabalarında Barkhof'un mekanda yayılım kriterlerini karşılayan beyaz cevher sinyal anormalliği oranı %10 bulunurken ailesinde MS bulunmayan sağlıklılarda bu oran %4 bildirilmiştir [281, 282]. Gabelic ve ark tarafından yapılan çalışmada

MS'li hastaların sağlıklı akrabalarında, ailesinde MS bulunmayan sağlıklılara göre beyaz cevher anormalliklerinin volümü ve total lezyon sayısı ile periventriküler lezyon sayısı daha yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada Okuda ve modifiye Okuda kriterlerine göre RİS saptanan hasta sayısı MS'lilerin akrabasında daha yüksek olmasına rağmen bu fark anlamlı düzeyde bulunmamıştır [283]. Tersinden bakarsak Okuda ve ark.'nın RİS'i tanımladıkları makalede ki olguların % 7'sinde, Siva ve ark.nın tanımladıkları olguların ise %9'unda ailede MS hastası bildirilmiştir [3, 4]. 2020'de RİS konsorsiyumu tarafından yayınlanan RİS'li hastaların 10 yıllık takip verilerinde 1.derece akrabalarda pozitif MS öyküsü olguların % 10'nunda saptanmıştır [6].

RİS kohortlarına bakıldığında çoğunda kadın cinsiyet oranının MS grubundan bile yüksek olduğu (%64-100) görülmektedir [4, 6, 284, 285, 286]. Bu kohortlarda ortalama yaş çoğunlukla 4.dekaddadır [287].

2.2 TANI KRİTERLERİ

İlk defa 2009'da Okuda ve ark. tarafından RİS olgularını tanımlamada kullanılan tanı kriterleri, sonra yapılan çalışmalarda uzun süre kullanılmıştır [3] (Tablo 8). Bu kriterlerde MRG kriterleri olarak Barkhof/Tintore'nin alanda yayılım kriterleri kullanılmıştır [123, 124] (Tablo 8).

Tablo 8: Radyolojik İzole Sendrom için 2009 Okuda ve ark. Tanı Kriterleri [3].

A- Aşağıdaki MRG kriterlerini karşılayan tesadüfen tanımlanmış SSS beyaz cevher anormalliklerinin varlığı
1-Korpus kallozum tutulumu olan veya olmayan oval, iyi sınırlı ve homojen odaklar
2-Uzayda yayılım için 3 mm'den büyük ve barkhoff kriterlerinden [123, 124] (barkhoff 1997) en az üçünü karşılayan T2 hiperintensiteler
• En az 1 kontrast tutan lezyon veya 9 T2 hiperintens lezyon varlığı
• En az 1 infratentoryal lezyon varlığı
• En az 1 jukstakortikal lezyon varlığı
• En az 3 periventriküler lezyon varlığı
3-Vasküler patern ile uyumlu olmayan SSS beyaz cevher anomalileri
B-Öyküde nörolojik bozuklukla ilişkili düzelen klinik semptom olmaması
C- MRG bulgularının klinik, sosyal ya da işlevsel olarak bozukluğa neden olmaması
D-MRG bulgularının toksik maddeye maruz kalma, madde bağımlılığı ya da ilaç kullanımı ile ilişkili olmaması.
E-Korpus kallozum tutulumu göstermeyen lökoareozis ya da diğer yaygın beyaz cevher patolojilerinin dışlanması
F-MRG bulgularını açıklayabilecek başka patolojilerin bulunmaması

Sonrasında MAGNIMS grubunun tekrar revize ettiği ve 2017 McDonald MS tanı kriterlerine giren alanda yayılım MRG kriterlerinin RİS tanısı için de kullanılması önerilmiştir (Tablo 9) [166]. 2017 yılında McDonald kriterleri revizyonunda panel, RİS'in hastalık olarak tanımlanmamasını, ancak tipik KİS ortaya çıkarsa ve mekanda ve zamanda yayılım kriterlerini karşılayan MRG bulguları varsa MS tanısı konulmasını önermiştir. RİS olan ve ek olarak BOS'da-spesifik OKB saptanan kişilerde MS tanısı konulması gündeme getirilmişse de bu fikrin yeterince destek bulmadığı bildirilmiştir.

Tablo 9: MAGNIMS Modifiye Radyolojik İzole Sendrom Tanı Kriterleri [166]

Dahil etme kriterleri
Aşağıdaki 4 alanın ≥ 2'sinde ≥ 1 lezyon olması • Periventriküler beyaz cevher • Kortiko-jukstakortikal • Spinal kord • Infratentoryal
Dışlama kriterleri
• Öyküde nörolojik bozuklukla ilişkili düzelen klinik semptom olması • MRG bulgularının toksik maddeye maruz kalma, madde bağımlılığı, ilaç kullanımı ya da vasküler patolojiler ile ilişkili olması

RİS tanılı olguların takibinde önemli bir kısmının MS'e dönüşüm yapması, $\frac{1}{4}$ 'ünde kognitif bozulmalar saptanması gibi veriler RİS'in MS'in subklinik dönemini yansıttığı görüşlerini doğrulmuş ve MS'e dönüşüm riski yüksek ve düşük olanları ayırdetmeye yönelik belirteçler ve yeni tanı kriterleri arayışına götürmüştür. Son olarak MAGNIMS grubu 2018 yılında RİS ve subklinik MS tanısı ve yönetimi için öneriler yayınlamıştır [7] (Tablo 10).

Tablo 10: RİS ve Subklinik MS için MAGNIMS Tanı ve Yönetim Önerileri [7]

TANI KRİTERLERİ
• RIS tanısı için, dikkatle alınan öykü ve titiz yapılan nörolojik muayeneden sonra klinik semptom olmadığından emin olunmalıdır. • MRG lezyonlarını değerlendirmede 2017 McDonald MS tanı kriterlerinde önerilen uzayda ve zamanda yayılım kriterleri uygulanmalıdır. • MRG'da zamanda yayılımının varlığında, SSS demyelinizasyonunu düşündüren ve muayene ile desteklenen nörolojik bir olay geliştiğinde kesin MS tanısı konulabilir. RIS tanısı esas olarak MRG bulgularının yorumlanmasına dayanır, ancak gözlenen MRG anormalliklerini açıklayabilecek diğer hastalık varlıklarını dışlamak gerekir.
DÖNÜŞÜM VE SUBKLİNİK MS ÖNGÖRÜCÜLERİ
• RIS'den MS'ye dönüşümle ilgili bir dizi belirleyici vardır. MS gelişme riski daha yüksek olabilecek RIS prediktörleri tanımlanmalıdır. • MS hastalarının klasik paraklinik özellikleri ve MS'e dönüşüm için çeşitli MRI risk faktörleri olan RIS'li bireylerin MS'in subklinik bir formu olması muhtemeldir.
TEDAVİ VE YÖNETİM
• Bulgular subklinik MS'i düşündürse bile, mevcut kanıtlar RIS'li hastalarda tedaviyi desteklememektedir. • Olası subklinik MS hastalarında periyodik (her 6-12 ayda bir) klinik ve radyoloji takibi ile aktif takip önerilmektedir. • RIS'li her bireyin "bilmeme fırsatı" olmalıdır. Bu nedenle, RIS'in ilk tanısından sonra, bireyin daha fazla araştırılmak isteyip istemediğine karar vermesi zorunludur.

2.3 RİS'DE BİLİŞSEL BOZUKLUKLAR

RİS hastalarında kognitif fonksiyonların değerlendirildiği az sayıda çalışma olmasına rağmen %20-30 oranında, hemen hemen KİS'e yakın oranda, kognitif fonksiyon bozukluğuna rastlanmıştır [288, 10]. Ayrıca RİS'de etkilenen bilişsel alanların MS'e benzer şeklide dikkat, bilgi işlem hızı, bellek ve yürütücü işlevlerde olduğu bildirilmiştir. Lebrun'un çalışmasında 26 RİS ve 26 MS hastası, çoklu kognitif testle yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi ile eşleştirilmiş 26 sağlıklı bireyle karşılaştırılmıştır [289]. Sonuçta, 3 saniyelik PASAT, fonemik akıcılık, WAIS kodu, direkt veya indirekt sayı dizisi testi, çapraz yazma testi ve git-gitme (Go-No-Go) test skorları RİS ve MS hastalarında sağlıklı deneklere göre anlamlı derecede düşük iken, direkt sayı dizisi testi ve çapraz yazma testi, MS hastalarında RİS hastalarına kıyasla daha düşük bulunmuştur. 2016 yılında yapılan bir çalışmada, RİS hastalarında % 21.4, KİS hastalarında % 20 oranında bilişsel bozulma saptanmıştır [290]. Her iki grupta da en başarısız olan testler bilgi işlem hızında bulunmuştur. RİS'de kognitif fonksiyonların

değerlendirildiği bir başka çalışmada, kognitif fonksiyonlar ile MRG bulguları birlikte değerlendirilmiştir [10]. Bu çalışmada RİS'lilerin %27,6'sinde MS hastalarına benzer şekilde kognitif bozukluk bulunmuştur. Yüksek lezyon yükü ve düşük kortikal hacmi olan hastalarda daha kötü bilişsel performans saptanmıştır. 2019 yılında kognisyonun değerlendirildiği bir başka çalışmada, RİS deneklerinde bilişsel performans, yaş ve eğitim uyumlu normlara göre ortalamanın altında bulunmuştur. Bu çalışmada da bilgi işlem hızı en fazla bozulmuş bilişsel test olarak bulunmuştur [291]. 2013 yılında yapılan bir çalışmada, RİS tanılı 23 hastanın sağlıklı kontrollere oranla N-asetil aspartat/kreatin oranlarının anlamlı ölçüde azaldığı tespit edilmiştir [292]. Bu RİS hastalarında patolojik sürecin aktif olduğunu ve nöroaksonal kaybı gösterir. Bu patolojik süreç henüz klinik belirti vermese de kognisyonunda bozulmanın nedeni olabilir.

Bilgi işlem hızında bozulmanın MS hastalarında prognozu öngördüğü bir çok çalışmada gösterilmiştir [293, 294, 96]. Öyleyse kognitif performansı düşük RİS hastalarına daha bu aşamada tanı konulup erken tedaviye başlamak prognoz açısından önemli olacaktır.

Menascu ve ark.nın (2019) çalışmasında 30 hastanın %26.7'si ortalama 4 yılda başka semptomlar çıkararak MS tanısı almıştır. Ancak MS'e dönüşen RİS ile RİS kalanların bilişsel performanslarının arasında fark bulunamamıştır. Yani MS'e dönüşüm açısından öngörücü olmamıştır. Halbuki MS'e dönüşen KİS hastalarının kognitif performanslarının daha düşük olduğu gösterilmiştir [9, 295, 296].

2.4 RADYOLOJİK İZOLE SENDROMDAN MS'E DÖNÜŞÜMDE PREDİKTİF FAKTÖRLER

Çok merkezli RİS konsorsiyumunun, 451 RİS'li bireyi takip çalışmasında bireylerin 1/3'ünde sonraki 5 yıl içinde MS'le uyumlu ilk klinik nörolojik olayın ortaya çıktığı bildirilmiştir [5]. Bu olguların, %11,7'si PPMS'e dönüşmüştür [297]. 5 yıllık takip çalışmasında genç yaş, erkek cinsiyet, spinal kord lezyonları ilk klinik olay için en anlamlı prediktif faktörler olarak bildirilmiştir [5]. Ocak 2020'de aynı konsorsiyum 10 yıllık sonuçları online yayınlanmıştır [6].

Buna göre olguların %51.2'sinde 10 yıl içinde ilk klinik olay ortaya çıkmıştır. 5.yılda olduğu gibi % 11.7'sinde PPMS gelişmiştir. 10. yılda ilk tanıdaki yaş, pozitif BOS, MRG'de infratentoryal ve spinal kord lezyonları ilk klinik olay için bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. En az 1 risk faktörü olanların %29'u, 2 risk faktör olanların % 54'ü, 3 risk faktör olanların %68'i ve 4 risk faktör olanların % 87'si 10 yıl içinde MS geliştirmişlerdir.

Çocuk RİS' lilerin takip çalışmasında MS'e dönüşüm oranı daha da yüksek bulunmuştur. Çocukların %42'sinde sonraki 2 yıl içinde ilk nörolojik olay gelişmiştir [298].

2.4.1 Demografik Faktörler

Genç yaşın RİS'in MS'e dönüşümü açısından prediktif faktör olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [5, 6]. Özellikle erkek cinsiyet ve omurilik lezyonları ile birlikte olduğunda bu riskin daha da yüksek olduğu bildirilmiştir [285, 5]. RİS konsorsiyumunun yeni yayınladığı 10 yıllık takip çalışmasında RİS tanı koyma yaşı ortalama 37.2 bulunmuş ve her eklenen bir yaş için riskin % 4 düştüğü bildirilmiştir [6]. Bir başka çalışma ileri yaşın RİS'in PPMS'e dönüşümünü öngördüğünü saptamıştır [297].

Cinsiyetin prediktif değerini araştıran üç çalışmada, erkeklerin RİS'den KİS, RRMS ve PPMS'ye dönüşüm oranı daha yüksek bulunmuştur [297, 5, 285]. Ancak 2020'de yayınlanan 10 yıllık takip çalışmasında erkek cinsiyet risk faktör olarak saptanmamıştır [6].

Etnik kökenin prediktif olmadığı bulunmuştur [5, 299, 298].

10 yıllık takip çalışmasında ailede MS öyküsü dönüşüm açısından risk faktör olarak bulunmamıştır [6].

2.4.2 Klinik Faktörler

RİS'in tanım ve kriterlerinde klinik belirti ve bulgu olmaması koşulu olduğu için bir klinik bulgu olduğunda zaten hasta MS'in alt gruplarından birisine girer. Ancak son zamanlarda bu kişilerde gerçekten klinik belirti ve bulgu olmadığı

konusu tartışılmaktadır. Çünkü çalışmalar dışında, bu kişilere MRG bir yakınma nedeni ile çekilmiştir. RİS tanısı konan kişilerin yaklaşık % 50'sinin başağrısı nedeni ile başvuran ve MRG çekilen kişiler olduğu bildirilmektedir [287, 5, 280]. Daha seyrek olarak nöbet, paroksizmal belirtiler ve anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik yakınmalarla MRG çekilmiş olabilir [288, 287]. Ancak bu belirtilerin MRG'de saptanan lezyonlarla ilişkisi ya da MS'e bağlı alışılmadık semptomlar olabileceği konusunda kesin bir şey söylemenin zor olduğu ileri sürülmektedir [288, 7]. Bu anlamda ön plana çıkan klinik veri kognitif bozukluklardır. Çünkü yukarıda da belirtildiği gibi kognitif etkilene RİS aşamasından itibaren vardır. Achiron ve ark. (2013) çalışmasında regresyon modeli ile kognitif bozulmanın MS başlangıcından 1.2 yıl önce başladığı hesaplanmıştır [96].

2.4.3 MRG Bulguları

Okuda'nın RİS kriterlerinde kullandığı Barkhof'un alanda yayılım kriterleri MS'i, karışabilecek hastalıklardan ayırma için değil KİS'e dönüşümü öngörmeye yönelik düzenlenmiştir [7]. Bu nedenle öncelikle özellikle başağrısı nedeni ile MRG çekilen hastalarda ayırıcı tanı açısından dikkatli olmak gerekir. Bununla ilgili bilgiler MS bölümünde verilmiştir.

Yapılan çalışmaların çoğu RİS'in MS'e dönüşümünde kontrast tutan lezyonlar, T2 lezyon yükü, infratentoryal ve spinal lezyonların varlığı gibi MRG özelliklerinin prediktif olduğunu bildirmiştir [300, 3, 285, 6]. 10 yıllık takip verilerinin 2020'de yayınlandığı çalışmada öncekilerden farklı olarak ilk MRG'de ki kontrast tutan lezyonlar değil ama takip MRG'lerinde ortaya çıkan kontrastlanan lezyon MS'e dönüşüm açısından öngörücü bulunmuştur [6].

MRG bulguları içinde omurilik lezyonları, RİS'in MS'e dönüşümü için en güçlü prediktif faktör olarak saptanmıştır [297, 5, 298]. 2016 yılında yapılan bir çalışmada MS'e dönüşen RİS hastalarının %69 unda omurilik lezyonlarının olduğu görülmüştür [297]. PPMS'e dönüşen hastaların %100'ünde, RRMS'e dönüşen hastaların ise %64'ünde omurilik lezyonu saptanmıştır. Omurilikteki lezyon yerleşiminin MS'e dönüşüm ile ilişkisini araştıran çalışmalarda servikal lezyonlar RİS dönüşümü için en güçlü prediktif faktör olarak saptanmıştır [285,

5, 301]. Bunlardan birinde servikal omurilik lezyonu olan hastaların %84'ü MS'e dönüşürken, servikal lezyonu olmayan hastaların% 6,5'inin dönüştüğü bulunmuştur [285]. 451 hastayı içeren çok merkezli kohort çalışmasında, torasik omurilik lezyonları da prediktif faktör olarak bulunmuştur [5]. Bu yayında asemptomatik torasik omurilik lezyonlarının da klinik dönüşüm için önemli bir risk faktörü olduğu ve asemptomatik servikal omurilik lezyonlarına eşit oranda prediktif değeri olduğu ileri sürülmüştür. Başka bir çalışmada omurilik atrofisinin prediktif faktör olmadığı bildirilmiştir [302].

MRG'deki lezyon sayısının MS'e dönüşüm açısından prediktif değerini araştıran çalışmaların çoğu lezyon sayısını prediktif bulmamıştır [301, 285, 303]. Yapılan bir çalışmada T2 lezyon sayısının anlamlı öngörücü olduğu bildirilmiştir [283]. 2019 yılında yapılan derleme 2013 yılından bu yana yapılan çalışma sonuçlarını değerlendirdiğinde prediktif olmadığını savunmaktadır [304].

Beyindeki lezyon lokalizasyona göre değerlendiren çalışmalarda periventriküler ve jukstakortikal lezyonların öngörücü olmadığı bulunmuştur [5, 305, 298]. Okuda'nın çalışmasında infratentoryal lezyonların da klinik dönüşüm için prediktif olmadığı saptanmıştır [5]. Başka bir çalışmada ise infratentoryal lezyonların KİS, MS veya PPMS'ye dönüşümü öngördüğü bildirilmiştir [297]. Korpus kallosum lezyonlarının prediktif olmadığı bildirilmiştir [306]. Kortikal lezyonların MS'e dönüşüm için prediktif faktör olduğunu bildiren bir çalışma vardır [307]. Görüldüğü gibi lezyonların yerleşim yerinin öngörücülüğü ile ilgili yapılan çalışmalar az ve çelişkilidir.

Kontrast tutan lezyonların prediktif değeri tartışmalıdır. ABD'deki nörologlara yapılan anketlerde, kontrastlı lezyonların MS'e dönüşümün prediktif faktörü olarak kullanılması eğilimi ortaya çıkmışsa da [308], literatür böyle bir sonucu desteklememektedir [297, 5, 301, 298]. Yakın zamanda yapılan bir derlemede kontrast tutan lezyonların prediktif faktör olarak kabul edilmemesi gerektiği önerilmektedir [304]. 2020'de yayınlanan en yeni çalışmada 10 yıl takibi yapılan RİS hastalarının ilk MRG'sinde kontrast tutan lezyon oranı %28.3 olarak bildirilmiştir [6]. Ancak indeks MRG'de ki kontrast tutulumunu ilk klinik olay ortaya çıkması için prediktif bulmamışlardır. Takip

boyunca hastaların % 50'sinde en az bir kez kontrast tutan lezyona rastlanmıştır. Ancak bunların da %65'i asemptomatik kalmıştır. Takipte klinik belirti ortaya çıkaranların %45'inde klinik olay öncesi kontrast tutulumu gözlenmiştir. Takip sırasında kontrast tutan lezyonun ortaya çıkması klinik bulgu ortaya çıkması açısından prediktif bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda beyin atrofisinin klinik dönüşüm için prediktif olmadığı bulunmuştur [307, 305, 309, 310]. Buna karşılık talamik atrofinin, MS'e dönüşüm için prediktif faktör olduğunu bildiren çalışma vardır [309].

Difüzyon tensör görüntüleme kullanılarak yapılan bir çalışmada, 18 RİS hastasında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında beyaz cevherde mikroyapısal değişikliklerin olduğu görülmüştür [311]. Proton manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme kullanılarak yapılan bir çalışmada ise, 23 RİS tanılı hastada sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında N-asetilaspartat / kreatin seviyesinin azaldığı bulunmuştur [292].

Yayınlanmış en uzun RİS takip çalışması olan çalışmada son 15 yılda tanısı konulmuş olguların indeks MRG'nin çekilme tarihi ilk klinik olayın ortaya çıkması ile ilişkili saptanmıştır. 5 yıldan sonra dönüşüm (%33) ve 10 yıldan sonra dönüşüm (%52) oranı 15 yıldan sonra dönüşüm oranından yüksek bulunmuştur. MRG çekilme nedeni ile dönüşüm riski arasında bir ilişki saptanmamıştır [6].

2.4.4 Paraklinik Bulgular

BOS'da OKB pozitifliği prediktif faktör olarak bildirilmektedir [297, 5, 298, 312]. Buna karşılık IgG indeksi'nin prediktif değerinin olmadığını bildiren de olmuştur [312]. RİS konsorsiyumunun 10 yıllık RİS takip çalışmasında BOS çalışılan olguların % 65'inde anormallik saptanmıştır. Bunların %30.4'ünde OKB pozitifliği, %7.7'sinde sadece IgG index yüksekliği, %61.8'inde her ikisi birden anormal bulunmuştur [6]. Bu çalışmada da pozitif BOS, dönüşüm açısından prediktif bulunmuştur.

BOS da başka belirteçler de çalışılmıştır. Bir çalışmada BOS nörofilament hafif protein düzeyleri incelenmiş ve MS'e dönüşüm açısından prediktif faktör

olduğu bildirilmiştir [303]. Bir başka çalışmada BOS interlökin-8 düzeylerinin prediktif olduğu bulunmuştur [313]. 13 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise sorcin antikorlarının prediktif olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada MS'e dönüşen RİS hastalarının % 75'inin bu antikora sahip olduğu saptanmıştır [314]. Kitinaz-3-benzeri protein 1 (CHI3L1)'in prediktif değeri ile ilgili bir çalışma [312], bu proteinin prediktif değere sahip olduğunu savunurken diğeri prediktif olmadığını bulmuştur [303]. Daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ancak lomber ponksiyon invaziv bir yöntemdir ve henüz BOS sonucu tedavi açısından tutumumuzu değiştirmeyeceği için pratikte rutin uygulanması sıkıntılıdır. Bu nedenle gözyaşında OKB araştıran bir çalışma yapılmış ve BOS pozitifliği ile de korelasyon bulunmuştur [315]. Ancak daha fazla çalışma ile teyit edilmesi gerekir.

Anormal VEP bulgularının da MS'e dönüşüm açısından prediktif değeri olduğu bildirilmiştir [300]. OCT ile yapılan bir çalışmada RİS hastalarında retinal sinir lifi tabakasının kalınlığının azalması yeni MRG aktivasyonu ile korele bulunmuştur [316]. Bir başka çalışmada ise ilk klinik nörolojik olay geliştiren RİS hastalarında temporal peripapiller retinal sinir lifi kalınlığının azaldığı bildirilmiştir [317]

2.5 RADYOLOJİK İZOLE SENDROMUN TAKİP VE TEDAVİSİ

RİS tanılı olguların takip ve tedavisi konusunda fikir birliği yoktur. Bu konuda yapılan çalışmalar da henüz çok yetersizdir. RİS henüz bir hastalık olarak kabul edilmemişken bile tedavi başlanması konusu daha da tartışmalıdır. Ama erken tedavi başlamanın RRMS hastalarında klinik ve MRG üzerine olumlu etkileri, KİS hastalarında MS'e dönüşüm süresini ve oranını azaltması ve RİS olgularının 5 yıl içinde 1/3'nün, 10 yıl içinde yarısının klinik atak çıkarması MS hekimlerinde RİS olguları için kaygı ve hatta tedaviye başlama konusunda da bir baskı oluşturmaktadır. Ancak MS için onaylanmış hastalık modifiye edici ilaçların RİS'in MS'e dönüşümünü engellediği veya süreyi uzattığına dair veri yoktur. Ayrıca bu tedavilerin bazen ciddi olabilecek yan etki potansiyelleri vardır. Belki de bu olguların bir kısmında ömür boyu hastalık gelişmeyecektir. Otopsi verileri de bu fikri desteklemektedir. RİS konsorsiyumunun 10 yıllık

takip çalışmasında hastaların %16.2'sine klinik olay ortaya çıkmadan önce hastalık modifiye edici tedavi uygulandığı bildirilmiştir[6]. IFNb1a, IFNb1b, galtiramer asetat, fingolimod ve natalizumab başlanmış, az sayıda hastaya birden fazla ilaç uygulanmıştır. Tedavi başlama süresi ortalama 4.3 yıl saptanmıştır. Tedavi kararı hasta bazında hekim insiyatifi ile verilmiştir. Bu kohortta tedavi başlamanın ilk klinik atak geçirme riski ile bir ilişkisi gözlenmemiştir. Başka bir çalışmada RİS tanılı 38 çocuk hastanın %13'üne tedavi başlanmıştır [298]. Takiplerde klinik belirti ve bulgu olmaksızın MRG'da yeni lezyon görülen ve uzayda ve mekanda yayılım kriterlerini karşılayan RİS'li hastalarda yani subklinik MS kabul edilebilecek olgularda bile tedavi konusu tartışmalıdır. Bazı yazarlar tedavi için interferonlar veya galtiramer asetat gibi uzun süreli güvenliği kanıtlanmış ilaçların düşünülebileceğini rapor etmektedir [299]. Buna karşılık pek çok MS uzmanı dönüşüm riski yüksek görünen hastalarda bile klinik çalışmalar yetersiz olduğu ve RİS hastalarının bazılarının yaşam boyu hiç klinik semptom vermeme ihtimali olduğundan dolayı, kullanılacak ilaçların yan etkileri nedeniyle tedavi önermemektedir[318] RİS konsorsiyumu da subklinik MS olgularının ayırdedilmesi için bazı kriterler önermekle birlikte bu olgularda bile ancak randomize kontrollü çalışmalarla hastalık modifiye edici tedavilerin etkisi gösterildikten sonra yüksek riskli hastalarda tedavinin düşünülmesini tavsiye etmektedir [7]. Konsorsiyum bugün için subklinik MS olgularının 6-12 ay aralarla klinik ve radyolojik olarak periyodik takibini önermektedir. Subklinik MS özelliklerini taşımayan hastalar için şimdilik takip önermemekte ancak kişilerin bir semptom geliştiğinde sağlık birimine başvurması konusunda bilgilendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Gerçek yaşamda nörologların tutumu ve görüşünü belirlemek için tedaviye başlama kararı konusunda çeşitli anketler yapılmıştır. Bu anketlerde tedaviye başlama kararında hekimlerin MRG bulgularını ön planda tuttıkları görülmektedir. ABD'de yapılan bir ankette, RİS tanılı hastaların 2'den fazla kontrast tutan lezyonu varsa hekimler %80 tedavi etmek gerekir şeklinde fikir belirtmiştir [308]. Avrupa'da yapılan benzer bir ankette ise nörologların %51'i takipler sırasında MRG'da birden fazla yeni veya genişleyen lezyon varsa tedavi edilmesi gerektiğini bildirmiştir [319]. Arjantin'de ankete katılan nörologların %98,5'i başlangıçta kontrast tutan lezyonu olmayan RİS

hastalarının tedavi edilmemesi gerektiğini ifade etmiştir. Takiplerde beyin veya omurilikte kontrast tutan lezyon varsa %61'i tedavi edilmeli kararı vermiştir [320].

Şu anda RİS olgularında hastalık modifiye edici tedavileri araştıran iki klinik çalışma sürmektedir. Bunlardan birinde RİS tanılı hastalara dimetil fumarat tedavisi dışında teriflunomid verilmiştir [321, 322]. Bu çalışmalar, tedavinin klinik dönüşümü önleme veya geciktirmesi konusunda önemli bilgiler verecektir.

Bu takip sırasında MS gelişimi açısından risk olduğu bilinen D vitamini eksikliği, sigara içimi gibi konularda tedbir almak ve atak tetikleyici olan enfeksiyon, stres, aşırı yorgunluk gibi durumlardan kaçınmasını öğütlemek akılcı olacaktır.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

- 1. Etik:** Bu tez çalışması için Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi (CBÜTF) Sağlık Bilimleri Etik kurulundan onay (21.06.2019, no:27071) ve çalışmaya katılan tüm olgulardan da gönüllü onam formu alınmıştır
- 2. Olgular:** Çalışmaya, CBÜTF Nöroloji Anabilimdalı polikliniğine MS dışı yakınmalarla başvuran ve çekilen kraniyal MRG'da MS ile uyumlu lezyonları olup 2017 MAGNIMS radyolojik izole sendrom tanı kriterlerine [166] göre RİS tanısı konulan 18-50 yaş arası, en az ilkokul mezunu 28 olgu alındı. Kriterlere uygun şekilde hastalardan detaylı öykü alındı ve nörolojik muayene yapıldı. Öyküde nörolojik bir semptom olmaması ve kognisyonu bozabilecek ve MRG lezyonlarına neden olabilecek psikiyatrik hastalık, major depresyon, alkol ve madde bağımlılığı, ciddi metabolik sistemik hastalık, vasküler patolojiler olmamasına dikkat edildi. Nörolojik bakısı tamamen normal olanlar çalışmaya dahil edildi. Karışabilecek hastalıkların ayırımı açısından açlık kan şekeri, böbrek, karaciğer, tiroid fonksiyon testleri, B12, vaskülit, sifiliz ve brusellaya yönelik tetkikler yapıldı.

Kontrol grubu olarak kliniğimizde şu anda yürütülmekte olan, BICAMS bataryasının normal kişilerde yaş ve eğitim gruplarına göre normatif değerlerinin araştırıldığı, 05/12/2018 tarihli etik kurul onaylı 20.478.486 numaralı çalışmadan, yaş, cinsiyet ve eğitim olarak benzer olan, vasküler risk faktörü taşımayan 28 gönüllü alınmıştır.

- 3. MRG ve Demiyelinizan hastalığa yönelik diğer tetkikler:** MRG 1.5 teslalık General Elektrik HD 23 sürümü ve Siemens Magnetom Area marka cihazlarla çekildi. Rutin MRG çekim prosedürü olan T1, T2, Flair, SWI, Diffüzyon görüntüleri alındı. 5,5 mm kesit aralığı ile aksiyel, 4,5 mm kesit aralığı sagittal

kesitler elde edildi. Olguların bir kısmından kontrastlı görüntüler de elde edilmişti. Yine bir kısmına spinal MRG de çekildi.

Nöroradyolog tarafından demiyelinizan lezyon olarak rapor edilmiş olan kranial ve varsa spinal MRG'ler sorumlu yürütücü ve tez sahibi araştırma görevlisi tarafından tekrar değerlendirildi. Tereddüt edilen yerlerde ek olarak nöroradyolog görüşü alındı.

MRG'da periventriküler, jukstakortikal, kortikal, infratentoryal, korpus kallosum, spinal, subkortikal-derin beyaz cevherdeki lezyon sayıları ve toplam lezyon sayısı değerlendirildi ve kaydedildi. Kontrast tutan lezyon az sayıda olduğu için değerlendirmeye alınmadı.

Ayrıca olguların bir kısmına BOS'da OKB, IGG indeksi ve VEP yapıldı ve kaydedildi.

1. KOGNİTİF DEĞERLENDİRME

Kognitif değerlendirme BICAMS bataryası ile yapıldı.

BICAMS: Bilgi işleme hızı, sözel bellek, görsel hafıza ile ilgili üç test için bir bataryadır. Batarya, SDMT, CVLT-II, BVMT-R testlerini içerir (Langdon DW ve ark 2012). 15 dakika içinde tamamlanır. Özel ekipmana ve uygulamak için özel eğitime gerek yoktur Türkçe geçerliliği Özakbaş ve ark tarafından yapılmıştır (Özakbaş S ve ark 2017).

Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Ek-3): Kısa, uygulaması kolay ve anlaşılabilir bir test olan SDMT; nörolojik hastalıklarda bilişsel durumu ve özellikle dikkati ve bilgi işleme kapasitesini değerlendirmede kullanılır(A., 1991). SDMT'de belirli geometrik şekiller ile belirli rakamların eşleştirildiği önermeye bakarak hastadan 90 saniyede olabildiği kadar hızlı biçimde her şeklin altına önermede belirtilen rakamı yazması istenir. Yanıtlar yazılı ya da sözlü olabilir. Böylece üst ekstremit motor disfonksiyonu ya da konuşma bozukluğunun bilişsel durumu değerlendirmede sınırlayıcı etkisi önlenmiş olur. Ayrıca geometrik şekiller ve rakamların olması da sosyokültürel ve eğitim düzeyinin bilişsel durumun değerlendirmede karıştırıcı etkisini ortadan kaldırır. Skor toplam doğru sayısıdır. Maksimum skor 110'dur.

California Verbal Learning Test II (CVLT-II) (Ek-4): CVLT-II; işitsel/ sözel öğrenme testidir (Langdon DW ve ark 2012). Test 16 kelimedenden oluşan listenin uygulayıcı tarafından okunmasıyla başlar. Hasta dinlediği listeden hatırladıklarını söyler, uygulayıcı tarafından bu kelimeler kaydedilir. Ancak hastaya geri çağırma ile ilgili herhangi bir ipucu verilmez. Bu işlem 5 defa tekrarlanır, her uygulamada hatırlanan kelimeler kaydedilir. Bu 16 kelimelik liste 4 kategoriden oluşur. Bunlar; spor, kıyafet, sebze ve araçlardır. Hastanın skoru 5 denemede hatırlananların toplamıdır ve maksimum 80'dir.

Brief Visuospatial Memory Test-Revize (BVMT-R) (Ek-5): BVMT-R görsel uzamsal bellek için kullanılır (Langdon DW ve ark 2012). Bir kağıt üzerinde bulunan 6 şekil hastaya verilir ve 10 saniye boyunca incelemesi istenir. Daha sonra şekillerin bulunduğu kağıt hastanın önünden alınarak boş bir kağıda hatırladığı şekilleri doğru yerinde çizmesi istenir. Şekillere doğruluk ve konumu için yönergede gösterdiği şekilde 0 ya da 2 puan verilir ve 1 deneme için hastanın alabileceği toplam puan aralığı 0 ile 12 arasında değişir. 3 defa tekrarlanan denemenin ardından her denemenin puanı toplanarak toplam puan hesaplanır. Maksimum toplam puan 36'dır.

2. İSTATİSTİK

Olguların yaş, cinsiyet, ortalama eğitim süresi gibi demografik verileri, t testi ve ki kare testleri ile değerlendirildi. Olgulara ve kontrol grubuna uygulanan BICAMS bataryasındaki SDMT, CVLT-II, BVMT-R test skorları t test ile karşılaştırıldı. RİS'li olgulara uygulanan BICAMS bataryasındaki skorların; yaş, eğitim süresi gibi demografik özelliklerle ilişkisine pearson korelasyon testi ile bakıldı. RIS grubunda 28 olgudan sadece 4 tanesi erkek olduğundan, istatistiksel olarak güvenilir olmayacağından dolayı cinsiyet ile kognitif test skorları arasındaki ilişkiye bakılmadı. MRG'daki periventriküler, jukstakortikal, kortikal, infratentoryal, korpus kallosum, spinal, subkortikal, derin beyaz cevherdeki lezyon sayıları, ve toplam lezyon sayısı ile kognitif testler arasındaki ilişkiye pearson korelasyon testi ile bakıldı. Olgulara uygulanan kognitif test skorların OKB, IgG indeksi ve VEP ile ilişkisi kruskal-wallis test ile değerlendirildi.

IV. BULGULAR

1. Olguların Demografik Özellikleri

28 RİS ve 28 kontrol olgusunun yaş, eğitim düzeyi, cinsiyet gibi demografik faktörler açısından aralarında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11: Olguların Demografik Özellikleri

	Kadın/erkek yüzdesi*	Ortalama Yaş**	Ortalama Eğitim Süresi**
Hasta grubu	85,7/14,3	32,107±8,29	10,893±3,95
Kontrol grubu	82,1/17,9	34,464±10,06	10,750±4,43
p değeri	0,716	0,343	0,899

*ki kare test **t test

2. RİS'li Olguların MRG Özellikleri

28 olgunun 23'üne servikal spinal MRG de çekilmişti. Lezyon lokalizasyonlarına göre olgu sayısı ve yüzdesi tabloda(Tablo 12) gösterilmiştir.

Tablo 12: RİS'li Olguların MRG Özellikleri

	Olgu Sayısı Yüzde (n)	Ortalama Lezyon Sayısı*
Periventriküler Lezyon	100 (28)	4.07±2.32
Juxtakortikal Lezyon	92.9 (26)	1.67±0.98
Kortikal Lezyon	21.4(6)	0.50±1.23
Subkortikal-derin beyaz cevher Lezyonu	100(28)	4.64±3.29
Korpus Kallosum Lezyonu	35.7(10)	0.53±0.92
İnfratentoryal Lezyon	10.7(3)	0.21±0.68
Spinal Lezyon	10.7(3)	0.25±0.87

*t test

3. Kognitif Veriler

Kognisyonu ölçen SDMT, CVLT-II, BVMT-R testlerine ait skorlar RİS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (Tablo 13).

Tablo 13: Olgu ve Kontrol Grubunun Kognitif Testleri

ÖLÇEKLER	HASTA GRUBU	KONTROL GRUBU	P değeri*
SDMT	32,929±11,84	41,357±15,39	0,026
CVLT-II	47,821±7,50	53,393±7,95	0,009
BVMT-R	19,500±7,24	25,536±8,67	0,007

*t test

RİS grubunda kognitif testlerin üçünün de yaşla hafif-orta ama anlamlı düzeyde ters korelasyon gösterdiği gözlemlendi. Eğitim süresi ile ise orta-güçlü düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (Tablo 14). RIS grubunda 24 kadın, 4 erkek olgu vardı. Erkek olgu sayısı az olduğundan, cinsiyet ile kognitif testlerin ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirilmedi.

Tablo 14: Kognitif Testlerin Demografik Faktörlerle İlişkisi

	SDMT	CVLT-II	BVMT-R
Yaş	r:-0,428 p:0,023	r:-0,410 p:0,030	r:-0,376 p:0,049
Eğitim süresi	r:0,752 p:0,000	r:0,540 p:0,003	r:0,709 p:0,000

*pearson korelasyon testi

Hiçbir kognitif test skoru ile toplam lezyon sayısı ve farklı lokalizasyonlardaki lezyon sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15: Kognitif Testlerin Lezyon Yerleri ve Lezyon Sayıları İle İlişkisi

	SDMT	CVLT-II	BVMT-R
Periventriküler	r:0,141 p:0,473	r:0,205 p:0,297	r:0,062 p:0,756
Jukstakortikal	r:0,-256 p:0,188	r:0,-419 p:0,076	r:-0,236 p:0,226
Kortikal	r:0,-025 p:0,898	r:0,222 p:0,256	r:0,236 p:0,226
İnfratentoryal	r:0,029 p:0,882	r:0,080 p:0,687	r:-0,141 p:0,473
Korpus kallosum	r:0,081 p:0,686	r:0,123 p:0,542	r:0,043 p:0,830
Spinal	r:-0,036 p:0,870	r:0,258 p:0,234	r:0,294 p:0,173
Subkortikal/derin beyaz cevher	r:0,078 p:0,693	r:0,057 p:0,772	r:0,070 p:0,724
Toplam lezyon sayısı	r:0,070 p:0,724	r:0,140 p:0,477	r:0,094 p:0,634

*pearson korelasyon testi

Bu tez çalışmasına dahil edilen 28 RIS olgusundan %46.4'ünden BOS alınıp OKB bakılmıştır. Bakılanların %61.5'inde OKB tip 2 pozitif bulunmuştur. Olguların %53,6'sında IGG indeksi bakılmıştır, bakılanların %33.3'ünde yüksek bulunmuştur. Yine olguların %71,4'üne VEP yapılmış, VEP yapılanların %20'sinde ileti uzaması bulunmuştur. OKB tip 2 pozitif olan, IGG indeksi yüksek olan ve VEP uzamış olan hastalar ile kognitif skorlar arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 16).

Tablo 16: Kognitif Testlerin OKB, IgG İndeksi ve VEP ile İlişkisi

	% (Pozitif olgu/ bakılan olgu sayısı)	SDMT	CVLT-II	BVMT-R
OKB(+) olan olgu	61.5 (8/13)	p:0,579	p:0,480	p:0,678
IgG indeksi ↑ olan	33.3(5/15)	p:0,661	p:0,458	p:0,832
VEP uzamış olan	20(4/20)	p:0,363	p:0,314	p:0,963

*kruskal-wallis test

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

MS'de erken tanı ve tedaviye başlamanın hastalık aktivasyonunu baskıladığı ve özürlülük birikimini azalttığı gösterilmiştir. 2017 McDonald kriterlerine göre daha ilk atakta tanı konulup tedaviye başlanabilmektedir [127]. Ancak herhangi bir belirti ve bulgunun olmadığı, RİS tanılı kişilerde henüz hastalık tanısı konulmamakta ve tedavi başlanmamaktadır. Bu olguların 1/3'ünde 5 yıl içinde [5], %51.2'sinde 10 yıl içinde [6] MS'le uyumlu ilk klinik olayın ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu veriler RİS döneminin MS'in subklinik fazını oluşturduğu görüşünü doğurmuştur. Hatta son zamanlarda bu kişilerde aslında silik, bulgular olabileceği ve gözden kaçabileceği gündeme getirilmektedir. RİS tanısı alan hastaların % 21-37'sinde testlerle bilişsel bozukluklar saptanması bu görüşü desteklemektedir [10, 290]. Üstelik bu olguların bilişsel bozukluk paterni MS'e benzemektedir. Belki de bu kişilerin ilk belirtileri subklinik seyirli kognitif etkilenmedir. Nitekim, izole kognitif bozukluk atağı ile seyreden MS olguları da bildirilmiştir [323]. Ayrıca RİS'li kişilerde yorgunluk ve yaşam kalitesinde bozulma [324], ilk demiyelinizan semptom ortaya çıkmadan 20 yıl öncesine kadar hastalarda kognitif ve fiziksel performansda düşme [325] ve MS hastalarının hastalık ortaya çıkmadan önceki 5 yılda daha fazla sağlık kurumlarına başvurduğunu gösteren çalışmalar[326] preklinik hastalık aktivitesinin başladığı görüşünü desteklemektedir.

2018'de, MAGNIMS çalışma grubu MS'e dönüşüm riski yüksek olan ve subklinik MS olarak tanımlanan RİS grubunu ayırdetmeye yönelik öneriler yayınlamıştır [7]. Öngörücü olarak ağırlıklı MRG özellikleri üzerinde durulsa da önerilerden birisi "RIS tanısı için, dikkatle alınan öykü ve titiz yapılan nörolojik muayeneden sonra klinik semptom olmadığından emin olunmalıdır" şeklinde

klirik bir öneridir. Bu anlamda en objektif verinin olduğu klinik bulgu bilişsel bozukluklardır. Fakat bilişsel bozukluğun MS'e bağılı olduğu ya da MS'e dönüşüm için öngörücü olduğu sonucuna varmak için şimdiye kadar yapılan çalışma ve olgu sayısı yeterli değildir. Bu tez çalışmasında, bu verilere ve MS'in daha subklinik dönemde tanısına katkı sağlamak amacı ile Celal Bayar Üniversitesi (CBÜ) Nöroloji polikliniğine başvuran ve RİS tanısı alan olguların BICAMS bataryası ile bilişsel fonksiyonları değerlendirilmiştir.

Bu çalışmaya 28 RİS tanısı konmuş olgu ve yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş 28 sağlıklı kontrol olgusu alındı. RİS olgularının yaş ortalaması 32.1 bulundu. Literatürdeki RİS çalışmalarında da ortalama RİS tanı yaşı çoğunlukla 4.dekad olarak bildirilmiştir[287].

Çalışmamıza dahil edilen RİS ve kontrol grubu olgularına BICAMS bataryası uygulandı. RİS olgularında ortalama SDMT skoru 32.929 ± 11.84 , CVLT-II skoru 47.821 ± 7.50 , BVMT-R skoru 19.500 ± 7.24 bulundu. Kontrol grubunda ise bu skorlar aynı sıra ile 41.357 ± 15.39 , 53.393 ± 7.95 , 25.536 ± 8.67 saptandı (Tablo 13). Üç testte de skorlar RİS olgularında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. Ancak bilişsel etkilenme hafif düzeydeydi, bir standart deviasyonu aşmıyordu. Kognitif testlerin üçünün de yaşla hafif-orta ama anlamlı düzeyde ters korelasyon eğitim süresi ile ise orta-güçlü düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (Tablo 14). MS hastalarında da yaş ile kognitif performans arasında ters ilişki [327, 328, 329, 330], eğitim düzeyi ile pozitif ilişki bildirilmiştir [330, 331].

Literatürü incelediğimizde, Lebrun ve ark.'nın çalışmasında 26 RİS ve 26 MS hastası, yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi ile eşleştirilmiş 26 sağlıklı bireyle karşılaştırılmıştır [289]. Detaylı kognitif testlerin kullanıldığı bu çalışmada RİS olgularında MS hastalarına benzer şekilde bilgi işlem hızı, yürütücü işlevler ve kısa süreli bellek en çok bozulan bilişsel alanlar olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada, 29 RİS ve 26 RRMS hastasının bilişsel fonksiyonları Rao-BRNB ile değerlendirilmiştir [10]. RİS olgularının %27,6'sında RRMS ile aynı profilde bilişsel bozukluk saptanmıştır. 2016 yılında yapılan bir çalışmada, Rao-BRNB ile değerlendirilen RİS hastalarında % 21.4, KİS hastalarında % 20 oranında bilişsel bozulma saptanmıştır [290]. Her iki grupta da en çok bozulma bilgi

işlem hızında bulunmuştur. Menascu ve ark. 2019 yılında 30 RİS'li olgunun bilişsel fonksiyonlarını verbal-nonverbal bellek, yürütücü fonksiyonlar, görsel-uzaysal işleme, verbal fonksiyon, dikkat ve bilgi işleme hızı ve motor becerileri ölçen testlerin bulunduğu bilgisayar temelli MindStreams Global Assessment (MSGa) bataryası ile değerlendirmişlerdir [291]. RİS olgularında bilişsel performans, yaş ve eğitim olarak eşleştirilmiş sağlıklı normallere göre ortalamanın altında bulunmuş ancak bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bilgi işlem hızı MS'e benzer şekilde en fazla bozulmuş bilişsel test olarak bulunmuştur. 2020'de sunulan bir çalışmada 27 RIS olgusuna MACFIMS bataryası uygulanmış, olguların %37'sinde kognitif bozukluk tespit edilmiştir [332].

RİS'li hastaların önemli bir bölümünün MS'e dönüşmesi, RİS'de KİS'e benzer oranlarda kognitif bozulma saptanması ve KİS'li hastaların MS'e dönüşümünde kognitif bozukluğun prediktif olduğunu bildiren çalışmalar [9, 295] RİS'in MS'e dönüşümünde de kognitif bozuklukların prediktif değerini araştıran çalışmaların yolunu açmıştır. Menascu ve ark.'nın yaptığı çalışmada RIS olgularının 8'i (%26.7) ortalama 4 yılda MS geliştirmiştir[291]. MS'e dönüşen ile dönüşmeyen RİS'lilerin bilişsel performansları arasında fark bulunamamıştır. Ancak bu çalışmada MS'e dönüşen olgu sayısı azdır ve RİS'li olguların bilişsel fonksiyonları başlangıçta zaten kontrollerden düşük olmakla birlikte anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır. Achiron ve ark. (2013) MSGa bataryası ile 1500 MS hastası ile yaptıkları takip çalışmasında, SPMS'de en fazla olmak üzere KİS, RRMS ve PPMS'de benzer profilde kognitif bozukluk saptamışlar ve hastalık süresi ile ters korelasyonu göstermişlerdir. Regresyon modeli ile kognitif bozulmanın MS başlangıcından 1.2 yıl önce başladığını hesaplamışlardır [96].

RİS'den MS'e dönüşümü öngören en güçlü veriler MRG lezyonları ile ilişkilidir. Çalışmaların çoğu RİS'in MS'e dönüşümünde kontrast tutan lezyonlar, T2 lezyon yükü, infratentoryal ve özellikle spinal lezyonların varlığı gibi MRG özelliklerinin prediktif olduğunu bildirmiştir [300, 3, 285, 6]. 10 yıllık takip verilerinin 2020'de yayınlandığı çalışmada takip MRG'lerinde ortaya çıkan kontrastlanan lezyon MS'e dönüşüm açısından öngörücü bulunmuştur

[6]. Periventriküler ve jukstakortikal lezyonların [5, 305, 298] ve korpus kallosum lezyonlarının [306] prediktif olmadığını bildiren çalışmalar vardır. Kortikal lezyonların MS'e dönüşüm için prediktif faktör olduğunu bildiren bir çalışma vardır [307]. Yapılan çalışmaların çoğunda beyin atrofisinin klinik dönüşüm için prediktif olmadığı bildirilmiştir [307, 305, 309, 310]. Buna karşılık talamik atrofinin, MS'e dönüşüm için prediktif faktör olduğunu bildiren de vardır [309, 310].

Çalışmamızda RIS'li olguların kognitif test skorları ile MRG'daki periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal, kortikal, korpus kallosum, subkortikal ve derin beyaz cevher lezyonları ve toplam lezyon sayısı arasındaki ilişkiye bakıldı. Herhangi bir lokalizasyondaki lezyon sayıları ve toplam lezyon sayısı ile kognitif test skorları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı (Tablo 15). Ancak kortikal, infratentoryal ve spinal lezyonu olan olgu sayısı oldukça düşüktü. Bu lezyonlarla korelasyon verisi yeterince güvenilir bulunmadı. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalara baktığımızda, Lebrun ve ark. periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, toplam lezyon sayısı ve kontrast tutulum ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkiye bakmış ve bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı korelasyon bulamamışlardır [289]. Amato ve ark. RIS olgularında tespit edilen bilişsel bozukluğun, yüksek T1 lezyon hacmi ve düşük kortikal hacim ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [10]. 2020'de yayınlanan çok yeni bir çalışmada RIS olgularında, kognitif bozukluk ile santral ven işareti ve paramanyetik halka olan beyaz cevher lezyonları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu bulguların perivenüler demiyelinizasyonu ve kronik inflamasyonu yansıttığı, bunların kognitif bozukluk ile ilişkili olabileceği ve MS'e dönüşüm açısından belirleyici olabileceği ileri sürülmüştür [332]. İzlendiği gibi RIS'de kognitif bozukluklarla MRG parametrelerinin ilişkisini araştıran çalışma azdır ve bulgular da birbirinden farklıdır. RIS, MS ile aynı kognitif özellikleri ve MRG özelliklerini taşıyorsa, MRG parametrelerinden bazıları MS'e dönüşüm açısından prediktif değer taşıyorsa RIS'li olgularda kognitif bozuklukla MRG patolojileri arasında ilişki beklemek akılcı geliyor. Ama veriler bunu desteklemiyor. Bunun iki nedeni olabilir. Birincisi çalışma, olgu sayısı ve dolayısı ile verinin az olması. İkincisi normal görünüşlü beyin dokusunda demiyelinizan ve dejeneratif sürecin başlamış olması. MS'de kalıcı

ve ilerleyici kognitif bozulmanın diffüz aksonal hasarlanma, beyin atrofi yani nörodejenerasyona bağlı olduğu ileri sürülmektedir [333]. Bilgi işleme hızındaki bozulmanın da özellikle diskonneksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir [334, 335]. Kantitatif MR teknikleri ile yapılan bir çalışmada lezyon yükü, yayılımı, sayısı ve beyin volümü RİS ve RRMS'de benzer bulunurken, lezyonda ki Magnetizasyon Transfer (MT) oranı RRMS'de daha düşük bulunmuştur. Normal görünüşlü beyaz cevher ve korteksdeki MT oranı ise RRMS'de düşükken RİS'li olgularda ve kontrollerde benzer bulunmuştur. Lojistik regresyon analizi ile RİS'li olguların %70'inden fazlasının beyin volümü ve lezyon MT oranları temelinde RRMS olarak sınıflandırılabilceği ileri sürülmüştür [336]. Çalışmamızda uygun MRG özellikleri olmadığı için beyin volümü hesaplanamamış dolayısı ile kognitif performansla ilişkisine bakılamamıştır.

Çalışmamızda 28 RİS olgusunun 15'inden BOS alınıp 13'üne OKB, hepsine IgG indeksi bakılmıştır. 8 olguda OKB tip 2 pozitif, 5 olguda IgG indeksi yüksek bulunmuştur. Hem OKB hem de IgG indeksi ile kognitif testlerin skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 16) . Çalışmaların çoğunda BOS'da OKB pozitifliğinin MS'e dönüşüm açısından prediktif olduğu bildirilmiştir [321, 5, 306, 303, 298]. Buna karşılık IgG indeksi'nin prediktif değeri daha düşük bulunmuştur [312, 300]. RİS konsorsiyumu, en büyük RİS kohortunun 10 yıllık takip çalışmasında BOS çalışılan olguların % 65'inde anormallik saptanmıştır. Bunların %30.4'ünde OKB pozitifliği, %7.7'sinde sadece IgG index yüksekliği, %61.8'inde her ikisi birden anormal bulunmuştur [6]. Bu çalışmada da pozitif BOS, dönüşüm açısından prediktif bulunmuştur. Çalışmamızda böyle bir ilişkinin saptanmaması BOS yapılan olgu sayısının azlığına bağlı olabilir.

Bu çalışmada, RİS'li olguların %71,4'üne VEP yapılmış, bunların %20'sinde patoloji bulunmuştur. VEP patolojisi ile kognitif testler arasında ilişki saptanmamıştır. Lebrun'un çalışmasında da VEP ile kognisyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [289]. Anormal VEP bulgularının MS'e dönüşüm açısından prediktif değeri olduğunu bildiren çalışma da vardır [300].

Sonuç olarak; bu çalışmanın verileri daha önce yapılan çalışmaların çoğunda olduğu gibi RIS olgularında bilişsel fonksiyonların kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermiştir. Bu sonuç RIS olgularında bilişsel fonksiyonları rutin olarak ölçme ve takip etmenin gerekliliğini bir kez daha teyit etmiştir. Bilişsel skorlarla MRG'deki lezyon lokalizasyonları ve sayıları, ayrıca BOS'da OKB ve IGG indexi, VEP patolojileri ile ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızın kısıtlılığı bundan önce yayınlanan birçok çalışmada olduğu gibi olgu sayısının az olmasıdır. Bilişsel fonksiyonlarla diğer parametreler arasında bir ilişkinin saptanmaması da yüksek olasılıkla buna bağlıdır. Daha büyük sayılı olguları içeren çalışmalarla RIS tanısı konulmuş kişilerde kognitif bozuklukların tespit edilmesi, takip edilmesi ve böylece MS'e dönüşüm açısından prediktif değerinin saptanması, bu olgulara subklinik MS hatta yakın bir gelecekte KİS tanısı koyma ve erken tedaviye başlayarak hastalığı modifiye etme şansı verecektir.

VI. ÖZET

Giriş: Radyolojik izole sendrom; klinik olarak multipl skleroz ile uyumlu herhangi bir semptom veya bulgu göstermemiş kişilerin, başka bir nedenle yapılan beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde tesadüfen multipl skleroz ile uyumlu lezyonların saptanması durumudur. Yapılan çalışmalarda, radyolojik izole sendrom tanısı konulan kişilerin takiplerinde 1/3'ünde 5 yıl içinde, %51.2'sinde 10 yıl içinde multiple skleroz ile uyumlu ilk klinik olayın ortaya çıktığı bildirilmiştir. Biriken bu veriler radyolojik izole sendromun multipl sklerozun prelinik ya da sublinik bir aşamasını temsil ettiği görüşünü doğrulamıştır. Multiple skleroz hastalarında kognitif bozukluk sıklığı %43-70 arasındadır. Radyolojik izole sendrom olgularında da kliniğe yansımaya bile kognitif testlerde %27-31 oranında bozukluk olduğunu bildirilmiştir. Üstelik bu olguların bilişsel bozukluk paterni multiple skleroza benzemektedir. Belki de bu kişilerin ilk belirtileri sublinik seyirli kognitif etkilenmedir.

Amaç: Bu tez çalışmasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve radyolojik izole sendrom tanısı konulan olguların; Symbol Digit Modalities Test, California Verbal Learning Test-II, Brief Visuospatial Memory Test-Revised testlerini içeren Brief International Cognitive Assessment for MS bataryası ile kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğine multiple skleroz düşündürmeyen yakınmalarla başvuru alan çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde multiple skleroz ile uyumlu lezyonları olan ve 2017 Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis radyolojik izole sendrom tanı kriterlerine göre radyolojik izole

sendrom tanısı konulan 28 olgu alındı. Kontrol olgusu olarak da yaş, eğitim ve cinsiyete göre eşleştirilmiş 20 normal olgu alındı. Her iki gruba da kognitif fonksiyonları ölçmek için Brief International Cognitive Assessment for MS bataryası uygulandı.

Bulgular: Olguların bilişsel bozukluğa ait bir yakınmaları olmadığı halde Symbol Digit Modalities Test, California Verbal Learning Test-II, Brief Visuospatial Memory Test-Revised testlerine ait skorlar radyolojik izole sendrom grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Kognitif test skorları ile toplam lezyon sayısı ve farklı lokalizasyonlardaki lezyon sayıları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Beyin omurilik sıvısında oligoklonal bant, immunglobulin G indeksi ve visual evoked potential bakılan olgularda da kognitif skorlar ile bu tetkik sonuçları arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada radyolojik izole sendrom olgularında, başka çalışmalarda da bildirildiği gibi, testler ile, kliniğe yansımamış bilişsel bozukluklar saptanmıştır. Yüksek olasılıkla bu subklinik bilişsel etkilenme demiyelinizan sürece bağlıdır. Bu nedenle tüm radyolojik izole sendrom olguları ilk tanıda kognitif açıdan değerlendirilmeli ve takipleri sadece klinik ve manyetik rezanons görüntüleme ile değil kognitif testlerle de yapılmalıdır. İlk değerlendirmede kognitif bozukluğu olanlar daha yakın ve sık aralıklarla takip edilmeli, böylece daha erken multiple skleroz tanısı koyma ve tedaviye başlama şansı verilmelidir. Ayrıca kognitif bozuklukların prediktif değerini belirlemek için daha çok sayıda olgu içeren çalışmalar yapılmalıdır.

VII. İNGİLİZCE ÖZET

Introduction: Radiologically isolated syndrome is defined as incidentally detecting lesions consistent with multiple sclerosis (MS) on magnetic resonance imaging (MRI) taken for other reasons than any symptoms or signs in the subjects not having symptoms or signs clinically consistent with MS. The studies have reported that in the subjects with diagnosis of radiologically isolated syndrome, clinical condition consistent with MS develop within 5 years in one third of them and in within 10 years in 51.2% of them. The accumulated data has given rise to the view that the radiologically isolated syndrome reflects preclinical or subclinical pahse of MS. Frequency of cognitive impairment ranges between 43% and 70% in the patients with MS. It has been reported that the cases of radiologically isolated syndrome have cognitive impairment at a rate of 27-31% on the cognitive tests even though it is not clinically obvious. Furthermore, cognitive impairment patters of such cases is similar to that in MS. May be the first manifestation of such cases is subclinical cognitive involvement.

Objectives: In the present study, it was aimed to assess cognitive function using the battery of Symbol Digit Modalities Test, California Verbal Learning Test-II, Brief Visuospatial Memory Test-Revised testlerini içeren Brief International Cognitive Assessment for MS in the subjects presenting to the outpatient clinic of Neurology Department of Medical Faculty of Celal Bayar University and being diagnosed as having radiologically isolated syndrome.

Methods: The present study included 28 subjects presenting to outpatient clinic of Neurology Department of Medical Faculty of Celal Bayar University with signs and symptoms not suggestive of multiple sclerosis and having

lesions consistent with MS on cranial MRI and being diagnosed as having radiologically isolated syndrome according to diagnostic criteria of 2017 Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. Control subjects included 20 healthy individuals matched for age, educational level, and sex. Battery of Brief International Cognitive Assessment for MS was used to measure cognitive functioning in both groups.

Findings: Although the subjects had no any signs of cognitive impairment, scores on the Symbol Digit Modalities Test, California Verbal Learning Test-II, and Brief Visuospatial Memory Test-Revised were found to be significantly lower in the group of radiologically isolated syndrome than in the control group. No significant relationship was found between the cognitive test scores and total number of lesions and number of lesions on different locations. Additionally, no significant relationship was found between the cognitive test scores and oligoclonal band and immunoglobulin G index in the cerebro-spinal fluid and visual evoked potentials in the subjects undergoing these investigations.

Conclusions: As in other studies, cognitive impairment not being manifested was reported in the present study. This subclinical cognitive involvement is highly likely due to demyelinating process. Thus, all cases of radiologically isolated syndrome should be assessed for cognitive functioning and their follow-up should be performed using not only clinical and magnetic resonance imaging but also cognitive tests. Those with cognitive impairment detected in the first assessment should be followed closely and at more frequent intervals, and thus they should be given chance of having diagnosis of multiple sclerosis and starting the treatment earlier. Additionally, studies with higher number of subjects should be performed to determine predictive value of the cognitive impairment.

VIII. EKLER

Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Adı Soyadı:	
Tarih:	
Yaş:	
Eğitim Durumu (yıl):	
Süre:	Doğru sayısı:
Toplam yanıt:	Yanlış sayısı:

SDMT - 2011

Kılavuz

(	÷	┐	┌	└	>	+	)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Test

(	└	÷	(	┐	>	÷	┌	(	>	÷	(	>	(	÷
┌	>	(	÷	└	>	┐	┌	(	÷	>	÷	┌	┐	)
┌	└	+	)	(	┐	+	┌	)	└	÷	÷	┐	┌	+
÷	┌	└	(	>	┌	(	└	>	+	÷	)	┐	>	┌
÷	└	)	┐	>	+	┌	└	÷	┐	+	÷	÷	)	(
>	÷	+	÷	┐	>	┌	÷	(	+	÷	└	>	)	┌
÷	)	+	÷	┐	+	)	└	(	÷	÷	(	┌	┐	>
└	÷	(	>	┌	÷	(	>	÷	+	┐	└	┌	)	÷

California Verbal Learning Test II (CVLT-II):

A Listesi Aynada Serbest Hatırlama (Immediate Free Recall) 1.Deneme

Sıra kelimelerden oluşan bir liste okuyacağım. Okuduktan sonra, yuhka okumanı bitirdiğinde, söyleyeceğiniz kadar çok kelimeyi bana söylemenizi istiyorum. Benden istediğiniz sayıda söyleyebilirsiniz, sadece söyleyeceğiniz kadar çok kelime söyleyin. Hazır mısınız?

Eğer bir anlıkta, her kelimede bir saniye biraz daha uzun kalarak A Listesini okuyun. Böylece listedeki tüm kelimeleri okumak 18 ile 20 saniye kadar sürebilir. Örneğe şöyle deyin: Şimdi başlayın

A Listesi

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20

okulok
zebra
araba
lamba
kireviz
inek
yazı masası
kayık
sarıncap
lahana

2.Deneme

Aynı listeyi tekrar okuyacağım. Daha önceden okuduğunuz gibi, herhangi bir sıra ile, daha söyleyeceğiniz kadar çok kelime söyleyin. İlk seferde listeden daha söylemiş olduğunuz kelimeleri de söyleyebilirsiniz eğer hatırlarsanız.

3. ve 4.Denemeler

Aynı listeyi tekrar okuyacağım. Daha önceden okuduğunuz gibi, herhangi bir sıra ile, daha önceki listeden söyleydiğiniz kelimeleri dahil, daha söyleyeceğiniz kadar çok kelime söyleyin.

5.Deneme

Aynı listeyi bir daha daha okuyacağım. Daha önce okuduğunuz gibi, herhangi bir sıra ile, daha önceki listeden söyleydiğiniz kelimeleri dahil, daha söyleyeceğiniz kadar çok kelime söyleyin.

Tüm yeniden hatırladıkları sıra ile kelimeleri kelimelere kaydedin. İlk ve sonraki denemelerin sonunda (Yani denek 15 saniye birer jantı remediğinde ya da daha fazla kelime hatırlamadığına söylediğinde) sadece bir kez büyük edo bir söz söyleyin (örneğin: Tamam bşşş).

1.Deneme	2.Deneme	3.Deneme	4.Deneme	5.Deneme
Sıra	Sıra	Sıra	Sıra	Sıra
1	1	1	1	1
2	2	2	2	2
3	3	3	3	3
4	4	4	4	4
5	5	5	5	5
6	6	6	6	6
7	7	7	7	7
8	8	8	8	8
9	9	9	9	9
10	10	10	10	10
11	11	11	11	11
12	12	12	12	12
13	13	13	13	13
14	14	14	14	14
15	15	15	15	15
16	16	16	16	16
17	17	17	17	17
18	18	18	18	18
19	19	19	19	19
20	20	20	20	20

Toplam Doğru Sayısı: D ☐ Toplam Tekrar Sayısı: T ☐ Toplam Yeni Kelimeler: Y ☐ Müdahale Sayısı: M ☐

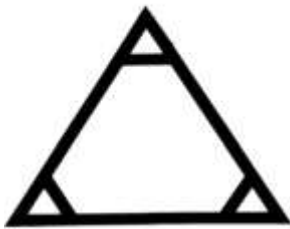
Toplam Doğru Sayısı: D ☐ Toplam Tekrar Sayısı: T ☐ Toplam Yeni Kelimeler: Y ☐ Müdahale Sayısı: M ☐

Toplam Doğru Sayısı: D ☐ Toplam Tekrar Sayısı: T ☐ Toplam Yeni Kelimeler: Y ☐ Müdahale Sayısı: M ☐

Toplam Doğru Sayısı: D ☐ Toplam Tekrar Sayısı: T ☐ Toplam Yeni Kelimeler: Y ☐ Müdahale Sayısı: M ☐

CVLT-II - Turkey/Turkish - Version of 31 Aug 12 - Map Institute
©2012 CVLT-II, JUI 1, 1p-75.doc

Brief Visuospatial Memory Test-Revize (BVMT-R):



IX. KAYNAKLAR

- [1] M. T. Wallin *et al.*, "Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016," *Lancet Neurol.*, 2019, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5.
- [2] F. D. Lublin and S. C. Reingold, "Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey," *Neurology*. 1996, doi: 10.1212/WNL.46.4.907.
- [3] D. T. Okuda *et al.*, "Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome," *Neurology*, 2009, doi: 10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a.
- [4] A. Siva, S. Saip, A. Altintas, A. Jacob, B. M. Keegan, and O. H. Kantarci, "Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease," *Mult. Scler.*, 2009, doi: 10.1177/1352458509106214.
- [5] D. T. Okuda *et al.*, "Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event," *PLoS One*, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0090509.
- [6] C. Lebrun-Frenay, O. Kantarci, A. Siva, M. P. Sormani, D. Pelletier, and D. T. Okuda, "Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event," *Ann. Neurol.*, 2020, doi: 10.1002/ana.25799.
- [7] N. De Stefano *et al.*, "Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations," *Mult. Scler.*, 2018, doi: 10.1177/1352458517717808.
- [8] B. Zeydan and O. H. Kantarci, "Progressive Forms of Multiple Sclerosis: Distinct Entity or Age-Dependent Phenomena," *Neurologic Clinics*. 2018, doi: 10.1016/j.ncl.2017.08.006.
- [9] V. Zipoli *et al.*, "Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes," *Mult. Scler.*, 2010, doi: 10.1177/1352458509350311.
- [10] M. P. Amato *et al.*, "Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes," *Neurology*, 2012, doi: 10.1212/WNL.0b013e31824528c9.

- [11] B. G. Weinshenker *et al.*, "The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study: I. Clinical course and disability," *Brain*, 1989, doi: 10.1093/brain/112.1.133.
- [12] M. C. Bradley WG; Daroff RB, Fenichel GM, *Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer İnflamatuar Demyelinizan Hastalıkları. Selekler K, Türkçe ed. Pocket Companion to Neurology in Clinical Practice (içinde). 3. Baskı. Ankara: Güneş yayınevi. 2003.*
- [13] R. PL., *Merrit's Textbook of Neurology, teenth Edition , Section XIX.,2010. Chapter 133:773. 2010.*
- [14] Ü. T. Börü *et al.*, "Prevalence of multiple sclerosis in a Turkish city bordering an iron and steel factory," *J. Clin. Neurol.*, 2018, doi: 10.3988/jcn.2018.14.2.234.
- [15] N. Akdemir, M. Terzi, N. Arslan, and M. Onar, "Prevalence of multiple sclerosis in the middle black sea region of Turkey and demographic characteristics of patients," *Noropsikiyatri Ars.*, 2017, doi: 10.5152/npa.2016.12451.
- [16] D. C. Bulut S, Kılıç H, "Yukarı Fırat Bölgesinde Multipl Skleroz Tanısı İle İzlenen Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri.," *Fırat Tıp Derg.*, 2011.
- [17] A. D. Sadovnick, I. M. L. Yee, G. C. Ebers, and N. J. Risch, "Effect of age at onset and parental disease status on sibling risks for MS," *Neurology*, 1998, doi: 10.1212/WNL.50.3.719.
- [18] I. Prokopenko *et al.*, "Risk for relatives of patients with multiple sclerosis in Central Sardinia, Italy," *Neuroepidemiology*, 2003, doi: 10.1159/000071192.
- [19] C. O'Gorman, R. Lin, J. Stankovich, and S. A. Broadley, "Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data," *Neuroepidemiology*. 2012, doi: 10.1159/000341902.
- [20] B. Nourbakhsh and E. M. Mowry, "Multiple sclerosis risk factors and pathogenesis," *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. 2019, doi: 10.1212/CON.0000000000000725.
- [21] B. Wootla, M. Eriguchi, and M. Rodriguez, "Is multiple sclerosis an autoimmune disease?," *Autoimmune Diseases*. 2012, doi: 10.1155/2012/969657.
- [22] H. L. Weiner, "Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease," *Archives of Neurology*. 2004, doi: 10.1001/archneur.61.10.1613.
- [23] D. A. Eraksoy M, "Merkezi sinir sisteminin myelin hastalıkları. Nöroloji İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları.," 2004.
- [24] S. Man, E. E. Ubogu, and R. M. Ransohoff, "Inflammatory cell migration into the central nervous system: A few new twists on an old tale," in *Brain Pathology*, 2007, doi: 10.1111/j.1750-3639.2007.00067.x.

- [25] E. M. Frohman, M. K. Racke, and C. S. Raine, "Multiple Sclerosis — The Plaque and Its Pathogenesis," <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra052130>, 2009.
- [26] A. Bitsch, J. Schuchardt, S. Bunkowski, T. Kuhlmann, and W. Brück, "Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation," *Brain*, 2000, doi: 10.1093/brain/123.6.1174.
- [27] B. R. Ropper A, "Multipl skleroz ve ilişkili demiyelinizan hastalıklar. Adams and Victor's Principles of Neurology," 2006.
- [28] M. K. Racke, "The role of B cells in multiple sclerosis: Rationale for B-cell-targeted therapies," *Current Opinion in Neurology*. 2008, doi: 10.1097/01.wco.0000313359.61176.15.
- [29] O. H. Kantarci *et al.*, "Men transmit MS more often to their children vs women: The Carter effect," *Neurology*, 2006, doi: 10.1212/01.wnl.0000225070.13682.11.
- [30] C. Jersild, A. Svejgaard, and T. Fog, "HL-A ANTIGENS AND MULTIPLE SCLEROSIS," *The Lancet*. 1972, doi: 10.1016/S0140-6736(72)90962-2.
- [31] L. Moutsianas *et al.*, "Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis," *Nat. Genet.*, 2015, doi: 10.1038/ng.3395.
- [32] N. A. Patsopoulos *et al.*, "Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility," *Science (80-.)*., 2019, doi: 10.1126/science.aav7188.
- [33] S. E. Baranzini and J. R. Oksenberg, "The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years," *Trends in Genetics*. 2017, doi: 10.1016/j.tig.2017.09.004.
- [34] T. Olsson, L. F. Barcellos, and L. Alfredsson, "Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis," *Nature Reviews Neurology*. 2016, doi: 10.1038/nrneurol.2016.187.
- [35] D. H. Gilden, "Erratum: Infectious causes of multiple sclerosis (Lancet Neurology (2005) 4 (195-202))," *Lancet Neurology*. 2005, doi: 10.1016/S1474-4422(05)70057-0.
- [36] K. Kakalacheva, C. Münz, and J. D. Lünemann, "Viral triggers of multiple sclerosis," *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2011, doi: 10.1016/j.bbadis.2010.06.012.
- [37] E. Sundqvist *et al.*, "Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: Interaction with HLA," *Genes Immun.*, 2012, doi: 10.1038/gene.2011.42.
- [38] S. Alotaibi, J. Kennedy, R. Tellier, D. Stephens, and B. Banwell, "Epstein-Barr Virus in Pediatric Multiple Sclerosis," *J. Am. Med. Assoc.*, 2004, doi: 10.1001/jama.291.15.1875.
- [39] K. L. Munger, L. I. Levin, E. J. O'Reilly, K. I. Falk, and A. Ascherio, "Anti-Epstein-Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: A prospective study among United States military personnel," *Mult. Scler. J.*, 2011, doi: 10.1177/1352458511408991.

- [40] A. E. Handel, A. J. Williamson, G. Disanto, L. Handunnetthi, G. Giovannoni, and S. V. Ramagopalan, "An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis," *PLoS One*, 2010, doi: 10.1371/journal.pone.0012496.
- [41] T. R. Nielsen *et al.*, "Effects of infectious mononucleosis and HLA-DRB1*15 in multiple sclerosis," *Mult. Scler.*, 2009, doi: 10.1177/1352458508100037.
- [42] A. K. Hedström, I. Lima Bomfim, J. Hillert, T. Olsson, and L. Alfredsson, "Obesity interacts with infectious mononucleosis in risk of multiple sclerosis," *Eur. J. Neurol.*, 2015, doi: 10.1111/ene.12620.
- [43] T. Derfuss, "Intrathecal antibody production against *Chlamydia pneumoniae* in multiple sclerosis is part of a polyspecific immune response," *Brain*, 2001, doi: 10.1093/brain/124.7.1325.
- [44] T. Derfuss, R. Hohlfeld, and E. Meinl, "Intrathecal antibody (IgG) production against human herpesvirus type 6 occurs in about 20% of multiple sclerosis patients and might be linked to a polyspecific B-cell response," *J. Neurol.*, 2005, doi: 10.1007/s00415-005-0794-z.
- [45] S. Feki *et al.*, "The intrathecal polyspecific antiviral immune response (MRZ reaction): A potential cerebrospinal fluid marker for multiple sclerosis diagnosis," *J. Neuroimmunol.*, 2018, doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.05.015.
- [46] S. Jarius *et al.*, "The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature," *J. Neurol.*, 2017, doi: 10.1007/s00415-016-8360-4.
- [47] B. I., W. B., B. J., T. K.V., W. A., and B. M., "Intrathecal, polyspecific antiviral immune response in oligoclonal band negative multiple sclerosis," *PLoS ONE*. 2012.
- [48] J. S. *et al.*, "The intrathecal, polyspecific antiviral immune response: Specific for MS or a general marker of CNS autoimmunity?," *J. Neurol. Sci.*, 2009.
- [49] N. Venhoff *et al.*, "The MRZ-reaction and specific autoantibody detection for differentiation of ANA-positive multiple sclerosis from rheumatic diseases with cerebral involvement," *Front. Immunol.*, 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.00514.
- [50] S. Simpson, L. Blizzard, P. Otahal, I. Van Der Mei, and B. Taylor, "Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: A meta-analysis," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2011, doi: 10.1136/jnnp.2011.240432.
- [51] A. Langer-Gould *et al.*, "MS sunshine study: Sun exposure but not vitamin D is associated with multiple sclerosis risk in blacks and hispanics," *Nutrients*, 2018, doi: 10.3390/nu10030268.
- [52] J. Breuer *et al.*, "Ultraviolet B light attenuates the systemic immune response in central nervous system autoimmunity," *Ann. Neurol.*, 2014, doi: 10.1002/ana.24165.

- [53] M. Bäärnhielm, T. Olsson, and L. Alfredsson, "Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis," *Mult. Scler. J.*, 2014, doi: 10.1177/1352458513509508.
- [54] R. M. Lucas *et al.*, "Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination," *Neurology*, 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e31820af93d.
- [55] K. L. Munger, T. Chitnis, and A. Ascherio, "Body size and risk of MS in two cohorts of US women," *Neurology*, 2009, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c0d6e0.
- [56] A. K. Hedström *et al.*, "Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis," *Neurology*, 2014, doi: 10.1212/WNL.0000000000000203.
- [57] A. E. Handel, A. J. Williamson, G. Disanto, R. Dobson, G. Giovannoni, and S. V. Ramagopalan, "Smoking and multiple sclerosis: An updated meta- analysis," *PLoS One*, 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0016149.
- [58] A. K. Hedström, M. Bäärnhielm, T. Olsson, and L. Alfredsson, "Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis," *Neurology*, 2009, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b59c40.
- [59] J. Salzer, G. Hallmans, M. Nyström, H. Stenlund, G. Wadell, and P. Sundström, "Smoking as a risk factor for multiple sclerosis," *Mult. Scler. J.*, 2013, doi: 10.1177/1352458512470862.
- [60] A. K. Hedström *et al.*, "Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis," *Brain*, 2011, doi: 10.1093/brain/awq371.
- [61] F. B. S. Briggs *et al.*, "Smoking and risk of multiple sclerosis: Evidence of modification by NAT1 variants," *Epidemiology*, 2014, doi: 10.1097/EDE.0000000000000089.
- [62] J. Chen *et al.*, "Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls," *Sci. Rep.*, 2016, doi: 10.1038/srep28484.
- [63] H. Tremlett *et al.*, "Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: a case-control study," *Eur. J. Neurol.*, 2016, doi: 10.1111/ene.13026.
- [64] A. Kadowaki, R. Saga, Y. Lin, W. Sato, and T. Yamamura, "Gut microbiota-dependent CCR9+ CD4+ T cells are altered in secondary progressive multiple sclerosis," *Brain*, 2019, doi: 10.1093/brain/awz012.
- [65] I. Cosorich *et al.*, "High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis," *Sci. Adv.*, 2017, doi: 10.1126/sciadv.1700492.
- [66] A. Schwartz *et al.*, "Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects," *Obesity*, 2010, doi: 10.1038/oby.2009.167.
- [67] S. Miyake *et al.*, "Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia XIVA and IV clusters," *PLoS One*, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0137429.

- [68] N. Arpaia *et al.*, "Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation," *Nature*, 2013, doi: 10.1038/nature12726.
- [69] M. F. Farez, M. P. Fiol, M. I. Gaitán, F. J. Quintana, and J. Correale, "Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2015, doi: 10.1136/jnnp-2014-307928.
- [70] K. C. Fitzgerald *et al.*, "Sodium intake and multiple sclerosis activity and progression in BENEFIT," *Ann. Neurol.*, 2017, doi: 10.1002/ana.24965.
- [71] B. Nourbakhsh *et al.*, "Dietary salt intake and time to relapse in paediatric multiple sclerosis," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2016, doi: 10.1136/jnnp-2016-313410.
- [72] A. K. Hedström *et al.*, "High consumption of coffee is associated with decreased multiple sclerosis risk; results from two independent studies," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2016, doi: 10.1136/jnnp-2015-312176.
- [73] A. K. Hedström, J. Hillert, T. Olsson, and L. Alfredsson, "Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk," *JAMA Neurol.*, 2014, doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5858.
- [74] J. Massa, E. J. O'Reilly, K. L. Munger, and A. Ascherio, "Caffeine and alcohol intakes have no association with risk of multiple sclerosis," *Mult. Scler. J.*, 2013, doi: 10.1177/1352458512448108.
- [75] A. K. Hedström, T. Åkerstedt, J. Hillert, T. Olsson, and L. Alfredsson, "Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis," *Ann. Neurol.*, 2011, doi: 10.1002/ana.22597.
- [76] A. K. Hedström, T. Åkerstedt, T. Olsson, and L. Alfredsson, "Shift work influences multiple sclerosis risk," *Mult. Scler.*, 2015, doi: 10.1177/1352458514563592.
- [77] R. T. Schapiro, "Managing the symptoms of multiple sclerosis," in *Handbook of Multiple Sclerosis, Fourth Edition*, 2006.
- [78] C. P. Miller AE, Lublin FD, "Multiple Sclerosis in Clinical Practice. UK: Martin Dunitz press, 2004:31-35.,", 2004.
- [79] M. GV., "Clinical features of multiple sclerosis. In Oger Joel, ed. Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist. 1 ed. Vancouver: World Federation of Neurology; 2009.p.7-18.,", 2009.
- [80] D. H. Efendi and D. D. Y. Kuşcu, "MULTİPL SKLEROZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2018."
- [81] M. J. A. J. M. Hoes, "A Feinstein. The clinical Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis. Cambridge: Cambridge Univ Press, 1999. (204 pp.; £ 40).," *Acta Neuropsychiatr.*, 1999, doi: 10.1017/s0924270800035924.

- [82] B. R.H.B. *et al.*, "Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS)," *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 2006, doi: 10.1017/S1355617706060723 LK
http://sfx.metabib.ch/sfx_uzh?sid=EMBASE&sid=EMBASE&issn=14697661&id=doi:10.1017%2FS1355617706060723&atitle=Validity+of+the+minimal+assessment+of+cognitive+function+in+multiple+sclerosis+%28MACFIMS%29&stitle=J.+Int.+Neuropsychol.+Soc.&title=Journal+of+the+International+Neuropsychological+Society&volume=12&issue=4&spage=549&epage=558&aualast=Benedict&aufirst=Ralph+H.B.&auinit=R.H.B.&aufull=Benedict+R.H.B.&coden=JINSF&isbn=&pages=549-558&date=2006&auinit1=R&auinitm=H.
- [83] J. M. Peyser, K. R. Edwards, C. M. Poser, and S. B. Filskov, "Cognitive Function in Patients With Multiple Sclerosis," *Arch. Neurol.*, 1980, doi: 10.1001/archneur.1980.00500580073013.
- [84] O. Lyon-Caen *et al.*, "Cognitive Function in Recent-Onset Demyelinating Diseases," *Arch. Neurol.*, 1986, doi: 10.1001/archneur.1986.00520110034010.
- [85] S. M. Rao, G. J. Leo, L. Ellington, T. Nauertz, L. Bernardin, and F. Unverzagt, "Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning," *Neurology*, 1991, doi: 10.1212/WNL.41.5.692.
- [86] D. Langdon, "Cognitive impairment in multiple sclerosis - Recent advances and future prospects," *Eur. Neurol. Rev.*, 2010, doi: 10.17925/ENR.2010.05.01.69.
- [87] T. Grzegorski and J. Losy, "Cognitive impairment in multiple sclerosis - A review of current knowledge and recent research," *Reviews in the Neurosciences*. 2017, doi: 10.1515/revneuro-2017-0011.
- [88] P. IK., "Cognition in multiple sclerosis. Neurodegener. Dis.Manag.(2017)," 2017.
- [89] J. S. Fischer, R. A. Rudick, G. R. Cutter, and S. C. Reingold, "The multiple sclerosis functional composite measure (MSFC): An integrated approach to MS clinical outcome assessment," in *Multiple Sclerosis*, 1999, doi: 10.1177/135245859900500409.
- [90] S. M. Rao, G. J. Leo, L. Bernardin, and F. Unverzagt, "Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction," *Neurology*, 1991, doi: 10.1212/WNL.41.5.685.
- [91] A. Feinstein, L. D. Kartsounis, D. H. Miller, B. D. Youl, and M. A. Ron, "Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1992, doi: 10.1136/jnnp.55.10.869.
- [92] B. I. Glanz *et al.*, "Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis," *Mult. Scler.*, 2007, doi: 10.1177/1352458507077943.

- [93] R. E., H. P., K. K., and H. L., "PASAT in detecting cognitive impairment in relapsing-remitting MS," *Appl. Neuropsychol.*, 2007.
- [94] S. A., "Symbol Digit Modalities Test. Los Angeles: Western Psychological Services; 1991.," 1991.
- [95] B. A. Parmenter, B. Weinstock-Guttman, N. Garg, F. Munschauer, and R. H. B. Benedict, "Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test," *Mult. Scler.*, 2007, doi: 10.1177/1352458506070750.
- [96] A. Achiron *et al.*, "Modeling of Cognitive Impairment by Disease Duration in Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Study," *PLoS One*, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0071058.
- [97] M. Deloire, A. Ruet, D. Hamel, M. Bonnet, and B. Brochet, "Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later," *Mult. Scler.*, 2010, doi: 10.1177/1352458510362819.
- [98] A. E. Thornton and N. Raz, "Memory impairment in multiple sclerosis: A quantitative review," *Neuropsychology*, 1997, doi: 10.1037/0894-4105.11.3.357.
- [99] S. M. Rao, T. A. Hammeke, M. P. McQuillen, B. O. Khatri, and D. Lloyd, "Memory Disturbance in Chronic Progressive Multiple Sclerosis," *Arch. Neurol.*, 1984, doi: 10.1001/archneur.1984.04210080033010.
- [100] E. D. Caine, K. A. Bamford, R. B. Schiffer, I. Shoulson, and S. Levy, "A Controlled Neuropsychological Comparison of Huntington's Disease and Multiple Sclerosis," *Arch. Neurol.*, 1986, doi: 10.1001/archneur.1986.00520030039009.
- [101] N. D. Chiaravalloti and J. DeLuca, "Cognitive impairment in multiple sclerosis," *The Lancet Neurology*. 2008, doi: 10.1016/S1474-4422(08)70259-X.
- [102] W. W. Beatty, P. A. Beatty, N. Monson, D. Hertsgaard, and D. E. Goodkin, "Anterograde and Retrograde Amnesia in Patients with Chronic Progressive Multiple Sclerosis," *Arch. Neurol.*, 1988, doi: 10.1001/archneur.1988.00520300029013.
- [103] B. R.H.B., W.-G. B., F. I., S. J., T. C.W., and B. R., "Prediction of Neuropsychological Impairment in Multiple Sclerosis: Comparison of Conventional Magnetic Resonance Imaging Measures of Atrophy and Lesion Burden," *Arch. Neurol.*, 2004, doi: 10.1001/archneur.61.2.226 LK
-
http://sfx.metabib.ch/sfx_uzh?sid=EMBASE&sid=EMBASE&issn=00039942&id=doi:10.1001%2Farchneur.61.2.226&atitle=Prediction+of+Neuropsychological+Impairment+in+Multiple+Sclerosis%3A+Comparison+of+Conventional+Magnetic+Resonance+Imaging+Measures+of+Atrophy+and+Lesion+Burden&stitle=Arch.+Neurol.&title=Archives+of+Neurology&volume=61&issue=2&spage=226&epage=230&aualast=Benedict&aufirst=Ralph+H.+B.&auinit=R.H.B.&aufull=Benedict+R.H.B.&coden=ARNEA&isbn=&pages=226-230&date=20.

- [104] R. K. Heaton, L. M. Nelson, D. S. Thompson, J. S. Burks, and G. M. Franklin, "Neuropsychological Findings in Relapsing-Remitting and Chronic-Progressive Multiple Sclerosis," *J. Consult. Clin. Psychol.*, 1985, doi: 10.1037/0022-006X.53.1.103.
- [105] M. Drew, L. J. Tippet, N. J. Starkey, and R. B. Isler, "Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: A descriptive study," *Arch. Clin. Neuropsychol.*, 2008, doi: 10.1016/j.acn.2007.09.005.
- [106] A. Winkelmann, C. Engel, A. Apel, and U. K. Zettl, "Cognitive impairment in multiple sclerosis," *J. Neurol.*, 2007, doi: 10.1007/s00415-007-2010-9.
- [107] J. Guimarães and M. J. Sá, "Cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis," *Front. Neurol.*, 2012, doi: 10.3389/fneur.2012.00074.
- [108] W. W. Beatty, R. H. Paul, C. R. Blanco, K. A. Hames, and S. L. Wilbanks, "Attention in multiple sclerosis: Correlates of impairment on the WAIS-R Digit Span Test," *Appl. Neuropsychol.*, 1995, doi: 10.1080/09084282.1995.9645351.
- [109] M. McCarthy, J. G. Beaumont, R. Thompson, and S. Peacock, "Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis," *Arch. Clin. Neuropsychol.*, 2005, doi: 10.1016/j.acn.2005.04.007.
- [110] E. Bilgi, H. H. Özdemir, and S. Bulut, "Determining the frequency of depression and cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis," *Türk Noroloji Derg.*, 2013, doi: 10.4274/Tnd.15045.
- [111] B. Topçular *et al.*, "Yineleyici multipl skleroz'da kognitif bozukluk," *Noropsikiyatri Ars.*, 2012, doi: 10.4274/npa.y6089.
- [112] B. P. Cinar, G. Kösehasanoğulları, P. Yigit, and S. Ozakbas, "Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with first-line disease-modifying therapy: a multi-center, controlled study using the BICAMS battery," *Neurol. Sci.*, 2017, doi: 10.1007/s10072-016-2775-7.
- [113] Z. Öztürk *et al.*, "Cognitive functions in pediatric multiple sclerosis: 2-years follow-up," *Neurol. Res.*, 2020, doi: 10.1080/01616412.2019.1710417.
- [114] S. M. Rao, "A manual for the brief repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis," *New York Natl. Mult. Scler. Soc.*, 1990.
- [115] R. H. B. Benedict *et al.*, "Minimal neuropsychological assessment of MS patients: A consensus approach," *Clin. Neuropsychol.*, 2002, doi: 10.1076/clin.16.3.381.13859.
- [116] D. W. Langdon *et al.*, "Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS)," *Multiple Sclerosis Journal*. 2012, doi: 10.1177/1352458511431076.

- [117] R. H. B. Benedict, L. Groninger, D. Schretlen, M. Dobraski, and B. Shpritz, "Revision of the brief visuospatial memory test: Studies of normal performance, reliability, and, validity," *Psychol. Assess.*, 1996, doi: 10.1037/1040-3590.8.2.145.
- [118] G. A. Schumacher *et al.*, "PROBLEMS OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS: REPORT BY THE PANEL ON THE EVALUATION OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965, doi: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x.
- [119] C. M. Poser *et al.*, "New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols," *Ann. Neurol.*, 1983, doi: 10.1002/ana.410130302.
- [120] W. I. McDonald *et al.*, "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis," *Ann. Neurol.*, 2001, doi: 10.1002/ana.1032.
- [121] C. H. Polman *et al.*, "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the 'McDonald Criteria,'" *Annals of Neurology*. 2005, doi: 10.1002/ana.20703.
- [122] C. H. Polman *et al.*, "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria," *Ann. Neurol.*, 2011, doi: 10.1002/ana.22366.
- [123] F. Barkhof *et al.*, "Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis," *Brain*, 1997, doi: 10.1093/brain/120.11.2059.
- [124] M. Tintoré *et al.*, "Isolated demyelinating syndromes: Comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis," *Am. J. Neuroradiol.*, 2000.
- [125] J. K. Swanton *et al.*, "Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2006, doi: 10.1136/jnnp.2005.073247.
- [126] F. D. Lublin *et al.*, "Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions," *Neurology*. 2014, doi: 10.1212/WNL.0000000000000560.
- [127] A. J. Thompson *et al.*, "Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria," *The Lancet Neurology*. 2018, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- [128] M. Filippi *et al.*, "Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines," *Brain*. 2019, doi: 10.1093/brain/awz144.
- [129] S. Liu *et al.*, "Prevalence of brain magnetic resonance imaging meeting Barkhof and McDonald criteria for dissemination in space among headache patients," *Multiple Sclerosis Journal*. 2013, doi: 10.1177/1352458512471874.

- [130] M. Absinta *et al.*, "Patients with migraine do not have MRI-visible cortical lesions," *J. Neurol.*, 2012, doi: 10.1007/s00415-012-6571-x.
- [131] J. M. Wardlaw *et al.*, "Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration," *The Lancet Neurology*. 2013, doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
- [132] M. Jurynczyk *et al.*, "Distinct brain imaging characteristics of autoantibody-mediated CNS conditions and multiple sclerosis," *Brain*, 2017, doi: 10.1093/brain/aww350.
- [133] H. J. Kim *et al.*, "MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: An international update," *Neurology*, 2015, doi: 10.1212/WNL.0000000000001367.
- [134] L. Cacciaguerra *et al.*, "Brain and cord imaging features in neuromyelitis optica spectrum disorders," *Ann. Neurol.*, 2019, doi: 10.1002/ana.25411.
- [135] W. Köhler, J. Curiel, and A. Vanderver, "Adulthood leukodystrophies," *Nature Reviews Neurology*. 2018, doi: 10.1038/nrneurol.2017.175.
- [136] D. S. Lynch *et al.*, "Practical approach to the diagnosis of adult-onset leukodystrophies: An updated guide in the genomic era," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2019, doi: 10.1136/jnnp-2018-319481.
- [137] I. Kleffner *et al.*, "Diagnostic criteria for Susac syndrome," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2016, doi: 10.1136/jnnp-2016-314295.
- [138] D. M. Wingerchuk *et al.*, "International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders," *Neurology*. 2015, doi: 10.1212/WNL.0000000000001729.
- [139] D. Pareto *et al.*, "Juxtacortical lesions and cortical thinning in multiple sclerosis," *Am. J. Neuroradiol.*, 2015, doi: 10.3174/ajnr.A4485.
- [140] M. Calabrese *et al.*, "Imaging distribution and frequency of cortical lesions in patients with multiple sclerosis," *Neurology*, 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f5d4da.
- [141] M. Filippi *et al.*, "Intracortical lesions: Relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis," *Neurology*, 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ff96f6.
- [142] P. Preziosa *et al.*, "Diagnosis of multiple sclerosis: A multicentre study to compare revised McDonald-2010 and Filippi-2010 criteria," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2018, doi: 10.1136/jnnp-2017-315863.
- [143] M. Calabrese *et al.*, "No MRI evidence of cortical lesions in neuromyelitis optica," *Neurology*, 2012, doi: 10.1212/WNL.0b013e31826e9a96.
- [144] W. Kim *et al.*, "Cerebral cortex involvement in neuromyelitis optica spectrum disorder," *J. Clin. Neurol.*, 2016, doi: 10.3988/jcn.2016.12.2.188.
- [145] S. L. Clardy *et al.*, "Hydrocephalus in neuromyelitis optica," *Neurology*, 2014, doi: 10.1212/wnl.0000000000000428.

- [146] S. Jarius *et al.*, "MOG-IgG in NMO and related disorders: A multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome," *J. Neuroinflammation*, 2016, doi: 10.1186/s12974-016-0718-0.
- [147] A. Al-Araji and D. P. Kidd, "Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management," *The Lancet Neurology*. 2009, doi: 10.1016/S1474-4422(09)70015-8.
- [148] M. Blaabjerg *et al.*, "Widespread inflammation in CLIPPERS syndrome indicated by autopsy and ultra-high-field 7T MRI," *Neurol. Neuroimmunol. NeuroInflammation*, 2016, doi: 10.1212/NXI.0000000000000226.
- [149] W. O. Tobin *et al.*, "Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS)," *Brain*, 2017, doi: 10.1093/brain/awx200.
- [150] A. Gass *et al.*, "MRI monitoring of pathological changes in the spinal cord in patients with multiple sclerosis," *The Lancet Neurology*. 2015, doi: 10.1016/S1474-4422(14)70294-7.
- [151] O. Ciccarelli *et al.*, "Spinal cord involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders," *The Lancet Neurology*. 2019, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30460-5.
- [152] H. Kearney, K. A. Miszkiel, M. C. Yiannakas, D. R. Altmann, O. Ciccarelli, and D. H. Miller, "Grey matter involvement by focal cervical spinal cord lesions is associated with progressive multiple sclerosis," *Mult. Scler.*, 2016, doi: 10.1177/1352458515604905.
- [153] E. P. Flanagan, K. N. Krecke, R. W. Marsh, C. Giannini, B. M. Keegan, and B. G. Weinshenker, "Specific pattern of gadolinium enhancement in spondylotic myelopathy," *Ann. Neurol.*, 2014, doi: 10.1002/ana.24184.
- [154] S. Condetto-Auliac *et al.*, "MRI and MRA of spinal cord arteriovenous shunts," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2014, doi: 10.1002/jmri.24591.
- [155] D. Dubey *et al.*, "Clinical, Radiologic, and Prognostic Features of Myelitis Associated with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody," *JAMA Neurol.*, 2019, doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4053.
- [156] À. Rovira and F. Barkhof, "Multiple Sclerosis and Variants," in *Clinical Neuroradiology*, 2018.
- [157] M. El-Koussy *et al.*, "Susceptibility-weighted MR imaging for diagnosis of capillary telangiectasia of the brain," *Am. J. Neuroradiol.*, 2012, doi: 10.3174/ajnr.A2893.
- [158] M. Absinta *et al.*, "Gadolinium-based MRI characterization of leptomeningeal inflammation in multiple sclerosis," *Neurology*, 2015, doi: 10.1212/WNL.0000000000001587.

- [159] D. H. Miller *et al.*, "Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: A consensus approach," *Multiple Sclerosis*. 2008, doi: 10.1177/1352458508096878.
- [160] R. Gerales *et al.*, "The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics," *Nature Reviews Neurology*. 2018, doi: 10.1038/nrneurol.2018.14.
- [161] A. Charil *et al.*, "MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of 'no better explanation,'" *Lancet Neurology*. 2006, doi: 10.1016/S1474-4422(06)70572-5.
- [162] V. K. Paliwal, H. S. Malhotra, R. N. Chaurasia, and A. Agarwal, "'Anchor'-shaped bright posterior column in a patient with vitamin B12 deficiency myelopathy," *Postgrad. Med. J.*, 2009, doi: 10.1136/pgmj.2008.076018.
- [163] C. C. Glisson and S. L. Galetta, "Nonconventional Optic Nerve Imaging in Multiple Sclerosis," *Neuroimaging Clinics of North America*. 2009, doi: 10.1016/j.nic.2008.09.003.
- [164] A. T. Toosy, D. F. Mason, and D. H. Miller, "Optic neuritis," *The Lancet Neurology*. 2014, doi: 10.1016/S1474-4422(13)70259-X.
- [165] M. Filippi *et al.*, "Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study," *Lancet Neurol.*, 2018, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30469-6.
- [166] M. Filippi *et al.*, "MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines," *The Lancet Neurology*. 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2.
- [167] A. Traboulsee *et al.*, "Revised recommendations of the consortium of MS centers task force for a standardized MRI protocol and clinical guidelines for the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis," *American Journal of Neuroradiology*. 2016, doi: 10.3174/ajnr.A4539.
- [168] T. Akaishi *et al.*, "MRI and retinal abnormalities in isolated optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies: A comparative study," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2016, doi: 10.1136/jnnp-2014-310206.
- [169] S. Ramanathan *et al.*, "Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis," *Mult. Scler.*, 2016, doi: 10.1177/1352458515593406.
- [170] P. Sati *et al.*, "The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative," *Nat. Rev. Neurol.*, 2016, doi: 10.1038/nrneurol.2016.166.
- [171] I. D. Kilsdonk *et al.*, "Improved differentiation between MS and vascular brain lesions using FLAIR* at 7 Tesla," *Eur. Radiol.*, 2014, doi: 10.1007/s00330-013-3080-y.

- [172] T. Sinnecker *et al.*, "Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis," *Neurology*, 2012, doi: 10.1212/WNL.0b013e3182648bc8.
- [173] I. Kister, J. Herbert, Y. Zhou, and Y. Ge, "Ultrahigh-Field MR (7 T) Imaging of Brain Lesions in Neuromyelitis Optica," *Mult. Scler. Int.*, 2013, doi: 10.1155/2013/398259.
- [174] R. Cortese *et al.*, "Value of the central vein sign at 3T to differentiate MS from seropositive NMOSD," *Neurology*, 2018, doi: 10.1212/WNL.0000000000005256.
- [175] P. Maggi *et al.*, "Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies," *Ann. Neurol.*, 2018, doi: 10.1002/ana.25146.
- [176] A. J. Solomon *et al.*, "'Central vessel sign' on 3T FLAIR* MRI for the differentiation of multiple sclerosis from migraine," *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 2016, doi: 10.1002/acn3.273.
- [177] J. Wuerfel *et al.*, "Lesion morphology at 7 Tesla MRI differentiates Susac syndrome from multiple sclerosis," *Mult. Scler. J.*, 2012, doi: 10.1177/1352458512441270.
- [178] T. Champion *et al.*, "FLAIR* to visualize veins in white matter lesions: A new tool for the diagnosis of multiple sclerosis?," *Eur. Radiol.*, 2017, doi: 10.1007/s00330-017-4822-z.
- [179] A. P. R. Samaraweera *et al.*, "The Central Vein Sign in Multiple Sclerosis Lesions Is Present Irrespective of the T2* Sequence at 3 T," *J. Neuroimaging*, 2017, doi: 10.1111/jon.12367.
- [180] R. Magliozzi, R. Reynolds, and M. Calabrese, "MRI of cortical lesions and its use in studying their role in MS pathogenesis and disease course," *Brain Pathol.*, 2018, doi: 10.1111/bpa.12642.
- [181] J. M. Frischer *et al.*, "Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque," *Ann. Neurol.*, 2015, doi: 10.1002/ana.24497.
- [182] T. Kuhlmann, S. Ludwin, A. Prat, J. Antel, W. Brück, and H. Lassmann, "An updated histological classification system for multiple sclerosis lesions," *Acta Neuropathol.*, 2017, doi: 10.1007/s00401-016-1653-y.
- [183] S. Luchetti, N. L. Fransen, C. G. van Eden, V. Ramaglia, M. Mason, and I. Huitinga, "Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis," *Acta Neuropathol.*, 2018, doi: 10.1007/s00401-018-1818-y.
- [184] M. Filippi *et al.*, "Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis," *The Lancet Neurology*. 2019, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30451-4.
- [185] A. Dal-Bianco *et al.*, "Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging," *Acta Neuropathol.*, 2017, doi: 10.1007/s00401-016-1636-z.

- [186] W. Chen *et al.*, "Quantitative susceptibility mapping of multiple sclerosis lesions at various ages," *Radiology*, 2014, doi: 10.1148/radiol.13130353.
- [187] S. Chawla *et al.*, "Iron and non-iron-related characteristics of multiple sclerosis and neuromyelitis optica lesions at 7T MRI," in *American Journal of Neuroradiology*, 2016, doi: 10.3174/ajnr.A4729.
- [188] G. Arrambide *et al.*, "The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria," *Brain*, 2018, doi: 10.1093/brain/awy006.
- [189] O. Stich, J. Kluge, J. Speck, and S. Rauer, "Oligoclonal restriction of antiviral immunoreaction in oligoclonal band-negative MS patients," *Acta Neurol. Scand.*, 2015, doi: 10.1111/ane.12350.
- [190] A. B. Chu *et al.*, "Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid in various neurological diseases," *Ann. Neurol.*, 1983, doi: 10.1002/ana.410130410.
- [191] G. Comi *et al.*, "Measuring evoked responses in multiple sclerosis," in *Multiple Sclerosis*, 1999, doi: 10.1177/135245859900500412.
- [192] G. Comi, T. Locatelli, L. Leocani, S. Medaglini, P. Rossi, and V. Martinelli, "Can evoked potentials be useful in monitoring multiple sclerosis evolution?," *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*. 1999, doi: 10.1016/s0013-4694(97)88067-8.
- [193] M. R. Nuwer, J. W. Packwood, L. W. Myers, and G. W. Ellison, "Evoked potentials predict the clinical changes in a multiple sclerosis drug study," *Neurology*, 1987, doi: 10.1212/wnl.37.11.1754.
- [194] S. Beer, K. M. Rösler, and C. W. Hess, "Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: Relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1995, doi: 10.1136/jnnp.59.2.152.
- [195] M. Kolappan *et al.*, "Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis," *Journal of Neurology*. 2009, doi: 10.1007/s00415-009-0123-z.
- [196] W. Hu and C. F. Lucchinetti, "The pathological spectrum of CNS inflammatory demyelinating diseases," *Seminars in Immunopathology*. 2009, doi: 10.1007/s00281-009-0178-z.
- [197] L. S. Talman *et al.*, "Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis," *Ann. Neurol.*, 2010, doi: 10.1002/ana.22005.
- [198] J. Brettschneider *et al.*, "IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome," *PLoS One*, 2009, doi: 10.1371/journal.pone.0007638.
- [199] C. Ramo-Tello *et al.*, "A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS," *Mult. Scler. J.*, 2014, doi: 10.1177/1352458513508835.

- [200] T. M. Siva A, Uygunoğlu U, "Multipl sklerozda atak ve tedavisi. In: Akbostancı C (seri ed). Kapımda 100 Hasta Beklerken: Multipl Skleroz," 2014.
- [201] Christopher Luzzio, "Multiple Sclerosis Treatment & Management."
- [202] S. Dhib-Jalbut and S. Marks, "Interferon- β mechanisms of action in multiple sclerosis," *Neurology*, 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c97d99.
- [203] L. Kappos *et al.*, "Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study," *Lancet*, 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61194-5.
- [204] L. Kappos *et al.*, "The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial," *Neurology*, 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000003078.
- [205] L. D. Jacobs *et al.*, "Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis," *Ann. Neurol.*, 1996, doi: 10.1002/ana.410390304.
- [206] J. S. Fischer *et al.*, "Neuropsychological effects of interferon β -1a in relapsing multiple sclerosis," *Ann. Neurol.*, 2000, doi: 10.1002/1531-8249(200012)48:6<885::AID-ANA9>3.0.CO;2-1.
- [207] R. P. Kinkel, M. Dontchev, C. Kollman, T. T. Skaramagas, P. W. O'Connor, and J. H. Simon, "Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: A 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study In Ongoing Neurol," *Arch. Neurol.*, 2012, doi: 10.1001/archneurol.2011.1426.
- [208] P. A. Calabresi *et al.*, "Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study," *Lancet Neurol.*, 2014, doi: 10.1016/S1474-4422(14)70068-7.
- [209] G. C. Ebers *et al.*, "Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis," *Lancet*, 1998, doi: 10.1016/S0140-6736(98)03334-0.
- [210] L. Kappos *et al.*, "Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2015, doi: 10.1136/jnnp-2014-310024.
- [211] X. Montalban *et al.*, "ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis," *Mult. Scler.*, 2018, doi: 10.1177/1352458517751049.
- [212] A. T. Reder *et al.*, "Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon- β -1b for relapsing-remitting MS," *Neurology*, 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e240d0.

- [213] V. Brinkmann *et al.*, "Fingolimod (FTY720): Discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis," *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010, doi: 10.1038/nrd3248.
- [214] L. Kappos *et al.*, "A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis," *N. Engl. J. Med.*, 2010, doi: 10.1056/NEJMoa0909494.
- [215] A. Ghezzi, T. Chitnis, A. K-Laflamme, R. Meinert, D. A. Häring, and D. Pohl, "Long-Term Effect of Immediate Versus Delayed Fingolimod Treatment in Young Adult Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: Pooled Analysis from the FREEDOMS/FREEDOMS II Trials," *Neurol. Ther.*, 2019, doi: 10.1007/s40120-019-0146-z.
- [216] J. A. Cohen *et al.*, "Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis," *N. Engl. J. Med.*, 2010, doi: 10.1056/NEJMoa0907839.
- [217] T. Ziemssen, R. Kern, and C. Cornelissen, "The PANGAEA study design - a prospective, multicenter, non-interventional, long-term study on fingolimod for the treatment of multiple sclerosis in daily practice," *BMC Neurol.*, 2015, doi: 10.1186/s12883-015-0342-0.
- [218] R. Gold *et al.*, "Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: A phase 3b, open-label study," *J. Neurol.*, 2014, doi: 10.1007/s00415-013-7115-8.
- [219] B. O. Khatri, "Fingolimod in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: Long-term experience and an update on the clinical evidence," *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 2016, doi: 10.1177/1756285616628766.
- [220] L. Kappos *et al.*, "Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study," *Lancet*, 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
- [221] J. A. Cohen *et al.*, "Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial," *Lancet Neurol.*, 2019, doi: 10.1016/S1474-4422(19)30238-8.
- [222] M. K. Racke, A. E. Lovett-Racke, and N. J. Karandikar, "The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis," *Neurology*, 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c97e39.
- [223] K. P. Johnson *et al.*, "Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial," *Neurology*, 1995, doi: 10.1212/WNL.45.7.1268.
- [224] K. P. Johnson *et al.*, "Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial," *Neurology*, 2001.

- [225] G. Comi *et al.*, "Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial," *Lancet*, 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61259-9.
- [226] O. Khan, P. Rieckmann, A. Boyko, K. Selmaj, and R. Zivadinov, "Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis," *Ann. Neurol.*, 2013, doi: 10.1002/ana.23938.
- [227] T. Ziemssen, J. Hoffman, R. Apfel, and S. Kern, "Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis," *Health Qual. Life Outcomes*, 2008, doi: 10.1186/1477-7525-6-67.
- [228] M. Caporro, G. Disanto, C. Gobbi, and C. Zecca, "Two decades of subcutaneous glatiramer acetate injection: Current role of the standard dose, and new high-dose low-frequency glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis treatment," *Patient Preference and Adherence*. 2014, doi: 10.2147/PPA.S68698.
- [229] A. Bar-Or, A. Pachner, F. Menguy-Vacheron, J. Kaplan, and H. Wiendl, "Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis," *Drugs*. 2014, doi: 10.1007/s40265-014-0212-x.
- [230] A. E. Miller *et al.*, "Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMPO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis," *Mult. Scler. J.*, 2012, doi: 10.1177/1352458512450354.
- [231] C. Confavreux *et al.*, "Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial," *Lancet Neurol.*, 2014, doi: 10.1016/S1474-4422(13)70308-9.
- [232] P. Vermersch *et al.*, "Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: A randomised, controlled phase 3 trial," *Mult. Scler. J.*, 2014, doi: 10.1177/1352458513507821.
- [233] A. E. Miller *et al.*, "Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial," *Lancet Neurol.*, 2014, doi: 10.1016/S1474-4422(14)70191-7.
- [234] D. He *et al.*, "Teriflunomide for multiple sclerosis," *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016, doi: 10.1002/14651858.CD009882.pub3.
- [235] A. Bayas and M. Maurer, "Teriflunomide for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: Patient preference and adherence," *Patient Preference and Adherence*. 2015, doi: 10.2147/PPA.S61651.
- [236] R. A. Linker *et al.*, "Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway," *Brain*, 2011, doi: 10.1093/brain/awq386.

- [237] R. Loewe *et al.*, "Dimethylfumarate Inhibits TNF-Induced Nuclear Entry of NF- κ B/p65 in Human Endothelial Cells," *J. Immunol.*, 2002, doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4781.
- [238] D. H. Miller *et al.*, "Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study," *Neurology*, 2015, doi: 10.1212/WNL.0000000000001360.
- [239] D. L. Arnold *et al.*, "Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the Phase 3 DEFINE study," *J. Neurol.*, 2014, doi: 10.1007/s00415-014-7412-x.
- [240] J. T. Phillips, M. Hutchinson, R. Fox, R. Gold, and E. Havrdova, "Managing flushing and gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: Experiences of an international panel," *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2014, doi: 10.1016/j.msard.2014.03.003.
- [241] L. Kappos *et al.*, "Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study," *Lancet*, 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)61619-0.
- [242] R. T. Naismith *et al.*, "Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study," *Mult. Scler. J.*, 2019, doi: 10.1177/1352458519881761.
- [243] B. M. Jacobs, F. Ammoscato, G. Giovannoni, D. Baker, and K. Schmierer, "Cladribine: Mechanisms and mysteries in multiple sclerosis," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2018, doi: 10.1136/jnnp-2017-317411.
- [244] G. Giovannoni *et al.*, "A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis," *N. Engl. J. Med.*, 2010, doi: 10.1056/NEJMoa0902533.
- [245] T. P. Leist *et al.*, "Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): A phase 3 randomised trial," *Lancet Neurol.*, 2014, doi: 10.1016/S1474-4422(14)70005-5.
- [246] X. Montalban *et al.*, "Cladribine tablets added to IFN- β in active relapsing MS," *Neurol. Neuroimmunol. NeuroInflammation*, 2018, doi: 10.1212/NXI.0000000000000477.
- [247] E. Beutler, J. A. Koziol, R. McMillan, J. C. Sipe, J. S. Romine, and C. J. Carrera, "Marrow suppression produced by repeated doses of cladribine," *Acta Haematol.*, 1994, doi: 10.1159/000204236.
- [248] G. P. A. Rice, M. Filippi, and G. Comi, "Cladribine and progressive MS: Clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial," *Neurology*, 2000, doi: 10.1212/WNL.54.5.1145.
- [249] D. T. Selwski, G. V. Shah, B. M. Segal, P. A. Rajdev, and S. K. Mukherji, "Natalizumab (Tysabri)," *American Journal of Neuroradiology*. 2010, doi: 10.3174/ajnr.A2226.

- [250] C. H. Polman *et al.*, "A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis," *N. Engl. J. Med.*, 2006, doi: 10.1056/NEJMoa044397.
- [251] D. Cadavid, S. Jurgensen, and S. Lee, "Impact of Natalizumab on Ambulatory Improvement in Secondary Progressive and Disabled Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis," *PLoS One*, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0053297.
- [252] B. K. Kleinschmidt-DeMasters and K. L. Tyler, "Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis," *N. Engl. J. Med.*, 2005, doi: 10.1056/NEJMoa051782.
- [253] G. Van Assche *et al.*, "Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease," *N. Engl. J. Med.*, 2005, doi: 10.1056/NEJMoa051586.
- [254] R. Hohlfeld and E. Meinl, "Ocrelizumab in multiple sclerosis: markers and mechanisms," *The Lancet Neurology*. 2017, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30048-0.
- [255] S. L. Hauser *et al.*, "Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis," *N. Engl. J. Med.*, 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
- [256] X. Montalban *et al.*, "Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis," *N. Engl. J. Med.*, 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1606468.
- [257] P. S. Sorensen and M. Blinkenberg, "The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: Current evidence and future prospects," *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2016, doi: 10.1177/1756285615601933.
- [258] S. P. Rao *et al.*, "Human peripheral blood mononuclear cells exhibit heterogeneous CD52 expression levels and show differential sensitivity to alemtuzumab mediated cytotoxicity," *PLoS One*, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0039416.
- [259] B. V. Coles, A. Arnold, D. L. Cohen, J. Confavreux, C. Fox, E. J. Hartung, H. P. Havrdova, E. Selmaj, K. Weiner, H. Giovannoni, G. Lake, S. L. Margolin, D. H. Panzara, M. Compston, D. A. S., "Efficacy and safety results from CARE-MS I: A phase 3 study comparing alemtuzumab and interferon-beta-1a," *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011.
- [260] A. J. Coles *et al.*, "Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial," *Neurology*, 2012, doi: 10.1212/WNL.0b013e31824e8ee7.
- [261] R. H. Gross and S. Krieger, "Alemtuzumab in multiple sclerosis: an update," *Neurodegenerative disease management*. 2015, doi: 10.2217/nmt.15.14.
- [262] E. J. Fox, "Mechanism of action of mitoxantrone," in *Neurology*, 2004, doi: 10.1212/wnl.63.12_suppl_6.s15.

- [263] H. P. Hartung *et al.*, "Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial," *Lancet*, 2002, doi: 10.1016/S0140-6736(02)12023-X.
- [264] F. Martinelli Boneschi, L. Vacchi, M. Rovaris, R. Capra, and G. Comi, "Mitoxantrone for multiple sclerosis," *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, doi: 10.1002/14651858.CD002127.pub3.
- [265] S. L. Hauser *et al.*, "B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis," *N. Engl. J. Med.*, 2008, doi: 10.1056/NEJMoa0706383.
- [266] E. Kimby, "Tolerability and safety of rituximab (MabThera®)," *Cancer Treat. Rev.*, 2005, doi: 10.1016/j.ctrv.2005.05.007.
- [267] I. Casetta, G. Iuliano, and G. Filippini, "Azathioprine for multiple sclerosis," *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007, doi: 10.1002/14651858.CD003982.pub2.
- [268] C. Confavreux, P. Sadiere, J. Grimaud, T. Moreau, P. Adeleine, and G. Aimard, "Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: A case-control study," *Neurology*, 1996, doi: 10.1212/WNL.46.6.1607.
- [269] S. L. Hauser *et al.*, "Intensive Immunosuppression in Progressive Multiple Sclerosis: A Randomized, Three-Arm Study of High-Dose Intravenous Cyclophosphamide, Plasma Exchange, and ACTH," *N. Engl. J. Med.*, 1983, doi: 10.1056/NEJM198301273080401.
- [270] H. Zephir *et al.*, "Treatment of progressive forms of multiple sclerosis by cyclophosphamide: A cohort study of 490 patients," *J. Neurol. Sci.*, 2004, doi: 10.1016/j.jns.2003.11.004.
- [271] L. La Mantia, C. Milanese, N. Mascoli, R. D'Amico, and B. Weinstock-Guttman, "Cyclophosphamide for multiple sclerosis," *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007, doi: 10.1002/14651858.CD002819.pub2.
- [272] J. A. Cavallasca, C. A. Costa, M. del R. Maliandi, L. E. Contini, E. Fernandez de Carrera, and J. L. Musuruana, "Severe Infections in Patients With Autoimmune Diseases Treated With Cyclophosphamide," *Reumatol. Clínica (English Ed.*, 2015, doi: 10.1016/j.reumae.2014.11.002.
- [273] D. Dan, R. Fischer, S. Adler, F. Förger, and P. M. Villiger, "Cyclophosphamide: As bad as its reputation?: Long-term single centre experience of cyclophosphamide side effects in the treatment of systemic autoimmune diseases," *Swiss Med. Wkly.*, 2015, doi: 10.4414/sm.w.2014.14030.
- [274] J. A. Cohen, J. L. Carter, R. P. Kinkel, and S. R. Schwid, "Therapy of relapsing multiple sclerosis. Treatment approaches for nonresponders," in *Journal of Neuroimmunology*, 1999, doi: 10.1016/S0165-5728(99)00078-8.

- [275] A. Kertesz, S. E. Black, G. Tokar, T. Benke, T. Carr, and L. Nicholson, "Periventricular and Subcortical Hyperintensities on Magnetic Resonance Imaging: 'Rims, Caps, and Unidentified Bright Objects,'" *Arch. Neurol.*, 1988, doi: 10.1001/archneur.1988.00520280050015.
- [276] W. GEORGI, "Multiple sclerosis. Anatomopathological findings of multiple sclerosis in diseases not clinically diagnosed.," *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1961.
- [277] Z. Morris *et al.*, "Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: Systematic review and meta-analysis," *BMJ*, 2009, doi: 10.1136/bmj.b3016.
- [278] M. Wasay, F. Rizvi, M. Azeemuddin, A. Yousuf, and S. Fredrikson, "Incidental MRI lesions suggestive of multiple sclerosis in asymptomatic patients in Karachi, Pakistan," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2011, doi: 10.1136/jnnp.2009.180000.
- [279] T. Granberg, J. Martola, P. Aspelin, M. Kristoffersen-Wiberg, and S. Fredrikson, "Radiologically isolated syndrome: An uncommon finding at a university clinic in a high-prevalence region for multiple sclerosis," *BMJ Open*, 2013, doi: 10.1136/bmjopen-2013-003531.
- [280] Y. Forslin *et al.*, "Incidence of radiologically isolated syndrome: A population-based study," *Am. J. Neuroradiol.*, 2016, doi: 10.3174/ajnr.A4660.
- [281] S. G. Lynch, J. W. Rose, W. Smoker, and J. H. Petajan, "MRI in familial multiple sclerosis," *Neurology*, 1990, doi: 10.1212/wnl.40.6.900.
- [282] P. J. Tienari, J. Wikstrom, J. Palo, O. Salonen, and L. Valanne, "Familial multiple sclerosis: MRI findings in clinically affected and unaffected siblings," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1992, doi: 10.1136/jnnp.55.10.883.
- [283] T. Gabelic *et al.*, "Prevalence of radiologically isolated syndrome and white matter signal abnormalities in healthy relatives of patients with multiple sclerosis," *Am. J. Neuroradiol.*, 2014, doi: 10.3174/ajnr.A3653.
- [284] C. Lebrun, E. Le Page, O. Kantarci, A. Siva, D. Pelletier, and D. T. Okuda, "Impact of pregnancy on conversion to clinically isolated syndrome in a radiologically isolated syndrome cohort," *Mult. Scler. J.*, 2012, doi: 10.1177/1352458511435931.
- [285] D. T. Okuda *et al.*, "Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome," *Neurology*, 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e31820d8b1d.
- [286] A. Sierra-Marcos *et al.*, "[Demyelinating lesions as incidental findings in magnetic resonance imaging: a study of 11 cases with clinico-radiological follow-up and a review of the literature].," *Rev. Neurol.*, 2010, doi: 10.33588/rn.5103.2010259.

- [287] T. Granberg, J. Martola, M. Kristoffersen-Wiberg, P. Aspelin, and S. Fredrikson, "Radiologically isolated syndrome - Incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review," *Multiple Sclerosis Journal*. 2013, doi: 10.1177/1352458512451943.
- [288] A. Labiano-Fontcuberta and J. Benito-León, "Radiologically isolated syndrome: An update on a rare entity," *Multiple Sclerosis*. 2016, doi: 10.1177/1352458516653666.
- [289] C. Lebrun, F. Blanc, D. Brassat, H. Zephir, and J. De Seze, "Cognitive function in radiologically isolated syndrome," *Mult. Scler.*, 2010, doi: 10.1177/1352458510375707.
- [290] A. Labiano-Fontcuberta *et al.*, "A comparison study of cognitive deficits in radiologically and clinically isolated syndromes," *Mult. Scler.*, 2016, doi: 10.1177/1352458515591072.
- [291] S. Menascu, M. Stern, R. Aloni, A. Kalron, D. Magalshvili, and A. Achiron, "Assessing cognitive performance in radiologically isolated syndrome," *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2019, doi: 10.1016/j.msard.2019.04.030.
- [292] S. M.L. *et al.*, "Brain metabolic changes suggestive of axonal damage in radiologically isolated syndrome," *Neurology*. 2013.
- [293] J. DeLuca, G. J. Chelune, D. S. Tulsky, J. Lengenfelder, and N. D. Chiaravalloti, "Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis?," *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 2004, doi: 10.1080/13803390490496641.
- [294] C. Forn, A. Belenguer, M. A. Parcet-Ibars, and C. Avila, "Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)," *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 2008, doi: 10.1080/13803390701779560.
- [295] E. Hynčicová *et al.*, "Cognitive impairment and structural brain changes in patients with clinically isolated syndrome at high risk for multiple sclerosis," *J. Neurol.*, 2017, doi: 10.1007/s00415-016-8368-9.
- [296] A. Pokryszko-Dragan *et al.*, "Cognitive performance, fatigue and event-related potentials in patients with clinically isolated syndrome," *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2016, doi: 10.1016/j.clineuro.2016.07.022.
- [297] O. H. Kantarci *et al.*, "Primary Progressive Multiple Sclerosis Evolving from Radiologically Isolated Syndrome," *Ann. Neurol.*, 2016, doi: 10.1002/ana.24564.
- [298] N. Makhani *et al.*, "Radiologically isolated syndrome in children: Clinical and radiologic outcomes.," *Neurol. Neuroimmunol. neuroinflammation*, 2017, doi: 10.1212/NXI.0000000000000395.
- [299] B. Yamout and M. Al Khawajah, "Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis," *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017, doi: 10.1016/j.msard.2017.08.016.

- [300] C. Lebrun *et al.*, "Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: Follow-up of 70 patients," *Arch. Neurol.*, 2009, doi: 10.1001/archneurol.2009.119.
- [301] A. C. M. Maia Jr., A. J. da Rocha, B. R. Barros, and C. P. Tilbery, "Incidental demyelinating inflammatory lesions in asymptomatic patients: a Brazilian cohort with radiologically isolated syndrome and a critical review of current literature," *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2012, doi: 10.1590/s0004-282x2012000100003.
- [302] P. Alcaide-Leon *et al.*, "Quantitative spinal cord MRI in radiologically isolated syndrome," *Neurol. Neuroimmunol. NeurolInflammation*, 2018, doi: 10.1212/NXI.0000000000000436.
- [303] C. Matute-Blanch *et al.*, "Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome," *Brain*, 2018, doi: 10.1093/brain/awy021.
- [304] J. Bisulca *et al.*, "MRI features associated with high likelihood of conversion of radiologically isolated syndrome to multiple sclerosis," *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019, doi: 10.1016/j.msard.2019.101381.
- [305] J. Rojas, L. Patrucco, and E. Cristiano, "Brain atrophy in radiologically isolated syndromes," *Neurology*, 2013.
- [306] M. Etemadifar, M. Janghorbani, M. M. Koushki, F. Etemadifar, and M. F. Esfahani, "Conversion from radiologically isolated syndrome to multiple sclerosis," *Int. J. Prev. Med.*, 2014, doi: 10.1016/j.msard.2014.09.154.
- [307] A. Giorgio *et al.*, "Cortical lesions in radiologically isolated syndrome," *Neurology*, 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e318238ee9b.
- [308] C. Tornatore, J. Theodore Phillips, O. Khan, A. E. Miller, and M. Hughes, "Consensus opinion of US neurologists on practice patterns in RIS, CIS, and RRMS," *Neurology: Clinical Practice*. 2016, doi: 10.1212/CPJ.0000000000000254.
- [309] C. J. Azevedo *et al.*, "Early CNS neurodegeneration in radiologically isolated syndrome," *Neurol. Neuroimmunol. NeurolInflammation*, 2015, doi: 10.1212/NXI.0000000000000102.
- [310] N. de Stefano *et al.*, "Improving the characterization of radiologically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis," *PLoS One*, 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0019452.
- [311] A. Giorgio *et al.*, "Appraisal of brain connectivity in radiologically isolated syndrome by modeling imaging measures," *J. Neurosci.*, 2015, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2557-14.2015.
- [312] E. Thouvenot *et al.*, "Cerebrospinal fluid chitinase-3-like protein 1 level is not an independent predictive factor for the risk of clinical conversion in radiologically isolated syndrome," *Mult. Scler. J.*, 2019, doi: 10.1177/1352458518767043.

- [313] S. Rossi *et al.*, "Subclinical central inflammation is risk for RIS and CIS conversion to MS," *Mult. Scler.*, 2015, doi: 10.1177/1352458514564482.
- [314] E. Şehitoğlu *et al.*, "Sorcin antibody as a possible predictive factor in conversion from radiologically isolated syndrome to multiple sclerosis: a preliminary study," *Inflamm. Res.*, 2014, doi: 10.1007/s00011-014-0754-0.
- [315] C. Lebrun, G. Forzy, N. Collongues, M. Cohen, J. De Seze, and P. Hautecoeur, "Tear analysis as a tool to detect oligoclonal bands in radiologically isolated syndrome," *Rev. Neurol. (Paris)*., 2015, doi: 10.1016/j.neurol.2014.11.007.
- [316] B. Knier *et al.*, "Optical coherence tomography indicates disease activity prior to clinical onset of central nervous system demyelination," *Mult. Scler.*, 2016, doi: 10.1177/1352458515604496.
- [317] A. Vural *et al.*, "Retinal degeneration is associated with brain volume reduction and prognosis in radiologically isolated syndrome," *Mult. Scler. J.*, 2020, doi: 10.1177/1352458518817987.
- [318] N. Makhani, "Treatment Considerations in the Radiologically Isolated Syndrome," *Current Treatment Options in Neurology*. 2020, doi: 10.1007/s11940-020-0608-8.
- [319] O. Fernández *et al.*, "Survey of diagnostic and treatment practices for multiple sclerosis in Europe," *Eur. J. Neurol.*, 2017, doi: 10.1111/ene.13236.
- [320] E. Carnero Contentti, J. P. Pettinicchi, A. Caride, and P. A. López, "Decision-making on radiologically isolated syndrome among Argentinean neurologists: A survey based on clinical experience," *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2019, doi: 10.1016/j.msard.2018.09.030.
- [321] S. A. Lebrun C Kantarci O, Azevedo C, Sormani MP, Pelletier D, Okuda D, "Multi-center, randomized, double-blinded assessment of teriflunomide in extending the time to a first clinical event in radiologically isolated syndrome (RIS) (TERIS study).," *Multiple Sclerosis. Conference: 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, ECTRIMS*. 2016.
- [322] L.-F. C. Okuda DT Siva A, Hotermans C, Von Hehn C, Sormani MP, Brent D, Remington G, Newton BD, Frohman T, Frohman E, Kantarci O, Pelletier D, "Multi-center, randomized, double-blinded assessment of Tecfidera in extending the time to a first attack in radiologically isolated syndrome (RIS) (ARISE).," *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2015.
- [323] M. Pardini, A. Uccelli, J. Grafman, Ö. Yaldizli, G. Mancardi, and L. Roccatagliata, "Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2014, doi: 10.1136/jnnp-2013-307275.
- [324] C. Lebrun, M. Cohen, and P. Clavelou, "Evaluation of quality of life and fatigue in radiologically isolated syndrome," *Rev. Neurol. (Paris)*., 2016, doi: 10.1016/j.neurol.2016.04.004.

- [325] M. Cortese *et al.*, "Preclinical disease activity in multiple sclerosis: A prospective study of cognitive performance prior to first symptom," *Ann. Neurol.*, 2016, doi: 10.1002/ana.24769.
- [326] J. M. A. Wijnands *et al.*, "Health-care use before a first demyelinating event suggestive of a multiple sclerosis prodrome: a matched cohort study," *Lancet Neurol.*, 2017, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30076-5.
- [327] A. M. Bodling, D. R. Denney, and S. G. Lynch, "Cognitive aging in patients with multiple sclerosis: A cross-sectional analysis of speeded processing," *Arch. Clin. Neuropsychol.*, 2009, doi: 10.1093/arclin/acp076.
- [328] M. P. Amato *et al.*, "Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: Two-year follow-up," *Neurology*, 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f4d821.
- [329] F. Saccà *et al.*, "The EDSS integration with the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis and orientation tests," *Mult. Scler.*, 2017, doi: 10.1177/1352458516677592.
- [330] B. Goretti *et al.*, "The brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS): Normative values with gender, age and education corrections in the Italian population," *BMC Neurol.*, 2014, doi: 10.1186/s12883-014-0171-6.
- [331] R. S. Prakash, E. M. Snook, J. M. Lewis, R. W. Motl, and A. F. Kramer, "Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis," *Mult. Scler.*, 2008, doi: 10.1177/1352458508095004.
- [332] P. S. S. Suthiphosuwan, A. Feinstein, "Association of the Central Vein Sign and 'Paramagnetic Rims' with Cognitive Impairment in Radiologically Isolated Syndrome (4557)," 2020.
- [333] S. D. Costa BK, "Time to target brain atrophy and neurodegeneration in multiple sclerosis.," 2016.
- [334] P. Calabrese and I. K. Penner, "Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis - A 'multiple disconnection syndrome'?", *Journal of Neurology*. 2007, doi: 10.1007/s00415-007-2006-5.
- [335] R. A. Dineen *et al.*, "Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis," *Brain*, 2009, doi: 10.1093/brain/awn275.
- [336] N. de Stefano *et al.*, "Improving the characterization of radiologically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis," *PLoS One*, 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0019452.