

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Nöroloji Anabilim Dalı

RADYOLOJİK İZOLE SENDROM'DA MRZ REAKSİYONU

UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra Çisil ÇELENK

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Hatice MAVİOĞLU

Manisa, 2023

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2020-075 proje numarası ile desteklenmiştir. Bilimsel Araştırma Koordinasyon Birimi'ne desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde büyük emeği olan, tez çalışmamın her süresince sonsuz sabrı ile bana yol gösteren ve destek olan değerli tez hocam Prof. Dr. Hatice MAVİOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocam Prof. Dr. Hikmet YILMAZ'a

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime sonsuz katkısı olan, hoşgörüsü ile manevi ve bilimsel açıdan yanımda olan değerli hocam ve ablam Prof. Dr. Ayşin KISABAY AK'a,

Bilgi ve becerilerinden faydalandığım, hiçbir konuda yardımını esirgemeyen Dr. Öğretim Üyesi Melike BATUM ve Dr. Öğretim Görevlisi Yağmur İNALKAÇ GEMİCİ'ye,

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

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım klinikteki doktor, hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma,

Beni büyüten, bugünlere getiren, desteğini her zaman yanımda hissettiğim canım annem, babam ve kardeşime,

Tanıştığımız günden beri beni bir an olsun yalnız bırakmayan, hep yanımda olan, sonsuz sabrı ve desteğiyle her koşulda yanımda olan canım eşim Cevat ÇELENK'e ve biricik oğlum Kerem Ege' ye sonsuz teşekkür ederim.

Büşra Çisil ÇELENK

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	4
1. MULTİPL SKLEROZ	4
1.1 TARİHÇE	4
1.2 EPİDEMİYOLOJİ	5
1.3 ETYOPATOGENEZ	6
1.4 KLİNİK	12
1.5 MS TANI KRİTERLERİ VE ALT TİPLERİ	16
1.6 PARAKLİNİK TANI YÖNTEMLERİ	22
1.7 AYIRICI TANI	35
1.8 TEDAVİ	35
1.9 PROGNOZ	49
2. RADYOLOJİK İZOLE SENDROM	51
2.1 EPİDEMİYOLOJİ	52
2.2 TANI KRİTERLERİ	53
2.3 RİS'TE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI	56
2.4 RADYOLOJİK İZOLE SENDROMDAN MS'E DÖNÜŞÜMDE ÖNGÖRÜCÜ FAKTÖRLER	58
2.5 RADYOLOJİK İZOLE SENDROMDA TAKİP VE TEDAVİ	62
III. GEREÇ VE YÖNTEM	65
IV. BULGULAR	68
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	73
VI ÖZET	80
VII. İNGİLİZCE ÖZET	82
VIII. EKLER	84
IX. KAYNAKLAR	111

KISALTMALAR

1. **ACTH**: Adrenokortikotropik Hormon
2. **AI**: Antikor İndeksi
3. **BAEP**: İşitsel Uyartılmış Potansiyel
4. **BOS**: Beyin Omurilik Sıvısı
5. **CADASIL**: Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati
6. **CARASAL**: Katepsin A ile İlişkili Arteriyopati
7. **CARASIL**: Serebral Otozomal Resesif Arteriyopati
8. **CLIPPERS**: Chronic Lymphocytic İnflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids
9. **HLA**: Human Leukocyte Antigene
10. **HHV-6**: Human Herpes Virus-6
11. **HSV**: Herpes Simpleks Virus
12. **EBV**: Epstein Barr Virus
13. **EBNA1**: Epstein-Barr nükleer antijen 1
14. **EDSS**: Expanded Disability Status Scale
15. **EMA**: European Medicines Agency
16. **GA**: Glatiramer asetat
17. **IFN**: İnterferon
18. **IM**: İntramüsküler
19. **INO**: İnternükleer Oftalmopleji
20. **IV**: İntravenöz
21. **KİS**: Klinik İzole Sendrom
22. **M**: Kızamık
23. **MBP**: Miyelin Basic Protein

24. **mfVEP**: Multifokal VEP
25. **MS**: Multipl Skleroz
26. **MRZR**: MRZ Reaksiyonu
27. **MRG**: Manyetik Rezonans Görüntüleme
28. **MTO**: Manyetizasyon Transfer Oranı
29. **NEDA**: No Evidence of Disease Activity
30. **NF**: Nörofilament
31. **NFL**: Nörofilament Hafif Zincir
32. **Nrf-2**: Nuclear factor erythroid 2-related factor
33. **NMOS**: Nöromiyelitis Optica Spektrum Hastalıkları
34. **OKB**: Oligoklonal Bant
35. **OKT**: Optik Koherens Tomografi
36. **PPMS**: Primer Progresif MS
37. **PRMS**: Progresif Relapsing MS
38. **R**: Kızamıkçık
39. **RİS**: Radyolojik İzole Sendrom
40. **RRMS**: Relapsing-Remitting MS
41. **SAMS**: Single (tek) atak MS
42. **SAPMS**: Tek ataklı progresif MS
43. **S1P**: Sfingosin-1-fosfat
44. **SEP**: Somatosensöryel Uyartılmış Potansiyel
45. **SPMS**: Sekonder Progresif MS

46. **SS**: Soliter Sklerozis
47. **SSPE**: Subakut Sklerozan Panensefalit
48. **SSS**: Santral Sinir Sistemi
49. **Treg**: T regülatuar
50. **UVB**: Ultraviyole B
51. **VCAM-1**: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
52. **VEP**: Görsel Uyartılmış Potansiyeller
53. **Z**: Su Çiçeği

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: OKB Paternleri	29
-------------------------	----

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. MS için Kırmızı Bayraklar	12
Tablo 2. Schumacher Tanı Kriterleri	16
Tablo 3. Poser Tanı Kriterleri	17
Tablo 4. Mc Donald 2001 Tanı Kriterleri	18
Tablo 5. Mcdonald 2017 Kriterleri	20
Tablo 6. MS Fazları ve Alt Grupları	21
Tablo 7. OKB Paternleri	28
Tablo 8. Radyolojik İzole Sendrom için 2009 Okuda ve ark. Tanı Kriterleri	53
Tablo 9. MAGNIMS Modifiye Radyolojik İzole Sendrom Tanı Kriterleri	54
Tablo 10. RİS ve Subklinik MS için MAGNIMS Tanı ve Yönetim Önerileri	55
Tablo 11. Grupların Demografik Özellikleri	68
Tablo12. Olgularda MRZ Enfeksiyon Öyküsü	68
Tablo13. Olgularda MRZ Aşılama Öyküsü	69
Tablo 14. RİS ve MS kontrol grubunun OKB ve IgG indeksleri	69
Tablo 15. MRZR ve Antikor İndeks(Aİ) pozitiflik ($\geq 1,5$) oranları ve İndeks Ortalamaları	69
Tablo 16. MRZR-OKB ilişkisi	70
Tablo17. MRZR-IgG İndeks ilişkisi	70
Tablo18. Kızamık, kızamıkçık, suçiçeği Aİ ile IgG İndeks kantitatif değerlerinin ilişkisi	71
Tablo 19. MRZR, OKB pozitifliği ve IgG indeks yüksekliği ile MRG lezyon ilişkisi	71

I.GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS), enflamasyon, demiyelinizasyon ve nöronal dejenerasyon ile giden otoimmün bir Santral Sinir Sistemi (SSS) hastalığıdır. Genç yaşlarda ortaya çıkması, özürlülük oluşturması ve kronik hastalık olması nedeni ile tıbbi, mesleki, sosyal anlamda ciddi bir hastalık yükü oluşturmakta ve kişilerin yaşam kalitesini bozmaktadır.

MS, heterojen bir hastalıktır. Alt tipleri vardır. MS'le ilişkili ilk atak olarak tanımlanan KİS de MS fenotipleri arasına sokulmuştur. Hiç klinik belirti ve bulgu vermeyen ancak manyetik rezonans görüntüleme(MRG)'de MS tipik lezyonların görüldüğü durum olarak tanımlanan Radyolojik İzole Sendrom (RİS) ise bugün için henüz bir MS fenotipi olarak kabul edilmemektedir (Yamout ve ark. 2017). Ancak MS'li hastalarda gayet iyi bilinen sessiz lezyonlar ve KİS'li hastaların MS'e dönüşümü ile ilgili takip çalışmalarından elde edilen bilgiler, RİS olgularının prelinik dönemde demiyelinizan hastalar olabileceği görüşünü gündeme getirmiştir. Büyük bir kohortun 5 yıllık takibinde RİS hastalarının %34'ünde (Okuda ve ark 2014), 10 yıllık takibinde ise %51.2'sinde ilk demiyelinizan klinik olayın ortaya çıktığı bildirilmiştir (Lebrun-Frenay ve ark 2020). RİS'li hastalarda erken aksonal kayıp, beyin atrofi, bilişsel kayıp, anksiyete ve depresyon gibi subklinik inflamatuvar hastalık lehine değerlendirilebilecek klinik ve radyolojik veriler bildirilmiştir (Yamout ve ark 2017; Lebrun ve ark. 2018). Belki de RİS MS'in prelinik dönemi değil, subklinik veya prodromal dönemidir.

Bugün için henüz MS'in kesin tedavisi yoksa da atakları azaltarak ve özürlülüğü geciktirerek hastalığın seyrini etkileyen tedaviler vardır. Erken tanı ve tedaviye erken başlamanın da hastalığın seyrini iyi yönde etkilediğini gösteren birçok çalışma vardır (Jarius ve ark 2009; Brecht ve ark 2012). Bu nedenle erken ve ayırıcı tanıya yönelik, hastalık prognozu için öngörücü biyolojik belirteçler önem kazanmaktadır. Bugün için bazı demografik ve klinik

özellikler, MRG bulguları, serum ve beyin omurilik sıvısı(BOS)'nda serolojik ve immunolojik tetkikler kısmen bunu sağlasa da duyarlılık ve özgüllükleri istenen düzeyde değildir. Daha güçlü biyobelirteçlere ihtiyaç vardır ve buna yönelik çalışmalar yapılmaktadır. MS tanısındaki temel prensip, SSS içindeki lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesi ve benzer özelliklere sahip alternatif hastalıkların klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile dışlanmasıdır. 2 atak ve 2 ayrı lezyona ait klinik bulgu “klinik olarak kesin MS” tanısı koydurtmaktadır. Ancak zamanda ve alanda yayılım gösteren başka SSS hastalıkları da vardır. Bu nedenle MS düşündüren ilk atağı geçiren tüm hastalara erken ve ayırıcı tanı için rutin testler dışında beyin ve spinal kord MRG, BOS'ta oligoklonal bant (OKB), uyandırılmış potansiyeller ve diğer vaskülitik veya demiyelinizan hastalıklara yönelik serolojik tetkikler yapılmaktadır.

MS'in ayırıcı ve erken tanısında BOS'ta tip 2 ve tip 3 OKB pozitifliği ve IgG indeksi yüksekliği önemlidir. İntratekal IgG sentezini gösterir. MS'lilerin %85-90'ında OKB pozitifdir. Ancak MS'in başlangıcında negatif bulunabilir. Ayrıca MS için karakteristiktir ama MS'e özgül değildir(Chu ve ark 1983). Beyin ve meninkslerin akut-kronik enflamasyonunda, paraneoplastik hastalıklarda ve hatta bazı enflamatuvar olmayan nörolojik hastalıklarda da daha seyrek olmak üzere pozitif saptanabilir (Thompson ve ark 2018; Arrambide,Tintore ve ark 2018).

MS'te intratekal hümmoral immün yanıt, geniş bir viral ve bakteriyel ajan paneline karşı antikorlar oluşturur (Derfuss 2001; Derfuss ve ark 2005). Kızamık (M), kızamıkçık (R) ve su çiçeği (Z) virüslerine karşı antikorlar en sık görülenlerdir. Bu üç nörotrofik virüse karşı oluşan polispesifik intratekal immün yanıt MRZ reaksiyonu (MRZR) olarak isimlendirilmiştir (Feki ve ark 2018). Üç viral ajanın en az ikisine pozitif bir yanıt pozitif MRZR olarak kabul edilir. MRZR'nin MS tanısı için yüksek özgüllüğe ve pozitif prediktif değere sahip olduğunu bildiren çok sayıda çalışma vardır (Felgenhauer ve ark 1992; Sindic ve ark 1994; Frederiksen ve ark 1998; Tumanı ve ark 1998; Reiber, Ungefehr ve ark 1998; Jarius, Eichhorn ark 2008; Jarius, Franciotta ve ark 2008; Hottenrott ve ark. 2015). Bu konuda yapılan 30 çalışmanın değerlendirmesinde MS'lilerin %63.3'ünde, kontrol grubunun ise

sadece %2.5'inde MRZR pozitif saptanmıştır (Jarius ve ark 2017). Kümülatif özgüllük %97.5, duyarlılık %63.3 bulunmuştur. Ayrıca KİS'li hastaların %37'sinde MRZR pozitif bildirilmiştir(Brettschneider ve ark 2009). Bu hastaların takibinde RRMS'e dönüşenlerdeki MRZR pozitiflik oranı (%47) KİS kalanlara (%25) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve KİS'ten MS'e dönüşümü öngörmüştür. MRZR'nin OKB ve beyin MRG ile kombinasyonunun, KİS'in MS'e dönüşümünün öngörücülüğünü arttırdığı kabul edilmektedir (Chu ve ark 1983). Literatürde RİS tanısı alan hastalarda BOS'ta MRZ reaksiyonunu araştıran bir çalışma bulunamamıştır.

Sonuç olarak, BOS'ta MRZR, bugüne kadar bildirilen en özgül MS biyobelirteci olarak görünmektedir. Erken tanı ve tedavinin MS'te yüksek prognostik etkisi olduğu, erken dönemde bile MRZR'nin pozitif olabildiği ve MS'e dönüşümü öngördüğü verilerinden yola çıkarak, MRZR, RİS'li hastaların MS'e dönüşüm riskini saptamada da çok kıymetli bir biyobelirteç olabilir hipotezi ile bu tez çalışması planlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

3. MULTİPL SKLEROZ

3.1 TARİHÇE

MS, ilk olarak 150 yıl önce tanımlanmış bir SSS hastalığıdır. Hastalığa, İngilizler “disseminated sclerosis”, Fransızlar “sclerose en plaques” adını vermişlerdir (Ropper ve ark 2006). MS ile ilgili ilk bildiri 1824’te Charles Prosper Ollivier d’Angers tarafından yayınlanmış, 1838’de Robert Carswell ve 1842’de Cruveilhier, MS’teki patolojik bulgulardan ve MS plaklarından bahsetmiştir (Murray ve ark 2009). MS’in babası sayılabilecek Jean Martin Charcot hastalığın klinik spektrumu ve histopatolojik bulgularını tanımlamıştır. 1884’te Pierre Marie hala tartışmalı bir konu olan MS’in enfeksiyöz orijini olabileceği hipotezini öne sürmüştür. 1935’de Rivers demiyelinizan hastalıkların otoimmün mekanizması olan deneysel otoimmün ensefalomyelit (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis) modelini tanımlamıştır (Schwentker ve ark. 1934). Lomber ponksiyon başlangıçta sadece terapötik amaçlarla hidrosefalinin tedavisinde kullanılmaktayken 19. yüzyılın sonlarında Quincke ve Queckenstedt tarafından BOS toplama, analiz ve saklama işlemlerinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Tanı kriterlerinin zamanla revizyonunıyla beraber paraklinik verilerden MRG ve BOS analizi MS tanısını desteklemek ve diğer ayırıcı tanıları dışlamak amacıyla tanı algoritmasında önemli bir yere gelmiştir (Tumani ve ark 2008; Tumani ve ark 2009; Filippi ve ark 2019).

1.2 EPİDEMİYOLOJİ

Günümüzde dünyada 2.2 milyon MS hastası olduğu tahmin edilmektedir. Ekvatordan uzaklaştıkça hastalığın prevalansı artmaktadır. Prevalans, 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 (Wallin ve ark 2019). ABD'de 1990-2016 yılları arasında prevalanstaki artış %10.4'tür (Wallin ve ark 2019). Ancak yazarlar insidansda göreceli stabilite ile birlikte değerlendirdiklerinde prevalanstaki belirgin artışın ortalama yaşam süresinin artması ve gelişen teknoloji ile daha kolay tanı konulması ile ilişkilendirmişlerdir. Türkiye'de tüm toplumu kapsayan MS prevalans ve insidans çalışması henüz yapılmamıştır. Yapılan bölgesel çalışmalar hastalığın prevalansı ile ilgili kısıtlı da olsa veri sağlamaktadır. Börü ve ark. tarafından yapılan bir seri çalışmada prevalans Artvin'de 18.6/100.000, Karabük'te 95.9/100.000, Akçakoca'da 46.1/100.000 saptanmıştır (Börü ve ark 2018). İstanbul'da 101.4/100.000 olarak bulunmuş ve bu oran kadınlarda 118,7/100,000 iken, erkeklerde 76,0/100,000 olarak saptanmıştır (Börü ve ark 2006). Akdemir ve ark.nın yaptığı çalışmada Samsun ilinde MS prevalansı 46.5/100.000, Orta Karadeniz Bölgesi'nde 43.2/100.000 bulunmuştur (Akdemir ve ark 2017). Bulut ve ark. ise yaptıkları çalışmada Edirne'de MS prevalansını 33.9/100.000 bulmuşlardır (Bulut ve ark 2011.)

MS başlangıç yaşı sıklıkla 15-50 arasındadır (Weinshenker ve ark 1989). Hastalık prevalansı beyaz ırkta ve Avrupa ülkelerinde daha yüksek iken, siyah ırkta ve Asya ülkelerinde daha düşüktür (Rosati ve ark 2001; Rowland ve ark 2010). Çocukluk döneminde erkek ve kızlarda benzer olan oran, ergenlik döneminden itibaren kadınlarda iki kat daha sıktır.

MS aynı zamanda genetik temeli de olan bir hastalıktır. Hastaların 1. derece akrabalarında MS gelişme riski genel popülasyona göre 30-50 kat yüksek bulunmuştur (Sadovnick ve ark 1998). Hatta bu riskin 2. ve 3. derece akrabalarda bile devam ettiği bildirilmiştir (Hemmer ve ark 2002).

1.3 ETYOPATOGENEZ

MS immün sistem aktivasyonu sonucu kan-beyin bariyeri bütünlüğünün bozulduğu, SSS'de demiyelinizasyon, aksonal ve nöronal hasarın görüldüğü kronik bir hastalıktır (Smith ve ark 1999; Bitsch, ve ark 2000; Mcquaid ve ark 2009). Miyelin, oligodendrosit ve aksonlara karşı CD4+ ve CD8+T hücreleri, aktif mikrogliya/makrofajlar ve kompleman proteinlerinin direkt etkisi, IL-1 beta, TNF-alfa, nitrik oksit ve matriks metalloproteinazlar gibi enflamatuvar sitokinlerin indirekt etkisi bu süreçte önemli role sahiptir (Bitsch ve ark 2000; Lucchinetti ve ark 2000; Hemmer ve ark 2002). Ancak inflamasyonun henüz bilinmeyen enfeksiyöz bir ajan veya SSS dejenerasyonuna sekonder mi geliştiği yoksa süreci başlatan primer faktör m  olduğu hala tartışmalıdır (Wootla ve ark 2012). En çok destek gören hipotez MS'in otoreaktif lenfositler aracılığıyla başlatılan otoimmün, enflamatuvar bir hastalık olduğudur (Weiner ve ark 2004). Ancak bu otoreaktiviteyi başlatan neden henüz bilinmemektedir. Normalde otoreaktif lenfositler zamanla azalır ve kendi antijenlerine karşı reaksiyon vermezler. Meydana gelen tolerans kaybı sonucu kendi antijenleri ile yabancı antijenler arasındaki benzerlik (moleküler mimikri), MS ve diğer otoimmun hastalıkların patogenezi oluşturmaktadır (Eraksoy ve ark 2004). Bir diğer hipotez ise SSS'nin viral enfeksiyonu ile doku hasarı ve periferik dolaşıma otoreaktif T hücre aktivasyonuna neden olan antijenlerin salınmasıdır (Bradley ve ark 2003). SSS'e ulaşan otoreaktif lenfositler demiyelinizasyon, nöroaksonal dejenerasyon, sinaps kaybı ve astrogliozise neden olmaktadır. Bu sürece özellikle CD4+T hücreler olmak üzere farklı T h creti alt kümesi dahil olmaktadır (Sawcer ve ark 2011; Patsopoulos ve ark 2019). Enflamatuvar reaksiyonun önlenmesi ve azaltılmasında CD4+T regülatuar (Treg) hücreler, aksonal hasarda ise CD8+T hücreler önemli role sahiptir (Bitsch ve ark 2000). Ayrıca BOS'ta saptanan B lenfositler aracılığıyla üretilen oligoklonal immün protein antikorlar humoral immün sistemin de süreçte rol oynadığını düşündürmektedir (Ropper ve ark 2006; Racke ve ark 2008; Nourbakhsh ve ark 2019).

MS'te ilk dönemden itibaren tüm evrelerde nörodejenerasyon görülebilir. Nörodejeneratif süreç; genetik, glutamat eksitotoksitesisi, apoptoz, inflamasyon, büyüme faktörlerinin tükenmesi, sodyum-kalsiyum kanal

disfonksiyonu ve demiyelinizasyon gibi mekanizmalar ile meydana gelmektedir (Kurne ve ark 2006). Meydana gelen nörodejenerasyon aracılı irreversible aksonal hasar özörlölöğün esas nedeni olarak görölmektedir (Man ve ark 2007; Mcquaid ve ark 2009)

Sonuç olarak genetik olarak yatkın kişilerde virüs gibi enfeksiyöz ajan veya çevresel bir antijen self-tolerans kaybına, T hücre aktivasyonuna, Miyelin Basic Protein (MBP) gibi endojen protein veya bakteriyel, viral ekzojen proteinlerle çapraz reaksiyona neden olabilecek otoantijenlerin salınımına neden olmaktadır (Gold ve ark 2011)

1. 3.1 Genetik Risk Faktörleri

MS genetik temeli olan bir hastalık olmasına rağmen şimdiye kadar mendeliyen geçiş bildirilmemiştir (Nourbakhsh ve ark 2019). MS hastalarının 1. derece akrabalarında hastalığın görölme oranı %2-4'tür (Kantarci ve ark 2006). Genel olarak hastanın kardeşlerindeki risk ise anne, baba ve çocuğa göre daha yüksektir. Bir metaanalizde MS hastalarının monozigot ikizlerinde MS gelişme riski %18.2, dizigot ikizlerinde %4.6, kardeşlerinde ise %2.7 olarak bulunmuştur (O'Gorman ve ark 2012).

Beyaz ırkta ve bazı Human Leukocyte Antigene (HLA) gruplarında daha sık MS görölmesi genetik yatkınlık için bir diğer destekleyici veridir. En güçlü ilişki MHC-I ve II' nin genetik alellerinde, özellikle HLA-DR1B lokusunda görölmektedir (De Jager ve ark 2009). HLA-DRB1 * 1501 aleli, MS gelişme riskinin yaklaşık üç kat artırırken, HLA-A*02 ise MS gelişme riskini anlamlı derecede azaltmaktadır (Moutsianas ve ark 2015; Nourbakhsh ve ark 2019). Türkiye'de yapılan genetik çalışmalarda HLA DQ2 ve HLA DR14 antijenlerine daha sık rastlandığı tespit edilmiştir (Eraksoy ve ark 2003; Sawcer ve ark 2008). Uluslararası bir genom çalışmasında MS için yaklaşık 200 otozomal duyarlılık varyantı için güçlü kanıtlar bulunmuştur. Bunun dışında kromozom X'te bir varyant ve MHC bölgesinde 32 bağımsız varyant tespit edilmiştir (Patsopoulos ve ark 2019). Ancak tanımlanan tüm varyantlar MS kalıtımının sadece %20-%30'unu açıklamaktadır. Kalıtımın geri kalan bölümünü ise epigenetik faktörler, gen-gen veya gen-çevre etkileşimlerinin oluşturduğu düşünülmektedir (Baranzini ve ark 2017).

1.3.2 Çevresel Risk Faktörleri

MS'in soğuk iklimlerde ve şehirlerde yaşayanlarda sık görülmesi, kişilerin adolesan döneme kadar yaşadıkları yerin MS geliştirme riskini taşıması MS patogenezinde çevresel faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmüştü ve buna yönelik birçok çalışma yapılmasının yolunu açmıştır. Bu çalışmaların verilerine dayanarak güneşe az maruziyet, D vitamini eksikliği, obezite, diyet, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, sigara kullanımı ve özellikle çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonlar gibi çevresel faktörlerin riski belirlemede etken olduğu düşünülmektedir.

1.3.3 Ultraviyole Maruziyeti ve D Vitamini

MS prevalansının ekvatorlardan uzaklaştıkça artması güneş ışığına maruziyet ve D vitamini ile ilişkilerin araştırılmasının yolunu açmıştır. Güneş ışığına maruziyetin süresi ve miktarı D vitamini sentezini etkilemektedir (Nourbakhsh ve ark 2019). Bu durum yüksek enlemlerde vücutta azalmış olan D vitamini sentezinin, MS prevalansının artmasıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Holick ve ark 2004). Çocukluk çağı ve adolesan dönemde dışarıda geçirilen zaman ve dış mekanda yapılan aktivitelerdeki artış yani artmış Ultraviyole B(UVB) maruziyeti MS sıklığını azaltmaktadır (Simpson ve ark 2011; Pierrot-Deseilligny ve ark 2017). Ultraviyole ışınların etkisini regülatuar T hücreleri ve antijen sunan dendritik hücreleri üzerinden gösterdiği düşünülmektedir (Breuer ve ark 2014). Güneş ışığına daha az maruziyete rağmen iyi bir D vitamini kaynağı olan yağlı balıklardan zengin beslenen kişilerde daha düşük MS oranları gösterilmiştir (Bäårnhielm ve ark 2014; Nourbakhsh ve ark 2019). Bu durum D vitaminin ultraviyolele bağımsız olarak süreci etkilediğini göstermektedir.

1.3.4 Yaşam Tarzı

1.3.4.1 Sigara

En çok ve tutarlı verinin olduğu yaşam tarzı faktörü sigara kullanımıdır. Birçok çalışmada sigaranın doza bağımlı olarak MS olma riskini arttırdığı gösterilmiştir (Hedström ve ark 2009; Handel ve ark 2011). Yapılan bir çalışmada, sigara tüketiminin HLA antijenleri ile etkileşim sonucu MS riskini artırdığı bulunmuştur (Hedström, Sundqvist ve ark 2011). Kişide sigara tüketimi ve HLA-DRB1*15:01 antijeninin birlikte bulunması MS gelişim riskini tek başına her bir risk faktörünün etkisinden yaklaşık 14 kat fazla artırır. Benzer etkileşim HLA dışında bir antijen geni (NAT1) ile de bildirilmiştir (Briggs ve ark 2014). MS gelişmeden önce saptanan yüksek serum kortinin düzeylerinin (sigara tüketim belirteci) de hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir (Salzer ve ark 2013). Buna karşılık bir çalışmada ise oral tütün kullanımının düşük MS insidansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Hedström ve ark 2013). Ek olarak araştırma sonuçları sigaranın hastalığın şiddet ve progresyonunda önemli bir faktör olduğunu göstermektedir (Wingerchuk ve ark. 2012).

1.3.4.2 Obezite

Yapılan çalışmalarda obezite ile MS riski arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir (Munger ve ark 2009; Hedström, Bomfim ve ark 2014). Morbid obez bireylerde bu risk en yüksek orandadır (Mokry ve ark 2016; Gianfrancesco ve ark 2017). Obezite, HLA-DRB1*15:01 aleli taşıyan kişilerde hastalık açısından daha güçlü bir risk faktörü olarak saptanmıştır (Hedström, Bomfim ve ark 2014). Ayrıca obezite ve EBV enfeksiyonunun her biri bu riski yaklaşık iki kat artırırken, aynı kişide her iki risk faktörünün beraberliği riski 14 kat artırmaktadır (Hedström, Bonfim ve ark 2015).

1.3.4.3 Tuz

Otoimmün ensefalomiyelit üzerine yapılan in vitro ve deneysel çalışmalarda, yüksek miktarlarda tuz alımının proinflamatuvar mekanizmayı aktive ettiği ve hayvan modellerinde hastalığı kötüleştirdiği gösterilmiştir (Klenewietfeld ve ark 2013). Arjantin'de yapılan bir çalışmada daha yüksek miktarlarda tuz alımı hastalarda klinik ve radyolojik aktiviteyi

arttırmaktadır (Farez ve ark 2015). Ancak daha sonra yapılan çalışmalar bunu desteklememiştir (Nourbakhsh ve ark 2016; McDonald ve ark 2016; Fitzgerald ve ark 2017).

1.3.4.4 Kahve ve alkol

Yüksek miktarda kahve tüketiminin olası nöroprotektif ve antiinflamatuvar etki ile MS riskini azalttığını bildiren çalışmalar vardır (Hedström ve ark 2016). Benzer şekilde alkolün de doza bağımlı olarak MS riskini azalttığı bildirilmiştir (Hedström, Hillert ve ark 2014). Ancak prospektif bir çalışmada MS ile alkol veya kahve tüketimi arasında bir ilişki gösterilememiştir. (Massa ve ark 2013).

1.3.4.5 Vardiyalı çalışma

Vardiyalı çalışmanın MS riskini artırdığı hipotezi bu konuda yapılan iki çalışma üzerinden ileri sürülmüştür (Hedström, Åkerstedt ve ark 2011; Hedström, Åkerstedt ve ark 2015). Bunun melatonin düzeyi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.

1.3.5 Mikrobiyota

Hem yetişkin hem de pediatrik popülasyonda yapılan çalışmalarda MS hastaları ve sağlıklı kişiler arasında bağırsak mikrobiyotasında farklılıklar olduğu bildirilmiştir (Chen ve ark 2016; Tremlett ve ark 2016). Ancak bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin MS gelişiminde nedensel bir rolü olup olmadığı veya MS'in bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere neden olup olmadığı net değildir. Bu ilişki için, bağırsak mikrobiyotasının immün sistemi üzerindeki etkisi, bu organizmalar tarafından nöromodülatör, immünmodülatör metabolitlerin üretimi ve değişen bağırsak geçirgenliği gibi çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Yenilerde yapılan bir sistematik gözden geçirmede barsak mikrobiyota çeşitliliği MS'liler ve kontroller arasında farklı bulunmamıştır. Fakat sınıf farklılıkları saptanmıştır (Ali Mirza ve ark. 2020).

1.3.6 Enfeksiyonlar

Şimdiye kadar MS ile kesin bir şekilde ilişkilendirilen otoantijen, otoantikör veya enfeksiyöz ajan tespit edilmemiştir. Ancak MS hastalarının serum ve BOS'larında birçok enfeksiyon ajanına ait antikorların normal popülasyona göre daha sık saptandığı bildirilmiştir (Gilden ve ark 2005; Kakalacheva ve ark 2011). MS'te Herpes Simpleks Virus (HSV), Epstein Barr Virus (EBV), Human Herpes Virus-6 (HHV-6), Paramyxovirus ve Chlamydia Pneumoniae gibi mikroorganizmaları da içeren geniş bir viral ve bakteriyel ajan paneline karşı intratekal humoral immün yanıt oluşur. (Derfuss ve ark 2001; Rostasy ve ark 2003; Derfuss ve ark 2005; Schubert ve ark 2007; Pohl ve ark 2010; Otto ve ark 2011) . Bunların içinde kızamık (M), kızamıkçık (R) ve su çiçeği (Z) virüslerine karşı gelişen antikorlar en sık görülenlerdir. Bu üç nörotrofik virüse karşı gelişen polispesifik intratekal immün yanıt MRZ reaksiyonu (MRZR) olarak adlandırılır. Bu üç viral ajanın en az ikisine karşı pozitif yanıt olması durumunda MRZR pozitif kabul edilir (Feki ve ark 2018). Yapılan çalışmalarda MRZR'nin MS tanısında yüksek oranda pozitif prediktif değere ve spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir (Jarius ve ark 2009; Brecht ve ark 2012; Feki ve ark 2018; Venhoff ve ark 2019). Tezin ana konusu olan bu konudan daha detaylı olarak ayrı bir başlık altında bahsedilecektir.

Enfeksiyöz ajanlardan MS ile ilişkili en tutarlı ve güçlü kanıt EBV'ye aittir (Alotaibi ve ark 2004; Munger ve ark 2011; Sundqvist ve ark 2012). Klinik olarak enfeksiyöz mononükleoz öyküsü olan kişilerde MS riski genel popülasyona oranla iki kat daha fazladır (Handel ve ark 2010). MS hastaları da normal popülasyona göre Epstein-Barr nükleer antijen 1'e (EBNA1) karşı daha yüksek antikor titrelerine sahiptir (Munger ve ark 2011). MS'li hastaların postmortem beyin dokusu incelemelerinde viral antijen eksprese eden EBV ile enfekte B hücrelerinin anlamlı miktarda artmış olduğu fakat diğer enflamatuvar SSS hastalıklarında böyle bir bulguya rastlanmadığı bulunmuştur. Ayrıca enfeksiyöz mononükleozda da MS'e benzer enlem gradyanı izlenmektedir (Warner ve ark 1988).

1.4 KLİNİK

MS sıklıkla ataklar ve iyileşme dönemleriyle seyreden nörolojik bir hastalıktır (Brownlee ve ark 2017; Thompson ve ark 2018). Ataklar genelde 2-4 hafta içinde düzelir. Çoğu hastada, klinik tablo günler içinde oturur. Hastalık seyrek olarak progresif bir seyir ile başlayabilir. Progresif seyrinde en az 1 yıl süren sinsi, sürekli kötüleşme vardır. Semptomlar lezyonların lokalizasyonuna göre değişkenlik gösterir . SSS'nin her yerinde lezyon olabileceği için klinik belirti ve bulgular oldukça geniş bir yelpaze oluşturur. Fakat bazıları sık ve MS için tipiktir. Duysal, motor, denge, otonomik ve görme ile ilgili belirtiler ve yorgunluk sıktır. Bazı belirti ve bulgular oldukça nadirdir. Nadir rastlanan bulgular kırmızı bayrak olarak nitelendirilir. Belirti ve bulgular dışında kırmızı bayrak olarak nitelendirilen başka klinik özellikler de vardır. Bu durumların varlığında ayırıcı tanı açısından daha dikkatli olmak ve daha geniş araştırma yapmak gerekir (Tablo 1).

Tablo 1. MS için Kırmızı Bayraklar (Rudick ve ark.2012; Toledanove ark.2015; Aksel ve ark.2018)

• 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 tutuluşu dışında semptomlar - Poliradikülopati veya multipl kraniyal sinir tutuluşu - Amyotrofi - Israrlı 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

Ataklı seyir kadın hastalarda daha sık görülür. Yaşla ve tanıdan sonra geçen sürenin uzaması ile MS relapslarının sıklığı azalmaktadır. Sistemik enfeksiyonlar, stres, postpartum dönem ve yardımcı üreme tekniklerinin atak riskini arttırdığı gösterilmiştir. Primer progresif seyir nadir olmakla birlikte sekonder progresyon zamanla hastaların büyük bir bölümünde gelişir.

1.4.1 Duyusal Belirti ve Bulgular

Duyusal semptomlar hastalığın en sık başlangıç belirtileridir ve tüm evrelerde sık görülür. Lokalizasyona göre değişen uyuşma, karıncalanma, yanma, hissizlik, ağrı gibi her türlü duyu bozukluğu görülebilir (Schapiro ve ark 2006; Randall ve ark 2006). Ancak MS için tipik sayılabilecek duysal belirtiler vardır. Bunlardan Lhermitte bulgusu servikal medulla spinalisin posterior kolonunun tutulumuna bağlı gelişir ve genç bir insanda ortaya çıktığında akla ilk olarak MS gelmelidir. Vibrasyon duyusu en erken etkilenen duyu modalitelerindendir. Ağrı çoğu zaman kroniktir ancak akut veya gelip geçici ağrılar da görülebilir. Hastalarda mekanik ve/veya nöropatik ağrının dışında osteoporoza bağlı ağrılar da görülebilir. Radiküler ağrı ise daha nadirdir.

1.4.2. Görsel Belirti ve Bulgular

MS'te okülomotor sistem tutululuğu da sıktır. Okülomotor, abduşens, troklear sinirler tek tek ya da kombine tutulabilir ve hastada çift görme, şaşılık, pitoz, efferent pupil defekti gibi belirtiler ve bulgular ortaya çıkar. İnternükleer Oftalmopleji (İNO) MS için oldukça tipiktir ve ipsilateral medial longitudinal fasikül lezyonuna bağılıdır. Unilateral ya da bilateral olabilir. Genç bir hastada bilateral İNO varlığının MS açısından patognomonik olduğu kabul edilir (Keane ve ark 2005). Bunların dışında konjuge horizontal ve vertikal bakış bozuklukları, nistagmus da sık görülen görsel bulgulardır.

Motor tutulum tüm hastalık seyri boyunca hastaların yaklaşık 2/3'ünde görülür ve özürllülüğün en önemli nedenidir. Her türlü motor tutulum paterni görülmekle birlikte en sık görüleni bir ya da her iki bacakta kuvvet kaybıdır. Hemiparezi görece daha az görülür. Muayenede güçsüzlük dışında refleks canlılığı, patolojik refleks, spastisite ve klonus gibi zengin bulgular vardır. Ağır tablolarda ağırlı spazmlar ve kontraktürler tabloya eklenir.

1.4.5 Otonomik Belirti ve Bulgular

MS'lilerde otonomik tutulum da özellikle miksiyon ile ilgili problemler sık görülür. Urgency, inkontinans, idrara başlamada zorluk, retansiyon ya da mikst tipte üriner belirtiler olabilir. Bağırsak işlev bozukluğu üriner disfonksiyona göre daha nadir görülür. Kabızlık sık olmakla birlikte gayta inkontinansı nadirdir. Seksüel disfonksiyon da MS hastalarında sık görülmektedir. Bu durum nörolojik tutulumla bağlı olabileceği gibi psikiyatrik kökenli de olabilir. Erkeklerde ereksiyon, ejakülasyon problemleri ve libido azalması görülürken, kadınlarda ise libido azalması, kuruluk orgazm olamama ortaya çıkmaktadır. Terleme, ekstremiteler soğukluğu, hipotansiyon, hipertansiyon gibi diğer otonomik bulgular nadirdir.

1.4.6. Yorgunluk ve psikiyatrik bozukluklar

MS hastalarının ortalama %80'inde yorgunluk gözlenmektedir ve özürüllüğün en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir. Yorgunluk, hastalığın kendisine bağlı olabileceği gibi depresyon ve uyku düzensizliği gibi sekonder nedenlere bağlı olarak da gelişebilir (Schapiro ve ark 2006). Genç grup hastada mesleki, ev ve sosyal performansda düşüş yapmaktadır. Hastaların çoğunda değişik oranlarda affektif bozukluklar vardır. Çoğunlukla da kronik özürüllük yaratan bir hastalığa sekonder gelişen depresyon görülür (Arnett ve ark 2005). Ayrıca hastalarda psikotik ataklar da görülebilir (Feinstein ve ark 2004).

1.4.7. Kognitif Belirti ve Bulgular

MS'te demans düzeyinde nadir de olsa kognitif fonksiyon bozuklukları sıktır. Son yıllarda daha duyarlı nöropsikolojik testler ile yapılan çalışmalar sonucunda MS hastalarında %43-70 oranında kognitif bozukluk bildirilmiştir (Peyser ve ark 1980; Lyon-Caen ve ark 1986; Rao ve ark 1991). En sık etkilenen kognitif işlevler bilgi işleme hızı, bellek, yürütücü fonksiyonlar, dikkat ve görsel-algısal fonksiyonlardır (Grzegorski ve ark 2017). Ek olarak

yorgunluk ve depresyon da kognitif performansı negatif yönde etkilemektedir. Bu durum günlük yaşam aktivitelerinde, sosyal yaşamda bozulmalara ve iş gücü kaybına yol açmaktadır (Langdon ve ark 2010).

1.4.8 Paroksizmal Belirti ve Bulgular

Parestezi, ataksi, trigeminal nevralji, kaşıntı gibi paroksizmal bulgular da sık meydana gelmektedir. Bu semptomların atak sayılabilmesi için en az 24 saat sürmesi gerekmektedir. Epileptik nöbet MS'de nadir görülen ve kırmızı bayrak olarak değerlendirilen bir paroksizmal semptomdur.

1.5 MS TANI KRİTERLERİ VE ALT TİPLERİ

İlk kez 1965 yılında Schumacher tarafından kapsamlı tanı kriterleri tanımlanmıştır ve halen tanı kriterlerinin temelini bunlar oluşturmaktadır . Tanı, SSS tutulumunun objektif kanıtı, mekanda ve zamanda yayılımın gösterilmesi, kliniği açıklayacak başka bir tanının olmamasına dayanmaktadır (Schumacher ve ark 1965) (Tablo 2).

Tablo 2. Schumacher Tanı Kriterleri (Schumacher ve ark 1965)

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

Schumacher kriterlerinden sonra 1983 yılında Poser tanı kriterleri tanımlanmış ve kullanıma girmiştir (Poser ve ark 1983). Poser kriterlerine göre MRG ve uyarılmış potansiyeller kriterlere eklenmiş ve paraklinik bulgu olarak kabul edilmiştir. Ayrıca BOS'ta OKB varlığı da laboratuvar bulgu olarak

kullanılmaya başlanmıştır. Klinik kesin MS, laboratuvar destekli kesin MS, klinik olası MS ve laboratuvar destekli olası MS olarak sınıflandırılmaya gidilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Poser Tanı Kriterleri (Poser ve ark 1983)

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

1996 yılında MS'in alt tipleri tanımlanmıştır. 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) olarak sınıflandırılmıştır (Lublin ve ark 1996).

2001 yılında McDonald ve ark. tarafından MS tanı kriterleri tekrar gözden geçirilmiş ve yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 4) (McDonald et al., 2001). Bu kriterlerde MRG ve görsel uyartılmış potansiyeller (VEP) ön plana çıkarılmış ve progresif MS tanı kriterleri eklenmiştir. Sadece OKB pozitifliği değil, IgG indeks yüksekliği de tanıda destekleyici bulgu olarak kabul edilmiştir. McDonald kriterleri hastaları MS, olası MS ve MS değil şeklinde sınıflandırmıştır.

Tablo 4. Mc Donald 2001 Tanı Kriterleri (McDonald ve ark 2001)

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 yüksekliği) 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 yüksekliği) VE MRG ile lezyonların zamanda yayılımının gösterilmesi VEYA 2. klinik atağı bekle (Başka bir lezyona ait)
Mekanda yayılım kriterleri; 4 kriterden 3'ünün pozitifliği • ≥ 1 gd tutan veya 9 tane T2 hiperintens lezyon • ≥ 1 infratentorial 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

• ≥ 1 jukstakortikal lezyon • ≥ 3 periventriküler lezyon	
---	--

2005 yılında McDonald kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve temel kriterler korunmuş, BOS ve görüntüleme bulguları basitleştirilmiştir (Polman ve ark 2005). 2010 yılında tekrar yapılan revizyonla BOS bulguları tanı kriterlerinden çıkarılmış, zamanda ve mekanda yayılım kriterleri sadeleştirilmiştir (Polman ve ark 2011; Patrucco ve ark 2013). Zamanda yayılım için ilk MRG’de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların birlikte olması veya ilk MRG’den sonra herhangi bir zamanda çekilen ikinci MRG’de yeni T2 ve/veya kontrast tutan lezyonun olması yeterli kabul edilmiştir. Alanda yayılım için ise önceki versiyonlarda kullanılan Barkhof/Tintore kriterleri (Barkhof ve ark 2000) yerine Swanton ve ark.nın kriterleri (Swanton ve ark 2006) kullanılmaya başlanmıştır. Bu değişiklikler ile ilk atakta MS tanısı koyma olanağı sağlanmıştır.

Bu arada, 2009’da MS klinik belirti ve bulgusu olmaksızın MRG’de MS ile uyumlu demiyelinizan lezyonların saptandığı ve “Radyolojik İzole Sendrom (RİS)” olarak isimlendirilen tablo tanımlanmıştır (Siva ve ark 2009; D. T. Okuda ve ark 2009). Bu konudan ileride daha detaylı olarak bahsedilecektir.

2013 yılında Lublin ve ark., MS klinik alt tipleri için 1996’da yaptıkları sınıflamayı güncellemişlerdir (Lublin ve ark 2014). Klinik İzole Sendrom (KİS), Relapsing Remitting MS (RRMS) ve Progresif MS (PMS) olarak üç ana alt grup tanımlanmıştır. KİS, MS’le uyumlu ilk nörolojik klinik tablonun ortaya çıktığı durumdur. RRMS, tam ya da kısmi düzelme ile seyreden ataklar ve ataklar arasında progresyonun olmadığı MS alt tipidir. RRMS kendi içinde aktif ve nonaktif olarak ikiye ayrılmaktadır. PMS ise özür lülüğün giderek arttığı MS alt tipidir ve kendi içinde aktif-progresif, aktif-nonprogresif, nonaktif-progresif ve nonaktif-nonprogresif şeklinde alt gruplara ayrılmaktadır. Aktif hastalık klinik atakların olması ve/veya MRG’da T1 incelemede kontrast tutan ve/veya T2 incelemelerde hiperintens yeni lezyon gelişmesidir. RİS ise klinik bulgunun olmaması nedeniyle MS alt tipi olarak tanımlanmamıştır.

2017 yılında McDonald kriterleri bir kez daha revize edilmiştir (Thompson ve ark 2018). MRG’de alanda yayılım kriterlerinde infratentorial ve

spinal lezyonlar için, zamanda yayılım kriterlerinde ise kontrastlanan lezyonlar için semptomatik-aseptomatik ayrımı kaldırılmıştır. Alanda yayılım kriterlerine kortikal lezyonlar eklenmiş ve bu lezyonlar jukstakortikal lezyonların eşdeğeri olarak kabul edilmiştir (Polman ve ark 2005; Patrucco ve ark 2013). BOS'ta OKB varlığı zamanda yayılım kriterine alternatif olarak tekrar eklenmiştir (Thompson ve ark 2018). Primer progresif MS tanısında da semptomatik-aseptomatik lezyon ayrımı kaldırılmıştır (Tablo 5). 2017 revizyonunda hastanın özellikleri kriterleri tam olarak karşılıyorsa ve daha iyi açıklayan başka bir hastalık yoksa tanı "MS", eğer MS düşündürüyor ama kriterleri tam olarak karşılamıyorsa "olası MS", eğer kliniği açıklayacak daha iyi bir tanı varsa "MS değil" tanı kategorileri tanımlanmıştır. Bu sınıflamada da RİS bir hastalık fenotipi olarak tanımlanmamıştır.

Tablo 5. Mcdonald 2017 Kriterleri (Thompson ve ark 2018)

	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 bölgesine ait ek bir klinik atak VEYA MRG 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 birlikte bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG 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.

2018 yılında Zeydan ve Kantarcı RİS'i de içeren MS fazları ve alt tipleri şeklinde yeni bir sınıflama yapmıştır (Zeydan ve Kantarcı 2018). Relapsing-remitting faz ve progressif faz şeklinde iki temel faz ve alt tipleri vardır. Bu sınıflama subklinik dönemden itibaren hastalığın tüm klinik fazlarında alt tipler arasında dönüşüm temeline dayanmaktadır (Tablo 6).

Tablo 6. MS Fazları ve Alt Grupları (Zeydan ve Kantarcı 2018)

1.Relapsing-Remitting faz:

- **RİS öncesi:** MRG'de MS için tipik lezyonlar olan ancak RİS tanı kriterlerini karşılamayan asemptomatik süreç
- **RİS:** MRG'de MS görüntüleme kriterlerini karşılayan asemptomatik süreç
- **KİS:** İlk MS'le uyumlu klinik atak
 - **Soliter sklerozis (SS):** KİS meydana geldiğinde tipik MRG lezyonlarını içeren ancak görüntüleme bulguları MS tanısı için minimum MRG kriterlerini karşılamayan tablo
 - **Single (tek) atak MS (SAMS):** Soliter sklerozlu bir hasta takipte MS teşhisi için minimum MRG görüntüleme kriterlerini karşıladığında tek atak MS adını alacaktır.
- **RRMS:** İkinci bir klinik atak varlığında RRMS tanısı alır

2.Progresif faz: Progresif hastalık sürecinin başlamasından önce klinik relapsların varlığına veya yokluğuna göre alt sınıflara ayrılır:

- **Primer Progresif MS (PPMS):** RİS'i takiben gelişen progresif klinik
- **Tek ataklı progresif MS (SAPMS):** SAMS'i takiben gelişen progresif klinik
- **Sekonder progresif MS (SPMS):** RRMS'i takiben gelişen progresif klinik
- **Progresif soliter skleroz (PSS):** SS'i takiben gelişen progresif klinik

1.6 PARAKLİNİK TANI YÖNTEMLERİ

MS klinik ve radyolojik olarak heterojen yapıya sahip kronik bir hastalıktır (Reich ve ark 2018). Tanıda temel prensip radyolojik ve klinik olarak zamanda ve mekanda yayılımın gösterilmesi, diğer hastalıkların dışlanmasıdır. 2 atak ve 2 ayrı lezyona ait klinik bulgu “klinik kesin MS” tanısı koydurmaktadır (Thompson ve ark 2018). Ancak aynı özelliği gösteren birçok SSS hastalığı MS'i taklit edebilir. Bu nedenle MRG, BOS'ta OKB, IgG indeksi ve hücre sayımı, uyartılmış potansiyeller, kanda vaskülitik, serolojik tetkikler tanı ve ayırıcı tanı için yapılması gereken tetkiklerdir.

1.6.1 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Paraklinik yöntemler içinde MRG %95 duyarlılık ile en değerli yöntem olarak öne çıkmaktadır (Paty ve ark 1988). MS için, lokalizasyonlarına, şekillerine, kontrast tutma paternlerine göre tipik özellikler tanımlanmışsa da bunlar patognomik değildir. Diğer demiyelinizan hastalıklarda, SSS'nin diğer enflamatuvar, vasküler hastalıklarında hatta normal kişilerde bile görülebilir. MS'e özgül olabilecek lezyonların incelenmesinde görüş birliği oluşturmak amacıyla Aralık 2018'de uluslararası bir rehber yayınlanmıştır (Filippi ve ark 2019). Buna göre;

- MS'in tipik lezyonları yuvarlak veya ovaldir
- Genelde iki hemisferde hafif asimetrik olarak yerleşim gösterir
- Çapı uzun eksenlerinde en az 3 mm'dir ve en az iki ardışık kesitte görülmelidir ancak geniş kesit kalınlığına sahip çekimlerde, tek

kesitte de görülebilir. 4.ventrükül tabanı gibi bazı yerlerde 3 mm'den küçük olabilir

- Lezyonlar çoğunlukla periventriküler, juktakortikal, beyaz madde, korpus kallozum, infratentoriyel alanlar (özellikle pons ve serebellum) ve omurilikte (özellikle servikal segmentte) görülür (Lublin ve ark 2008; Filippi ve ark 2019).

Periventriküler Lezyonlar: Ventriküllere bitişik lezyonlardır. Korpus kallozumda ki lezyonlar da bu grupta kabul edilir. Derin gri maddede bulunan ventriküllere bitişik lezyonlar ise bu kategori dışındadır (Massimo Filippi ve ark 2016; Thompson ve ark 2018). Üçüncü ve dördüncü ventriküllere ve aquadukta temas eden lezyonlar da periventriküler kabul edilmemelidir. Periventriküler lezyonlar perivasküler yerleşimleri nedeni ile lateral ventriküllere dik olurlar. Lateral ventriküllere yakın yerleşimli lezyonlar, migren (Absinta ve ark 2012; Liu ve ark 2013) iskemik küçük damar hastalığı (Wardlaw ve ark 2013), nöromiyelitis optica spektrum hastalıkları(NMOS), anti-MOG demiyelinizan hastalıklar gibi nörolojik hastalıklarda da (Jurynczyk et al., 2017) görülebilirse de genellikle ventriküllere bitişik ve dik değildir ve korpus kallozumda bulunmazlar. MS lezyonları genellikle oval / yuvarlak bir şekle sahipken, lateral ventriküllerin gövdesine paralel, doğrusal plaka benzeri, bant-halo şeklinde hiperintensiteler MS ile uyumlu değildir. Periventriküler lakuner infarktlar ve mikro kanamalar gibi iskemik küçük damar hastalığını düşündüren lezyonlar MS için kırmızı bayraktır (Wardlaw ve ark 2013). Konfluent ve simetrik beyaz cevher anormallikleri genetik veya metabolik lökodistrofileri düşündürür (Köhler ve ark 2018; Lynch ve ark 2019). 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 (Lynch ve ark 2019) akla gelmelidir. Korpus kallozumun uzun eksenini paralel kalemle çizilmiş gibi periependimal lezyonlar NMOS'da ortaya çıkar (H. J. Kim ve ark 2015; Cacciaguerra ve ark 2019). Korpus kallozumda kartopu benzeri multifokal, yuvarlak beyin lezyonları Susac

sendromunu (Kleffner ve ark 2016) akla getirirken, bulut benzeri, bazen mermer desenli, sınırları belirsiz lezyonlar NMOS akla getirmelidir (Wingerchuk ve ark 2015).

Juxtaparkital ve parkital lezyonlar: Juxtaparkital lezyonlar doğrudan korteks ile temas halinde olan lezyonlardır. Kortekse yakın fakat temas etmeyen lezyonlar yaşlanma ve migren dahil olmak üzere diğer nörolojik hastalıklarda (Absinta ve ark 2012; Liu ve ark 2013) ve iskemik k     damar hastalığında (Wardlaw ve ark 2013) görülebilir. MS'te, parkital lezyonlar eğrisel / solucan şekilli (sulkus ve gyrus konturunu takip eden), oval veya kama şekillidir (M. Calabrese et al., 2010). Ancak parkital lezyonları rutinde kullanılan MRG tarayıcıları ve sekansları ile tespit etmek zordur. Parkital lezyonlar migren gibi MS'i taklit eden diğer durumlarda bulunmaz (Absinta ve ark 2012). NMOS bozukluklarında da hastaların %3'ünde hastalığın akut evresinde görüldüğü bildirilmiştir (W. Kim ve ark 2016).

Infratentoryal Beyin Lezyonları: Beyin sapında, serebellar pedinküllerde ve serebellumda bulunan lezyonlardır. Çoğunlukla  evresel yerleşirler. Vasküler hastalıklar ve hipoperfüzyon ile ilişkili iskemik değişiklikler, pons merkezini etkiler (Wardlaw ve ark 2013). Mezensefalonda, MS lezyonları genellikle serebral pedinküllerde ve periaqueductal gri maddeye yakın bulunurken, medulla oblongatada tipik olarak tek veya iki taraflı paramedyan konumda bulunurlar. Serebellumda ise MS lezyonları çoğunlukla orta ve süperior serebellar pedink lleri tutar. NMOS bozukluklarında da tipik olarak infratentoryal bölge tutulur (H. J. Kim ve ark 2015; Cacciaguerra ve ark 2019). Ancak bu grupta periaqueductal bölge , area postrema ve 4.ventriküle bitişik dorsal beyin sapında tutulum daha sıktır. 4.ventriküle bitişik ve serebellar pedinküllerde bulut benzeri lezyonlar MS için kırmızı bayrak olarak kabul edilir ve Anti-MOG IgG hastalıklarında sık görülür (Jarius ve ark 2016; Jurynczyk ve ark 2017). N robeh et hastalığı ağırlıklı olarak diensefalon ve infratentoryal (Al-Araji ve Kidd, 2009), CLIPPERS (Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) sendromu ağırlıklı olarak beyinsapı ve serebellum (Blaabjerg et al., 2016; Tobin et al., 2017) tutulumu yapan hastalıklardır.

Spinal lezyonlar: 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 (Gass ve ark 2015; Ciccarelli ve ark 2019). Lezyonların çoğu çevreseldir, sıklıkla dorsal sütunlarda bulunur, (Gass ve ark 2015; Kearney ve ark 2016). 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 (Dubey ve ark 2019) 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-baykuş gözü” olarak adlandırılan bilateral hiperintensiteler olduğunda iskemik hastalıklar düşünülmelidir. Omurilik lezyonları normal yaşlanma, migren veya serebrovasküler hastalıklar gibi yaygın nörolojik bozuklukların çoğunda görülmez. Bu nedenle özgüllükleri kranial lezyonlardan daha yüksektir.

Optik Sinir Lezyonları: Her ne kadar optik sinir lezyonları MS tanı kriterleri içinde bulunmasa da hem MS tanısında hem de diğer demiyelinizan hastalıklar ile ayırıcı tanıda çok önemlidir. Özellikle ilk ve tek atak olarak optik nörit varsa daha da önem kazanmaktadır. Tek taraflı, parsiyel ve kısa ön segment tutulmuş MS’i desteklerken, eş zamanlı bilateral, total, uzun segment optik sinir tutulumu NMOS hastalıklarını akla getirir. Daha önde uzun segment tutulumu, meningeal kontrast tutulumu, perinöral genişleme anti-MOG pozitif NMOS hastalığını düşündürürken; posteriorda kızmaya uzanan, uzun segment optik sinir tutulumu anti-NMO pozitif NMOS hastalığını akla getirir (H. J. Kim ve ark 2015; Akaishi ve ark 2016; Ramanathan ve ark 2016). Orbital apeksi veya kavernoöz sinüsü etkileyen durumlarda tümör, granülomatöz hastalık, enfeksiyon, alternatif tanımlar düşünülmelidir (Jarius ve ark 2016).

MS’de T2 görüntülerde hiperintens olarak izlenen lezyonların %10-20’si T1 görüntülerde hipointens izlenmektedir ve bunlar kara delik olarak adlandırılır (Filippi ve ark 2013). Kara delikler akut lezyonların %80’inde

saptanır ve akson kaybı ile miyelin yıkımının eşlik ettiği veya etmediği ödemden kaynaklanır. Bu lezyonların çoğu birkaç ay içinde inflamasyon ve ödemin gerilemesiyle izointens hale gelir. Ancak %40'ından azında geri dönüşümsüz doku hasarına bağlı kronik kara deliklere dönüşürler. Kronik kara delikler progresif MS hastalarında daha sık görülürler. Supratentoriyal ak madde de infratentoriyale göre daha sıktır (Rovira ve ark 2008; Filippi ve ark 2012)

Lezyonların kontrast tutması ve patterni hem MS tanısında hem ayırıcı tanıda hem de hastalık aktivitesi tayininde önemlidir. Akut inflamatuvar demiyelinizan lezyonlarda genellikle 4 haftadan kısa süreli kontrast tutulumu vardır (Rovira ve Barkhof 2018). 3 aydan daha uzun süren kontrast tutulumu ise sarkoidoz, telenjiyektazi, venöz anomali gibi diğer tanıları akla getirmelidir (El-Koussy ve ark 2012). Sarkoidoz ve granülomatöz hastalıklarda saptanan leptomeningeal kontrastlanma artışı MS'te oldukça nadirdir ancak MS hastalarının ilerleyici formlarında fokal leptomeningeal kontrast artışı görülebilir (Absinta ve ark 2015). Demiyelinizan lezyonlarda her türlü kontrast tutulumu görülebilirse de en sık açık tarafı ventriküle ya da gri cevhere bakan açık yüzük ya da halka tarzında kontrastlanma görülür.

Demiyelinizan lezyonları diğerlerinden ayırdetmede son yıllarda santral ven işareti oldukça ön plana geçmiştir. MS lezyonları perivenüler yerleştikleri için özellikle yüksek teslalı MRG cihazları ile yapılan tetkiklerde ve SWI çekimlerinde venleri görme şansı yüksektir. Kesite göre lezyonu kateden hipointens çizgi ya da nokta şeklinde görünmektedir. Üç mm'den küçük lezyonlar, konfluent lezyonlar ve birden fazla venin görüldüğü veya venin açıkça görülmediği lezyonlar değerlendirme dışı tutulmalıdır (Sati ve ark 2016). İnfratentroyal ve omurilik lezyonlarında santral ven işaretini tanımak daha zordur. Santral ven işareti olan lezyonların, MS'de (Sati ve ark 2016), NMOS (Sinnecker et al., 2012; Kister et al., 2013; R. Cortese ve ark 2018), vaskülopati (Maggi ve ark 2018), migren (Solomon ve ark 2016), Susac sendromu (Wuerfel ve ark 2012), serebrovasküler hastalıklar (Campion ve ark 2017) (Samaraweera ve ark 2017) gibi birçok hastalıktan daha sık olduğu gösterilmiştir. SWI kesitlerde lezyonun etrafında hipointens halka bir diğer ayırıcı özellik olarak dikkat çekmektedir (Massimo Filippi, Brück ve ark 2019). İçin için yanan lezyonu yani kronik ama aktif lezyonu işaret etmektedir.

Difüzyon ağırlıklı MRG'de MS plaklarında tipik olarak artmış ADC ve MD ile birlikte normale kıyasla azalmış fraksiyonel anizotropi saptanır. Ancak bu değişiklikler MS için özgül değildir. İnflamasyon, demiyelinizasyon, gliosis, akson kaybı gibi doku değişikliklerinde de saptanabilir (Rovira ve ark 2008). MR spektroskopi ile MS lezyonlarında NAA/Cr oranının azaldığı gösterilmiştir (Abd El-Rahman ve ark 2012). Perfüzyon MRG çalışmalarında ise akut lezyonlarda vazodilatasyon ve inflamasyona bağlı artmış perfüzyon izlense de birçok MS lezyonunda azalmış serebral kan akım ve hacmi tespit edilmiştir (Filippi ve ark 2012).

1.6.2 Beyin Omurilik Sıvısı Analizi

BOS analizi özellikle erken evrelerde MS tanısı koymada, MS ile karışabilen diğer demiyelinizan hastalıkların ve enflamatuvar, nonenflamatuvar hastalıkların ayırıcı tanısını yapmada çok önemlidir.

1.6.2.1 Genel BOS İncelemeleri

BOS renksiz, berrak olup, protein ve hücreden fakirdir. Glukoz, potasyum, kalsiyum düzeyleri plazmaya göre düşüktür; klor, sodyum ve magnezyum ise yüksektir (Simpson ve ark 1988; Guyton ve ark 1991). Rutin olarak BOS'ta hücre sayısı ve tipi, patolojik hücre varlığı, protein, glikoz ve klor düzeyi araştırılmalıdır.

MS'te BOS berrak ve renksizdir. Genellikle glukoz, protein düzeyi ve hücre sayısı normal aralıktadır. Glukoz düzeyinin düşük olması bakteriyel menenjit veya tüberküloz menenjit ayırıcı tanısı açısından değerlidir. BOS proteinlerinin %80-85'i plazma kaynaklıdır, geriye kalan proteinlerin %15'i ise meninksler ve SSS parankiminde sentezlenmektedir. Protein bileşiminin çoğunu albumin oluşturmaktadır. Beta-globulin, gamma-globulin, alfa-2-globulin, prealbumin ve alfa-1-globulin bileşimin diğer öğeleridir (McConnell ve ark 1994). MS hastalarının ortalama %50'sinde BOS'ta total protein hafif yükselmiştir. Ancak 100 mg/dl üzerinde olması beklenmez. Bu durumda ayırıcı tanıda bakteriyel enfeksiyonlar, malignite düşünülmelidir. Mikroskopik incelemede hastaların 2/3'ünde hücre sayımı normal iken, geri kalanında ise

50 hücre/mm aşmayan hafif bir pleositozun varlığı gözlenmiştir (Tourtellotte ve ark 1985; Drulović ve ark 1995). Hücrelerin %90'ı lenfositir. Ayırıcı tanıda düşünülen hastalıklar için gerektiğinde BOS tetkik yelpazesi genişletilebilir. BOS kültürü, TBC bakısı, laktat düzeyi, anjiotensin konverting enzim düzeyi, lyme, sifiliz, brusella gibi hastalıklara yönelik antikorlar ve PCR gibi.

1.6.2.2 MS tanısına özel testler

1.6.2.2.1 Oligoklonal Bant

Oligoklonal bant (OKB), SSS'de B hücreleri tarafından sentezlenen IgG grubu antikorların ekspresyonunu gösterir (Link ve ark 1967). OKB intratekal sentezlenen IgG'lerin elektroforez sonrasında nitrosellülöz kağıda veya anti-human IgG kullanılarak immün boyanan membranlara transfer edilerek elde edilen görünüme verilen addır (Lowenthal ve ark 1960; Keir ve ark 1990). OKB'nin incelemesinde uluslararası standartlara göre izoelektrik fokuslama yönteminin seçici olarak agaroz jelde kullanılması önerilmektedir. Kandan BOS'a pasif IgG geçişi olduğu için bantların sistemik bir hastalıktan mı, izole intratekal üretimden mi kaynaklandığının saptanması yani SSS'de sınırlı IgG sentezindeki artışın gösterilebilmesi için eş zamanlı serum örneği de çalışılmalıdır. İzoelektrik fokuslama oligoklonal bantların saptanmasında duyarlılığı en yüksek yöntemdir (Laurenzi ve ark 1978; Schipper ve ark 1984). OKB incelemesindeki sonuçlar uluslararası standartlarda 5 paternde değerlendirilir (Andersson ve ark 1994) (Tablo 7 ve şekil 1).

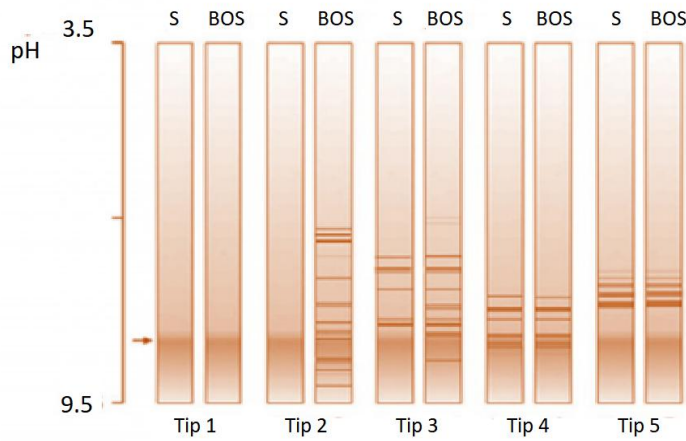
Tablo 7: OKB Paternleri

Patern 1	BOS ve serum örneklerinde bant yok
Patern 2	BOS'da izole bantlar, serumda bant yok (MS'te sık) (izole intratekal IgG sentezi)
Patern 3	BOS'da izole bantlar yanı sıra, BOS ve serumda eş bantlar (intratekal IgG sentezi)

Patern 4	BOS ve serumda aynı bantlar (sistemik IgG sentezi)
Patern 5	BOS ve serumda monoklonal bantlar (monoklonal gammapatiler)

Patern 1 normal bulgu iken, Patern 2 ve 3 intratekal IgG sentezini, Patern 4 ise intratekal olmayan sistemik IgG sentezini göstermektedir. Patern 5 ise paraproteinemi varlığını gösterir (Andersson ve ark 1994; Harris ve ark 2009; Dobson ve ark 2013; Arrambide, Tintore ve ark 2018). MS'te patern 2 ve patern 3 görülür.

Şekil 1: OKB Paternleri



OKB kronik inflamatuvar otoimmün sürecin en hassas kalitatif belirteci olarak kabul edilmektedir (Freedman ve ark 2005). OKB MS'lilerin %85-95'inde pozitifdir (McClean ve ark 1990; Anderson ve ark 1994; Freedman ve ark 2005; Stich ve ark 2015). Ancak MS için tipiktir fakat MS'e özgül değildir (Chu ve ark 1983; Hottenrott ve ark 2018). MS başlangıcında negatif bulunabilirken ilerleyen dönemlerde pozitifleşebilir (Zeman ve ark 1996) ama pozitif saptandıktan sonra bir daha kaybolmazlar (Reiber, Ungefehr ve ark 1998). BOS'a özgü OKB'lerin ikinci klinik atak için bağımsız bir belirteç olduğu düşünülmektedir (Arrambide, Tintore ve ark 2018). Ayrıca OKB pozitiflerde negatiflere göre RİS'ten KİS ve/veya MS'e dönüşüm süresinin daha kısa

olduğu bulunmuştur (Matute-Blanch ve ark 2018). KİS'te de IgG oligoklonal bantların varlığı MS'e dönüşüm açısından bir risk faktörü olarak kabul edilir (Tintore ve ark 2008; Tintore ve ark 2015; Canto ve ark 2015). Ancak kesin MS hastalığı olanların yüzde %10-37'sinde ((Link ve ark 2006, Idiman ve ark 2009) OKB negatiftir. Ayrıca OKB sıklığında bölgesel farklılıklar da bildirilmiştir (Dobson ve ark 2013). Batı ülkelerinde sıklığı daha fazladır (Kira ve ark 2003).

1.6.2.2.2 IgG İndeksi

BOS'taki albüminin kan kaynaklı olduğu ve koroid pleksustan BOS'a aktarıldığı bilinmektedir (Deisenhammer ve ark 2006). İmmünglobulinler de kandan SSS'e taşınmaktadır. MS, subakut sklerozan panensefalit (SSPE) ve nörosifiliz gibi hastalıklarda, serum ve BOS albümin düzeyleri normal olmasına rağmen BOS'ta IgG düzeyleri yüksektir. Serum ve BOS'ta radyoaktif işaretli IgG ve albüminin perfüzyon değişimleri, serum/BOS IgG karşılaştırmaları, postmortem doku ve MS plaklarından alınan biyopsilerde yapılan kalitatif ve kantitatif ölçümler SSS'de IgG üretilbildiğini göstermektedir (Frick ve ark 1958; Lippincott ve ark 1965; Cutler ve ark 1967, 1970). İntratekal IgG sentezi MS hastalarının yaklaşık %60-75'inde görülür. Bu yöntem OKB'ye göre daha az duyarlıdır. IgG'nin yanı sıra MS'li hastaların yaklaşık %10'unda intratekal IgA ve yaklaşık %20-25'inde ise intratekal IgM sentezi de saptanmıştır (Reiber ve ark 2001; Ruprecht ve ark 2006).

BOS/serum albumin oranı bize kan beyin bariyerindeki bozulmayı gösterirken, IgG indeksi SSS içinde IgG üretimini gösterir. IgG indeksi Reiber tarafından formüle edilmiştir (Reiber ve ark 1987).

$$\text{IgG indeksi} = \text{QIgG/Qalb} = (\text{BOS IgG/serum IgG})/(\text{BOS alb/serum alb})$$

(normal: < 0,7)

İntratekal IgG sentezi MS için karakteristiktir ancak MS'e özgül değildir (Chu ve ark 1983). Diğer demiyelinizan hastalıklar, beyin ve meninkslerin akut veya kronik enflamasyonunda, paraneoplastik hastalıklarda, enflamatuvar olmayan bazı nörolojik hastalıklarda da pozitif saptanabilir (Laterre ve ark

1970; Delmotte ve ark 1971; Siemes ve ark 1981; Chu ve ark 1983; Silva ve ark 1985; Deisenhammer ve ark 2006; Arrambide, Tintore ve ark 2018). Ancak NMO spektrum hastalıkları, nörosarkoidoz gibi SSS hastalıklarında intratekal Ig sentezi geçici yüksek saptanabilirken; MS'te yüksek saptandıktan sonra hastalığın tüm seyri boyunca yükseklik devam eder (Walsh ve ark 1986; Jarius, Franciotta ve ark 2008; Wengert ve ark 2013).

1.6.2.2.3. Diğer BOS incelemeleri

SSS'de bulunan nöral proteinler de BOS'ta tespit edilebilir. Nöron spesifik enolaz, Nörofilamentler (NF), 14-3-3 protein ve tau proteini en çok çalışılan proteinlerdir.(Khalil ve ark 2018). Son yıllarda ön plana çıkan NF nöron iskelet proteinleridir ve hafif (NFL), orta, ağır zincirleri ihtiva eder (Yuan ve ark. 2012). NF akson çapını belirler ve aksonal transportta görev alırlar. Aksonal veya nöronal hasar olduğunda hem BOS hem serumda saptanabilirler (Disanto ve ark.2017;Khalil ve ark 2018). MS'li hastalarda hem serum hem BOS'ta NFL düzeylerinin bağlantılı bir şekilde yükseldiğini göstermişlerdir. Serumda NFL tespiti için SİMOA adı verilen çok duyarlı bir teknik geliştirilmiştir (Wilson ve ark. 2015). NFL, MS hastalık aktivitesi, özürüllük ve beyin atrofisi ile ilişkili bulunmuştur (Disanto ve ark 2017; Kuhle ve ark. 2017; Khalil ve ark 2018). MS'e dönüşüm gösteren KİS hastalarından alınan BOS örneklerinde MS'e dönüşüm göstermeyenlere göre NFL düzeyleri yüksek bulunmuştur (Teunissen ve ark 2009; Martinez ve ark 2015; Canto ve ark 2015; Arrambide ve ark 2016) . Yapılan başka bir çalışmada BOS NFL seviyeleri RİS ve KİS/MS hastaları arasında benzer bulunmuş ayrıca RİS'ten KİS'e dönüşen hastalarda artmış NFL seviyeleri gözlemlenmiştir (Matute-Blanch ve ark 2018). Yüksek BOS NFL seviyelerine sahip hastalarda, KİS ve MS'e dönüşüm için gereken süre de daha kısa bulunmuştur. Ayrıca fingolimod, natalizumab ve rituksimab tedavisinin azalmış nüks oranı ve MRG lezyon yükü ile NFL düzeyini de azalttığı gösterilmiştir (Salzer ve ark. 2010). Sonuç olarak NFL MS hastalığı için en umut veren biyobelirteç olarak görünmektedir.

BOS çalışmalarında SSS'te aktive astrositler ve mikrogliyalardan salınan Chitinase-3-like 1 protein MS'e dönüşen KİS hastalarında, KİS olarak kalan ve progresyon olmayan hastalara göre daha yüksek düzeyde

bulunmuştur. MS'ten KİS'e dönüşüm ve hızlı dizabilite gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Comabella ve ark. 2010; Canto ve ark. 2015). Astrosit hasarında GFAP düzeyi artar. Yapılan çalışmalarda MS hastalarında GFAP düzeyi ile ambulasyon ve özürülük arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Norgren ve ark. 2004). Makrofaj aktivasyonunda CD163 yüzeyden ayrılır ve çözünebilir CD163 kanda ve BOS'ta tespit edilebilir. Monosit/makrofaj spesifik bir membran belirteçidir MS'te aktive makrofaj ve mikroglialar aracılı olduğundan CD163'ün makrofaj aktivasyonunu gösteren bir biyomarker olabileceği düşünülmektedir (Stilund ve ark. 2014).

1.6.2.2.4. MRZ reaksiyonu

MS'te intratekal hümmoral immün yanıt olarak geniş bir viral ve bakteriyel ajan paneline karşı BOS'da antikorlar oluştuğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Derfuss ve ark 2001; Rostasy ve ark 2003; Derfuss ve ark 2005; Schubert ve ark 2007; Pohl ve ark 2010; Otto ve ark 2011). Kızamık, kızamıkçık ve suçiçeği virüsüne karşı oluşan antikorlar en yaygın olanlardır ve MRZR olarak adlandırılır (Reiber,Ungefehr ve ark 1998; Jarius, Franciotta ve ark 2008). Kızamık, kızamıkçık ve suçiçeği virüslerine karşı antikorların intratekal sentezi antikor indekslerinin (Aİ) hesaplanmasıyla tespit edilmektedir. İntratekal immün yanıtın kantitatif hesaplaması Reiber ve ark.'nın formülüne göre yapılır. Bunun için önce spesifik antiviral IgG antikorlarının Q değeri [QIgG(spesifik)] ve toplam IgG antikor Q değeri [QIgG(toplam)] hesaplanır. Daha sonra da Aİ hesaplanır.

$$QIgG \text{ (spesifik)} = \text{BOS-IgG(spesifik)} / \text{serum-IgG (spesifik)}$$

$$QIgG \text{ (toplam)} = \text{BOS-IgG(toplam)} / \text{serum-IgG(toplam)}$$

$$Aİ = QIgG \text{ (spesifik)} / QIgG \text{ (toplam)}$$

Ancak kişide QIgG(toplam), Reiber formülüne göre hesaplanan referans üst sınırının [QIgG(lim)] üzerinde ise Aİ hesaplanmasında QIgG(toplam) yerine QIgG(lim) kullanılmaktadır. Aİ değerinin ≥ 1.5 olması ilgili patojene karşı intratekal IgG sentezinin göstergesi olarak değerlendirilir. İki veya daha fazla Aİ değeri ≥ 1.5 ise MRZR pozitif kabul edilmektedir (Reiber, Ungefehr ve ark 1998; Reiber 1998; Jarius, Eichhorn ve ark 2008).

MS hastalarında MRZR pozitifliğinin yüksek olduğunu ve MS tanısında yüksek özgüllüğe ve pozitif prediktif değere sahip olduğunu bildiren çok sayıda çalışma vardır (Felgenhauer ve ark 1992; Sindic ve ark 1994; Frederiksen ve ark 1998; Reiber, Ungefehr ve ark 1998; Tumanı ve ark 1998; Jarius, Eichhorn ve ark 2008; Franciotta ve ark 2008; Jarius, Franciotta ve ark 2008; Hottenrott ve ark.2015). Yenilerde Jarius ve ark.nın yaptığı çalışmada kendi hastalarının verileri ve gözden geçirdikleri 30 çalışmanın verileri değerlendirilmiştir. Kendi çalışmalarında MS hastalarının %78'inde MRZR pozitif bulunurken başka inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan nörolojik hastalıklardan oluşan kontrol grubunun sadece %3'ünde pozitif saptanmıştır. Özgüllük %97 olarak hesaplanmıştır. Üç virüs için de median AI değerleri MS grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. 30 çalışmanın değerlendirmesinde ise MS'lilerin %63.3'ünde, kontrol grubunun ise sadece %2.5'inde pozitif saptanmıştır. Kümülatif özgüllük %97.5, duyarlılık %63.3 bulunmuştur. NMO ve antiMOG pozitif ensefalomyelitlilerde bile MRZR %98.1 negatif çıkmıştır. Yazarlar MRZR'nin MS için o güne kadar bildirilen en özgül belirteç olduğunu belirtmişlerdir (Jarius ve ark 2017). KİS'li hastaların %37'sinde de MRZR pozitif bulunmuştur (Brettschneider ve ark. 2009). Bu hastaların takibinde RRMS'e dönüşenlerdeki MRZR pozitiflik oranı (%47) KİS kalanlara (%25) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve KİS'den MS'e dönüşümü öngörmüştür.

Çalışmalar kızamık, kızamıkçık ve suçiçeği antikorlarının sadece BOS'ta değil aynı zamanda MS hastalarının beyin dokusu ekstrelerinde de olduğunu göstermiştir (Rostrom ve ark 1982). MS'te polispesifik immun yanıtın neden ve nasıl olduğu halen tam olarak anlaşılamamıştır. MS'te virüse özgü intratekal sentezlenen toplam IgG'nin akut viral enfeksiyon döneminden 20 ila 60 kat daha düşük olduğu gösterilmiştir (Jacobi ve ark 2007). Yani BOS alındığı sırada nörotropik virüse bağlı aktif enfeksiyon yoktur. Ayrıca MRZR pozitif MS hastalarında kızamık, kızamıkçık ve suçiçeği virüslerine spesifik PCR'nin negatif olduğu gösterilmiştir (Godec ve ark 1992; Reiber, Ungefehr ve ark 1998). Bu veriler, MS'te MRZR'nin bir viral replikasyon olmaksızın SSS'de bulunan B hücrelerinin seyirci aktivasyonu ile olduğunu düşündürmektedir (Jacobi ve ark 2007). Bu intratekal polispesifik immun yanıtın MS'li hastalarda

B hücreden zengin bir çevrenin olması ile de ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (Jarius ve ark 2017). Fakat MRZR'nin diğer SSS'nin enflamatuvar ve demiyelinizan hastalıklarında çok düşük oranlarda pozitif olması da bu reaksiyonun doğrudan MS'in patofizyolojisi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

1.6.3 Uyarılmış potansiyeller

Paraklinik bir test olan uyarılmış potansiyeller lezyonların mekanda dağılımını göstermede faydalıdır. Ayrıca subjektif yakınmalara yol açan subklinik lezyonları tespit etme zamansal ve mekansal yayılım kriterlerine katkıda bulunabilirler. Ancak tanı kriterlerinde yapılan revizyonlar ile MRG ve OKB'nin ön plana çıkması uyarılmış potansiyellerin klinik pratikte kullanımını azaltmıştır.

Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP) göreceli olarak önemini korumakta ve halen genellikle rutin olarak yapılmaktadır. Çünkü afferent görsel sistem demiyelinizan süreçlerde sık ve erken aşamalarda etkilenmektedir (Costello ve ark 2013). Tanıda P100 dalga potansiyelinin latansındaki uzama önemlidir. Demiyelinizan süreçte dalga formu çok fazla etkilenmez iken latansta belirgin uzama gözlenir; aksonal hasarda ise latans etkilenmezken amplitüdde belirgin düşme saptanır. VEP'te çıkan patolojik bulgular MS için duyarlı olmakla birlikte hastalığa özgül değildir (Rot ve ark 2008).

Somatosensöryel Uyarılmış Potansiyel (SEP) periferden uyarılan sinirin primer duyuşal kortekse kadarki yollarını etkileyen patolojiler hakkında bilgi verir. Tanıda güçlük yaşanan ya da duyuşal belirtilerin objektifliğinden kuşulanılan durumlarda yararlı olabilir.

İşitsel Uyarılmış Potansiyel (BAEP) MS tanısında artık hemen hiç kullanılmamaktadır. İşitsel yollar hakkında bilgi verir.

1.6.4 Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT, MS araştırmaları ve takibinde son yılların popüler tetkiki olmuştur. MS'li hastalarda optik nörit olmayan hastalarda bile retinanın iç liflerinde incelme bildirilmiştir (Brandt ve ark. 2017; Behbehani ve ark.2018). Yenilerde

yayımlanan bir metanalizde spektral OKT’de saptanan peripapiller retinal sinir lifi tabakası incilmesi ve makuler ganglion hücre tabakası ile iç pleksiform tabaka atrofisinin MS’li gözü normal gözden ayırdetmede en güçlü belirteç olduğu saptanmış ve hem klinik pratikte hem de çalışmalarda rutin olarak kullanılması önerilmiştir (Petzold ve ark. 2017)

1.6.5 Kan Tetkikleri

MS ile karışabilecek hastalıkların ayırıcı tanısında özellikle ilk tanıda kanda anti nükleer antikor(ANA) ($>1/320$, paternleri), ANA+ ise ENA profili, antikardiolipin antikorlar, sifiliz, brucella belirteçleri, hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein, kan şekeri, karaciğer, böbrek, tiroid fonksiyon testleri, B12, folik asit, D vitamini çalışılmalıdır. Bunun dışında MS için atipik özellikler varsa tetkik panelini genişletmek gerekir. Ayırıcı tanıda karışabilecek hastalıklara göre eklenecek tetkikler belirlenir.

1.7 AYIRICI TANI

MS ayırıcı tanısında enflamatuvar, vasküler, herediter, enfeksiyöz, granülomatöz, neoplastik, lenfoproliferatif, paraneoplastik, nutrisyonel, ve mitokondriyal hastalıklar, akut dissemine ensefalomyelit, NMO spektrum hastalıkları, MOG antikorlu ile ilişkili demiyelinizan hastalıklar ve MS varyantları (tümefaktif, Balo’nun konsantrik sklerozu, Marburg tip MS gibi) akılda tutulmalıdır (Siva ve ark 2018).

1.8 TEDAVİ

MS’in halen kesin bir tedavisi yoktur. Tedavi genellikle üç başlık altında irdelenir. Atak tedavisi, hastalığı modifiye edici tedaviler ve semptomatik tedavi. Bu tedaviler ile ataktan hızlı ve optimal düzelme, hastalık aktivitesini baskılama, semptomatik iyileşme ile nihai olarak özürölülük artışını engelleme ve yaşam kalitesini arttırma sağlanabilir. Rehabilitasyon her aşamada devrede olmalıdır.

1.8.1 Atak Tedavisi

İlk tercih intravenöz (iv) yüksek doz metilprednizolondur. Amaç atakların şiddetini azaltmak, erken düzelmeyi sağlamak ve sekel gelişimini önlemektir. Atağın ağırlığına göre 500-2000 mg/gün 3-10 gün süreyle uygulanır. En sık kullanılan protokol 1 gr/gün 5-7 gün süreyle biyoritme uygun olarak sabahları tek doz verilmesidir. Steroidler semptomları azaltma, motor fonksiyonları iyileştirme ve atakların iyileşme süresini kısaltmada önemli bir role sahiptir (Filippini ve ark 2000; Goodin ve ark 2002; Nos ve ark 2004; Sellebjerg ve ark 2005; Frohman ve ark 2007). Metilprednizolonun iv ve oral kullanım arasında etkinlik açısından belirgin bir fark bildirilmemiştir (Burton ve ark 2009; Ramo-Tello ve ark 2014). Ancak Türkiye’de oral yüksek doz metilprednizolon formu yoktur. Kortikosteroidlerin kullanımı sırasında flushing, hiperglisemi, karın ağrısı, bulantı kusma, ağızda metalik tat, anksiyete, agresyon, öfori, psikoz, katarakt, femur başı aseptik nekrozu gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır (Jongen ve ark 2016). Yarı damak riskini arttırmaları nedeniyle ilk trimesterde kullanımından kaçınılmalıdır (Kaisey ve ark 2018). Gebelik kategorisi C’dir. Emziren annelerde de iv metilprednizolondan 4-8 saat sonra emzirme önerilmektedir (Morrow ve ark 2004; Strijbos ve ark 2015).

Atak tedavisinde kullanılan bir diğer ajan ise etkisi metilprednizolona yakın doğal adrenokortikotropik hormon (ACTH)’dur. ACTH intramüsküler (ım) olarak uygulanmaktadır. Türkiye’de doğal forma göre etkinliği daha düşük olan sentetik form bulunmaktadır.

Ayrıca kortikosteroidlere yanıt vermeyen agresif ataklarda ve hamilelerde 5-7 kür plazmaferez uygulanabilir (Weiner ve ark 1989).

1.8.2 Hastalığı Modifiye Edici Tedaviler

Hastalığı modifiye edici tedaviler; atak sıklığını, şiddetini, özürllülük progresyonunu sonuç olarak hastalık aktivasyonunu azaltan tedavilerdir. Bu tedavilerin etki mekanizması MS’in patofizyolojisine yöneliktir (Hart ve ark 2016). Oral, ım, subkutan ve iv infüzyon şeklinde uygulanan formlar mevcuttur.

Bu tedavilerin çoğu sadece RRMS tedavisinde onay almıştır. Siponimode, ocrelizumab, ozanimod, kladribin aktif SPMS'de, ocrelizumab ise ek olarak PPMS'te de onay almıştır. Mitoxantrone agresif MS'in RRMS, SPMS ve PRMS formlarında onaylanmıştır. Siklofosfamid de onaylı olmamakla birlikte agresif seyirli hastalıkta indüksiyon tedavisinde kullanılabilmektedir (Kanada MS Çalışma Grubu 1991). Azathiopurin ve metotraksat da özellikle onaylı tedaviler öncesinde ve sınırlı sayıda olduğu dönemlerde kullanılan immunosupresiflerdir.

1.8.2.1 İnterferonlar (IFN)

Hastalık modifiye edici tedavide ilk onaylanan ajanlar IFN-β'lerdir. Birinci basamakta kullanılan IFN β'nın, IFN-β 1a ve IFN-β 1b olmak üzere iki rekombinant formu vardır. Etkilerini T regülatuar hücre aktivitesi ve nörotrofik faktör ekspresyonunu düzenleyerek gösterirler. T hücre proliferasyonu, proenflamatuar sitokin üretimi, adezyon molekül ekspresyonu ve mikrogliaların antijen sunumunu azaltıp matriks metalloproteinlerin üretiminin inhibisyonunu sağlarlar (Dhib-Jalbut ve ark 2010).

IFN-β 1b 1993 yılında FDA tarafından MS tedavisi için onaylanan ilk ilaçtır. Pivotal çalışmada gūnaşırı 8 milyon ünite subkutan uygulamanın plaseboya göre atak sıklığını %34 düşürdüğü ve 5 yıl sonunda da hastalık progresyonu insidansının daha düşük olduğunu göstermiştir (IFN-β MS Çalışma Grubu 1993). Ayrıca KİS'te IFN-β 1b tedavisine erken başlamanın 3 yılda klinik kesin MS gelişme riskini %41, özürlülük progresyonunu %40 azalttığı gösterilmiştir (Kappos ve ark 2007). Aynı çalışmanın 11 yıllık takibinde de tedaviye erken başlananlarda kesin MS'e dönüşüm riski ve yıllık atak sıklığının az olduğu, ilk atağa kadar geçen sürenin ise uzun olduğu gösterilmiştir (Kappos ve ark 2016).

RRMS'te onay alan ve haftada bir 30 mcg im uygulanan IFN-β 1a (Avonex) ise 2 yıl sonunda yıllık atak sıklığını plaseboya göre %29 oranında, ek olarak MRG'deki lezyon yükünü ve hastalık progresyonunu azaltmıştır (Jacobs ve ark 1996). Ayrıca KİS'lilerde 3 yılda MR'deki lezyon yükünü azalttığı ve klinik kesin MS gelişme riskini %44 azalttığı gösterilmiştir (Fischer ve ark 2000). Bu çalışmanın 10 yıllık sonuçları değerlendirildiğinde tedaviye

erken başlamanın yıllık atak oranını azalttığı ve klinik kesin MS gelişme riskini %36 azalttığı gözlenmiştir (Kinkel ve ark 2012). Ancak özürlülük, MRG'deki T2 lezyon yükü ve progresif forma dönüşüm açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. IFN- β 1a'nın pegylated formu 2014'te RRMS'te onay almıştır. 2 haftada bir im uygulanan pegylated formu ilk form kadar etkili bulunmuştur (Calabresi ve ark 2014).

MS tedavisinde 2002'de onaylanan, haftada 3 gün subkutan uygulanan 44 mcg IFN-1a ile plasebonun karşılaştırıldığı PRISMS çalışmasında ise 2 yılın sonunda yıllık atak oranını %33 azalttığı, MRG'deki lezyon yükünü azalttığı, ilk relapsa kadar geçen süreyi uzattığı ve özürlülük progresyonunu geciktirdiği gösterilmiştir (Ebers ve ark 1998). Bu çalışmadaki olguların 15 yıllık takip sonuçları uzun süreli ve yüksek doz kullananlarda yıllık atak sıklığı, özürlülük ve progresyon daha az, SPMS'e dönüşüm süresi daha uzun bulunmuştur (Kappos ve ark 2015). Subkutan IFN-1a'nın da KİS'ten MS'e dönüşüm oranını azalttığı, süreyi uzattığı ve yıllık atak sayısını azalttığı gösterilmiştir (Comi, Barkhof ve ark 2001).

Sonuç olarak interferonlarla yapılan çalışmaların meta analizinde 2 yılda klinik kesin MS'e dönen hasta sayısını azalttığı, bu süreçte MR aktivitesi olmayan hasta sayısını arttırdığı, tedaviye erken başladığında klinik kesin MS'e dönüşüm süresini uzattığı saptanmıştır (Montalban ve ark 2018) .

İNF'ler güvenli, ciddi yan etkileri düşük ilaçlardır. Yan etkileri ateş, titreme ve yorgunluk gibi grip benzeri semptomlar, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve miyalji, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve lökosit sayısında düşmedir. Depresyon açısından da hastalar yakın takip edilmelidir.

1.8.2.2 Glatiramer asetat (GA)

Birinci basamak tedavide kullanılmak üzere 1996'da onaylanan sentetik bir polipeptiddir. GA, KİS ve RRMS'li hastalarda hastalık aktivitesini azaltmaktadır (Johnson ve ark 1995; Comi, Wolinsky ve ark 2001). Etki mekanizması net bilinmemekle birlikte antijen sunumu için Miyelin Basic Protein (MBP) ile yarışarak T hücre aktivasyonunu sağladığı düşünülmektedir (Racke ve ark 2010). Th2 hücrelerini ve nörotrofik faktörlerin salınımını indükleyerek nöroprotektif ve nörodejeneratif etkinlik göstermektedir (Goodin

ve ark 2002). RRMS için FDA tarafından onaylanan günde 20 mg ve haftada 3 kez 40 mg olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Daha seyrek uygulanan 40 mg dozunda günlük 20 mg kadar etkili olduğu bulunmuştur. (Khan ve ark 2013).

Yan etkiler deride lokal yanıt, kronik uygulamada lipoatrofi, nefes darlığı, flush gibi ciddi olamayan yan etkilerdir (Caporro ve ark 2014; Ziemssen ve ark 2008; Rae-Grant ve ark 2018)

1.8.2.3 Fumaratlar

Dimetil fumarat, nuclear factor erythroid 2-related factor (Nrf-2) aktivatörü olan ikinci nesil fumarik asit esteridir. In vivo ortamda monometil fumarata dönüşerek etkisini gösterir. 2013 yılında FDA tarafından RRMS tedavisinde onay almıştır. IL-4, IL-5 gibi TH2 sitokin seviyesini artırarak immünitinin TH1'den TH2'ye dönüşümünü sağlar, proinflatuar sitokin üretimini (Loewe ve ark 2002) ve hücre aracılı immüniteyi baskılar (Spencer ve ark 2015). Antioksidan yolağı da aktive eder (Linker ve ark 2016). 2x240 mg dozun plasebo ile karşılaştırıldığı DEFINE (Gold ve ark 2012) ve CONFIRM (Fox et al.2012) çalışmasında atak sıklığını sırası ile %53 ve %44; özürllülük progresyonunu %38 ve %21 oranında azaltmıştır. Ayrıca T2 ve T1 hipointens lezyon, Gd+ tutan lezyon sayısında önemli oranda azalma saptanmıştır Tedavinin en önemli yan etkileri karaciğer fonksiyonlarında bozulma, gastrointestinal sistem yakınmaları, lenfopeni ve flushingdir. Lenfosit sayısı takip edilmelidir. Fırsatçı enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Dimetil fumarat ile ilişkili PML vakaları da bildirilmiştir. Ancak hepsi orta veya şiddetli lenfopenisi olan hastalardır. Lenfosit 500 altına düştüğünde tedaviye ara verilmelidir.

Diroximel Fumarete (Vumerity), MS tedavisinde 2020 yılında KİS, RRMS ve relapslı SPMS olmak üzere relapslı formlarda onay alan en yeni ilaçtır. Etkisini dimetil fumarat gibi gösteren yeni bir fumarat türevidir. Gastrointestinal toleransı daha fazladır (Naismith ve ark 2019).

1.8.2.4 Teriflunomid

Dihidroorotat dehidrogenazın reversibl inhibitörü olan Teriflunomid, romatoid artrit tedavisinde kullanılan leflunomidin aktif metabolitidir. RRMS tedavisi için 2012 yılında onaylanmıştır. De novo pirimidin sentezini bozarak hücrelerde DNA replikasyonunu bozmaktadır. T ve B lenfositleri baskılayarak SSS'de aktif lenfosit sayısında azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (O'Connor ve ark 2011; Rae-Grant ve ark 2018; Hammer ve ark 2018). 7 ve 14 mg'lik dozun plasebo ile karşılaştırıldığı TEMSO (O'Connor ve ark 2011) ve TOWER (Confavreux ve ark 2014) çalışmalarında 14 mg'lik dozun plaseboya göre yıllık relaps hızını sırasıyla %31,5, %36,3; özürlülüğü sırasıyla %29,8, %31,5 azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca 14 mg'lik dozun beyin atrofisi de dahil olmak üzere tüm radyolojik parametrelerde daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. TOPIC çalışmasında, 14 mg teriflunomid alan grupta 7 mg alan gruba ve plaseboya oranla KİS'ten klinik kesin MS'e dönüşümün daha az olduğu görülmüştür (Miller ve ark 2014). En sık görülen yan etkileri karaciğer fonksiyonlarında bozulma, baş ağrısı, bulantı, ishal ve lenfopenidir. Diğer görülen yan etkiler saç dökülmesi, periferik nöropati ve hipertansiyondur (Miller ve ark 2017). Teriflunomid uzun yarı ömrü nedeniyle tedavi kesimi sonrasında 2 yıla kadar serumda tespit edilebilir. Gebelikde X kategorisindedir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda etkili bir doğum kontrol yönteminin kullanımına dikkat edilmesi gerekir. Hamilelik düşünülüyorsa kolestramin veya aktif kömürle hızlı eliminasyon sağlanmalıdır. Başlangıçta erkeklerde de eliminasyon önerilmekle birlikte semene çok az geçtiği için son yıllarda tartışmalıdır.

1.8.2.5 Sphingosine 1-phosphate Reseptör Modülatörleri

Fingolimod: Bir Sfingosin-1-fosfat (S1P) reseptör modülatörü olan fingolimod MS tedavisinde ilk onaylanan oral ilaçtır. Bu reseptörler bağışıklık sistemi hücreleri, endotelial hücreler, nöronlar, oligodendrositler ve astrositlerde bulunurlar (Blaho ve ark 2014). Fingolimod bu resptörlere bağlanarak periferde otoreaktif lenfositlerin lenf nodlarında tutulmasını sağlar ve dolayısı ile SSS'e girişini bloke eder. Ayrıca lipofilik özelliği sayesinde kan-

beyin bariyerini geçerek SSS'ye girer ve sfingosin reseptörleri üzerinden potansiyel nöroprotektif ve remiyelinizan etki gösterir (Brinkmann 2009). Fingolimodun plaseboyla karşılaştırıldığı FREEDOMS I ve II ve haftalık interferon beta-1a ile karşılaştırıldığı TRANSFORMS çalışması sonrası RRMS için 2010 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Kappos ve ark 2010; Cohen ve ark 2010; Calabresi 2014). Fingolimodun yıllık atak sayısını plaseboya göre %54 ve %48 oranında IFN-1a'ya göre %52 oranında azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca ataksiz hasta oranında artış, hastalık progresyon hızında düşme, yeni T2 lezyon, kontrastlanan lezyon sayısında azalma gibi etkiler de rapor edilmiştir. Gerçek yaşam verileri de benzer sonuçları göstermiştir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada fingolimoda geçen hastalarda 2. yıl sonunda yıllık atak sayısının %88 oranında azaldığı ve hastaların %86'sında MRG aktivasyonu olmadığı saptanmıştır (Terzi ve ark. 2016)

Önerilen doz 0.5 mg/gündür. Türkiye'de birinci basamak tedaviler olan IFN- β , glatiramer asetat, teriflunomid ya da dimetil fumaratı en az bir yıl süreyle kullanmasına rağmen yeterli yanıt alınamamış olgularda ikinci basamakta ya da yüksek hastalık aktivitesine sahip olgularda endikasyon dışı başvuru ile ilk basamakta kullanılabilmektedir.

En önemli yan etkileri ilk doz bradikardisi, karaciğer enzimlerinde yükselme, makula ödemi, lenfopeni, herpes ensefaliti ve progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gibi fırsatçı enfeksiyonlardır. Tedavi başlamadan önce kardiyak ve göz bakısı yapılmalı riskli hastalara başlamamalıdır. Ayrıca varisella antikorları negatif olanları tedaviden önce aşılama önerilmektedir. Bradikardi ve atriyoventriküler iletim bloğuna neden olabileceğinden ilk doz uygulamadan sonra altı saatlik EKG ve tansiyon takibi yapılmalıdır (Gold ve ark 2014). Lenfopeni takip edilmeli 200 altına düştüğünde tedaviye ara verilmelidir. 3. Ayda maküle ödemi açısından kontrol de rutin olarak yapılmalıdır. Aynı zamanda hastalara olası cilt kanseri açısından periyodik cilt muayenesi de önerilir.

Spinimod (Mayzent) bir diğer sfingozin-1-fosfat reseptör modülatörüdür. Ancak fingolimodun aksine sadece tip 1 ve 5 alt tipine bağlanır. 2019'da MS'in ataklı formları için onaylanmıştır. EXPAND çalışmasında 2mg/gün alınan Spinimodun SPMS'in özürlülük progresyonunu

3.ayda %21, 6. ayda %26 oranında azalttığı gösterilmiştir (Kappos ve ark 2018). Yan etkileri fingolimoda benzemekle birlikte daha hafiftir.

Ozanimod (Zeposia), Mart 2020'de RRMS, SPMS ve KİS tedavisi için onaylanmıştır. Başka bir S1P ve S5P reseptör modülatörüdür. 0.5 ve 1 mg/gün dozları ile yapılan çalışmalarda IFN-1a'ya göre yıllık atak oranını ve MRG aktivasyonunu belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Cohen ve ark 2019). Yan etkileri daha hafif olmak üzere fingolimod ile benzer bulundu.

1.8.2.6 Kladribin

MS'te immün sistemi yeniden yapılandıran tedavilerden biri olarak kabul edilmektedir. Adenozin deaminazı inhibe eden sentetik bir pürin analogudur. Periferik lenfositlere daha selektiftir. B hücrelerine T hücrelerinden daha etkili olup bellek B hücreleri en etkin olduğu gruptur (Giovannoni ve ark 2017). RRMS'te plasebo ile karşılaştırıldığı CLARITY çalışmasının sonucuyla EMA tarafından 2017'de aktif gidişli RRMS, FDA tarafından Mart 2019'da RRMS ve relapslı SPMS için onay almıştır (Giovannoni ve ark 2010). Bu çalışmada 1 yılda 2 kür halinde verilen toplam 3.5 mg/kg Kladribinin atak sıklığını, özürlülük progresyonunu, MRG lezyon aktivitesini azalttığı saptanmıştır.

Oral formülasyonunun, kısa dönemler halinde iki yıl boyunca kullanımı önerilmektedir. Oral tabletler 10 mg'dır. Bir ay sonra aynı doz tekrar edilecek şekilde 3,5 mg/kg kümülatif doz 5 güne bölünerek verilir. İkinci yılda da aynı kür bir kez daha uygulanır. Yan etkileri baş ağrısı, lenfopeni, nötropeni, raş, alopesi , enfeksiyon ve malignitedir (Rice ve ark 2000).

1.8.2.7 Monoklonal Antikorlar

Günümüzde monoklonal antikorlar daha çok ikinci ve üçüncü basamakta kullanılmaktadır. Hastalık aktivitesinin fazla olduğu agresif gidişli hastalarda oldukça etkili olmakla beraber fırsatçı enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklarda alevlenme gibi ciddi yan etkiler nedeniyle yakın takip gerektirmektedir.

1.8.2.7.1 Natalizumab

Lökositlerin SSS'ye geçişi, yüzeylerindeki $\alpha 4\beta 1$ ve $\alpha 4\beta 7$ integrinlerin endotel hücre yüzeyinde bulunan vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1)'e bağlanmasıyla meydana gelir. Natalizumab $\alpha 4$ ünitesine bağlanarak lenfositlerin SSS'ye geçişini azaltır (Clerico ve ark 2017).

Natalizumabın plasebo ile karşılaştırıldığı AFFIRM çalışması ve haftalık interferon beta-1a ile karşılaştırıldığı SENTINEL çalışmasının sonuçları değerlendirilerek 2004 yılında FDA tarafından MS'in tekrarlayan formlarında onaylanan ilk monoklonal antikordur (Polman ve ark 2006; Rudick ve ark 2006). Bu çalışmalarda Natalizumabın plasebo ve haftalık IFN-1a'ya göre oldukça yüksek oranda yıllık atak sayısını, ataksız hasta oranını, özürülük progresyonunu ve MRG aktivasyonunu azalttığı bildirilmiştir.

Dört haftada bir 300 mg iv infüzyon şeklinde uygulanır. Genelde oldukça iyi tolere edilmesine karşılık en sık görülen yan etkileri baş ağrısı, halsizlik, infüzyon reaksiyonu ve nadir olarak da hipersensitivite reaksiyonudur. En ciddi yan etkisi mortalite ve morbidite oranı yüksek olan PML'dir. Özellikle öncesinde immünsüpresif ilaç kullananlar, 2 yıldan uzun natalizumab tedavisi alanlar ve JCV virüs antikoru pozitif olup titrasyonu yüksek olanlarda risk daha yüksektir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında 6 ayda bir JC virüs antikor titresine bakılmalıdır Türkiye'de sadece ikinci basamak tedavide onay almıştır. Ancak çok aktif hastalarda endikasyon dışı başvuru ile birinci basamakta da kullanılabilir.

1.8.2.7.2 Okrelizumab - Rituksumab

CD20 antijenine bağlanma bölgesi ve bu bölgeye bağlanma oranları birbirinden farklı olan üç molekül bulunmaktadır. Rituksimab ve ofatumumab daha çok kompleman bağımlı sitotoksisite aracılığıyla; okrelizumab ise daha çok antikor aracılı sitotoksisite aracılığıyla CD20 eksprese eden B hücrelerine bağlanarak bu hücrelerin apoptoza uğramasına ve dolaşımdaki B hücre sayısının azalmasına yol açmaktadır (Akaishi ve ark 2017; Deisenhammer ve ark 2017; Hohlfeld ve ark 2017; Piehl ve ark 2018; Wallin ve ark 2018).

Okrelizumab: Sık uygulanan IFN β -1a ile karşılaştırıldığı OPERA 1 ve 2 çalışmaları ve plasebo ile karşılaştırıldığı ORATORIO çalışmasının sonuçları değerlendirilerek FDA tarafından 2017'de RRMS ve PPMS için onaylanmıştır (Sorensen ve ark 2016; Hauser ve ark 2017; Montalban ve ark 2017). PPMS tedavisinde onay almış ilk ilaçtır. İlk uygulama 2 hafta ara ile 300 mg iv olacak şekilde takipte ise 6 ayda bir 600 mg iv infüzyon şeklindedir. Yan etkiler; infüzyon reaksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, hipogamaglobulinemi, herpes enfeksiyonu, hepatit B reaktivasyonu, PML ve meme kanseridir. Yan etkileri kontrol etmek için infüzyon öncesi antihistaminik ve kortizonla premedikasyon önerilmektedir (Sorensen ve ark 2016; CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology. 2019).

Rituksimab: MS tedavisinde onay almamıştır ancak RRMS'te diğer tedavilere yanıtız olgularda kullanılmaktadır. 2008 tarihinde yapılmış HERMES çalışmasında RRMS'de rituksimabın plaseboya göre yıllık relaps riskini %50, MRG'de T1 kontrast tutan lezyon sayısını %91 azalttığı gösterilmiştir (Hauser ve ark 2008). Türkiye'de MS tedavisinde resmi endikasyonu olmaması nedeniyle endikasyon dışı başvuru ile kullanılmaktadır. MS tedavisinde doz ve sıklık ile ilgili ortak konsensus bulunmamaktadır. Sıklıkla ilk uygulama 1 ve 15. günlerde 1000 mg iv, idame ise 6 ayda bir 500 mg veya 1000 mg iv şeklindedir. En sık görülen yan etkiler enfeksiyona yatkınlık ve infüzyon aracılı reaksiyonlardır (Kimby ve ark 2005; CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology. 2019). Yan etkileri azaltmak için infüzyon öncesi antihistaminik ve kortizonla premedikasyon önerilmektedir.

1.8.2.7.3 Alemtuzumab

Alemtuzumab immun sistemi yeniden yapılandırarak etki eden bir başka ilaçtır. Lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD52 antijenini hedef alır ve selektif olarak T ve B lenfositlerin yıkımına neden olur (Klotz ve ark 2012; Rao ve ark 2012; Fernández ve ark 2017). Sık kullanılan IFN β -1a ile karşılaştırıldığı CARE-I ve CARE-II çalışmalarının sonucunda atak oranını ve özürllülük artışını anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir. Böylece 2013'te EMA (European Medicines Agency) tarafından aktif RRMS, 2014'te FDA tarafından

2 veya daha fazla tedaviye yetersiz yanıt veren RRMS'te onay almıştır (Coles ve ark 2011; Coles ve ark 2012).

Alemtezumab 1 yıl arayla iki kür şeklinde uygulanır. Dozu ardışık 5 gün olacak şekilde 12 mg/gün'dür. Bir yıl sonra ise ard arda 3 gün 12 mg/gün olarak uygulanır. Ilaca bağlı görülen yan etkiler; infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar, otoimmün tiroid hastalığı, ITP, glomerülonefrit, malignite ve enfeksiyonlardır. Tedavi sırasında hastalara metilprednizolon, antihistaminik, antipiretik ve asiklovir verilmektedir (Klotz ve ark 2012; Gross ve ark 2015; Heliopoulos ve ark 2018) .

1.8.2.8 Genel İmmüsupresif Tedaviler

İmmunmodülatör tedavilere yeterli cevap vermeyen, progresif forma dönüşen veya başlangıçtan itibaren çok agresif seyirli MS hastalarında endikasyon dışı çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlar mitoksantron, siklofosfamid, metotraxat, azathiopurin ve yüksek doz immüsupresif tedavi ardından hematopoetik kök hücre transplantasyonudur.

1.8.2.8.1 Siklofosfamid

Bir nitrojen mustard alkilleyici ajan olan siklofosfamid, DNA'yı çapraz bağlayarak hücre döngüsünden bağımsız apoptoza yol açar. MS tedavisinde siklofosfamid ile ilgili çalışmalar nispeten azdır. Bazıları, özellikle erken dönemde çok olumlu sonuçlar verirken (Weiner ve ark 1993), diğerleri az ve uzun vadeli etki göstermektedir (Kanada MS Çalışma Grubu 1991; Likosky ve ark 1991). Uzun süre kullanımda mesane kanseri riskini artırması nedeniyle MS'te oral siklofosfamid tedavisi kullanılmaz. Ayda bir 1 gr/gün iv metilprednizolon tedavisini takiben 800 mg/m² veya 1 gr iv siklofosfamid en yaygın uygulanan protokoldür. (Gladstone ve ark 2011). Yan etkileri; immüsupresyon, mielosupresyon, gonadotoksisite, bulantı, alopesi, ototoksisite, kardiyak ve pulmoner toksisite, uygunsuz ADH sendromu, hemorajik sistit, mesane kanseri ve hematolojik malignitelerdir (Rinaldi ve ark 2009; Dan ve ark 2015; Cavallasca ve ark 2015)

1.8.2.8.2 Metotreksat

Metotreksat, dihidrofolat redüktaz inhibitörü bir immünsupressiftir. MS tedavisinde onaylı değildir. Günlük pratikte bazı agresif gidişli PMS hastalarında kullanılmış olmasına rağmen MS'te etkinliğine dair çalışmalar sınırlıdır. 1996 yılında MS olgularında 7,5 mg haftalık oral doz şeklinde denenmiştir. Romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde oral yoldan 7,5 ile 15 mg/hafta dozunda önerilmektedir. İntratekal 12,5 mg uygulama da bildirilmiştir.

Yan etkileri; baş ağrısı, miyalji, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, siroz, saç dökülmesi, üst solunum yolu ve üriner sistem enfeksiyonları, renal disfonksiyon, bulantı, stomatit, hepatik ve pulmoner fibrozis ile kemik iliği depresyonudur (Cohen ve ark 1999; Gray ve ark 2006)

1.8.2.8.3 Azatiopurin

Azatiopürin pürin analogu geniş spektrumlu bir immünsupresiftir. Nükleik asit metabolizmasını bozarak immün depresyona yol açmaktadır (Luis ve ark 2021). T lenfositlere daha etkili olmakla beraber B lenfosit fonksiyonlarını ve Ig sentezini de azaltırlar. MS tedavisinde ruhsatlı değildir. Ancak PPMS ve SPMS'te onaylanmış ilaçlar piyasaya çıkmadan önce bu hastalarda yaygın kullanılmış olan immünsupresif bir tedavidir. Tedaviye başlandıktan sonra doz kademeli olarak arttırılarak 2,5-3 mg/kg/gün etkin dozuna ulaşılır. Oral yolla uygulanır. İlk 3-6 ay boyunca ayda bir hemogram ve karaciğer fonksiyon testleri yakın takip edilmelidir. Lökosit sayısı 2000'in altına düşerse ilaç kesilmelidir. Etkinlik ortalama 6 ay sonra görülmektedir.

Yan etkileri kemik iliği depresyonu, hepatotoksisite, pankreatit, diyare, bulantı, karın ağrısı ve malignite riskinde artıştır. Azatiopürin kullanımı 10 yılı aşmamalıdır. Çünkü kullanım süresine bağlı olarak kümülatif dozun 600 gramın üzerinde olması malignite riskini artırmaktadır (Casetta ve ark 2007)

1.8.2.8.4 Mitoksantron

MS tedavisinde onaylanmış tek genel immunosupresifdir. Bir kemoterapötik olan mitoksantron, topoizomeraaz tip II'yi bloke ederek DNA

replikasyonunu bozar ve zincirde kırılmaya neden olur. B, T lenfositler ve makrofajların proliferasyonunu inhibe ederek immünsupresif etki de gösterir. 2000 yılında agresif seyirli RRMS, SPMS ve PRMS'te FDA tarafından onay almıştır. İkinci ve üçüncü basamakta kullanımı önerilmektedir.

Plasebo ile 2 yıl boyunca 3 ayda bir iv 12 mg/m² mitoksantron tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada özürlülük progresyonunun ve klinik alevlenmelerin belirgin azaldığı gösterilmiştir (Hartung ve ark 2002). Toplam doz 120-140 mg'ı aşmayacak şekilde 12 mg/m² dozunda, 3-6 ayda bir indüksiyon tedavisi şeklinde uygulanabilmektedir. Akut miyeloid lösemi, kardiyotoksisite ve karaciğer toksisitesi gibi ciddi yan etkileri vardır (Morrissey ve ark 2005; Martinelli ve ark 2013). Bu nedenle yeni tedavi seçenekleri arttıkça kullanımı azalmıştır.

1.8.2.8.5 Kök hücre nakli ile yüksek doz immünsupresif tedavi

İmmün sistemi baskılamak için yüksek doz kemoterapi ardından hastadan alınan kök hücreleri kullanılmaktadır. Bu durum immün hücre popülasyonlarında, sitokin profillerinde ve baskın T hücresi klonlarının uzaklaştırılmasında uzun süreli değişikliklere yol açar (Muraro ve ark 2014)

Kök hücre transplantasyonu ile yüksek doz immünsupresif tedavinin NEDA üzerindeki etkinliği 5 yılda %70'e ulaşmaktadır bu da diğer agresif tedavilerden yaklaşık iki kat daha etkili olduğunu göstermektedir (Sormani ve ark 2017). Ancak %2,8 oranında nakille ilişkili mortaliteye yol açması kullanımın engelleyen ağır yan etkisidir (Muraro ve ark 2017)

1.8.3 Semptomatik Tedaviler

Hastalık sürecinde spastisite, yorgunluk, depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar, mesane-bağırsak disfonksiyonu, cinsel işlev bozukluğu, tremor, kognitif işlevde bozulma gibi farklı belirti ve bulgular görülebilir. Bunlar beyin ve spinal korddaki inflamatuvar demiyelinizasyon nedeniyle gelişebileceği gibi kullanılan farmakolojik tedaviler ve bununla ilişkili indirek belirtiler şeklinde de gelişebilir. Bu belirtilerin semptomatik tedavisi özürlülüğün azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılması açısından çok önemlidir.

1.8.3.1 Spastisite ve Ağrı Tedavisi

Özellikle alt ekstremitelerde spastisite sık görülmekte ve yaşam kalitesini bozmaktadır. Medikal tedavi olarak öncelikle baklofen ve/veya tizanidin kullanılırken, ağır olgularda intratekal baklofen pompası, fokal spastisitede ise botulinum toksin uygulanmaktadır. Ayrıca fizyoterapi tüm evrelerde uygulanmalıdır. Germe, aerobik, yoga, Tai-Chi gibi egzersizler yararlı olabilir.

Mekanik ağrılar için nonsteroid antienflamatuarlar, analjezikler kullanılırken, nöropatik ağrılar ve ağrılı tonik spazmlar için gabapentin, pregabalin, lamotrijin, valproat ve karbamazepin tercih edilebilir.

1.8.3.2 Üriner Sfinkter Disfonksiyonun Tedavisi

Hastalarının 2/3'ünde işeme ile ilgili sorunlar vardır. Altta yatan nedene yönelik idrar kültürü, ürodinamik incelemeler yapılmalı ve tedaviye antiseptik eklenmelidir. Mesanenin hiperaktif ya da hipoaktif olması veya sfinkter-detrusor dissinerjisinin saptanması uygun tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır. Sık idrara çıkan ve inkontinansı olanlarda periferik etkili anti-kolinerjik ilaçlar, retansiyonu olanlarda ise kolinerjik ajanlar ve/veya temiz aralıklı kateter uygulanmalıdır. Hiperaktif mesanenin tedavisinde mesaneye botulinum toksin enjeksiyonları da kullanılmaktadır.

1.8.3.3 Cinsel Sorunların Tedavisi

Hastaların bir kısmında cinsel disfonksiyon gelişmektedir. Erkeklerde erektil disfonksiyona yönelik sildenafil ve türevleri, kadınlarda kuruluğa yönelik lubrikanlar semptomatik tedavide kullanılmaktadır.

1.8.3.4 Paroksizmal Ağrılar, Kasılmaların Tedavisi

MS'te meydana gelen paroksizmal belirtilerin tedavisinde lamotrijin topiramet, gabapentin, sodyum valproat veya levatirasetam kullanılabilir.

1.8.3.5 Fatig Tedavisi

Depresyon veya güç kaybından bağımsız gün içinde dalgalı seyir gösteren aşırı halsizlik hissi ve yorgunluk sıktır. “Fatigue” olarak adlandırılan bu tabloda amantadin, modafinil, selektif seratonin geri alım inhibitörleri, metilfenidat ve amfetamin kullanılabilir. Fiziksel aktivite ve sıcakla artış gösterdiği için hastalara aktif soğutma da önerilmelidir.

1.8.3.6 Tremor Tedavisi

En dirençli semptomlardan biri tremordur. Propranolol, klonazepam, gabapentin, tomiramet ve pirasetam gibi ilaçlar denenebilir ancak etkinliği düşüktür. Stereotaksik talamotomi de uygulanabilir.

1.8.3.7 Depresyon Tedavisi

Depresyon tedavisinde selektif seratonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri tercih edilmelidir. Özellikle kognitif veya motor defisiti olan hastalarda antikolinergik yan etkisi olan antidepresanlardan kaçınılmalıdır (Kesselring ve ark 2005; Schwendimann ve ark 2006)

1.9 PROGNOZ

MS genelde yaşam süresini değil yaşam kalitesini etkileyen bir hastalık olmakla birlikte hastalığın neden olduğu komorbiditeler nedeni ile ortalama yaşam süresi ortalama 7 yıl kadar kısalmaktadır. En iyi prognoz RRMS’te olmakla birlikte bunların önemli bir bölümü de ilerleyen yıllarda ikincil progresyon formuna dönmekte ve özürlülük gittikçe artmaktadır. Hastalık sürecinde prognozu belirlemek için bazı belirteçler kullanılır. NEDA (No Evidence of Disease Activity) atak, özürlülükte ilerleme veya MRG aktivitesinin olmaması anlamına gelir ve minimal aktiviteye sahip hastaları tanımlar (Stangel ve ark 2015; Fernández ve ark 2017; Hegen ve ark 2018). Beyin atrofisi ve kognitif bozulma ise rutinde hastalık aktivasyonu göstergesi

olarak kullanılmamaktadır. NEDA-4'te ek olarak beyin atrofisi; NEDA-5'te ek olarak kognitif bozulma kavramlarının kullanılması öneren yazarlar vardır (Giovannoni ve ark 2015)

MS'te hastalığın klinik takibinde en sık Kurtzke'nin "Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği" (Expanded Disability Status Scale-EDSS) kullanılmaktadır (Kurtzke ve ark 1983). Skorlamada MS'e bağlı ölüm durumunda 10 puan, nörolojik muayene normal ise 0 puan verilmektedir. EDSS puanı 6 olan bir hasta yürüyüş için tek taraflı desteğe, puanı 7 olan hasta ise tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duymaktadır. EDSS üst ekstremité özürllülüğünü ve kognitif fonksiyonları değerlendirmede görece sınırlıdır.

Erkek cinsiyet, ileri yaş, sık atak geçirme ve ataklardan sonra sekel kalması, piramidal, serebellar, sfinkter veya bilişsel semptomların olması ve multifokal başlangıç izlenmesi hastalık sürecinde kötü prognoz olarak değerlendirilir (Amato ve ark 1999; Scalfari ve ark 2010; Traboulsee, Cornelissea ve ark 2016; Hampshire-Araújo ve ark 2017). Tedavinin ilk yılında gelişen relapslar da takip eden 3 yıl içinde ortaya çıkabilecek özürllülüğü ve tedavi başarısızlığını ön görmektedir (Sormani ve ark 2016). Etnik kökenin MS'te risk faktörü olduğu bilinmektedir. Afro Amerikalılar ve beyazlar hastalık sürecinde daha yüksek engelliliğe sahiptirler (Cree ve ark 2004; Zivadinov ve ark 2016). Yine yapılan bir çalışmada 5 yıllık süreçte baston kullanma ihtiyacı olanların %64,5'i, kullanmayanların ise % 44,5'i sigara içicisidir (Gholipour ve ark 2011). Bununla birlikte sigara içen ve içmeyen hastalarda özürllülük oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (Heydarpour ve ark 2018). MRG'de T2 lezyonlarının sayısı, lezyonun başlangıç hacmi ve zamanla büyüme göstermesi, gadolinyum tutan lezyonların varlığı, T1 hipointens lezyonların hacmi, atrofi, infratentoryal lezyonlar veya omurilik lezyonlarının varlığı prognozu belirleyen radyolojik özelliklerdir (Fisniku ve ark 2008; Swanton ve ark 2009; Brownlee ve ark 2017; Arrambide, Rovira ve ark 2018). Günümüzde hastalığın progresyonunu öngörmeye umut veren belirteç nörofilament hafif zincirdir.

Benign MS ciddi sekel bırakmayan seyrek ataklar ile karakterize, MRG'de düşük lezyon yükünün saptandığı retrospektif tanı konulan bir tablodur. Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra "Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği" (EDSS) skorları ≤ 3 olan hastalardaki tablo 'benign MS' olarak adlandırılır.

4. RADYOLOJİK İZOLE SENDROM

Radyolojik İzole Sendrom (RİS), MS ile uyumlu klinik belirti ve bulgu olmaksızın başka bir nedenle çekilen beyin ve/veya spinal MRG'de demiyelinizan hastalığı düşündürecek lezyonların saptandığı durum olarak tanımlanmaktadır. RİS'li hastaların yarısından fazlasının baş ağrısı şikayeti ile başvurduğu ve MRG çekirme nedeninin nonspesifik nörolojik yakınmalar olduğu bildirilmektedir (Granberg, ve ark 2013a ; Okuda ve ark 2014; Labiano-Fontcuberta ve ark 2016) .

Aslında MRG'nin keşfinden önce de otopsi çalışmalarında hayatı boyunca klinik hiçbir belirti ve bulgu vermeyen kişilerde histopatolojik olarak MS ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir (Georgi ve ark 1961). MRG keşfi ile asemptomatik bireylerde demiyelinizan özellikte MRG lezyonları daha çok dikkat çekmeye başlamıştır. 2009 yılına kadar bu durum asemptomatik, presemptomatik, subklinik ve klinik sessiz MS olarak adlandırılmıştır. 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 (Siva ve ark 2009; Okuda ve ark 2009). 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.

RİS tanısı konulan kişilerin uzun süreli takibinde, 1/3'ünde 5 yıl içinde ilk klinik MS atağının ortaya çıktığı bildirilmiştir (Okuda ve ark 2014). Bu olguların, %9,6'sı PPMS'e dönüşmüştür (Orhun H. Kantarci ve ark 2016). Aynı kohortun 10 yıllık takibinde ise olguların %51.2'sinde ilk demiyelinizan klinik olayın ortaya çıktığı bildirilmiştir. 10.yılda %11.7'sinde PPMS gelişmiştir (Lebrun-Frenay ve ark 2020). Longitudinal çok merkezli bir çalışmada RİS'li çocukların %42'sinin ortalama 2 yıl sonra ilk klinik nörolojik atak yaşadığı bildirilmiştir (Makhani ve ark 2017). Yani pediatrik hastalarda MS'e klinik

dönüşümün yetişkinlere göre daha kısa sürede ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Ek olarak olguların %61'inde radyolojik bulgulara ilerleme saptanmıştır.

4.1 EPİDEMİYOLOJİ

RİS prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte toplum ve hastane temelli yapılan çalışmalarda birbirine yakın ama farklı rakamlar bildirilmiştir. Pakistanda yapılan hastane temelli bir çalışmada 15-40 yaş grubunda RİS sıklığı %0.7 (Wasay ve ark 2011), İsveç'te yapılan hastane temelli çalışmada ise RİS sıklığı genel popülasyonda %0.05, 15-40 yaş grubunda ise %0,15 bulunmuştur (Granberg, ve ark 2013a). Yine İsveç'te yapılan toplum bazlı başka bir çalışmada kümülatif RİS insidansı %0.1 bulunmuştur (Forslin ve ark 2016). Postmortem çalışmalarda ise RİS prevalansı %0,06-%0,7 arasında bulunmuştur (Granberg ve ark 2013b). 2009 yılında yayınlanan bir metaanalizde sağlıklı bireylerle yapılmış 16 çalışma incelenmiş ve otopside rastlanılana benzer oranda (% 0.06) demiyelinizasyon bulunmuştur (Morris ve ark 2009). Çocuklarda RİS prevalansı hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Pediatrik popülasyonda yapılan bir MRG çalışmasında %0,03 oranında RİS kriterlerini karşılayan lezyonlar tespit edilmiştir (Jansen ve ark 2017).

RİS'te ortalama yaş sıklıkla 30-40'tır (Granberg ve ark 2013b). Ayrıca RİS çalışmalarında da MS'te olduğu gibi kadın cinsiyet baskınlığı mevcuttur. Hatta kadın cinsiyet baskınlığının MS'teki orandan daha yüksek olduğu da gösterilmiştir (Siva ve ark 2009; Sierra-Marcos ve ark 2010; Okuda ve ark 2011; Lebrun ve ark 2012; Lebrun-Frenay ve ark 2020).

MS hastalarının akrabalarında RİS prevalansının arttığı bilinmektedir. MS hastalarının sağlıklı akrabalarında mekanda yayılım kriterlerini karşılayan beyaz cevher anormalliği %10, ailesinde MS olmayan sağlıklılarda ise bu oran %4 bulunmuştur (Lynch ve ark 1990; Tienari ve ark 1992). Gabelic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RİS prevalansı, MS hastalarının sağlıklı akrabalarında %2.9, sağlıklı kontrollerde %2.4 bulunmuş ve anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. Ancak MS hastalarının sağlıklı akrabalarında beyaz cevher anormalliklerinin volüm ve total lezyon sayısı ile periventriküler lezyon sayısı ailesinde MS olmayan sağlıklılara göre daha yüksek saptanmıştır

(Gabelic ve ark 2014). RİS'li olguların akrabalarında da MS prevalansının yüksek olduğu gözlenmiştir. En büyük RİS kohortunun 10 yıllık takibinde olguların %10'nunun 1. derece akrabalarında MS saptanmıştır (Lebrun-Frenay ve ark 2020). Okuda ve ark.'nın çalışmasında RİS olgularının %7'sinde, Siva ve ark.'nın çalışmasında ise RİS olgularının %9'unda ailede MS hastası bildirilmiştir (Okuda ve ark 2009; Siva ve ark 2009).

4.2 TANI KRİTERLERİ

RİS tanısında uzun süre ilk defa Okuda ve ark. tarafından tanımlanan RİS tanı kriterleri (Okuda ve ark 2009) kullanılmıştır.

Tablo 8. Radyolojik İzole Sendrom için 2009 Okuda ve ark. Tanı Kriterleri

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 (Barkhoff 1997; Tintoré ve ark 2000) 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 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

RİS tanı kriterleri 2016 yılında MAGNIMS grubu tarafından revize edilmiştir (Filippi ve ark 2016).

Tablo 9. MAGNIMS Modifiye Radyolojik İzole Sendrom Tanı Kriterleri

(Filippi ve ark 2016)

Dahil etme kriterleri
A.Aşağıdaki 4 alanın ≥ 2'sinde ≥ 1 lezyon olması 1.Periventriküler beyaz cevher 2.Kortiko-jukstakortikal 3.Spinal kord 4.Infratentoryal
Dışlama kriterleri
A.Öyküde nörolojik bozuklukla ilişkili düzelen klinik semptom olması B.MRG bulgularının toksik maddeye maruz kalma, madde bağımlılığı, ilaç kullanımı ya da vasküler patolojiler ile ilişkili olması

RİS'li olguların önemli bir kısmının zamanla MS'e dönüşmesi, subklinik kognitif bozukluklar başta olmak üzere bazı müphem belirtilerin olması, RİS'in

MS'in subklinik dönemine karşılık geldiği görüşlerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu da bilim insanlarını MS'e dönüşüm riski yüksek ve düşük RİS'lileri ayırtetmeye yönelik belirteçler ve yeni tanı kriterleri arayışına götürmüştür. MAGNIMS grubu bu amaç doğrultusunda 2018 yılında RİS ve subklinik MS tanısı ve yönetimi için öneriler yayınlamıştır (De Stefano ve ark 2018) (Tablo 10).

Tablo 10. RİS ve Subklinik MS için MAGNIMS Tanı ve Yönetim Önerileri

(De Stefano ve ark 2018)

TANI KRİTERLERİ
• RİS 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 demiyelinizasyonunu düşündüren ve muayene ile desteklenen nörolojik bir olay geliştiğinde kesin MS tanısı konulabilir. RİS tanısı esas olarak MRG bulgularının yorumlanmasına dayanır, ancak gözlenen MRG anormalliklerini açıklayabilecek diğer hastalık varlıklarını dışlamak gerekir.
DÖNÜŞÜM VE SUBKLİNİK MS ÖNGÖRÜCÜLERİ
• RİS'ten MS'e dönüşümle ilgili bir dizi belirleyici vardır. MS gelişme riski daha yüksek olabilecek RİS prediktörleri tanımlanmalıdır. • MS hastalarının klasik paraklinik özellikleri ve MS'e dönüşüm için

çeşitli MRG risk faktörleri olan RİS'li bireylerin MS'in subklinik bir formu olması muhtemeldir.

TEDAVİ VE YÖNETİM

- Bulgular subklinik MS'i düşündürse bile, mevcut kanıtlar RİS'li hastalarda tedaviyi desteklememektedir.
- Olası subklinik MS hastalarında periyodik (her 6-12 ayda bir) klinik ve radyoloji takibi ile aktif takip önerilir.
- RİS'li her bireyin “bilmeme fırsatı” olmalıdır. Bu nedenle, RİS'in ilk tanısından sonra, bireyin daha fazla araştırılmak isteyip istemediğine karar vermesi gereklidir.

4.3 RİS'TE GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

En büyük RİS kohortu ile yapılan çalışmada periventriküler, jukstakortikal, spinal ve infratentoryal lezyonların sıklığı sırasıyla %98.7, %90.1, %35.2 ve %30.4; gadolinyum tutan lezyon sıklığı %82,3 bulunmuştur (Okuda ve ark 2014). Giorgio ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada beyaz cevher lezyonlarına ek olarak RİS'li hastaların %40'ında en sık frontotemporalde olmak üzere kortikal lezyonlar tanımlanmıştır (Giorgio ve ark 2011). RİS'li ve RRMS'li hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada lezyon hacim, sıklık ve dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (De Stefano ve ark 2011).

MS'te olduğu gibi RİS'te de demiyelinizan lezyonları diğer lezyonlardan ayırtetmede santral ven, paramanyetik rim varlığı önemlidir. RİS lezyonlarının çoğunda özellikle yüksek teslali aletlerle çekim yapıldığında ve SWI sekanslarında santral ven gösterilebilmektedir (Sati ve ark 2016; Suthiphosuwon ve ark 2019). Paramanyetik rim ise kronik demiyelinizasyonda beyaz cevher lezyonlarının kenarındaki sinyal düşüşünü ifade eder. 15 RİS'li

hastanın incelendiği çalışmada hastaların %93'ünde santral ven, %73'ünde paramanyetik rim varlığı bildirilmiştir (Oh ve ark 2019).

Okuda ve arkadaşlarının RİS çalışmasında periventriküler, jukstakortikal, spinal veya infratentoryal beyaz cevher lezyonları olan hastaların %24'ünde ≥ 1 kontrastlanan demiyelizan plak saptanmıştır. Bu hastaların %59'unda takip MRG'de mekanda yayılım kriterini karşılayacak yeni T2 odaklarının varlığı, yeni kontrastlanan lezyon veya var olan lezyonlarda genişleme gözlenmiştir (Okuda ve ark 2009).

Beyin hacim ölçüm çalışmaları da yapılmıştır. 3D kantitatif hacimsel çalışmalarda RİS hastalarının tüm beyin hacmi, serebral kortikal ve serebellar beyaz cevher hacmi sağlıklı bireylere göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (Rojas ve ark 2015; George ve ark 2019). Başka bir çalışmada sağlıklı kontrollere göre ortalama talamik hacimler daha düşük saptanmıştır (Azevedo ve ark 2015). Kantitatif omurilik ölçümlerinde RİS'li hastalarla normaller arasında hiçbir fark bulunamamış, ancak RİS'li bireylerde beyin parankimal fraksiyonu daha düşük saptanmıştır (Alcaide-Leon ve ark 2018).

Spektroskopik ölçümlerde RİS hastalarında lezyonlu bölgelerde sağlıklı kontrollere kıyasla erken nöronal hasarı düşündüren N-asetil aspartat/kreatin seviyelerinde azalma bildirilmiştir (Stromillo ve ark 2013).

RİS'li bireylerdeki Difüzyon Tensör Görüntülemeye (DTG) lezyonlarda mikro yapısal değişiklikler tanımlanmıştır. Sağlıklı kontrollere kıyasla lezyonlu beyaz cevher yolaklarında daha düşük fraksiyonel anizotropi değerleri tespit edilmiştir (Giorgio ve ark 2015). Yine başka bir çalışmada lezyonlarda Manyetizasyon Transfer Oranı (MTO) RİS hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük, RRMS'li hastalardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (De Stefano ve ark 2011). Alcaide-Leon ve ark yaptıkları çalışmada RİS'li hastaların %71'inde servikal bölgede lezyon saptamışlar ve MTO'nun sağlıklı kontrollere göre daha düşük olma eğiliminde olduğunu ve beyinde atrofi saptamışlardır. DTG'de RİS'liler ve sağlıklılar arasında bir fark bulmamışlardır (Alcaide-Leon ve ark 2018).

2.4 RADYOLOJİK İZOLE SENDROMDAN MS'E DÖNÜŞÜMDE ÖNGÖRÜCÜ FAKTÖRLER

RİS tanılı kişilerin 1/3'ünde 5 yıl, yarısında 10 yıl sonunda MS gelişmiş olması, RİS'in MS'in preklirik dönemi olduğu görüşünü gündeme getirmiş ve RİS'ten MS'e dönüşümü öngörücü belirteçlerle ilgili çalışmaların yolunu açmıştır. Bugün için halen RİS tanılı kişilere tedavi başlanmamakta ise de MS gelişimi için riskli grupları erkenden tespit edip tedavi başlamak prognoz açısından çok önemli olabilir. En büyük hasta kohortunu içeren RİS konsorsiyumunun çok merkezli çalışmada 5. yılda yapılan değerlendirmede olguların yaklaşık 2/3'ünde MRG'de yeni lezyonlar gelişirken, 1/3'ünde KİS gelişmiştir. Bu çalışmada genç yaş, erkek cinsiyet, spinal kord lezyonları ilk klinik atak için en anlamlı prediktif faktörler olarak değerlendirilmiştir (Okuda ve ark 2014). Aynı kohortun 10. yıl değerlendirmesinde ise olguların %51.2'sinde ilk klinik atak ortaya çıkmış ve tanı yaşı, pozitif BOS bulguları, MRG'de infratentoryal ve spinal kord lezyonlarının varlığı ilk klinik atak için bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (Lebrun-Frenay ve ark 2020). En az 1 risk faktörü olanların %29'u, 2 risk faktörü olanların %54'ü, 3 risk faktörü olanların %68'i ve 4 risk faktör olanların % 87'sinde 10 yıl içinde MS gelişmiştir. Bu oranlar öngörücü belirteçlerin ne kadar önemli olabileceğinin göstergesidir. Bu risk faktörlerine daha detaylı göz atarsak;

2.4.1. Demografik özellikler

Yukarıda belirtildiği gibi genç yaş MS gelişimi açısından risk faktör olarak saptanmıştır (Okuda ve ark 2014; Lebrun-Frenay ve ark 2020). RİS tanı yaşı ortalama 37.2 bulunmuş ve eklenen her bir yaş için riskin %4 düştüğü bildirilmiştir (Lebrun-Frenay ve 2020). Aynı kohortta ileri yaşı RİS'in PPMS'e dönüşümünü öngördüğü saptanmıştır (Kantarci ve ark 2016). Erkeklerin RİS'ten KİS, RRMS ve PPMS'ye dönüşüm oranı daha yüksek bulunmuştur (Okuda ve ark 2011; Okuda ve ark 2014; Kantarci ve ark 2016). Ancak 10 yıllık takip sonunda yapılan değerlendirmede erkek cinsiyet risk faktör olarak saptanmamıştır. Aynı çalışmada ailede MS öyküsü de dönüşüm

açısından risk faktörü olarak bulunmamıştır (Lebrun-Frenay ve ark 2020). Etnik kökenin de MS gelişiminde prediktif bir etken olmadığı saptanmıştır (Okuda ve ark 2014; Makhani ve ark 2017; Yamout ve ark 2017).

2.4.2. Klinik

RİS tanı kriterlerinde klinik belirti ve bulgu olmaması koşulu olmakla birlikte son zamanlarda bu kişilerde gerçekten klinik belirti ve bulgu olmadığı konusu tartışılmaktadır. Bu kişilere kranyal MRG en sık başağrısı olmak üzere nöbet, paroksizmal belirtiler, bazen psikiyatrik yakınmalar nedeni ile çekilmektedir (Granberg ve ark 2013b ; Okuda ve ark 2014; Forslin ve ark 2016; Labiano-Fontcuberta ve ark 2016). Bu belirtilerin MRG'de saptanan lezyonlarla ilişkili semptomlar olup olmadığını bugün için söylemek zor olsa da yapılacak çalışmalarda bunların daha dikkatle gözden geçirilmesi ve MS gelişimi açısından öngörücülüğünün gözlenmesi önem arz etmektedir. MS konsorsiyumunun 10.yıl değerlendirmesinde MRG çekilme nedeni ile MS'e dönüşüm riski arasında bir ilişki saptanmamıştır (Lebrun-Frenay ve ark 2020). Bu olgularda başlangıçta ve takipte kognitif değerlendirme özellikle önemli gözükmemektedir. Çünkü RİS'li olguların %20-30'unda kognitif fonksiyonlarda bozulma bildirilmiştir (Amato ve 2012; Labiano-Fontcuberta & Benito-León, 2016) . Ayrıca RİS'te etkilenen bilişsel alanların MS'e benzer şekilde dikkat, bilgi işlem hızı, bellek ve yürütücü işlevlerde olduğu bildirilmiştir. Kliniğimizde yapılan tez çalışmasında RİS'li olguların BICAMS alt testlerinin üçünde de skorlar sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (tez no: 650435, Soydar P. RADYOLOJİK İZOLE SENDROM'DA KOGNİTİF FONKSİYONLAR,2020). Achiron ve ark.'nın çalışmasında kognitif bozulmanın MS başlangıcından 1.2 yıl önce başladığı hesaplanmıştır (Achiron ve ark 2013).

2.4.3. Görüntüleme yöntemleri

RİS tanılı bir kişide MS'le uyumlu bir klinik tablo ortaya çıkar ve klinik ve MRG zamanda ve mekanda yayılım kriterlerini karşılırsa artık MS tanısı

konulur. Birçok çalışmada spinal, infratentoriyal, kontrast tutan lezyonlar, T2 lezyon yükü gibi MRG özellikleri MS'e dönüşte prediktif bulunmuştur (Lebrun ve ark 2009; Okuda ve ark 2009; Okuda ve ark 2011; Okuda ve ark 2014; Lebrun-Frenay ve ark 2020). 10 yıllık takip verilerinin incelendiği çalışmada öncekilerden farklı olarak ilk MRG'de ki kontrast tutan lezyonlar değil takip MRG'lerinde ortaya çıkan kontrastlanan lezyon varlığı MS'e dönüşüm açısından öngörücü bulunmuştur (Lebrun-Frenay ve ark 2020).

Lezyon lokalizasyonlarının öngörücülük değerini araştıran çalışmalarda omurilik lezyonlarının RİS'in MS'e dönüşümünde en güçlü prediktif faktör olduğu saptanmıştır (Okuda ve ark 2014; Kantarci ve ark 2016; Makhani ve ark 2017). MS'e dönüşen RİS hastalarının %69 unda omurilik lezyonlarının olduğu görülmüştür (Kantarci ve ark 2016). Bu çalışmada omurilik lezyonları olan RİS'li yaşlı erkeklerde PPMS'e dönüşüm oranı da daha yüksek bulunmuştur. Başka bir çalışmada omurilik lezyonları olan hastaların %56'sında MS gelişmiştir (Thouvenot ve ark 2019). Omurilik lezyonları içinde de servikal lezyonlar MS'e dönüşümde en güçlü öngörücü faktör olarak saptanmıştır (Okuda ve ark 2011; Maia ve ark 2012; Okuda ve ark 2014) . Servikal kord lezyonu olan bireylerin %84'ü MS'e dönüşürken, servikal kord lezyonu olmayanların ise yaklaşık %7'si MS'e dönüşmüştür (Okuda ve ark 2011). Torasik lezyonlar da öngörücü faktör olarak bulunmuştur (Okuda ve ark 2014; Yamout ve ark 2017). Torasik omurilik lezyonlarının servikal omurilik lezyonlarına eşit oranda öngörücü değere sahip olduğu ileri sürülmüştür (Okuda ve 2014). Omurilik atrofisinin ise öngörücü olmadığı bildirilmiştir (Alcaide-Leon ve ark 2018). Periventriküler, jukstakortikal ve korpus kallosumdaki lezyonların klinik dönüşüm açısından öngörücü olmadığı rapor edilmiştir (Rojas ve ark 2013; Okuda ve ark 2014; Etemadifar ve 2014). Kortikal lezyonların öngörücü olduğunu bildiren bir çalışma yayınlanmıştır (Giorgio ve ark 2011). Birkaç çalışmada infratentoryal lezyonların klinik dönüşümü öngördüğü bulunmuşken, (Okuda ve ark 2011; Maia ve ark 2012; Kantarci ve ark 2016), bazı çalışmalarda anlamlı fark saptanmamıştır (Lebrun ve ark 2009; Okuda ve ark 2014; Etemadifar ve ark 2014). Çalışma verilerinin sonuçlarında da görüldüğü gibi lezyon yerleşim

yerinin MS'e dönüşümdeki öngörücülüğü ile ilgili sonuçlar çelişkilidir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmalarda lezyonların sayısı da önemli bir öngörücü faktör olarak bulunmamıştır (Okuda ve ark 2011; Maia ve ark 2012; Matute-Blanch ve ark 2018; Bisulca ve ark 2019). Bir çalışmada T2 lezyon sayısının MS'e dönüşüm açısından öngörücü olduğu bildirilse de (Gabelic ve ark 2014) 2019 yılında 6 yıllık çalışma verilerini değerlendiren bir çalışmada yapılan lezyon sayısının dönüşümde öngörücü olmadığını rapor edilmiştir (Bisulca ve ark 2019).

Yukarıda bildirildiği gibi daha erken dönemde yapılan çalışmalar kontrast tutan lezyonların MS'e dönüşümde öngörücü olduğunu bildirirse de daha sonra bunu teyit etmeyen bildiriler yayımlanmıştır (Okuda ve ark 2014; Kantarci ve ark 2016; Lebrun-Frenay ve ark 2020). Son dönemde yayınlanan başka bir derlemede de kontrast tutan lezyonların prediktif kabul edilmemesi gerektiği önerilmektedir (Bisulca ve ark 2019). RİS hastalarının 10 yıllık takibinin yapıldığı çalışmada ilk MRG'sinde kontrast tutan lezyon varlığı %28.3 saptanmıştır. Ancak ilk MRG'de ki kontrast tutulumunu ilk klinik olay oluşturması açısından prediktif bulunmamıştır (Lebrun-Frenay ve ark 2020). Takipte klinik belirti ortaya çıkaranların %45'inde klinik olay öncesi kontrast tutulumu gözlenmiştir ve takip sırasında kontrast tutan lezyonun varlığı klinik bulgu oluşturması açısından prediktif bulunmuştur (Lebrun-Frenay ve ark 2020).

Yapılan çalışmalarda beyin atrofisinin klinik dönüşüm açısından prediktif olmadığı bildirilmiştir (De Stefano ve ark 2011; Giorgio ve ark 2011; Rojas ve ark 2013; Azevedo ve ark 2015). Ancak talamik atrofinin MS'e dönüşüm de prediktif değeri olduğu rapor edilmiştir (Azevedo ve ark 2015).

2.4.4. Paraklinik Testler

MS tanı aşamasında MRG'nin yanında paraklinik testler de son derece önemlidir. RİS hastalarında incelenen OKB'ler MS'e dönüşümü ön görmede en önemli BOS biyobelirteci olmuştur (Kantarci ve ark 2016; Makhani ve ark 2017; Matute-Blanch ve ark 2018; Bisulca ve ark 2019; Thouvenot ve ark 2019). OKB'nin aksine IgG indeksi'nin prediktif olmadığını bildiren çalışmalar

bulunmaktadır (Thouvenot ve ark 2019). 2020 yılında yayınlanan RİS'li bireylerin izlendiği çalışmada BOS örneği çalışılan olguların %65'inde anormallik saptanmıştır. Bunlardan %30.4'ünde OKB pozitif, %7.7'sinde yalnızca IgG indeks yüksek, %61.8'inde ikisinde birden anormallik saptanmış ve pozitif BOS bulguları dönüşüm açısından anlamlı bulunmuştur (Lebrun-Frenay ve ark 2020). Çocuk RİS'lilerde de omurilik lezyonlarının ve BOS'taki OKB'lerin MS'e dönüşümde öngörücü olduğu bildirilmiştir (Makhani ve ark 2019).

RİS'de başka BOS biyobelirteçler de çalışılmıştır ancak çok az sayıdadır. Olguların BOS'larında yüksek IL8, (Rossi ve ark 2015) ve nörofilament hafif zincirin (Matute-Blanch ve ark 2018) varlığı MS'e dönüşümde öngörücü olarak bildirilmiştir.

Anormal VEP'in MS'e dönüşümde öngörücü olduğunu bildiren çalışmalar vardır (Tintore ve ark 2006; Kantarci ve ark 2016; Lebrun ve ark 2018; Lebrun-Frenay ve ark 2020; Hosseiny ve ark 2020). 70 RİS'li bireyin incelendiği bir çalışmada 45'inde anormal VEP bulguları saptanmıştır (Lebrun ve ark 2009). VEP'e ek olarak prognostik ve klinik açıdan yardımcı olabilecek diğer bir test OKT'dir. Bir çalışmada RİS'de OKT ile saptanan retina sinir lifi katman hacminde azalma ve iç nükleer katman hacminde artma zaman içinde yeni MRG aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (Knier ve ark 2016). Başka bir çalışmada da takipte klinik nörolojik olay geliştiren RİS'li bireylerde azalmış temporal peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı saptanmıştır (Vural ve ark 2020). RİS kohortunda Multifokal VEP (mfVEP) aracılığıyla tespit edilen görsel afferent yolaktaki fonksiyonel eksiklik retina sinir lifi tabakası kalınlığı ve ganglion hücre iç pleksiform katman incilmesi RİS'te subklinik optik sinir tutulumu insidansını ve klinik ilerlemeyi tespit etmede faydalı bulunmuştur. Bu durum mfVEP sinyallerinin gelişmiş analizinin kullanılmasının yüksek riskli RİS hastalarının belirlenmesine yardımcı olabileceğini göstermektedir (Miguel ve ark 2021).

RİS'li hastalarda MRZR pozitifliğini ve MS'e dönüşüm açısından öngörücü değerini araştıran bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

2.5 RADYOLOJİK İZOLE SENDROMDA TAKİP VE TEDAVİ

RİS tanısı konulduktan sonra izlem ve tedavi için ortak bir konsensus henüz yoktur. RİS'te modifiye edici tedavilerin olası ciddi yan etkileri nedeniyle bu tedavilerin erken aşamada başlanıp başlanmayacağı hala tartışılmaktadır (Lebrun ve ark 2015; Tornatore ve ark 2016; Fernandez ve ark 2017; Carnero Contentti ve ark 2019). RİS tanısında ilk yaklaşım şüpheli MS hastalarındakine benzer şekilde hastanın gerçekten RİS olup olmadığından emin olmak için bir nörolog tarafından ayrıntılı bir öykü alınmalı, nörolojik ve fizik muayene yapılmalıdır. Ayrıca MRG ve paraklinik testler de son derece önemlidir. Çünkü bunlar RİS hastalarında yüksek Riski (spinal lezyon valığı, OKB pozitifliği gibi) belirlemede yardımcı olabilir (Okuda ve ark 2014; Boyko ve ark 2020). Bu nedenle BOS pleositozu, IgG indeksi ve/veya BOS'ta sınırlı OKB'ler dahil otoimmünite ve inflamasyon belirteçlerini değerlendirmek için LP önerilmektedir. Ek olarak MS'teki gibi demiyelinizan hastalıkları taklit eden sistemik, romatizmal, enfeksiyöz hastalıklar ve beslenme yetersizliklerini dışlamak için serolojik testler de yapılmalıdır. RİS hastalarında incelenen OKB'ler MS'e klinik dönüşü tahmin etmede en önemli BOS biyobelirteci olmuştur (Bisulca ve ark 2019). RİS hastalarının prognozu ile ilişkili olabilecek diğer testler VEP ve OKT'dir (Lebrun ve ark 2009; Filippatou ve ark 2019; Vural ve ark 2020). Elektromiyografi, sinir iletim çalışmaları ve diğer yardımcı çalışmalar öyküde ve/veya muayenede periferik veya tuzak nöropati gibi alternatif tanıları düşündürecek ek durum olmadıkça önerilmemektedir. Ayrıca klinisyenlerin çoğu hastalarında kanda toplam 25-hidroksivitamin D düzeyi de çalışmaktadır. Çünkü kronik D vitamini eksikliği MS gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Runia ve ark 2012; Ascherio ve ark 2014; Pierrot-Deseilligny ve ark 2017). Ancak süreçte D vitamini takviyesi RİS hastalarında henüz çalışılmamıştır ve herhangi bir potansiyel fayda için gereken dozlar da belirlenmemiştir. RİS'li bir hastada düşükse D vitamini takviyesi önerilerek D vitaminin düzeylerinin normal aralıkta tutulması yeterlidir.

RİS'te ilk değerlendirme tamamlandıktan sonra özellikle zamanda yayılım kriterlerinin incelenmesi açısından nasıl izlenmesi gerektiği, sürveyans görüntülemesinin ne zaman yapılması gerektiği konusunda klinisyenlere rehberlik eden çok az veri vardır. Bu amaçla izlenebilecek uzman fikir birliği kılavuzları yayınlamıştır (Traboulsee, Simon ve ark 2016; De

Stefano ve ark 2018). Bu kılavuzlara dayanarak 6-12 aylık aralıklarla klinik ve MRG izlem takibi önerilmektedir (De Stefano ve ark 2018). Gelecekte ve devam eden ileriye dönük çalışmalarla yeni görüntüleme teknikleri (merkezi damar işareti, paramanyetik kenar işareti) ve diğer biyobelirteçlerin (örneğin, nörofilament hafif zincir) ortaya çıkması bu kılavuzların revize edilmesine yardımcı olacaktır. Yakın zamanda yapılan kapsamlı bir makalede RİS'te tedaviye başlamanın yararını belirleyen veriler eksik olduğu için klinik çalışmaların önemi tartışılmıştır (Makhani 2020). Bu nedenle takip MRG'de yeni inflamatuvar aktivite (yani gadolinyum tutan lezyonlar) görülürse birçok nörolog tedaviye başlamayı kuvvetle düşünecektir. Ancak faydayı belirleyen klinik çalışmalardan elde edilen veriler RİS'te yoktur ve bu nedenle şu anda rutin pratikte tedavi önerilmemektedir. Ayrıca tesadüfi demiyelinizasyonu olan bireylerin bazıları yaşamları boyunca hiçbir klinik semptom yaşamamış olabileceklerini öne süren otopsi çalışmaları göz önüne alındığında tedavinin potansiyel faydalarının ilaçla ilişkili yan etkilerden daha ağır basıp basmadığına dikkat edilmelidir. RİS'li hastaların izlendiği retrospektif bir çalışmada klinik atak geliştirme riski hastalığı modifiye edici tedavi alanlarda %45, almayanlarda %31 bulunmuştur (Okuda ve ark 2014). Ayrıca dimetil fumarat veya teriflunomid ile tedaviye erken dönemde başlanmanın klinik kesin MS'e dönüşümü önleme veya geciktirmedeki etkisine yönelik randomize klinik çalışmalar vardır (TERİS 2019,ARİSE 2019). Dimetil fumarat ile tedaviye başlanma ile ilk klinik atağa kadarki geçen süre plasebo koluna göre anlamlı gecikme göstermiştir (ARİSE-Okuda ve ark.2022). Teriflunomid çalışması ise hala devam etmektedir (TERİS 2019). Bu klinik çalışmaların RİS'teki tedavi kararlarını etkilemede önemli etkiye sahip olması beklenmektedir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik: Bu tez çalışması için Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi (CBÜTF) Sağlık Bilimleri Etik kurulundan onay (21/ 05/ 2020 ve No :15978) ve çalışmaya katılan tüm olgulardan gönüllü onam formu alınmıştır.

3.2. Olgular: CBÜTF Nöroloji Anabilimdalı polikliniğine çoğu baş ağrısı olmak üzere MS'le uyumlu olmayan şikayetlerle başvuran, nörolojik muayenesi normal olan ve çekilen MRG'de MS ile uyumlu lezyonları olan kişiler tarandı. Bunlardan 2017 MAGNIMS radyolojik izole sendrom tanı kriterlerine göre RIS tanısı konulan 18-50 yaş arası 20 olgu çalışmaya alındı. Hastalardan tekrar detaylı anamnez alınarak nörolojik muayeneleri yapıldı. Demiyelizan hastalıklarla karışabilecek hastalıkların dışlanması için açlık kan şekeri, böbrek, karaciğer, tiroid fonksiyon testleri, B12, vaskülit, sifiliz ve brusellaya yönelik tetkikleri normal olanlar çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak, yaş, cinsiyet açısından benzer 20 MS hastası alındı. Ayrıca BOS immünolojik tetkiklerinin yaptırıldığı laboratuvarın benzer yaş ve cinsiyetteki normal sağlıklı kontrol olgularının MRZ verileri sağlıklı kontrol grubu olarak kullanıldı.

3.3. 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 ile sagittal kesitler elde edildi. Çalışma grubunda hastaların bir kısmına ve kontrol grubuna spinal MRG de çekildi. Kontrastlı çekim 0,1 mmol/kg gadolinium (Gd) 30 sn içinde verildikten en az 5-10 dakika sonra yapıldı.

Kranial ve varsa spinal MRG'ler önce nöroradyolog, sonra sorumlu yürütücü ve tez sahibi araştırma görevlisi tarafından değerlendirildi. Çelişkili görüş olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. MRG'da lezyonların lokalizasyonları (periventriküler, jukstakortikal, kortikal, infratentoryal, korpus kallosum, spinal, subkortikal-derin beyaz cevher), her bir lokalizasyondaki sayıları ve toplam lezyon sayısı şeklinde kaydedildi.

3.4. BOS'ta OKB, IgG İndeksi ve MRZ : Daha önce RIS tanısı almış BOS'ta OKB ve IgG indeksi bakılıp çalışmaya katılmayı kabul edenlere veri kayıt formu dolduruldu ve tetkik yapılan laboratuvarıda yedek olarak saklanan BOS ve serum örneklerinden MRZ reaksiyonu çalışılması için onam alındı. Ayrıca retrospektif olguların sayısı hedeflenen sayıyı karşılamadığı için prospektif olarak RIS tanısı almış hastaların günü birlik yatışı yapıldı. Lokal anestezi uygulanarak lomber ponksiyon ile 6-8 ml BOS ve eş zamanlı jelsiz steril, kırılmaz, kapaklı tüplere en az 6-8 ml serum örneği alındı. Örnekler dondurulmadan, soğuk zincir aracılığıyla kargo ile 2 gün içinde MRZ reaksiyonu, OKB ve IgG indeksi bakılmak üzere Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi nöroimmünoloji laboratuvarına gönderildi. Ücretler Bilimsel Araştırma Projesi (BAP)'dan alınan çalışma bütçesi tarafından karşılandı.

Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi nöroimmunoloji laboratuvarında BOS'ta OKB izoelektrik foküsleme yöntemi kullanıldı ve IgG indeks hesaplaması nefelometre ile yapıldı. MRZ reaksiyonu için tüm olguların serum ve BOS'unda globülin, albümin, kızamık, kızamıkçık, su çiçeği antikorları çalışıldı. Antikorlar Euroimmun kitleri ile çalışıldı. Reiber formülü ile her bir virüs için Antikor İndeksi(Aİ) hesaplandı. Aİ, ≥ 1.5 pozitif kabul edildi. İki virüs için Aİ ≥ 1.5 ise MRZ reaksiyonu pozitif kabul edildi.

Ayrıca BOS immünolojik tetkiklerinin yaptırıldığı laboratuvarın benzer yaş ve cinsiyetteki normal sağlıklı kontrol olgularının MRZ verileri sağlıklı kontrol grubu olarak kullanıldı.

3.5 İstatiksel Analiz

İstatistik değerlendirme için verilerin analizinde SPSS 23.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Veriler, tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde dağılımı, ortalama standart sapma), iki grubun sayısal veriler açısından karşılaştırılmasında normal dağılım koşulları sağlanırsa bağımsız gruplarda t Testi, normal dağılım koşulları sağlanmazsa Mann Whitney U ve üç grup karşılaştırmalarda normal dağılım koşulları sağlanmadığında Kruskal Wallis testi; kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve iki süreklili verinin karşılaştırılmasında Pearson Korelasyon Testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda önce kendi RİS ve MS olgularımızın ve nöroimmunoloji laboratuvarının sağlıklı kontrol olgularının yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri karşılaştırıldı. Daha sonra grupların kızamık, kızamıkçık, suçiçeği antikor indeksleri kantitatif ve kalitatif olarak ve MRZR pozitiflik oranları karşılaştırıldı. Ayrıca RIS ve MS grubunun OKB pozitiflik oranları ve IgG indeksleri kıyaslandı.

Hem RİS hem MS grubunda MRZR ile OKB ve IgG indeksi arasındaki korelasyona bakıldı. MRZR'nin yaş, cinsiyet, öykülerinde kızamık, kızamıkçık ve su çiçeği geçirme veya aşılanma ile ilişkileri araştırıldı. RİS grubunda MRZR'nin MRG'deki lezyon sayısı ve yerleşimi ile ilişkisi değerlendirildi.

IV. BULGULAR

4.1 Demografik ve tıbbi özellikler

RİS, MS kontrol ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,005$). MS kontrol grubundaki hastaların 18'i RRMS, 2'si PPMS idi. Ancak hastalık süresi açısından hepsi erken evredeydi. Ortalama hastalık süresi $1.95 \pm 2,28$ bulundu.

Tablo11. Grupların Demografik Özellikleri

	RİS grubu (N:20)	MS grubu (N:20)	Sağlıklı Kontrol grubu	P değeri
Kadın/Erkek oranı	17/3 (%85/15)	13/7 (%65/35)	19/11 (% 63.3 /36.7)	$p > 0.05^*$
Ortalama tanı yaşı	$33,25 \pm 9,8$ 2	$31,25 \pm 10,11$	29.53 ± 9.68	$p > 0.05^*$ *

* ki kare test

**Kruskal Wallis

Gruplar arasında kızamık, kızamıkçık, su çiçeği enfeksiyonu geçirme ve aşılama öyküsü arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,005$).

Tablo12. Olgularda MRZ Enfeksiyon Öyküsü

	Kızamık+kızamıkçı k + su çiçeği	Su çiçeği	Kızamık+ su çiçeği	Enfeksiyon öyküsü yok	Hatırlamıyor
--	------------------------------------	--------------	-----------------------	--------------------------	--------------

RİS (n:20)	%5	%45	%10	%15	%25
MS (n:20)	%10	%35	%10	%25	%20

ki kare test p:0,879

Tablo13. Olgularda MRZ Aşılama Öyküsü

	Aşıları tam	Hatırlamıyor
RİS (n:20)	% 75	% 25
MS (n:20)	% 80	% 20

ki kare test p:0,705

4.2 Gruplar arası MRZ Reaksiyonu, OKB ve IgG indeks Karşılaştırması

OKB pozitifliği, IgG indeks ortalaması ve yüksekliği MS grubunda RİS grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 14).

Tablo 14. RİS ve MS kontrol grubunun OKB ve IgG indeksleri

	RİS grubu (N:20)	MS grubu (N:20)	P değeri
OKB pozitifliği*	7 (%35)	19 (%95)	0,00
IgG İndeksi**	0,62 ± 0,18	0,97 ± 0,46	0,001
IgG İndeks yüksekliği*	6 (%30)	13 (%65)	0,027

* ki kare test **mann-whitney U test

MRZR pozitifliği, kızamık, kızamıkçık ve su çiçeği antikor indeksleri pozitifliği ve indeks ortalaması açısından RİS ve MS grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. MRZR ve Antikor İndeks (Aİ) pozitiflik (≥ 1,5) oranları ve İndeks Ortalamaları

		RİS	MS	Sağlıklı Kontrol	P değeri
Kızamık (M)	Ortalama	1,71±2,14	2,12±3,99	2.04± 2.58	p >0.05*
Aİ	Pozitiflik	7 (%35)	4 (%20)	12 (%40)	p >0.05**

Kızamıkçık (R) Aİ	Ortalama	1,47±2,13	2,03±3,71	1.91± 3.68	p >0.05*
	Pozitiflik	5 (%25)	7 (%35)	6 (%20)	p >0.05**
Su çiçeği (Z) Aİ	Ortalama	2,22±3,92	1,27±1,15	0.86±0.72	p >0.05*
	Pozitiflik	6 (%30)	5 (%25)	5 (%16.7)	p >0.05**
M+R Aİ	Pozitiflik	2 (%10)	2 (%10)	4(%13.3)	p >0.05**
M+Z Aİ	Pozitiflik	3 (%15)	0 (%0)	3 (%10)	p >0.05**
R+Z Aİ	Pozitiflik	2 (%10)	2 (%10)	3 (%10)	p >0.05**
MRZR	Pozitiflik	5 (%25)	4 (%20)	6 (%20)	p >0.05**

*Kruskal Wallis **ki kare test

4.3 RİS Grubunda MRZR'nin OKB, IgG indeksi ve MRG Lezyonları ile İlişkisi

Hem RİS grubunda hem MS grubunda MRZR ile OKB ve IgG indeksi yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 16)

Tablo 16. MRZR-OKB ilişkisi

		MRZR pozitif	MRZR negatif	Toplam
RİS	OKB pozitif	2	5	7
	OKB negatif	3	10	13
MS	OKB pozitif	4	15	19
	OKB negatif	0	1	1

ki kare testi RİS p:0,787 MS p:0,608

Tablo 17. MRZR-IgG İlişkisi

		MRZR pozitif	MRZR negatif	Toplam
	IgG pozitif	3	3	6

RİS	IgG negatif	2	12	14
MS	IgG pozitif	4	9	13
	IgG negatif	0	7	7

ki kare testi RİS p: 0,091 MS p:0,101

IgG indeksi kantitatif değerleri ile tek tek kızamık, kızamıkçık, suçiçeği Aİ'leri arasında korelasyon bakıldığında sadece MS grubunda kızamıkçık Aİ ile anlamlı bir ilişki saptandı.

Tablo 18. Kızamık, kızamıkçık, suçiçeği Aİ ile IgG indeks kantitatif değerlerinin ilişkisi

IgG İndeksi		Kızamık Aİ	Kızamıkçık Aİ	Suçiçeği Aİ
	RİS	AD	AD	AD
	MS	AD	r:0.536 p:0.015	AD

Pearson korelasyon testi, AD: Anlamlı değil

MRZR ile MRG'de ki lezyon yerleşim yeri ve lezyon toplam sayısı arasında bir ilişki gözlenmedi (Tablo 19)

Tablo 19. MRZR, OKB pozitifliği ve IgG indeks yüksekliği ile MRG lezyon ilişkisi

	Periventriküler	Jukstakortikal	Infratentorial	Spinal	Toplam lezyon
MRZR pozitif	4,60±3,20 (P:0,452)	1,60±1,14 P:0,181	0,00 P:0,564	0,20±0,44 P:0,083	7,40±3,78 P:0,253
IgG İndeks pozitif	3,83±3,18 P:0,547	1,17±0,75 P:0,483	0,00 P:0,173	0,17±0,40 P:0,463	5,50±3,61 P:0,523

OKB pozitif	4,29±2,98 P:0,547	1,29±0,75 P:0,483	0,29±0,75 P:0,173	0,00 P:0,463	6,14 ±3,07 P:0,523
----------------	----------------------	----------------------	----------------------	-----------------	-----------------------

Mann-Whitney U Test



V. TARTIŞMA VE SONUÇ

RİS'li olguların %34'nün 5 yıl (Okuda ve ark. 2014), % 51'nin 10 yıl (Lebrun-Frenay ve ark. 2020) içinde MS ile uyumlu klinik atak geçirmesi, bu durumun MS'in prelinik veya sublinik dönemi olduğu görüşünü gündeme getirmiştir. MS hastalarının akrabalarında RİS prevalansının normal popülasyona göre yüksek olması da bu görüşü desteklemektedir (Lynch ve ark 1990; Tienari ve ark 1992; Lebrun-Frenay ve ark 2020). Ancak tersinden bakılırsa 10 yılda olguların %49'u RİS olarak kalmıştır. Tüm RİS olgularına tedavi başlamak hem tıbbi hem maliyet açısından akılcı görünmemektedir. Bu nedenle bugün için RİS bir MS fenotipi olarak kabul edilmemekte ve tedavi önerilmemektedir. Fakat MS ve KİS ile ilgili çalışmalar ve gerçek dünya verileri tedaviye erken başlamanın hastalığın prognozu açısından ne kadar önemli olduğunu göstermiştir. O halde MS'e dönüşüm riski yüksek olan RİS'leri önceden saptamak ve belki bunlara daha RİS döneminde tedavi başlamak prognoz açısından çok değerli olacaktır. İşte bu öngörülerle bilim insanları RİS'ten MS'e dönüşümde öngörücü faktörleri araştıran çalışmalara yoğunlaşmışlardır. En büyük RİS kohortunun 5 yıllık takibinde genç yaş, erkek cinsiyet, spinal kord lezyonları ilk klinik atak için en anlamlı prediktif faktörler olarak değerlendirilmiştir (Okuda ve ark 2014). Aynı kohortun 10 yıllık takibi sonunda öngörücü faktörler tekrar değerlendirilmiş ve tanı yaşı, pozitif BOS bulguları, MRG'de infratentoryal ve spinal kord lezyonlarının varlığı ilk klinik atak için bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (Lebrun-Frenay ve ark 2020). 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'sinde 10 yıl içinde MS gelişmiştir.

MS'de intratekal hümmoral immün yanıt olarak geniş bir viral ve bakteriyel ajan paneline karşı BOS'ta antikorlar oluştuğu çeşitli çalışmalarda

gösterilmiştir (Derfuss ve ark 2001; Rostasy ve ark 2003; Derfuss ve ark 2005; Schubert ve ark 2007; Pohl ve ark 2010; Otto ve ark 2011). Kızamık, kızamıkçık ve suçiçeği virüsüne karşı oluşan antikorlar en yaygın olanlardır ve MRZR olarak adlandırılır (Reiber, Ungefehr ve ark 1998; Jarius, Franciotta ve ark 2008). AI değerinin ≥ 1.5 olması ilgili patojene karşı intratekal IgG sentezinin göstergesi olarak değerlendirilir. İki veya daha fazla AI değeri ≥ 1.5 ise MRZR pozitif kabul edilmektedir (Reiber, Ungefehr ve ark 1998; Jarius, Franciotta ve ark 2008). MS hastalarında MRZR pozitifliğinin yüksek olduğunu ve MS tanısında yüksek özgüllüğe ve pozitif prediktif değere sahip olduğunu bildiren çok sayıda çalışma vardır (Felgenhauer ve ark 1992; Sindic ve ark 1994; Frederiksen ve ark 1998; Reiber, Ungefehr ve ark 1998; Tumanı ve ark 1998; Jarius, Eichhorn ark 2008; Jarius, Franciotta ve ark 2008; Hottenrott ve ark. 2015). KİS'li hastalarda da %37 oranında MRZR pozitifliği bildirilmiştir (Brettschneider ve ark 2009). Ancak RİS'te MRZR ile ilgili yayımlanmış bir çalışma yoktur. RİS'te MRZR'yi araştırmayı amaçlayan çalışmamızda RİS'lilerin %25'inde, MS'lilerin %20'sinde, ve sağlıklı kontrollerin %20'sinde MRZR pozitif bulunmuştur ve aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. MS grubunda MRZR pozitiflik oranı literatürde bildirilen oranların epeyce altındadır ve yaş ve cinsiyet açısından benzer olan sağlıklı kontrol grubundan farklı değildir. Jarius ve ark.'nın 2017'de yaptığı çalışmada kendi MS hastalarının ve gözden geçirdikleri 30 çalışmanın verileri değerlendirilmiştir. Kendi MS hastalarının %78'inde MRZR pozitif bulunurken başka inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan nörolojik hastalıklardan oluşan kontrol grubunun sadece %3'ünde pozitif saptanmıştır. Özgüllük %97 olarak hesaplanmıştır. Üç virüs için de median AI değerleri MS grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. 30 çalışmanın değerlendirmesinde ise MS'lilerin %63.3'ünde, kontrol grubunun ise sadece %2.5'inde pozitif saptanmıştır. Kümülatif özgüllük %97.5, duyarlılık %63.3 bulunmuştur. NMOS ve antiMOG pozitif ensefalomyelitlilerde bile MRZR %98.1 negatif çıkmıştır (Jarius ve ark 2017). Yazarlar MRZR'nin MS için o güne kadar bildirilen en özgül belirteç olduğunu belirtmişlerdir. Türk MS popülasyonunda MRZR pozitifliğinin diğer çalışmalardan düşük olması ve sağlıklı kontroller ile benzer olması Türk toplumunun aşılama, enfeksiyon geçirme gibi özellikleri ile ilgili olabilir. Bir diğer faktör hasta sayısının az olması olabilir. Türkiye'de daha

önce MS'lilerde MRZR'yi araştıran bir çalışma yapılmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır. Küba'da yapılan bir çalışmada da benzer yaş ve BOS IgG değerleri olan Alman popülasyonu ile karşılaştırıldığında MS'lilerde hem MRZR pozitiflik oranı (%48'e karşın % 67) hem de kızamıkçık virüsüne karşı intratekal Aİ pozitiflik oranı daha düşük (%30' a karşın %60) saptanmış ve bu fark Küba'da kızamıkçık enfeksiyonu prevalansının düşük olmasına ve çalışmaya dahil edilen hastaların aşılama kampanyası başladığında adolesan çağa ulaşmış olmalarına bağlanmıştır (Robinson-Agramonte ve ark 2007). Jarius ve ark.nın çalışmasında da batı Avrupa MS popülasyonu ile diğer bölgelerin MS popülasyonu arasında MRZR açısından farklı oranlar (%69'a karşın %52) bildirilmiştir (Jarius ve ark 2016). Bu veriler farklı topluluklar arasında enfeksiyon prevalansı ve aşılama oranları ile bağlantılı olarak farklı MRZR pozitiflik oranlarının görülebileceğini işaret etmektedir. Çalışma grubumuzda RİS ve MS hastalarının aşılama ve enfeksiyon geçirme oranı hastaların bildirimine göre dökümanite edilmiştir. Gruplar arasında bir fark gözlenmemiştir ama beyana dayalı olduğu için güvenilir kabul edilmemiştir. Resmi kayıtlara göre Türkiye'de kızamık 1970'de, kızamıkçık 2006'da, suçiçeği 2013'te rutin aşılama programına eklenmiştir. Aşılama oranları da yıllara göre değişmekle birlikte %90 civarındadır. Olguların ortalama yaşlarının 32-33 civarında olduğu düşünülürse büyük çoğunluğuna kızamık aşısı yapıldığı, hemen hiçbirine ise kızamıkçık ve suçiçeği aşısı yapılmadığı varsayılabilir. Toplumda bu yaş grubunu içeren, serumda antikor seroprevalansı çalışmalarında kızamık için %77.6-99,7 kızamıkçık için %85.5, suçiçeği için %71 pozitiflik oranları bildirilmiştir (Gözalın ve ark 2005; Köse ve ark 2006; Dilli ve ark 2008)

Çalışmamızda tek tek virüslere ve ikili kombinasyonlara ait Aİ'leri karşılaştırıldığında da gruplar arasında hem pozitiflik açısından hem de indeks ortalamaları açısından bir fark gözlenmemiştir (Tablo 15). Anlamlı olmamakla birlikte Aİ ortalaması yüksekten düşüğe doğru değerlendirildiğinde MS için MRZ, RİS için ZMR, sağlıklı kontrol için MRZ şeklinde sıralandığı görülmüştür. Aİ pozitiflik oranı açısından değerlendirildiğinde ise MS için RZM, RİS için MZR, sağlıklı kontroller için MRZ şeklinde sıralanmıştır. İkili kombinasyonlar açısından bakıldığında MS grubunda M+R ve R+Z için eşit oranda pozitiflik

olduğu, M+Z kombinasyonunun hiç olmadığı saptanmıştır. Buna karşılık RİS grubunda en yüksek oran M+Z kombinasyonu olarak gözlenmiştir. Sağlıklı kontrollerde ise en yüksek oran M+R kombinasyonundadır. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gibi bir tutarlılık da yoktur. Ancak ileride yapılan çalışmaların verileri ile birlikte değerlendirildiğinde belki bir anlam ifade edebilir. Literatürde, MS ve KİS hastalarında en sık kızamığa karşı Aİ pozitifliği bildirilmiştir (Reiber 1998; Reiber, Ungefehr ve ark 1998; Robinson-Agramonte ve ark 2007; Brettschneider ve ark. 2009; Hottenrott ve ark 2015; Hottenrott ve ark 2017). Tunus'da yapılan bir çalışmada MS hastalarında en sık kızamıkçık-su çiçeği kombinasyonuna karşı Aİ pozitifliği saptanmış ve hastalıkla ve IgG indeksi ile korele bulunmuştur (Feki ve ark.2018). Buna karşılık kızamık reaksiyonu MS grubunda bizimkine benzer şekilde en az, MS dışı hastalıklar grubunda en sık görülmüştür. Yazarlar tarafından bu durum, Tunus' daki aşılama programına göre hasta grubunun sadece kızamık aşısı olması, dolayısı ile kızamık aşısının serum ve BOS'ta enfeksiyona göre daha az antikor üretimine neden olması ile açıklanmıştır. Bu açıklama, Küba grubunun kendi çalışmalarında kızamıkçık Aİ düşüklüğünü, aşılamamanın olmaması ve Küba'da kızamıkçık enfeksiyon prevalansının düşük olması ile açıklamaya yönelik spekülasyonlarıyla ters düşmektedir.

Çalışmamızda MRZR'nin aksine OKB pozitifliği, IgG indeks yüksekliği ve IgG ortalaması açısından RİS grubu ile MS grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır. MS grubunun %95'inde OKB pozitif bulunurken RİS grubunun sadece %35'inde pozitif bulunmuştur. Benzer şekilde BOS IgG yüksekliği (%65'e karşın %30) ve ortalama IgG indeksi de ($0,97 \pm 0,46$ 'e karşın $0,62 \pm 0,18$) MS grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (Tablo 14). MS hastalarının %85-95'inde OKB pozitifliği bildirilmektedir (Reiber, Ungefehr ve ark 1998; Stich ve ark. 2014). Ancak OKB MS'in başlangıç döneminde negatif bulunabilir. Ayrıca MS için karakteristiktir fakat MS'e özgül değildir. Diğer otoimmün ve enfeksiyöz SSS hastalıklarında da pozitif saptanabilir (Chu ve ark. 1983; McLeanve ark. 1990; Correale ve ark.2002; Djukic ve ark. 2012; Jarius ve ark 2012; Hottenrott ve ark. 2018). Bu nedenle OKB'nin duyarlılığı yüksek ($\geq \%95$) ancak özgüllüğü düşüktür (Reiber, Ungefehr ve ark. 1998; Dobson ve ark.2013; Hottenrottve ark. 2015). Buna karşılık MRZR'nin

özgüllüğü daha yüksektir (%97) (Jarius ve ark 2017). Brettschneider ve arkadaşları KİS'ten MS'e dönüşümde de en yüksek duyarlılığı OKB için (%96), buna karşılık en yüksek özgüllüğü MRZ skoru için (%90) bildirmişlerdir (Brettschneider ve ark. 2009). OKB MS için bir rule-out kriteri olarak kabul edilirken, MRZR rule-in kriteri olarak kabul edilmektedir. OKB negatif MS hastalarında bile %23.5-%53 oranında MRZR pozitifliği rapor edilmiştir (Brecht ve ark. 2012; Stich 2015; Feki ve ark. 2018). Feki ve arkadaşlarının çalışmasında OKB negatif olan MS hastalarının %53'ünde MRZR pozitif saptanmış ve MRZR özgüllüğü (%91.9), OKB özgüllüğünden (%81.8) yüksek bulunmuştur (Feki ve ark.2018). MRZR ve OKB pozitifliği kombine edildiğinde duyarlılık %88 üstüne çıkmıştır (Feki ve ark 2018). OKB negatif MS hastalarında en az bir nörotropik virüse karşı pozitif intratekal antiviral immün yanıt %41.2-%46 oranında bildirilmiştir (Brecht ve ark. 2012; Stich ve ark. 2015). Çalışmamızda 13 OKB negatif RİS hastasının 3 (%23)'ünde MRZR pozitif bulunurken, OKB pozitif 7 hastanın 2 (%28,6)'sinde MRZR pozitif bulunmuştur. MS grubunda ise OKB negatif saptanan tek olguda MRZR de negatif bulunmuştur. Hem RİS hem de MS grubunda OKB ve IgG indeksi ile MRZR pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Tek tek virüslere ait Aİ'nin OKB ve IgG indeksi ile ilişkisi değerlendirildiğinde ise sadece MS grubunda kızamıkçık Aİ ile IgG indeks ortalaması arasında pozitif bir ilişki gözlenmiştir. Feki ve arkadaşları da kızamıkçık Aİ ile OKB, IgG indeksi ve OKB bant sayısı arasında korelasyon bildirmişlerdir (Feki ve ark 2018).

Bu çalışmada MRZR ile lezyon yerleşim yeri ve toplam lezyon sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatür değerlendirildiğinde, KİS ve RRMS tanılı hastaların incelendiği Rosche ve ark.'nın çalışmasında T2 lezyon sayısı ≥ 6 olan hastaların kızamık Aİ ortalaması, <6 lezyon olanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Su çiçeği için de benzer eğilim görülmekle birlikte anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Kızamıkçık için anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Sadece kızamıkçık virüsüne ait Aİ, MRG'de kontrast tutan lezyonlarla istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir korelasyon göstermiştir (Rosche ve ark. 2012).

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda RİS tanılı olgularda ve hatta sürpriz bir şekilde MS hastalarında MRZR pozitifliği normal kontrollerden farklı

bulunmamıştır ve beklenenden düşüktür. MRZR pozitifliğinin MS'lilerde yüksek oranda görüldüğünü ve spesifitesinin yüksek olduğunu bildiren çalışmaların verileri ile uyumsuzdur. Çalışmalarda, MS hastalarında MRZR pozitifliği yanında, BOS'ta bu üç virüse karşı OKB'ların gösterilmesi (Frederiksen 1998) ve MS dışındaki demiyelinizan, otoimmün veya enfeksiyöz diğer enflamatuvar SSS hastalıklarında MRZR reaksiyonunun nadir görülmesi MRZ'ye karşı oluşan polispesifik immün yanıtın MS'in patogenezi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak yine de MS hastalarının yaklaşık %30'unda MRZR negatiftir ve bizim çalışmamıza benzer şekilde ortalamadan oldukça düşük pozitiflik oranı saptayan çalışmalar da vardır. Ayrıca çok daha az olsa da diğer enflamatuvar hastalıklarda da pozitiflik bildirilmiştir. Bazı MS hastalarında MRZR'nin negatif olmasının nedeni açıklanamamaktadır. Jarius ve ark. hem kendi verileri hem de literatür verilerini değerlendikleri ve tartıştıkları makalelerinde bazı olası açıklamalar ileri sürmüşlerdir. Bu durumun intratekal üretilen IgG miktarının zamansal değişimine veya hastalar arasındaki IgG afinitesindeki varyasyonlara, hastalar arasında geçirilmiş enfeksiyon veya aşılama farklılıklarına ve MS hastalarındaki patofizyolojik farklılıklara bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (Jarius ve ark 2017). MRZR negatif hastalarda tekrarlayan BOS tetkiklerinin MS için MRZR duyarlılığını arttırdığını (ilk LP'de %63 iken takipte %79) gösteren veriler (Petereit ve ark. 2005) ve antiMOG pozitif ensefalomiyelit ve NMO spektrum hastalarında yüksek oranda MRZR'nin negatif saptanması bu görüşü desteklemektedir. Eğer MRZR pozitifliği, MS için gerçekten spesifikse KİS ve RİS'ten MS'e dönüşümü öngörme açısından çok değerli bir biyobelirteç olacaktır. Ancak bizim verilerimizin de desteklediği gibi bazı problemler vardır. Öncelikle MRZR reaksiyonunun duyarlılığını ve öngörücü değerini arttıracak yöntemler konusunda çalışmalar yapılmalıdır. Örneğin Brettschneider ve arkadaşları her bir virüse farklı bir skor vererek oluşturdukları MRZ skorunun KİS'ten MS'e dönüşümde prediktif değerinin MRZR'den daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Brettschneider ve ark 2009). MRZR ile birlikte virüse özgül OKB değerlendirilebilir. Farklı bölgelerde ve toplumlarda normal kişilerde antikor indeksleri ve MRZR araştırılıp aşılama ve enfeksiyon prevalansları ile bağlantısı araştırılabilir.

Bu çalışma, RİS'te MRZR'yi araştıran yayınlanmış bir çalışma bulunamadığı için muhtemelen bu konuda yapılmış ilk çalışmadır. Ancak bazı kısıtlılıkları vardır. Birincisi olgu sayısı düşüktür. İkincisi sağlıklı kontrol grubu olarak nöroimmunoloji laboratuvarının normal kontrollerinin verileri kullanılmıştır ve geçirilmiş enfeksiyon ve aşılama bilgileri eksiktir. Gerçi RİS ve MS grubunda da bu bilgiler sağlık kayıtlarından değil, kişilerin kendilerinden alındığı için yeterince güvenilir değildir. Üçüncüsü MS alt grupları çalışılmamıştır. Dördüncüsü hastalara ait MRG'lerdeki lezyonların sayısı görsel olarak değerlendirilmiş, volümetrik ölçüm yapılmamıştır.

RİS'te MRZR reaksiyonunun daha çok sayıda hasta ve farklı toplumlarda çalışılması, RİS'in patolojisini anlamada, MS fenotipi içine dahil etmede ve/veya MS'e dönüşümü öngörmeye yararlı olacaktır.

VI. ÖZET

Giriş: MS ile uyumlu klinik bulgu olmaksızın başka bir nedenle çekilen kranial MRG'de MS'le uyumlu lezyonların saptandığı durum olarak tanımlanan RİS bugün için bir MS fenotipi olarak kabul edilmemektedir. Ancak olguların takibinde %34'nün 5 yıl, % 51'nin 10 yıl içinde MS ile uyumlu klinik atak geçirmesi, bu durumun MS'in preklinik dönemi olduğu görüşünü gündeme getirmiştir. Bu nedenle öngörücülük açısından biyobelirteçler önem kazanmıştır.

Amaç: Radyolojik İzole Sendromda BOS'ta MRZ reaksiyonu (MRZR) pozitiflik oranını saptamak ve MS hastalarındaki oran ile karşılaştırarak MS'e dönüşümde öngörücü bir biyobelirteç değerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya benzer yaş ve cinsiyette 20 RİS hastası ve kontrol grubu olarak 20 MS hastası alındı. Tüm olgulara BOS'ta MRZR, OKB, IgG indeksi bakıldı. MRZR pozitifliği için BOS kızamık (M), kızamıkçık(R) ve suçiçeği(Z) antikor indekslerinden en az 2'sinin ≥ 1.5 olması kabul edildi. RİS ve MS grubunun değerleri karşılaştırıldı. Her iki grupta da OKB, IgG indeksi ile MRZR arasındaki ilişki araştırıldı. Ayrıca RİS'lilerin MRG'lerindeki lezyonların yerleşim yerleri ve sayıları ile MRZR ilişkisine bakıldı. Ek olarak BOS immünolojik tetkiklerinin yaptırıldığı laboratuvarın benzer yaş ve cinsiyetteki normal sağlıklı kontrol olgularının MRZ verileri sağlıklı kontrol grubu olarak kullanıldı.

Bulgular: MRZR, RİS'li hastaların %25'inde, MS'li grubun %20'sinde, sağlıklı kontrollerin %20'sinde pozitif bulundu. Aralarında anlamlı fark saptanmadı. OKB pozitifliği ve IgG indeks yüksekliği MS grubunda daha fazlaydı (sırasıyla $p<0.001$, $p:0.027$). OKB pozitifliği ve IgG indeks yüksekliği ile MRZR pozitifliği arasında her iki grupta da bir ilişki saptanmadı. RİS grubunda MRZR ile toplam lezyon sayısı ve yerleşim yerleri arasında da bir ilişki bulunmadı.

Sonuçlar: MRZR'nin, MS için çok yüksek bir özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri olduğu bildirilmektedir. OKB negatif MS hastalarının da %18-%53'ünde MRZR pozitif saptanmıştır, Ayrıca Klinik İzole Sendrom(KİS)'dan MS'e dönüşen hastalarda MRZR pozitiflik oranı MS gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%47'ye karşın %25). Çalışmamızda RİS, MS ve sağlıklı grupta BOS'ta MRZR pozitifliği benzer orandadır. RİS'te MRZR'yi araştıran bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu çalışma, bildirilen ilk çalışmadır. Çalışmanın kısıtlılıkları; olgu sayısı düşüktür. Kontrol grubu olarak nöroimmunoloji laboratuvarının normal kontrollerinin verileri kullanılmıştır ve geçirilmiş enfeksiyon ve aşılama bilgileri eksiktir. Gerçi RİS ve MS grubunda da bu bilgiler sağlık kayıtlarından değil, kişilerin kendilerinden alındığı için yeterince güvenilir değildir. MS alt grupları çalışılmamıştır ve hastalara ait MRG'lerdeki lezyonların sayısı görsel olarak değerlendirilmiş, volümetrik ölçüm yapılmamıştır.

RİS'te MRZR reaksiyonunun daha çok sayıda hasta ve farklı toplumlarda çalışılması, RİS'in patolojisini anlamada, MS fenotipi içine dahil etmede ve/veya MS'e dönüşümü öngörmeye yararlı olacaktır. Ayrıca BOS'ta MRZR'nin öngörücü değerini saptamak için bu olguların takipleri ve ilk atak geçirme oranları gereklidir.

VII. İNGİLİZCE ÖZET

Introduction: RIS, which is defined as the condition in which lesions compatible with MS are detected in cranial MRI taken for another reason without clinical findings compatible with MS, is not considered as an MS phenotype today. However, in the follow-up of the cases, 34% had a clinical attack compatible with MS within 5 years and 51% within 10 years, which brought up the view that this is the preclinical period of MS. Therefore, biomarkers have gained importance in terms of predictiveness.

Objectives: To determine the MRZ reaction (MRZR) positivity rate in CSF in Radiological Isolated Syndrome and to investigate a predictive biomarker value in conversion to MS by comparing it with the rate in MS patients.

Methods: 20 RIS patients of similar age and gender and 20 MS patients as a control group were included in the study. MRZR, OCB, and IgG index in CSF were evaluated in all cases. For MRZR positivity, it was accepted that at least 2 of the CSF measles (M), rubella (R) and varicella (Z) antibody indices were ≥ 1.5 . The values of RIS and MS groups were compared. The relationship between OCB, IgG index and MRZR was investigated in both groups. In addition, the location and number of lesions in MRIs of patients with RIS and the relationship of MRZR were examined. In addition, MRZ data of normal healthy control subjects of similar age and gender in the laboratory where CSF immunological tests were performed were used as the healthy control group.

Findings: MRZR is reported to have a very high specificity and positive predictive value for MS. MRZR was positive in 18%-53% of OCB-negative MS patients. In addition, the rate of MRZR positivity was found to be significantly higher in patients who converted from Clinical Isolated Syndrome (CIS) to MS compared to patients who did not develop MS (47% versus 25%). In our study, MRZR positivity in CSF was similar in RIS, MS and healthy groups. A study investigating MRZR in RIS has not been found in the literature. This is the first study reported. Limitations of the study; the number of cases is low. Data from

normal controls of the neuroimmunology laboratory were used as the control group, and information on past infection and vaccination is missing. Although, in the RIS and MS group, this information is not reliable enough because it was obtained from the individuals themselves, not from their health records. MS subgroups were not studied, and the number of lesions on MRIs of patients was evaluated visually, but no volumetric measurement was made.

Studying the MRZR reaction in RIS with a larger number of patients and in different populations will be useful in understanding the pathology of RIS, including it in the MS phenotype, and/or predicting the transformation to MS. In addition, to determine the predictive value of MRZR in CSF, the follow-up and first attack rates of these cases are required.



VIII. EKLER

EK 1: Türk Nöroloji Derneği Lumber Ponksiyon Bilgilendirme ve Onam Formu

EK 2: Veri Kayıt Formu

EK 3-4: RİS Hastaları için Aydınlatılmış Bilgilendirme ve Onam Formu

EK 5-6: MS Hastaları için Aydınlatılmış Bilgilendirme ve Onam Formu

EK 7: Biyolojik Materyallerin Eğitim ve Araştırma Amaçlı Saklanması için Onam Formu



EK 1: Türk Nöroloji Derneği Lumber Ponksiyon Bilgilendirme ve Onam Formu





Tarih:/...../.....

**TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ LOMBER PONSİYON
(BEYİN OMURİLİK SIVISI İNCELEMESİ) BİLGİLENDİRME FORMU**

Hasta Adı-Soyadı:
Protokol No:.....

Sayın Hastamız,

Tıbbi durumunuz ve hastalığınızın tedavisi için size önerilen tıbbi tedavi ve tanıya yönelik tüm işlemler hakkında bilgi sahibi olmak en doğal hakkınızdır. Tıbbi tedavi ve cerrahi girişimlerin yararlarını ve olası olumsuzlukları öğrendikten sonra yapılacak işleme olur vermek ya da vermemek yine kendi kararınıza bağlıdır.

Bu açıklamanın amacı sizi korkutmak ya da endişelendirmek değil, sağlığınıza ile ilgili konularda sizi daha bilinçli bir biçimde karara ortak etmektir. İsterseniz sağlığınıza ile ilgili tüm bilgi ve belgeler size veya uygun göreceğiniz bir yakınınıza verilebilir. Yasal ve tıbbi zorunluluk taşıyan durumlar dışında bilgilendirmeyi istemeyebilirsiniz.

Hastalığınızın tanı/tedavisi için lomber ponksiyon gerekmektedir. Özel bir iğneyle bel kısmından girilip omuriliği kaplayan zarların geçilerek beyin-omurilik sıvısına ulaşılması işlemine lomber ponksiyon denir. Lomber ponksiyon en sık olarak beyin-omurilik sıvısı örneği elde etmek için yapılır. Beyin-omurilik sıvısının incelenmesi ile menenjit gibi bazı enfeksiyon hastalıklarının tanısı konulabilmektedir. Ayrıca, bazı kanser türlerinde beyine, omuriliğe ve bunları kaplayan zarlara yayılma olup olmadığını anlamak için, bazı kafa içi basınç artımı hastalıklarında multiple skleroz ve de sinir iltihabı durumlarında lomber ponksiyon yapılması gerekir. Lomber ponksiyon izlem ve tedavinin planlı bir bölümü olabilir. Günümüzde bu girişimin yerini tutacak ve aynı amaçlara hizmet edecek alternatif yöntem yoktur. Girişim öncesinde doktorunuz sizinle ve birinci yerindeyse hastanızla görüşerek işlem hakkında bilgi verecektir, Hastanızın önemli tıbbi sorunları, kullandığı ilaçları, varsa kanama sorunları veya alerji durumlarını (ilaçlara, latekse, flastere vb) veya başka hastalıklarını girişimden önce doktorunuza mutlaka söylemelisiniz.

Lomber ponksiyon girişimi genellikle hasta yan yatırılarak (nadiren hasta oturtulup öne eğik pozisyon verilerek) bel bölgesindeki omurların arasındaki boşluktan yapılır. Hastaya pozisyon verildikten ve hareketsiz durması sağlandıktan sonra girişimin yapılacağı yerin üzerindeki cilt antiseptik solüsyonla silinerek üzeri delikli mikroptan arındırılmış örtü ile örtülür. Lomber ponksiyon yapılabilmesi için cilt ve cilt altına özel iğne ile delinmesi gerekir. İşlem sırasında iğnenin batırıldığı yerde ciltte ve cilt altı dokularda hasta iğne batmasına bağlı acı duyar. Bunu en aza indirmek için cilt ve cilt altına yerel uyuşturucu verilerek uyandırılabilir. Yapılacak incelemeler için gereken en az miktarda bel sıvısı mikroptan arındırılmış tüplere alınacaktır. Bütün bu işlemler yaklaşık 10-15 dakika sürecektir. Lomber ponksiyon girişimi tamamlandıktan sonra girişimin yapıldığı yerde cilt üzerine mikroptan arındırılmış gazlı bez ile 2-3 dakika baskı uygulanır, kanama ve sızma kontrolü yapılır. Sonra bu yer mikroptan arındırılmış gazlı bez ile kapatılır ve flaster yapıştırılır.

Lomber ponksiyon sonrasında hastanızın en az 30 dakika süreyle sırt üstü düz yatması gerekir. Eve veya odasına dönünce de izleyen 24 saatte mümkün olduğu kadar dinlenmesi gerekir. Girişim sonrasında 48 saat kadar süre ile spor gibi yorucu aktivitelerden kaçınılması gerekir.

İşleme ait Riskler:

- Lomber ponksiyon sonrası hasta baş ağrısı hissedebilir. Baş ağrısı hafif olabileceği gibi bazen şiddetli de olabilir. Baş ağrısı durumunda hastanın sırt üstü düz yatırılması rahatlatıcı olacaktır, Rahatlamazsa ağzından parasetamol gibi ağrı kesici ilaç kullanılması gerekebilir. Böyle bir durumda doktorunuzla iletişime geçmeniz gerekir. Aspirin kanamaya eğilim yaratabileceğinden alınmamalıdır. Ayrıca bol sıvı alınması da baş ağrısını önler veya azaltır. Bazen de hastanın girişim yapılan yerde ağrısı olabilir, bu durum genellikle geçici olsa da ağrı kesici verilmesi gerekebilir. Yerel uyuşturma için kullanılan ilaca karşı nadiren alerjik tepki gelişebilir. Bu durumda doktorunuz size gerekli girişimi yapacaktır.

Seyrek olarak girişim yapılan yerden uzayan kanama veya beyin-omurilik sıvısı sızması veya girişim yerinde kızarıklık, sıcaklık artışı ve ağrı ile kendini gösteren enfeksiyon görülebilir. Bunlar uygun şekilde tedavi edilebilecek durumlardır. Hastaneden ayrıldıktan sonra böyle durumlar dikkatinizi çekerse hemen doktorunuzu arayıp durumu bildirmelisiniz.

Sorumlu doktor tarafından yapılacak olan bel sıvısı alma işlemi ve bu sırada doğacak olumsuzluklar (komplikasyonlar) ve işlem sırasında uymam gerekenler hakkında ayrıntılı bilgi aldım yukarıda yazılı olanları da okudum ve anladım. İşlem yapılmasını kabul etmediğim takdirde doğacak sonuçlarla ilgili sorumluluklar tarafıma aittir. Ortaya çıkabilecek olumsuzlukları bilerek bu işlemin yapılmasını kabul ediyorum/etmiyorum.

Hastalığımın tanısı ile ilgili olarak yapılacak Lomber Ponksiyon incelemesi:

- Niteliği ve nasıl uygulanacağı,
- İncelemeden beklenen yararlar ve olası yan etkiler veya zararlar,
- Hangi durumlarda incelemenin yapılamayacağı,
- Bu incelemeyi yaptırmayı istemezsem sağlığım ile ilgili olarak karşılaşılabileceğim olumsuzluklar,
- Bu incelemenin yerini alabilecek diğer seçenekler konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirildim.

Doktorun yetki, gözlem ve yönetimi altında, yukarıda açıklanan Lomber Ponksiyon incelemesinin üzerimde/vekili olduğum hasta üzerinde gerçekleştirilmesine izin veriyorum.

Tarih	: ... / ... / ...	Saat	: ...
Hasta Adı/Soyadı	:	İmza	:
Dosya No	:		
Hasta Yakını (*) Adı/Soyadı	:	İmza	:

(*) Hastanın Yakını: Vasiyet altındakiler için vasi, reşit olmayanlar için anne-baba, bunların bulunmadığı durumlarda 1. derece kanuni mirasçılar.



EK 2: Veri Kayıt Formu

**RADYOLOJİK İZOLE SENDROMDA MRZ(KIZAMIK, KIZAMIKÇIK, SU
ÇİÇEĞİ) REAKSİYONU; VERİ KAYIT FORMU**

ADI-SOYADI:

TARİH

:

YAŞ:

DOSYA NO:

CİNSİYET:

MEDENİ DURUM

ADRES:

TELEFON:

MESLEK:

EĞİTİM :

ÖZGEÇMİŞ:

Kızamık geçirdi mi? Tarih?

Kızamık aşısı yapıldı mı? Tarih?

Kızamıkçık geçirdi mi? Tarih?

Kızamıkçık aşısı yapıldı mı? Tarih?

Suçiçeği geçirdi mi? Tarih?

Suçiçeği aşısı yapıldı mı? Tarih?

Kafa travması geçirdi mi?

Daha önce beyni etkileyen bir hastalık geçirdi mi?

Kalp hastalığı var mı?

Hipertansiyonu var mı?

Diabeti var mı?

Bir kollagen doku hastalığı var mı?

Başka bir hastalık?

Kullandığı ilaçlar?

SOYGEÇMİŞ:

Ailede MS hastalığı var mı?

Ailede kollagen doku hastalığı var mı?

Diğer hastalıklar?

MRG ÇEKİLME NEDENİ:

MRG LEZYONLARI:

OKB:

IGG İNDEKSİ:

MRZ İNDEKSİ:

Anti measles antikor BOS:

Anti measles antikor Serum:

Anti rubella antikor eBOS:

Anti rubella antikor Serum:

Anti varisella antikor BOS:

Anti varisella antikor Serum:

EK 3: RİS Hastaları için Aydınlatılmış Bilgilendirme ve Onam Formu

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU



ÇALIŞMANIN ADI: RADYOLOJİK İZOLE SENDROMDA MRZ (KIZAMIK, KIZAMIKÇIK, SU ÇİÇEĞİ) REAKSİYONU

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararlarını ve risklerini, rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Eğer isterseniz, bu çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Çalışma amacıyla, rutinde yapılması gereken tetkiklere ek olarak çalışmada kullanılacak beyin omurilik sıvısı alınacaktır.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminde hasar oluşturan bunun sonucu felç, dengesizlik, görme ve duyu ile bozukluklarla giden, kişinin kendi

bağışıklık sisteminin saldırısı sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Radyolojik izole sendrom ise, multipl skleroz hastalığı belirtisi olmayan bir kişinin başka bir nedenle çekilmiş beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde multipl skleroz ile uyumlu lekelerin saptanması durumudur. Baş ağrısı, özellikle olmayan baş dönmesi gibi nedenlerle çekilen beyin MR'larında rastlantısal olarak multipl sklerozda izlenen lekeler ile karşılaşılabilmektedir. Bu lekeler multipl sklerozun henüz belirti vermediği evrede izlenen lekeler olabileceği gibi, sağlıklı kişilerde izlenen iyi huylu lekeler de olabilir. Onun için bugün hastalık olarak kabul edilmemektedir. Ancak bu kişilerin 1/3'ünde 5 yıl içinde multiple skleroz geliştiği gösterilmiştir. Bu da radyolojik izole sendrom dediğimiz durumun multiple skleroz hastalığının çok erken dönemi olduğu fikrini doğurmuştur. Multiple skleroz hastalığında erken tedavi başlamak hastalığın seyri açısından önemli olduğu için tüm dünyada bu erken dönemde tanı koymaya yönelik çalışmalar başlatılmıştır. Multiple skleroz tanısında belden alınan beyin omurilik sıvısında yapılan bazı tetkikler erken ve doğru tanıda çok önemlidir. Bunlardan OKB ve MRZ reaksiyonu denilen tetkikler özellikle ön plana çıkmaktadır. Tüm dünyada Radyolojik izole sendrom grubunun beyin omurilik sıvısında MRZ reaksiyonunu araştıran bir çalışma yayınlanmamıştır. Bu tez çalışmasında ilk kez bu grup hastada MRZ reaksiyonu çalışılacaktır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Çalışmaya alınan radyolojik izole sendrom tanılı kişiler hastaneye yatırılacak. Lokal anestezi ile belden 6-8 ml beyin omurilik sıvısı ve eş zamanlı koldan damardan 2 tüp kan alınacak. Kanların serumu ayrılıp 2 tüpe konulacak. Örnekler, dondurulmadan, soğuk zincir ile 2 gün içinde kargo ile Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Nöroimmünoloji Laboratuvarına gönderilecektir. Gönderilme işlemi tarafımızca yapılacak ve kargo, tetkik ücreti çalışma bütçesi tarafından karşılanacaktır. Bu laboratuvarında örneklerde yukarıda bahsedilen OKB ve MRZ reaksiyonu çalışılacaktır. Belinden sıvı alınan kişi işlem sonrası 24 saat hastanede tutulacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Multiple skleroz hastalığını daha hastalık ortaya çıkmadan tanıma ve erken tedaviye başlama, böylece genç yaş grubunda özürlülük oluşmasını engelleme konusunda bir bilimsel adım olacaktır. Bu konuda yapılan bilimsel çalışmalardan olumlu kanıtlar elde edilir ve radyolojik izole sendrom grubunda tedavi başlama ulusal ve uluslararası sağlık otoritelerince onaylanırsa sizlere de tedavi başlama seçeneği ortaya çıkacaktır.

GÖNÜLLÜYE UYGULANACAK İŞLEMLERİN OLASI ZARARLARI NELERDİR?

İşlemin olası zararları onaylamanız gereken bir diğer form olan “lomber ponksiyon” onam formunda detaylı belirtilmiştir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu çalışmada elde edilen veriler kimliğinizin anlaşılmasına imkan olmayacak şekilde kodlanacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz, yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri, herhangi bir yayın ya da raporda kullanılırken bu yayınlarda isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşamayacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

Çalışma ile ilgili sorunlarınız için aşağıda belirtilen sorumlu kişileri arayabilirsiniz

1. Dr. Büşra Çisil Çelenk, 0538 856 22 13
2. Prof. Dr. Hatice MAVİOĞLU:0533 746 98 14

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı, belimden beyin omurilik sıvısı, damarımdan kan alınmasını ve bu örneklerde bahsedilen tetkiklerin çalışılmasını kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

<i>Gönüllü Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Veli / Vasinin Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Tanık¹ Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Araştırmacı² Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2:Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi



EK 4: RiS Hastaları için Aydınlatılmış Bilgilendirme ve Onam Formu

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU



ÇALIŞMANIN ADI : RADYOLOJİK İZOLE SENDROMDA MRZ (KIZAMIK, KIZAMIKÇIK, SU ÇİÇEĞİ) REAKSİYONU

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararlarını ve risklerini, rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Eğer isterseniz, bu çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Çalışma amacıyla, rutinde yapılması gereken tetkiklere ek olarak çalışmada kullanılacak beyin omurilik sıvısı alınacaktır.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminde hasar oluşturan bunun sonucu felç, dengesizlik, görme ve duyu ile bozukluklarla giden, kişinin kendi bağışıklık sisteminin saldırısı sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Radyolojik izole sendrom ise, multipl skleroz hastalığı belirtisi olmayan bir kişinin başka

bir nedenle çekilmiş beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde multipl skleroz ile uyumlu lekelerin saptanması durumudur. Baş ağrısı, özellikle olmayan baş dönmesi gibi nedenlerle çekilen beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde rastlantısal olarak multipl sklerozda izlenen lekeler ile karşılaşılabilmektedir. Bu lekeler multipl sklerozun henüz belirti vermediği evrede izlenen lekeler olabileceği gibi, sağlıklı kişilerde izlenen iyi huylu lekeler de olabilir. Onun için bugün hastalık olarak kabul edilmemektedir. Ancak bu kişilerin 1/3'ünde 5 yıl içinde multiple skleroz geliştiği gösterilmiştir. Bu da radyolojik izole sendrom dediğimiz durumun Multiple skleroz hastalığının çok erken dönemi olduğu fikrini doğurmuştur. Multiple skleroz hastalığında erken tedavi başlamak hastalığın seyri açısından önemli olduğu için tüm dünyada bu erken dönemde tanı koymaya yönelik çalışmalar başlatılmıştır. Multiple skleroz tanısında belden alınan beyin omurilik sıvısında yapılan bazı tetkikler erken ve doğru tanıda çok önemlidir. Bunlardan OKB ve MRZ reaksiyonu denilen tetkikler özellikle ön plana çıkmaktadır. Tüm dünyada radyolojik izole sendrom grubunun beyin omurilik sıvısında MRZ reaksiyonunu araştıran bir çalışma yayınlanmamıştır. Bu tez çalışmasında ilk kez bu grup hastada MRZ reaksiyonu çalışılacaktır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Sizden daha önce tanı amacı ile alınmış ve Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Nöroimmunoloji Laboratuvarı'na gönderilmiş olan serum ve beyin omurilik sıvısı örneklerinin bir kısmı laboratuvar sonuçlarında bir tereddüt, klinikle bir uyumsuzluk olması durumları için yedeklenmekte ve saklanmaktadır. Onamınız halinde bu örneklerden çalışmamız için gereken MRZ reaksiyonu çalışılacaktır. Size yeniden bir işlem yapılmayacak ve bir ücret alınmayacaktır. Tetkik ücreti çalışma bütçesi tarafından karşılanacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Multiple skleroz hastalığını daha hastalık ortaya çıkmadan tanıma ve erken tedaviye başlama, böylece genç yaş grubunda özürlülük oluşmasını

engelleme konusunda bir bilimsel adım olacaktır. Bu konuda yapılan bilimsel çalışmalardan olumlu kanıtlar elde edilir ve radyolojik izole sendrom grubunda tedavi başlama ulusal ve uluslararası sağlık otoritelerince onaylanırsa sizlere de tedavi başlama seçeneği ortaya çıkacaktır.

GÖNÜLLÜYE UYGULANACAK İŞLEMLERİN OLASI ZARARLARI NELERDİR?

Herhangi bir işlem uygulanmayacaktır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu çalışmada elde edilen veriler kimliğinizin anlaşılmasına imkan olmayacak şekilde kodlanacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz, yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri, herhangi bir yayın ya da raporda kullanılırken bu yayınlarda isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşamayacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

Çalışma ile ilgili sorunlarınız için aşağıda belirtilen sorumlu kişileri arayabilirsiniz

3. Dr. Büşra Çisil Çelenk, 0538 856 22 13
4. Prof. Dr. Hatice MAVİOĞLU:0533 746 98 14

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı, belimden beyin omurilik sıvısı, damarımdan kan alınmasını ve bu örneklerde bahsedilen tetkiklerin çalışılmasını kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

<i>Gönüllü Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Veli / Vasinin Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Tanık¹ Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Araştırmacı² Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2: Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi

EK 5: MS Hastaları için Aydınlatılmış Bilgilendirme ve Onam Formu

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU



ÇALIŞMANIN ADI :RADYOLOJİK İZOLE SENDROMDA MRZ (KIZAMIK, KIZAMIKÇIK, SU ÇİÇEĞİ)REAKSİYONU

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararlarını ve risklerini, rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Eğer isterseniz, bu çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Çalışma amacıyla, rutinde yapılması gereken tetkiklere ek olarak çalışmada kullanılacak beyin omurilik sıvısı alınacaktır.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminde hasar oluşturan bunun sonucu felç, dengesizlik, görme ve duyu ile bozukluklarla giden, kişinin kendi bağışıklık sisteminin saldırısı sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Radyolojik izole sendrom ise, multipl skleroz hastalığı belirtisi olmayan bir kişinin başka bir nedenle çekilmiş beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde multipl skleroz ile uyumlu lekelerin saptanması durumudur. Baş ağrısı, özellikle olmayan baş dönmesi gibi nedenlerle çekilen beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde rastlantısal olarak multipl sklerozda izlenen lekeler ile karşılaşılabilir. Bu lekeler multipl sklerozun henüz belirti vermediği evrede izlenen lekeler olabileceği gibi, sağlıklı kişilerde izlenen iyi huylu lekeler de olabilir. Onun için bugün hastalık olarak kabul edilmemektedir. Ancak bu kişilerin 1/3'ünde 5 yıl içinde multiple skleroz geliştiği gösterilmiştir. Bu da radyolojik izole sendrom dediğimiz durumun Multiple Skleroz hastalığının çok erken dönemi olduğu fikrini doğurmuştur. Multiple skleroz hastalığında erken tedavi başlamak hastalığın seyri açısından önemli olduğu için tüm dünyada bu erken dönemde tanı koymaya yönelik çalışmalar başlatılmıştır. Multiple skleroz tanısında belden alınan beyin omurilik sıvısında yapılan bazı tetkikler erken ve doğru tanıda çok önemlidir. Bunlardan OKB ve MRZ reaksiyonu denilen tetkikler özellikle ön plana çıkmaktadır. Tüm dünyada radyolojik izole sendrom grubunun beyin omurilik sıvısında MRZ reaksiyonunu araştıran bir çalışma yayınlanmamıştır. Bu tez çalışmasında ilk kez bu grup hastada MRZ reaksiyonu çalışılacaktır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Sizden daha önce multiple skleroz tanısı için alınmış ve Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Nöroimmunoloji Laboratuvarı'na gönderilmiş olan serum ve beyin omurilik sıvısı örneklerinin bir kısmı laboratuvar sonuçlarında bir tereddüt, klinikle bir uyumsuzluk olması durumları için yedeklenmekte ve saklanmaktadır. Onamınız halinde bu örneklerden çalışmamız için gereken MRZ reaksiyonu çalışılacaktır. Size yeniden bir işlem yapılmayacak ve bir ücret alınmayacaktır. Tetkik ücreti çalışma bütçesi tarafından karşılanacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Multiple skleroz hastalığını daha hastalık ortaya çıkmadan tanıma ve erken tedaviye başlama, böylece genç yaş grubunda özürlülük oluşmasını engelleme konusunda bir bilimsel adım olacaktır. Bu konuda yapılan bilimsel çalışmalardan olumlu kanıtlar elde edilir ve radyolojik izole sendrom grubunda tedavi başlama ulusal ve uluslararası sağlık otoritelerince onaylanırsa bu kişilere daha erken tedavi başlama olanağı doğacaktır.

GÖNÜLLÜYE UYGULANACAK İŞLEMLERİN OLASI ZARARLARI NELERDİR?

Herhangi bir işlem uygulanmayacaktır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu çalışmada elde edilen veriler kimliğinizin anlaşılmasına imkan olmayacak şekilde kodlanacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz, yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri, herhangi bir yayın ya da raporda kullanılırken bu yayınlarda isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşamayacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

Çalışma ile ilgili sorunlarınız için aşağıda belirtilen sorumlu kişileri arayabilirsiniz

5. Dr. Büşra Çisil Çelenk, 0538 856 22 13

6. Prof. Dr. Hatice MAVİOĞLU:0533 746 98 14

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı, belimden beyin omurilik sıvısı, damarımdan kan alınmasını ve bu örneklerde bahsedilen tetkiklerin çalışılmasını kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

<i>Gönüllü Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Veli / Vasinin Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Tanık¹ Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Araştırmacı² Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2: Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi



EK 6: MS Hastaları için Aydınlatılmış Bilgilendirme ve Onam Formu

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU



ÇALIŞMANIN ADI : RADYOLOJİK İZOLE SENDROMDA MRZ (KIZAMIK, KIZAMIKÇIK, SU ÇİÇEĞİ) REAKSİYONU

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararlarını ve risklerini, rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer çalışmaya katılmaya karar vererseniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Eğer isterseniz, bu çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Çalışma amacıyla, rutinde yapılması gereken tetkiklere ek olarak çalışmada kullanılacak beyin omurilik sıvısı alınacaktır.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminde hasar oluşturan bunun sonucu felç, dengesizlik, görme ve duyu ile bozukluklarla giden, kişinin kendi

başışıklık sisteminin saldırısı sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Radyolojik izole sendrom ise, multipl skleroz hastalığı belirtisi olmayan bir kişinin başka bir nedenle çekilmiş beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde multipl skleroz ile uyumlu lekelerin saptanması durumudur. Baş ağrısı, özellikle olmayan baş dönmesi gibi nedenlerle çekilen beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde rastlantısal olarak multipl sklerozda izlenen lekeler ile karşılaşılabilmektedir. Bu lekeler multipl sklerozun henüz belirti vermediği evrede izlenen lekeler olabileceği gibi, sağlıklı kişilerde izlenen iyi huylu lekeler de olabilir. Onun için bugün hastalık olarak kabul edilmemektedir. Ancak bu kişilerin 1/3'ünde 5 yıl içinde multiple skleroz geliştiğı gösterilmiştir. Bu da radyolojik izole sendrom dediğimiz durumun multiple skleroz hastalığının çok erken dönemi olduğı fikrini doğurmuştur. Multiple skleroz hastalığında erken tedavi başlamak hastalığın seyri açısından önemli olduğı için tüm dünyada bu erken dönemde tanı koymaya yönelik çalışmalar başlatılmıştır. Multiple skleroz tanısında belden alınan beyin omurilik sıvısında yapılan bazı tetkikler erken ve doğru tanıda çok önemlidir. Bunlardan OKB ve MRZ reaksiyonu denilen tetkikler özellikle ön plana çıkmaktadır. Tüm dünyada radyolojik izole sendrom grubunun beyin omurilik sıvısında MRZ reaksiyonunu araştıran bir çalışma yayınlanmamıştır. Bu tez çalışmasında ilk kez bu grup hastada MRZ reaksiyonu çalışılacaktır.

ÇALIşMA İşLEMLERİ:

Sizden tanı amacı ile alınmış ve Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Nöroimmunoloji Laboratuvarı'na gönderilecek olan serum ve BOS örneklerinin bir kısmı laboratuvar sonuçlarında bir tereddüt, klinikle bir uyumsuzluk olması durumları için yedeklenmekte ve saklanmaktadır. Onamınız halinde bu çalışma için örneklerde MRZ reaksiyonu da çalışılacaktır. Size ek bir işlem yapılmayacak ve bu ek tetkik için ücret alınmayacaktır. Bu tetkikin ücreti çalışma bütçesi tarafından karşılanacaktır.

ÇALIşMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Multiple skleroz hastalığını daha hastalık ortaya çıkmadan tanıma ve erken tedaviye başlama, böylece genç yaş grubunda özürllük oluşmasını engelleme konusunda bir bilimsel adım olacaktır. Bu konuda yapılan bilimsel çalışmalardan olumlu kanıtlar elde edilir ve radyolojik izole sendrom grubunda tedavi başlama ulusal ve uluslararası sağlık otoritelerince onaylanırsa bu kişilere daha erken tedavi başlama olanağı doğacaktır.

GÖNÜLLÜYE UYGULANACAK İŞLEMLERİN OLASI ZARARLARI NELERDİR?

Bu çalışma için ek bir işlem yapılmayacaktır. MS tanısı için rutinde yapılan belden beyin omurilik sıvısı alma işleminin olası zararları öncesinde onaylamanız gereken bir diğer form olan “lomber ponksiyon” onam formunda detaylı belirtilmiştir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu çalışmada elde edilen veriler kimliğinizin anlaşılmasına imkan olmayacak şekilde kodlanacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı’na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz, yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri, herhangi bir yayın ya da raporda kullanılırken bu yayınlarda isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

Çalışma ile ilgili sorunlarınız için aşağıda belirtilen sorumlu kişileri arayabilirsiniz

7. Dr. Büşra Çisil Çelenk, 0538 856 22 13

8. Prof. Dr. Hatice MAVİOĞLU:0533 746 98 14

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı, belimden beyin omurilik sıvısı, damarımdan kan alınmasını ve bu örneklerde bahsedilen tetkiklerin çalışılmasını kabul ediyorum ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

<i>Gönüllü Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Veli / Vasinin Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Tanık¹ Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Araştırmacı² Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2:Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi



**EK 7: Biyolojik Materyallerin Eğitim ve Araştırma Amaçlı Saklanması için
Onam Formu**

**CBÜ
TIP FAKÜLTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURULU
BİYOLOJİK MATERYALİN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA AMAÇLI
SAKLANMASI İÇİN ONAY FORMU**

(*Bu belgede hiç bir şekilde silinme, kazınma, daksilleme vb işlem
yapılmamalıdır.)

“.....” isimli araştırmada gönüllü olarak yer almak için onay vermiş
bulunmaktasınız. Bu araştırma için sizden
miktarında(biyolojik materyal) alınacaktır. Bu alınan’ın bir
kısmı çalışma sonunda artabilir. Uygun görmeniz durumunda, bu kalan
biyolojik materyal saklanarak ileride eğitim ve/veya araştırma amacıyla
kullanılacaktır. Bu durumda kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacak,
planlanan her bir araştırma için Etik Kuruldan izin alınacak ve araştırma
sonunda anormal bir sonuca ulaşıldığında ivedilikle durumdan haberdar
edileceksiniz. Biyolojik Materyalinizin kullanımı ile ilgili olarak aşağıdaki
seçeneklerden sizin için en uygun olanını lütfen işaretleyiniz:

BİYOLOJİK MATERYALİMİN:

1.	Onay verdiğim araştırma dışında hiç bir başka araştırmada ve eğitimde kullanılmasına izin vermiyorum.	
2.	Onay verdiğim araştırma dışındaki araştırmalarda ve eğitimde kullanılmaya karar verildiğinde, bana o tarihte tekrar sorulmasını istiyorum.	

3.	Sadece onay verdiğim araştırma konusuyla bağlantılı diğer araştırmalarda ve eğitimde kullanımını onaylıyorum.	
4.	Her türlü eğitim ve araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.	
6.	Diğer.....	

*El yazısı ile ve tükenmez kalemle doldurulmalıdır

	<i>Adı Soyadı</i>	<i>Adresi</i>	<i>Telefon</i>	<i>Tarih</i>	<i>İmza</i>
<i>Gönüllü</i>					
<i>Vasi</i>					
<i>Tanık</i>					
<i>Araştırmacı</i>					

IX.KAYNAKLAR

1. Abd El-Rahman HM, Hasan DI, Selim HA,et al Clinical use of ¹HMR spectroscopy in assessment of relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2012;43:257-64.
2. Absinta M et al., "Gadolinium-based MRI characterization of leptomeningeal inflammation in multiple sclerosis," Neurology, 2015.
3. Absinta M et al., "Patients with migraine do not have MRI-visible cortical lesions," J. Neurol., 2012.
4. Achiron A et al., "Modeling of Cognitive Impairment by Disease Duration in Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Study," PLoS One, 2013.
5. Akaishi T 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.
6. Akaishi T, Nakashima I. Efficiency of antibody therapy in demyelinating diseases. Int Immunol 2017;29:327- 35.
7. Akdemir N et al. "Prevalence of multiple sclerosis in the middle black sea region of Turkey and demographic characteristics of patients," Noropsikiyatri Ars., 2017.
8. Aksel Siva. common clinical and imaging conditions misdiagnosed as multiple sclerosis: A current approach to the differential diagnosis of multiple sclerosis. Neurol clin. 2018;36(1):69-117.

9. Al-Araji A et al. "Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management," *The Lancet Neurology*. 2009.
10. Alcaide-Leon P et al., "Quantitative spinal cord MRI in radiologically isolated syndrome," *Neurol. Neuroimmunol. NeuroInflammation*, 2018.
11. Ali Mirza, Jessica D Forbes, Feng Zhu, Charles N Bernstein, Gary Van Domselaar, Morag Graham, Emmanuelle Waubant, Helen Tremlett: The multiple sclerosis gut microbiota: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* 2020 Jan;37:101427.
12. Alotaibi S et al, "Epstein-Barr Virus in Pediatric Multiple Sclerosis," *J. Am. Med. Assoc.*, 2004.
13. Amato MP, Hakiki B, Goretti B, Rossi F, Stromillo ML, Giorgio A, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology*. 2012;78(5):309–14.
14. Amato MP, Ponziani G, Bartolozzi ML, Siracusa G. A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: clues to the conduct and interpretation of clinical trials. *J Neurol Sci* 1999; 168(2):96–106.
15. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1994;57:897–902.
16. Arnett P, Ben-Zacharia A, Benedict R. The goldman consensus statement on depression in multiple sclerosis, *Mult Scler*, vol.11, pp.328-337, 2005.
17. Arrambide G, Espejo C, Eixarch H, Villar LM, Alvarez-Cermeno JC, Picon C, et al. Neurofilament light chain level is a weak risk factor for the development of MS. *Neurology* 2016; 87: 1076–84.

18. Arrambide G, Rovira A, Sastre-Garriga J, et al. Spinal cord lesions: a modest contributor to diagnosis in clinically isolated syndromes but a relevant prognostic factor. *Mult Scler* 2018;24(3): 301–312.
19. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, Auger C, Castillo M, Río J, ... Montalban X (2018). The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain*, 141(4), 1075–1084.
20. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA neurology*. 2014;71(3):306–14.
21. Azevedo CJ, Overton E, Khadka S, et al. Early CNS neurodegeneration in radiologically isolated syndrome. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2015;2(3):e102.
22. Bäärnhielm M et al, "Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis," *Mult. Scler. J.*, 2014.
23. Baranzini SE et al, "The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years," *Trends in Genetics*. 2017.
24. Barkhof F et al., "Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis," *Brain*, 1997.
25. Behbehani R, Adnan H, Al-Hassan AA, Al-Salahat A, Alroughani R. Predictors of retinal atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study using spectral domain optical coherence tomography with segmentation analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;21(2):56–62.
26. Bisulca J et al., "MRI features associated with high likelihood of conversion of radiologically isolated syndrome to multiple sclerosis," *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019.

27. Bitsch A et al, "Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation," Brain, 2000.
28. Blaabjerg M et al., "Widespread inflammation in CLIPPERS syndrome indicated by autopsy and ultra-high-field 7T MRI," Neurol. Neuroimmunol. NeuroInflammation, 2016.
29. Blaho VA, Hla T. An update on the biology of sphingosine 1-phosphate receptors. J Lipid Res 2014;55(8):1596–1608.
30. Börü TB et al., "Prevalence of multiple sclerosis in a Turkish city bordering an iron and steel factory," J. Clin. Neurol., 2018.
31. Boyko A. Radiologically isolated syndrome with oligoclonal bands in CSF (RIS + OCB) can be classified as high MS risk group. Mult Scler 2020;26:869–70.
32. 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.
33. Brandt A. U., Martinez-Lapiscina, E. H., Nolan, R., & Saidha, S. (2017). Monitoring the Course of MS With Optical Coherence Tomography. Current Treatment Options in Neurology, 19(4).
34. Brecht I, Weissbrich B, Braun J, Toyka KV, Weishaupt A, & Buttmann M (2012). Intrathecal, Polyspecific Antiviral Immune Response in Oligoclonal Band Negative Multiple Sclerosis. PLoS ONE, 7(7), e40431.
35. Brettschneider J, Tumani H, Kiechle U, et al. IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. PLoS ONE. 2009;4:e7638.

36. Breuer J et al., "Ultraviolet B light attenuates the systemic immune response in central nervous system autoimmunity," *Ann. Neurol.*, 2014.
37. Briggs FB, Acuna B, Shen L, et al. Smoking and risk of multiple sclerosis: evidence of modification by NAT1 variants. *Epidemiology* 2014;25(4): 605–614.
38. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in multiple sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol* 2009;158:1173-1182.
39. Brownlee WJ, Altmann DR, Alves Da Mota P, et al. Association of asymptomatic spinal cord lesions and atrophy with disability 5 years after a clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2017; 23(5):665–674.
40. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet* 2017;389(10076):1336–1346.
41. Bulut S, Kılıç H, "Yukarı Fırat Bölgesinde Multipl Skleroz Tanısı İle İzlenen Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri.," *Fırat Tıp Derg.*, 2011.
42. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD006921.
43. Cacciaguerra L et al., "Brain and cord imaging features in neuromyelitis optica spectrum disorders," *Ann. Neurol.*, 2019.
44. Calabresi PA et al., "Pegylated interferon beta-1a for relapsingremitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study," *Lancet Neurol.*, 2014.

45. Champion T et al., "FLAIR* to visualize veins in white matter lesions: A new tool for the diagnosis of multiple sclerosis?.*Eur Radiol*,2017 Oct;27(10):4257-4263.
46. Canto E, Tintore M, Villar LM, Costa C, Nurtdinov R, AlvarezCermeno JC, et al. Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes. *Brain* 2015; 138 (Pt 4): 918–31.
47. Caporro M, 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 relapsingremitting multiple sclerosis treatment," *Patient Preference and Adherence*. 2014.
48. Carnero Contentti E, Pettinicchi JP, Caride A, et al. Decision-making on radiologically isolated syndrome among Argentinean neurologists: a survey based on clinical experience. *Mult Scler Relat Disord* 2019;27:61–64.
49. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* 2007:CD003982.
50. Cavallasca JA et al, "Severe Infections in Patients With Autoimmune Diseases Treated With Cyclophosphamide," *Reumatol. Clínica (English Ed., 2015*.
51. Chen J, Chia N, Kalari KR, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep* 2016;6: 28484.
52. Chu AB, Sever JL, Madden DL, Iivanainen M, Leon M, Wallen W, Brooks BR, Lee YJ, Houff S (1983) Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal flfluid in various neurological diseases. *Ann Neurol* 13:434–439.

53. Ciccarelli O et al., "Spinal cord involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders," *The Lancet Neurology*. 2019.
54. Clerico M, Artusi CA, Liberto AD, et al. Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management. *Int J Mol Sci* 2017:18.
55. Cohen JA 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.
56. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5):402–415.
57. Cohen JA et al., "Therapy of relapsing multiple sclerosis. Treatment approaches for nonresponders," in *Journal of Neuroimmunology*, 1999.
58. Coles A, Arnold DL, Cohen J, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj K, Weiner H, Giovannoni G, Lake SL, Margolin DH, Panzara M, Compston DAS, "Efficacy and safety results from CARE-MS I: A phase 3 study comparing alemtuzumab and interferon-beta-1a," *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011.
59. Coles A et al., "Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial," *Neurology*, 2012.
60. Comabella M et al., "Cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis," *Brain*, vol. 133, no. 4, pp. 1082–1093, 2010.
61. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung H, Seeltrayers P, Sørensen PS, Rovaris, Martinelli V, Hommes OR, . Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple

sclerosis: a randomised study. Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group, *Lancet* 2001 May 19;357(9268):1576-82.

62. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/ Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging–measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol* 2001;49(3): 290–297.
63. Confavreux C et al., “Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial,” *Lancet Neurol.*, 2014.
64. CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology. 2019.
65. Correale J, de los Milagros Bassani Molinas M (2002) Oligoclonal bands and antibody responses in multiple sclerosis. *J Neurol* 249:375–389.
66. Cortese R et al., “Value of the central vein sign at 3T to differentiate MS from seropositive NMOSD,” *Neurology*, 2018.
67. Costello, F. (2013). The Afferent Visual Pathway: Designing a Structural-Functional Paradigm of Multiple Sclerosis. *ISRN Neurology*, 2013, 1–17.
68. Cree BA, Khan O, Bourdette D, et al. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63(11):2039–2045.
69. Cutler RWP, Watters GV, Hammerstad JP, Merlen E. Origin of cerebrospinal fluid gamma globulin in subacute sclerosing leukoencephalitis. *Arch Neurol* 1967;17:620-628.

70. Cutler RWP, Watters GV, Hammerstad JP. The origin and turnover rates of cerebrospinal fluid albumin and bammaglobulin in man. *J Neurol Sci* 1970;10:259- 268.
71. Dan D et al.,“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.
72. De Jager PL, Jia X, Wang J, De Bakker PI, Ottoboni L, Aggarwal NT, et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nature genetics*. 2009;41(7):776.
73. De Stefano N et al., “Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations,” *Mult. Scler.*, 2018.
74. De Stefano N, Stromillo ML, Rossi F, et al. Improving the characterization of radiologically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *PLoS One* 2011;6:e19452.
75. Deisenhammer F, Auer M, Hegen H. Ocrelizumab in Primary Progressive and Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:1693-4.
76. Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, Sellebjerg F; EFNS Task Force. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2006;13:913-922.
77. Delmotte P: Gel isoelectric focusing of cerebrospinal fluid proteins. *Z Klin Chem Klin Biochem* 9:334-336, 1971.
78. Derfuss T(2001). Intrathecal antibody production against *Chlamydia pneumoniae* in multiple sclerosis is part of a polyspecific immune response. *Brain*, 124(7), 1325–1335.

79. Derfuss T, Hohlfeld R, & Meinl E (2005). 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. *Journal of Neurology*, 252(8), 968–97.
80. Dhib-Jalbut S and Marks S, “Interferon- β mechanisms of action in multiple sclerosis,” *Neurology*, 2010.
81. Dilli D, Dallar Y, Önde U, Doğan F, Yağcı S. Ergenlerde kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği seroprevalansı. *Çocuk Dergisi*. 2008;8(3):172-8.
82. Disanto G, Barro C, Benkert P, et al. Serum neurofilament light: a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2017; 81(6):857–870.
83. Djukic M, Schmidt-Samoa C, Lange P, Spreer A, Neubieser K, Eiffert H, et al. Cerebrospinal fluid findings in adults with acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol*. 2012;259:630–6.
84. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G (2013) Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:909–914.
85. Drulović J, Stojavljević N, Dujmović I, Sokić D, Mavra M, Lević Z. Findings of cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis. *Srp. Arh. Celok. Lek*. 1995;123:191–193.
86. Dubey D et al., “Clinical, Radiologic, and Prognostic Features of Myelitis Associated with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody,” *JAMA Neurol.*, 2019.

87. Ebers G et al., "Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis," *Lancet*, 1998.
88. El-Koussy M et al., "Susceptibility-weighted MR imaging for diagnosis of capillary telangiectasia of the brain," *Am. J. Neuroradiol.*, 2012.
89. Eraksoy M, Demir A.G, Merkezi sinir sisteminin myelin hastalıkları. Nöroloji İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları.İstanbul.Nobel tıp Kitabevleri;2004:s.505-33.
90. Eraksoy M, Hensiek A, Kurtuncu M, Akman-Demir G, Kılınç M, Gedizlioglu M, et al. A genome screen for linkage disequilibrium in Turkish multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 2003;143(1-2):129-32.
91. Etemadifar M, Janghorbani M, Koushki MM, et al. Conversion from radiologically isolated syndrome to multiple sclerosis. *Int J Prev Med* 2014;5:1379–86.
92. Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI, et al. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2015;86(1):26–31.
93. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Canadian Journal of Psychiatry Revue Canadienne de Psychiatrie* 2004;49:157–63.
94. Feki S, Gargouri S, Mejdoub S, Dammak M, Hachicha H, Hadiji O, ... Masmoudi H (2018). The intrathecal polyspecific antiviral immune response (MRZ reaction): A potential cerebrospinal fluid marker for multiple sclerosis diagnosis. *Journal of Neuroimmunology*, 321, 66–71.
95. Felgenhauer K, Reiber H (1992) The diagnostic significance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system. *Clin Investig* 70: 28–37.

96. Fernandez O, Delvecchio M, Edan G, et al. Survey of diagnostic and treatment practices for multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2017;24:516–22.
97. Filippatou A, Shoemaker T, Esch M, et al. Spinal cord and infratentorial lesions in radiologically isolated syndrome are associated with decreased retinal ganglion cell/inner plexiform layer thickness. *Mult Scler* 2019;25:1878–87.
98. Filippi M et al., “Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines,” *Brain*. 2019.
99. Filippi M, Absinta M, Rocca M. Future MRI tools in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2013;331:14-8.
100. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016;15(3):292–303.
101. Filippi M, Rocca MA. New magnetic resonance imaging biomarkers for the diagnosis of multiple sclerosis. *Expert opinion on medical diagnostics*. 2012;6:109-20.
102. Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD001331.
103. Fischer JS et al., “Neuropsychological effects of interferon β -1a in relapsing multiple sclerosis,” *Ann. Neurol.*, 2000.
104. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131(pt 3):808–817.

105. Fitzgerald KC, Munger KL, Hartung HP, et al. Sodium intake and multiple sclerosis activity and progression in BENEFIT. *Ann Neurol* 2017;82(1): 20–29.
106. Forslin et al., “Incidence of radiologically isolated syndrome: A population-based study,” *Am. J. Neuroradiol.*, 2016.
107. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087–1097.
108. Franciotta D, Salvetti M, Lolli F, Serafini B, Aloisi F (2008) B cells and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 7: 852–858.
109. Frederiksen JL, Sindic CJ (1998) Intrathecal synthesis of virus-specific oligoclonal IgG, and of free kappa and free lambda oligoclonal bands in acute monosymptomatic optic neuritis. Comparison with brain MRI. *Mult Scler* 4: 22–26.
110. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005;62:865–70.
111. Frick E, Scheid-Seydel L. Untersuchungen mit J131-markiertem Gammaglobulin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweißkörper. *Klin Wochenschr* 1958;36:857-863.
112. Frohman EM, Shah A, Eggenberger E, Metz L, Zivadinov R, Stüve O. Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. *Neurotherapeutics*. 2007;4(4):618-26.
113. Gabelic T, Ramasamy DP, Weinstock-Guttman B, et al. Prevalence of radiologically isolated syndrome and white matter signal abnormalities in

healthy relatives of patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:106–12.

114. Gass A et al., “MRI monitoring of pathological changes in the spinal cord in patients with multiple sclerosis,” *The Lancet Neurology*. 2015.
115. George IC, El Mendili MM, Inglese M, et al. Cerebellar volume loss in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler* 2019 Nov 4.
116. Georgi W, “Multiple sclerosis. Anatomopathological findings of multiple sclerosis in diseases not clinically diagnosed.,” *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1961.
117. Gholipour T, Healy B, Baruch NF, et al. Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76(23):1996–2001.
118. Gianfrancesco MA, Glymour MM, Walter S, et al. Causal effect of genetic variants associated with body mass index on multiple sclerosis susceptibility. *Am J Epidemiol* 2017;185(3):162–171.
119. Gilden DH, “Erratum: Infectious causes of multiple sclerosis (*Lancet Neurology* (2005) 4 (195-202)),” *Lancet Neurology*. 2005.
120. Giorgio A, Stromillo ML, De Leucio A, et al. Appraisal of brain connectivity in radiologically isolated syndrome by modeling imaging measures. *J Neurosci* 2015;35:550–58.
121. Giorgio A, Stromillo ML, Rossi F, et al. Cortical lesions in radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2011;77:1896–99.
122. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5):416–426.

123. Giovannoni G. Cladribine to treat relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):874-87.
124. Giovannoni G et al., "Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis?," *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 4, no. 4, pp. 329–333, 2015.
125. Gladstone DE, Peyster R, Baron E, et al. High-dose cyclophosphamide for moderate to severe refractory multiple sclerosis: 2-year follow-up (investigational new drug no. 65863). *Am J Ther* 2011;18(1):23–30.
126. Godec MS, Asher DM, Murray RS, Shin ML, Greenham LW, Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC (1992) Absence of measles, mumps, and rubella viral genomic sequences from multiple sclerosis brain tissue by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 32:401–404.
127. Gold R 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.
128. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 367(12):1098–1107.
129. Gold R, Wolinsky J. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta neurologica scandinavica*. 2011;124(2):75-84.
130. Goodin DS, Frohman E, Garmany G, Halper J, Likosky W, Lublin F. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. *Neurology*. 2002;58(2):169-78.

131. Gozalan A, Korukluoglu G, Kurtoglu D, Miyamura K, Yilmaz N, Morita M, Esen B, Akin L. Measles seroepidemiology in 3 cities in Turkey. *Saudi Med J*. 2005;26(12):1971-7.
132. Granberg T, Martola J, Aspelin P, Kristoffersen-Wiberg M, Fredrikson S. Radiologically isolated syndrome: An uncommon finding at a university clinic in a high-prevalence region for multiple sclerosis. *BMJ Open*. 2013;3(11):1-7.a
133. Granberg T, Martola J, Kristoffersen-Wiberg M, Aspelin P, Fredrikson S. "Radiologically isolated syndrome - Incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review," *Multiple Sclerosis Journal*. 2013.
134. Gray OM, McDonnell G V, Forbes RB. A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England) 2006;12:507–10.
135. Gross RH and Krieger S, "Alemtuzumab in multiple sclerosis: an update," *Neurodegenerative disease management*. 2015.
136. Grzegorski T. and Losy J, "Cognitive impairment in multiple sclerosis - A review of current knowledge and recent research," *Reviews in the Neurosciences*. 2017.
137. Guyton A. Cerebrospinal blood flow, the cerebrospinal fluid and brain metabolism. In *Basic Neuroscience*, 2nd ed. WB Saunders Co, Philadelphia 1991:288-290.
138. Hammer A, Waschbisch A, Kuhbandner K, et al. The NRF2 pathway as potential biomarker for dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:668-76.

139. Hampshire-Araújo F, Bergmann A, Alvarenga RM, Vasconcelos CC. Malignant multiple sclerosis: clinical and demographic prognostic factors. *Arq Neuropsiquiatr* 2017;75(3):139–141.
140. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, et al. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(1):e16149.
141. Handel AE et al., “An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis,” *PLoS One*, 2010.
142. Harris VK, Sadiq SA. Disease biomarkers in multiple sclerosis: potential for use in therapeutic decision making. *Molecular Diagnosis & Therapy* 2009;13:225–44.
143. Hart F, Bainbridge J. Current and emerging treatment of multiple sclerosis. *The American journal of managed care*. 2016;22(6 Suppl):s159–70.
144. Hartung HP et al., “Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial,” *Lancet*, 2002.
145. Hauser SL et al., “B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis,” *N. Engl. J. Med.*, 2008.
146. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376(3):221–234.
147. Hedström A, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Nicotine might have a protective effect in the etiology of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19(8):1009–1013.

148. Hedström AK, Åkerstedt T, Hillert J, et al. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011;70(5): 733–741.
149. Hedström AK, Åkerstedt T, Olsson T, Alfredsson L. Shift work influences multiple sclerosis risk. *Mult Scler* 2015;21(9):1195–1199.
150. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73(9):696–701.
151. Hedström AK, Bomfim IL, Barcellos L, et al. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology* 2014;82(10):865–872.
152. Hedström AK, Bomfim IL, Hillert J, et al. Obesity interacts with infectious mononucleosis in risk of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2015;22(3): 578–e38.
153. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. *JAMA Neurol* 2014;71(3): 300–305.
154. Hedström AK, Mowry EM, Gianfrancesco MA, et al. High consumption of coffee is associated with decreased multiple sclerosis risk; results from two independent studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(5):454–460.
155. Hedström AK, Sundqvist E, Bäärnhielm M, et al. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain* 2011;134(pt 3):653–664.

156. Hegen H, Bsteh G, Berger T. 'No evidence of disease activity'—is it an appropriate surrogate in multiple sclerosis? *Eur J Neurol* 2018;25(9): 1107–e101.
157. Heliopoulos I, Patousi A. Therapeutic monoclonal antibodies and multiple sclerosis: The Essentials. *Med Chem* 2018;14:144-54.
158. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung H-P. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neuroscience*. 2002;3(4):291-301.
159. Heydarpour P, Manouchehrinia A, Beiki O, et al. Smoking and worsening disability in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2018;138(1):62–69.
160. Hohlfeld R. and Meinl E., "Ocrelizumab in multiple sclerosis: markers and mechanisms," *The Lancet Neurology*. 2017.
161. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6):1678S-88S.
162. Hosseiny M., Newsome S. D., & Yousem D. M. (2020). Radiologically Isolated Syndrome: A Review for Neuroradiologists. *American Journal of Neuroradiology*.
163. Hottenrott T, Dersch R, Berger B, Endres D, Huzly D, Thiel J, ... Venhoff N (2018). The MRZ reaction helps to distinguish rheumatologic disorders with central nervous involvement from multiple sclerosis. *BMC Neurology*, 18(1).
164. Hottenrott, T., Dersch, R., Berger, B., Rauer, S., Eckenweiler, M., Huzly, D., & Stich, O. (2015). The intrathecal, polyspecific antiviral immune response in neurosarcoidosis, acute disseminated

encephalomyelitis and autoimmune encephalitis compared to multiple sclerosis in a tertiary hospital cohort. *Fluids and Barriers of the CNS*, 12(1).

165. Hottenrott, T., Dersch, R., Berger, B., Rauer, S., Huzly, D., & Stich, O. (2017). The MRZ reaction in primary progressive multiple sclerosis. *Fluids and Barriers of the CNS*, 14(1).
166. Idiman, E., Ozakbas, S., Dogan, Y., & Kosehasanogullari, G. (2009). The significance of oligoclonal bands in multiple sclerosis: Relevance of demographic and clinical features, and immunogenetic backgrounds. *Journal of Neuroimmunology*, 212(1-2), 121–124.
167. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993; 43(4):655-61.
168. Jacobi C, Lange P, Reiber H (2007) Quantitation of intrathecal antibodies in cerebrospinal fluid of subacute sclerosing panencephalitis, herpes simplex encephalitis and multiple sclerosis: discrimination between microorganism-driven and polyspecific immune response. *J Neuroimmunol* 187:139–146.
169. Jacobs LD et al., “Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis,” *Ann. Neurol.*, 1996.
170. Jansen PR, Dremmen M, van den Berg A, et al. Incidental findings on brain imaging in the general pediatric population. *N Engl J Med* 2017;377:1593–95.
171. Jarius S 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.

172. Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D, Petereit Hf, Akman-Demir G, Wick M, et al. The MrZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. J Neurol. 2017;264:453–66.
173. Jarius S, Eichhorn P, Jacobi C, Wildemann B, Wick M, & Voltz R (2009). The intrathecal, polyspecific antiviral immune response: Specific for multiple sclerosis or a general marker of CNS autoimmunity? Journal of the Neurological Sciences, 280(1-2), 98–100.
174. Jarius S, Eichhorn P, Jacobi C, Wildemann B, Wick M, et al. (2008) The intrathecal, polyspecific antiviral immune response: Specific for MS or a general marker of CNS autoimmunity? J Neurol Sci.
175. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, Rauer S, Wandinger KP, et al. (2008) Polyspecific, antiviral immune response distinguishes multiple sclerosis and neuromyelitis optica. J Neurol Neurosurg Psychiatry 79: 1134–1136.
176. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. J Neuroinflammation. 2012;9:14.
177. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, 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. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1995;45(7):1268–1276.

178. Jongen PJ, Stavrakaki I, Voet B, et al. Patient-reported adverse effects of high-dose intravenous methylprednisolone treatment: a prospective web-based multi-center study in multiple sclerosis patients with a relapse. *J Neurol* 2016;263(8):1641–1651.
179. Jurynczyk M et al., “Distinct brain imaging characteristics of autoantibody-mediated CNS conditions and multiple sclerosis,” *Brain*, 2017.
180. Kaisey M, Sicotte N, Giesser B. Multiple sclerosis management and reproductive changes. *Neurol Clin Pract* 2018;8(2):142–147.
181. Kakalacheva K et al., “Viral triggers of multiple sclerosis,” *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2011.
182. Kantarci OH et al., “Men transmit MS more often to their children vs women: The Carter effect,” *Neurology*, 2006.
183. Kantarci OH et al., “Primary Progressive Multiple Sclerosis Evolving from Radiologically Isolated Syndrome,” *Ann. Neurol.*, 2016.
184. Kantarci, O. H., Lebrun, C., Siva, A., Keegan, M. B., Azevedo, C. J., Inglese, M., ... Okuda, D. T. (2015). Primary Progressive Multiple Sclerosis Evolving From Radiologically Isolated Syndrome. *Annals of Neurology*, 79(2), 288–294.
185. Kappos L 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.
186. Kappos L et al., “Factors influencing long-term outcomes in relapsingremitting multiple sclerosis: PRISMS-15,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2015.

187. Kappos L et al., "The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial," *Neurology*, 2016.
188. Kappos L, Radue EW, O'Connor PN, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5):387–401.
189. Kappos L. et al., "Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study," *Lancet*, 2018.
190. Keane JR. Internuclear ophthalmoplegia: unusual causes in 114 of 410 patients. *Archives of Neurology* 2005;62:714–7.
191. Kearney H et al., "Grey matter involvement by focal cervical spinal cord lesions is associated with progressive multiple sclerosis," *Mult. Scler.*, 2016.
192. Keir G, Luxton RW, Thompson EJ. Isoelectric focusing of cerebrospinal fluid immunoglobulin G: an annotated update. *Ann Clin Biochem* 1990;27:436–443.
193. Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2005;4:643–52.
194. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gatringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat rev Neurol*. 2018;14:577–89.
195. Khan O et al., "Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis," *Ann. Neurol.*, 2013.

196. Kim W et al., "Cerebral cortex involvement in neuromyelitis optica spectrum disorder," J. Clin. Neurol., 2016.
197. Kim W et al., "MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: An international update," Neurology, 2015.
198. Kimby E, "Tolerability and safety of rituximab (MabThera®)," Cancer Treat. Rev., 2005.
199. Kinkel RP et al., "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.
200. Kira J (2003) Multiple sclerosis in the Japanese population. Lancet Neurol 2: 117–127.
201. Kister I et al., "Ultrahigh-Field MR (7 T) Imaging of Brain Lesions in Neuromyelitis Optica," Mult. Scler. Int., 2013.
202. Kleffner I et al., "Diagnostic criteria for Susac syndrome," J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2016.
203. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. Nature 2013; 496(7446):518–522.
204. Klotz L, Meuth SG, Wiendl H. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis-A focus on alemtuzumab. Clin Immunol 2012;142:25-30.

205. Knier B, Berthele A, Buck D, et al. Optical coherence tomography indicates disease activity prior to clinical onset of central nervous system demyelination. *Mult Scler*. 2016;22(7):893–900.
206. Köhler W et al., “Adulthood leukodystrophies,” *Nature Reviews Neurology*. 2018.
207. Köse Ş, Mandıracıoğlu A, Egemen A, Erişkinlerde Kızamik Antikor Seropozitifliğinin Değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi* 45(2) : 93 - 95, 2006.
208. Kuhle J, Barro C, Disanto G, Mathias A, Soneson c, Bonnier G, et al. Serum neurofilament light chain in early relapsing remitting MS is increased and correlates with cSf levels and with MRI measures of disease severity. *Mult Scler*. 2016;22:1550–9.
209. Kurne A, Aydın ÖF, Karabudak R. Multipl Skleroz Patogenezinde Basamaklar-II: Nörodejenerasyonda Biyolojik Göstergeler, Sodyum Kanalları ve Glutamatın Rolü. *Türk Nöroloji Dergisi* 2006;12(2):98-105.
210. Kurtzke Jf. Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444-52.
211. Labiano-Fontcuberta A and Benito-León J., “Radiologically isolated syndrome: An update on a rare entity,” *Multiple Sclerosis*. 2016.
212. Langdon D, “Cognitive impairment in multiple sclerosis - Recent advances and future prospects,” *Eur. Neurol. Rev.*, 2010.
213. Laterre EC, Callawaert A, Heremans JF, et al: Electrophoretic morphology of gamma globulins in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis and other diseases of the nervous system. *Neurology (Minneap)* 20982-990, 1970.

214. Laurenzi MA, Link H. Comparison between agarose gel electrophoresis and isoelectric focusing of CSF for demonstration of oligoclonal immunoglobulin bands in neurological disorders. *Acta Neurol Scandinav* 1978;58:148-156.
215. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al; Club Francophone de la Sclérose en Plaques. 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;66:841–46.
216. Lebrun C. The radiologically isolated syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2015;171:698–706.
217. Lebrun, C., Kantarci, O. H., Siva, A., Pelletier, D., & Okuda, D. T. (2018). Anomalies Characteristic of Central Nervous System Demyelination. *Neurologic Clinics*, 36(1), 59–68.
218. Lebrun C et al., “Impact of pregnancy on conversion to clinically isolated syndrome in a radiologically isolated syndrome cohort,” *Mult. Scler. J.*, 2012.
219. Lebrun-Frenay C et al., “ Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event ,” *Ann. Neurol.*, 2020.
220. Likosky WH, Fireman B, Elmore R, et al. Intense immunosuppression in chronic progressive multiple sclerosis: the Kaiser study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(12):1055–1060.
221. Link H: Immunoglobulin G and low molecular weight proteins in human cerebrospinal fluid. Chemical and immunological characterization with special reference to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 43 [Suppl 28]:1-136, 1967.

222. Link, H., & Huang, Y.-M. (2006). Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: An update on methodology and clinical usefulness. *Journal of Neuroimmunology*, 180(1-2), 17–28.
223. Linker RA, Haghighi A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2016;7:198-207.
224. Lippincott SW, Korman S, Lax LC, Corcoran C. Transfer rates of gamma globulin between cerebrospinal fluid and blood plasma. (Results obtained on a series of multiple sclerosis patients.) *J Nucl Med* 1965;6:632-644.
225. Liu S, Kullnat J, Bourdette D, et al. Prevalence of brain magnetic resonance imaging meeting Barkhof and McDonald criteria for dissemination in space among headache patients. *Mult Scler* 2013;19:1101– 05.
226. Loewe R et al., “Dimethylfumarate Inhibits TNF-Induced Nuclear Entry of NF- κ B/p65 in Human Endothelial Cells,” *J. Immunol.*, 2002.
227. Lowenthal A, van Sande M, Karcher D. The differential diagnosis of neurological diseases by fractionating electrophoretically the CSF G-globulins. *J Neurochem* 1960;6:56.
228. Lublin F. D et al., “Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions,” *Neurology*. 2014.
229. Lublin FD and Reingold SC, “Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey,” *Neurology*. 1996.
230. Lublin FD, Miller AE, Korne A. Multipl Skleroz ve SSS'nin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. Walter G. Bradley RBD, Gerald M. Fenichel,

Joseph Jankovic. Neurology in Clinical Practice: Veri Medikal Yayıncılık; 2008.pp. 1583-1613.

231. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2000;47(6):707-17.
232. Luis A. Ortiz-Rodríguez, Glesmarie Ortiz-Zayas, Marvin Pollum, Sean J. Hoehn, Steffen Jockusch, Carlos E. Crespo-Hernández. Intramolecular Charge Transfer in the Azathioprine Prodrug Quenches Intersystem Crossing to the Reactive Triplet State in 6-Mercaptopurine†, 2021.
233. Lynch DS et al., "MRI in familial multiple sclerosis," *Neurology*, 1990.
234. Lynch DS 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.
235. Lyon-Caen O et al., "Cognitive Function in Recent-Onset Demyelinating Diseases," *Arch. Neurol.*, 1986.
236. Maggi P et al., "Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies," *Ann. Neurol.*, 2018.
237. Maia AC Jr, Rocha AJ, Barros BR, et al. Incidental demyelinating inflammatory lesions in asymptomatic patients: a Brazilian cohort with radiologically isolated syndrome and a critical review of current literature. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:5–11.

238. Makhani N, Lebrun C, Siva A, et al. Radiologically isolated syndrome in children: clinical and radiologic outcomes. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2017;4(6):e39.
239. Makhani N, Lebrun C, Siva A, et al; Observatoire Francophone de la Sclérose en Plaques (OFSEP), Société Francophone de la Sclérose en Plaques (SFSEP), the Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC) and the Pediatric Radiologically Isolated Syndrome Consortium (PARIS). Oligoclonal bands increase the specificity of MRI criteria to predict multiple sclerosis in children with radiologically isolated syndrome. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2019;5:205521731983666.
240. Makhani N. Treatment considerations in the radiologically isolated syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2020;22:3.
241. Man S, Ubogu Ee, Ransohof Rm. Inflammatory Cell Migration in To The Central Nervous System: A Few New Twists On An Old Tale. *Brain Pathol*. 2007;17(2):243-50.
242. Martinelli Boneschi, L. Vacchi, M. Rovaris, R. Capra, and G. Comi, "Mitoxantrone for multiple sclerosis," *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
243. Martinez MA, Olsson B, Bau L, Matas E, Cobo Calvo A, Andreasson U, et al. Glial and neuronal markers in cerebrospinal fluid predict progression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21: 550–61.
244. Massa J, O'Reilly EJ, Munger KL, Ascherio A. Caffeine and alcohol intakes have no association with risk of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19(1):53–58.
245. Matute-Blanch C, Villar LM, Alvarez-Cermeno JC, et al. Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome. *Brain* 2018;141:1085–93.

246. McConnell H, Bianchine J. Cerebrospinal fluid dynamics. In Cerebrospinal Fluid in Neurology and Psychiatry. Chapman & Hall Medical, London 1994:5-33.
247. McDonald J, Graves J, Waldman A, et al. A case-control study of dietary salt intake in pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;6:87–92.
248. McDonald W. I. et al., “Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis,” *Ann. Neurol.*, 2001.
249. McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ (1990) A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications. *Brain* 113(Pt 5):1269–1289.
250. McQuaid S, Cunnea P, McMahon J, Fitzgerald U. The Effects Of Blood-Brain Barrier Disruption On Glial Cell Function in Multiple Sclerosis. *Biochem Soc Trans.* 2009;37(Pt 1):329-31.
251. McQuaid S, Cunnea P, McMahon J, Fitzgerald U. The Effects Of Blood-Brain Barrier Disruption On Glial Cell Function in Multiple Sclerosis. *Biochem Soc Trans.* 2009;37(Pt 1):329-31.
252. Miguel JM et al., Using advanced analysis of multifocal visual-evoked potentials to evaluate the risk of clinical progression in patients with radiologically isolated syndrome. *Sci Rep.* 2021 Jan 21;11(1):2036.
253. Miller AE. Teriflunomide in multiple sclerosis: an update. *Neurodegener Dis Manag* 2017;7(1):9–29.

254. Miller AE 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.
255. Mokry LE, Ross S, Timpson NJ, et al. Obesity and multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. *PLoS Med* 2016;13(6):e1002053.
256. Montalban X et al., "ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis," *Mult. Scler.*, 2018.
257. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3):209–220.
258. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT, Jr., et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 2009;339:b3016.
259. Morrissey SP, Le Page E, Edan G. Mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *International MS Journal / MS Forum* 2005;12:74–87.
260. Morrow SA, Stoian CA, Dmitrovic J, et al. The bioavailability of IV methylprednisolone and oral prednisone in multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63(6):1079–1080.
261. Moutsianas L et al., "Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis," *Nat. Genet.*, 2015.
262. Multi-center, randomized, double-blinded assessment of Tecfidera® in extending the time to a first attack in radiologically isolated syndrome (RIS) (ARISE) [April 19, 2019].

263. Multi-center, randomized, double-blinded assessment of teriflunomide in extending the time to a first clinical event in radiologically isolated syndrome (RIS) (TERIS study). [April 19, 2019].)
264. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology* 2009;73(19):1543–1550.
265. Munger KL et al., “AntiEpstein-Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: A prospective study among United States military personnel,” *Mult. Scler. J.*, 2011.
266. Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2017;74(4): 459–469.
267. Muraro PA, Robins H, Malhotra S, et al. T cell repertoire following autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2014;124(3):1168–1172.
268. Murray TJ, Carswell R: the first illustrator of MS. *Int MS J*, 2009. 16(3): p. 98-101.
269. Naismith RT 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.
270. Norgren N et al., “Neurofilament and glial fibrillary acidic protein in multiple sclerosis,” *Neurology*, vol. 63, no. 9, pp. 1586–1590, 2004.
271. Nos C, Sastre-Garriga J, Borrás C, Río J, Tintoré M, Montalban X. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:413-6.

272. Nourbakhsh B and Mowry EM, "Multiple sclerosis risk factors and pathogenesis," CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology. 2019.
273. Nourbakhsh B, Graves J, Casper TC, et al. Dietary salt intake and time to relapse in paediatric multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(12):1350–1353.
274. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365(14):1293–1303.
275. O'Gorman C et al., "Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data," *Neuroepidemiology*. 2012.
276. Oh JS, Guenette S, Absinta M, et al. The central vein sign and paramagnetic rim sign in white matter lesions of radiologically isolated syndrome (S6.003). *Neurology* 2019;92:(15 Suppl):S6.003.
277. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72:800–05.
278. Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2011;76:686–92.
279. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al; Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC) and Club Francophone de la Sclérose en Plaques (CFSEP). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One* 2014;9:e90509.
280. Otto C, Oltmann A, Stein A, Frenzel K, Schroeter J, Habbel P, Gartner B, Hofmann J, Ruprecht K (2011) Intrathecal EBV antibodies are part of

the polyspecific immune response in multiple sclerosis. *Neurology* 76:1316–1321.

281. Patrucco L, Rojas JI, Miguez JS, Cristiano E. Application of the McDonald 2010 criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in an Argentinean cohort of patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2013;10:1297-301.
282. Patsopoulos NA et al., “Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility,” *Science* (80-.), 2019.
283. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, Eisen KA, Purves SJ, Low MD, Brandeys V, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988;38:180-185.
284. Petereit HF, Reske D (2005) Expansion of antibody reactivity in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients - follow-up and clinical implications. *Cerebrospinal Fluid Res* 2:3.
285. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2017;16(10):797–812.
286. Peyser JM et al., “Cognitive Function in Patients With Multiple Sclerosis,” *Arch. Neurol.*, 1980.
287. Phadke JG, Best P V. Atypical and clinically silent multiple sclerosis: a report of 12 cases discovered unexpectedly at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983;46(5):414-420.

288. Phillips JT, Agrella S, Fox RJ. Dimethyl fumarate: a review of efficacy and practical management strategies for common adverse events in patients with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2017;19(2): 74–83.
289. Phillips JT et al., “Managing flushing and gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: Experiences of an international panel,” *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2014.
290. Piehl F, Hillert J. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis—yes. *Mult Scler* 2018;24(9):1157–1159.
291. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2017;14:35-45.
292. Pohl D, Rostasy K, Jacobi C, Lange P, Nau R, Krone B, Hanefeld F (2010) Intrathecal antibody production against Epstein-Barr and other neurotropic viruses in pediatric and adult onset multiple sclerosis. *J Neurol* 257:212–216.
293. Polman C. H. et al., “Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the ‘McDonald Criteria,’” *Annals of Neurology*. 2005.
294. Polman CH, O’Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9):899–910.
295. Polman H. et al., “Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria,” *Ann. Neurol.*, 2011.
296. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.

297. Racke MK, "The role of B cells in multiple sclerosis: Rationale for B cell-targeted therapies," *Current Opinion in Neurology*. 2008.
298. Racke MK et al., "The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis," *Neurology*, 2010.
299. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90:789-800.
300. Ramanathan S et al., "Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis," *Mult. Scler.*, 2016.
301. Ramo-Tello C et al., "A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS," *Mult. Scler. J.*, 2014.
302. Randall S. Managing the symptom of multiple sclerosis. 4th ed. Canada:Demos Medical Publishing Inc;2006.
303. Rao SP et al., "Human peripheral blood mononuclear cells exhibit heterogeneous CD52 expression levels and show differential sensitivity to alemtuzumab mediated cytotoxicity," *PLoS One*, 2012.
304. Rao SP et al., "Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning," *Neurology*, 1991.
305. Reiber H (1998) Cerebrospinal fluid—physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases. *Mult Scler* 4: 99–107.

306. Reiber H, Felgenhauer K (1987) Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 163: 319–328.
307. Reiber H, Peter JB. cerebrospinal fluid analysis: Disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci.* 2001;184:101–22.
308. Reiber H, Ungefehr S, Jacobi C (1998) The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult Scler* 4: 111–117.
309. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018;378(2):169–180.
310. Rice GP, Filippi M, and Comi G., “Cladribine and progressive MS: Clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial,” *Neurology*, 2000.
311. Rinaldi L, Perini P, Calabrese M, Gallo P. Cyclophosphamide as secondline therapy in multiple sclerosis: benefits and risks. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2009;30 Suppl 2:S171–3.
312. Robinson-Agramonte M, Reiber H, Cabrera-Gomez JA, Galvizu R (2007) Intrathecal polyspecific immune response to neurotropic viruses in multiple sclerosis: a comparative report from Cuban patients. *Acta Neurol Scand* 115: 312–318.
313. Rojas JI, Patrucco L, Miguez J, et al. Brain atrophy in radiologically isolated syndromes. *J Neuroimaging* 2015;25:68–71.
314. Rojas JI, Patrucco L, and Cristiano E, “Brain atrophy in radiologically isolated syndromes,” *Neurology*, 2013.

315. Roodhooft JM. Ocular problems in early stages of multiple sclerosis. *Bulletin de La Société Belge D'ophtalmologie* 2009;658.
316. Ropper A, Brown R, Multipl skleroz ve ilişkili demiyelinizan hastalıklar. *Adams and Victor's Principles of Neurology* 8.Türkçe Baskı (içinde). İstanbul: Güneş kitabevi; 2006: s.771-793.
317. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological sciences*. 2001;22(2):117-39.
318. Rosche B, Laurent S, Conradi S, et al. Measles IgG antibody index correlates with T2 lesion load on MRI in patients with early multiple sclerosis. *PLoS ONE*. 2012;7:e28094.
319. Rossi S, Motta C, Studer V, et al. Subclinical central inflammation is risk for RIS and CIS conversion to MS. *Mult Scler* 2015;21:1443–52.
320. Rostasy K, Reiber H, Pohl D, Lange P, Ohlenbusch A, Eiffert H, Maass M, Hanefeld F (2003) Chlamydia pneumoniae in children with MS: frequency and quantity of intrathecal antibodies. *Neurology* 61:125–128.
321. Rostrom B (1982) Antibodies against viruses and structural brain components in oligoclonal IgG obtained from multiple sclerosis brain. *J Neurol* 226:255–263.
322. Rot U, Ledinek AH, Jazbec SS. Clinical, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and electrophysiological characteristics of the earliest multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2008;110:233–8.
323. Rovira À, León A. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. *European journal of radiology*. 2008;67:409-14.
324. Rovira A and Barkhof F., "Multiple Sclerosis and Variants," in *Clinical Neuroradiology*, 2018.

325. Rowland PL., Merri's Textbook of Neurology, tenth Edition , Section XIX.,2010. Chapter 133:773. 2010.
326. Rudick RA, Miller AE. Multiple sclerosis or multiple possibilities: the continuing problem of misdiagnosis [review]. *Neurology*. 2012;78:1904–6.
327. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9): 911–923.
328. Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, Buljevac D, Hintzen RQ. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;79(3):261–6.
329. Ruprecht K, Tumani H. Liquordiagnostik bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt*. 2016;87:1282–7.
330. Sadovnick AD et al., “Effect of age at onset and parental disease status on sibling risks for MS,” *Neurology*, 1998.
331. Salzer J, Svenningsson A, and Sundström P., “Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis,” *Mult. Scler.*, vol. 16, no. 3, pp. 287–292, 2010.
332. Salzer J et al., “Smoking as a risk factor for multiple sclerosis,” *Mult. Scler. J.*, 2013.
333. Samaraweera PR et al., The Central Vein Sign in Multiple Sclerosis Lesions Is Present Irrespective of the T2* Sequence at 3 T.J *Neuroimaging* 2017 Jan;27(1):114-121.
334. Sati P 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.

335. Sawcer S. The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. *Brain*. 2008;131(12):3118-31.
336. Sawcer, S., Hellenthal, G., Pirinen, M., Spencer, C. C. A., Patsopoulos, N. A., ... Freeman, C. (2011). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*, 476(7359), 214–219.
337. Scafari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010;133(pt 7): 1914–1929.
338. Schapiro RT, “Managing the symptoms of multiple sclerosis,” in *Handbook of Multiple Sclerosis*, Fourth Edition, 2006.
339. Schipper HI, Kruse H, Reiber H. Silver staining of oligoclonal IgG subfractions in cerebrospinal fluid after isoelectric focusing in thin layer polyacrylamide gels. *Sci Tools* 1984;41:5-6.
340. Schubert J, Weissbrich B (2007) Detection of virus-specific intrathecally synthesised immunoglobulin G with a fully automated enzyme immunoassay system. *BMC Neurol* 7:12.
341. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965;122: 552–568.
342. Schwendimann RN. Treatment of symptoms in multiple sclerosis. *Neurological Research* 2006;28:306–15.

343. Schwentker, F.F., and Rivers T.M. The antibody response of rabbits to injections of emulsions and extracts of homologous brain. 1934. J. Exp. Med. 60:559–574.
344. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. Eur J Neurol 2005;12:939-46.
345. Shams PN, Plant GT. Optic neuritis: a review. International MS Journal / MS Forum 2009;16:82–9.
346. Siemes H, Siegert M, Hanefeld F: Occurrence of oligoclonal gamma globulin in the CSF of children with prolonged and chronic CNS infection. Acta Paediatr Scand 70:91-99, 1981.
347. Sierra-Marcos A 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.
348. Silva CA, Rio ME und Cruz C. Local immunoglobulin synthesis and blood-brain barrier assessment in subacute sclerosing panencephalitis. Eur Neurol 1985;24:128- 133.
349. Simpson JA, Fitch W. Cerebrospinal fluid: formation, composition and pressures. In Applied Neurophysiology. Butterworth, Cambridge 1988:316-321.
350. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a metaanalysis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2011;82(10):1132-41.
351. Sindic CJ, Monteyne P, Laterre EC (1994) The intrathecal synthesis of virus-specific oligoclonal IgG in multiple sclerosis. J Neuroimmunol 54: 75–80.

352. Sinnecker T et al., "Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis," *Neurology*, 2012.
353. Siva A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2018;36:69-117.
354. Siva A et al., "Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease," *Mult. Scler.*, 2009.
355. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354(1390):1649–1673.
356. Solomon AJ et al., "'Central vessel sign' on 3T FLAIR* MRI for the differentiation of multiple sclerosis from migraine," *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 2016.
357. Sorensen PS and Blinkenberg M., "The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: Current evidence and future prospects," *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2016.
358. Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, et al. Assessing response to interferon- β in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology* 2016;87(2):134–140.
359. Sormani MP, Muraro PA, Saccardi R, Mancardi G. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs. *Mult Scler* 2017;23(2):201–204.

360. Soydar P. Radyolojik İzole Sendrom'da kognitif fonksiyonlar, Uzmanlık tezi, 2020, Manisa (Danışman: Prof. Dr. Hatice Mavioğlu)
361. Spencer CM, Crabtree-Hartman EC, Lehmann-Horn K, et al. Reduction of CD8+ T lymphocytes in multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2(3):e76.
362. Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, et al. Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Ther Adv Neurol Disord* 2015;8(1):3–13.
363. Stich O et al., "Oligoclonal restriction of antiviral immunoreaction in oligoclonal band-negative MS patients," *Acta Neurol. Scand.*, 2015.
364. Stich O, Kluge J, Speck J, Rauer S (2014). Oligoclonal restriction of antiviral immunoreaction in oligoclonal band-negative multiple sclerosis patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 131(6), 381–388.
365. Stilund M et al. "Soluble CD163 as a marker of macrophage activity in newly diagnosed patients with multiple sclerosis," *PLoS One*, vol. 9, no. 6, pp. 1–8, 2014.
366. Strijbos E et al., High-dose methylprednisolone for multiple sclerosis during lactation: concentrations in breast milk. *Mult Scler* 2015;21(6):797–798.
367. Stromillo ML, Giorgio A, Rossi F, et al. Brain metabolic changes suggestive of axonal damage in radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2013;80:2090–94.
368. Sundqvist E et al., "Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: Interaction with HLA," *Genes Immun.*, 2012.

369. Suthiphosuwan S, Sati P, Guenette M, et al. The central vein sign in radiologically isolated syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2019;40:776–83.
370. Swanton J. K et al., “Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2006.
371. Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, et al. Early MRI in optic neuritis: the risk for disability. *Neurology* 2009;72(6):542–550.
372. Terzi M, Kurtuncu M, Eraksoy M, Karabudak R, Tuncer A, Altunrende B, Akcalı A, Boz C, Sevim S, Nur Y, Tamam Y, Bitnel M, Turan OF, Soysal A, Ozerden M, Terzi Y. Real-life data from efficacy of fingolimod treatment in multiple sclerosis patients in Turkey, P651, Poster presented at the 32nd ed. Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; London, United Kingdom, 2016:14-17.
373. Teunissen CE, Iacobaeus E, Khademi M, Brundin L, Norgren N, KoelSimmelink MJ, et al. Combination of CSF N-acetylaspartate and neurofilaments in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 72: 1322–9.
374. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 1991;337(8739):441–446.
375. Thompson A. J et al., “Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria,” *The Lancet Neurology*. 2018.
376. Thouvenot E 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.

377. Tienari PJ, Salonen O, Wikstrom J, et al. Familial multiple sclerosis: MRI findings in clinically affected and unaffected siblings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(10):883–6.
378. Tintoré M et al., “Isolated demyelinating syndromes: Comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis,” *Am. J. Neuroradiol.*, 2000.
379. Tintore M, Rovira A, Rio J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138 (Pt 7): 1863–74.
380. Tintore M, Rovira A, Rio J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008; 70 (13 Pt 2): 1079–83.
381. Tintore, M., Rovira, A., Rio, J., Nos, C., Grive, E., Tellez, N., ... Montalban, X. (2006). Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*, 67(6), 968–972.
382. Tobin WO et al., “Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS),” *Brain*, 2017.
383. Toledano M, Weinshenker BG, Solomon AJ. A clinical approach to the differential diagnosis of multiple sclerosis. *curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Aug;15(8):57
384. Tornatore C, Phillips JT, Khan O, et al. Consensus opinion of US neurologists on practice patterns in RIS, CIS, and RRMS: evolution of treatment practices. *Neurol Clin Pract* 2016;6:329–38.

385. Tourtellotte, W.W., 1985. The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. In: Bruyan, G. (Ed.), Handbook of Clinical Neurology, vol. 3(47). Elsevier, Amsterdam, pp. 79-130.
386. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, 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. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:394–401.
387. Traboulsee AL, Cornelissea P, SandbergWollheim M, et al. Prognostic factors for long term outcomes in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2016;2: 205521731666640.
388. Tremlett H, Fadrosh DW, Faruqi AA, et al. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: a case-control study. *Eur J Neurol* 2016;23(8): 1308–1321.
389. Tumani H, Tourtellotte WW, Peter JB, Felgenhauer K (1998) Acute optic neuritis: combined immunological markers and magnetic resonance imaging predict subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group. *J Neurol Sci* 155: 44–49.
390. Tumani H, Hartung H-P, Hemmer B, Teunissen C, Deisenhammer F, Giovannoni G, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Neurobiology of Disease* 2009;35:117–27 .
391. Tumani H, Teunissen C, Süssmuth S, Otto M, Ludolph AC, Brettschneider J. Cerebrospinal fluid biomarkers of neurodegeneration in chronic neurological diseases. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2008;8:479–94.

392. Turk Boru U, Alp R, Sur H, Gul L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*. 2006;27(1):17-21.
393. Venhoff N, Thiel J, Rizzi M, Venhoff A, Rauer S, Endres D, ... Hottenrott T (2019). The MRZ-Reaction and Specific Autoantibody Detection for Differentiation of ANA-Positive Multiple Sclerosis From Rheumatic Diseases With Cerebral Involvement. *Frontiers in Immunology*, 10.
394. Vural A, Okar S, Kurne A, et al. Retinal degeneration is associated with brain volume reduction and prognosis in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler* 2020;26:38–47.
395. Wallin MT 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.
396. Wallin MT. Rituximab is an acceptable alternative to ocrelizumab for treating multiple sclerosis—no. *Mult Scler* 2018;24(9):1159–1161.
397. Walsh MJ, Tourtellotte WW. Temporal invariance and clonal uniformity of brain and cerebrospinal IgG, IgA, and IgM in multiple sclerosis. *J Exp Med*. 1986;163:41–53.
398. Wardlaw JM et al., “Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration,” *The Lancet Neurology*. 2013.
399. Warner HB, Carp RI. Multiple sclerosis etiology--an Epstein-Barr virus hypothesis. *Med Hypotheses*. 1988 Feb;25(2):93-7.

400. Wasay M et al., "Incidental MRI lesions suggestive of multiple sclerosis in asymptomatic patients in Karachi, Pakistan," J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2011.
401. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39(9):1143–1149.
402. Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology* 1993;43(5):910–918.
403. Weiner HL, "Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease," *Archives of Neurology*. 2004.
404. Weinshenker BG et al., "The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study: I. Clinical course and disability," *Brain*, 1989.
405. Wengert O, rothenfusser-Korber E, Vollrath B, Bohner G, Scheibe f, otto c, et al. Neurosarcoidosis: correlation of cerebrospinal fluid findings with diffuse leptomeningeal gadolinium enhancement on MRI and clinical disease activity. *J Neurol Sci*. 2013;335:124–30.
406. Wilson DH, RİSsin DM, Kan CW, Fournier DR, Piech T, Campbell TG, et al. The Simoa HD-1 Analyzer. *SLAS Technology*. 2015;21:533–47.
407. Wingerchuk DM et al., "International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders," *Neurology*. 2015.
408. Wingerchuk, D. M. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Ther Adv Neurol Disord* (2012); 5(1), 13-22.

409. Wootla B et al., "Is multiple sclerosis an autoimmune disease?," Autoimmune Diseases. 2012.
410. Wuerfel et al., Lesion morphology at 7 Tesla MRI differentiates Susac syndrome from multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Nov;18(11):1592-9.
411. Yamout B, Al Khawajah M. Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2017;17:234–37.
412. Yuan A, Rao MV. Veeranna, Nixon RA. Neurofilaments at a glance. *J Cell Sci*. 2012;125:3257–63.
413. Zeman AZ, Kidd D, McLean BN et al. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:27–30.
414. Zeydan B and Kantarci OH., "Progressive Forms of Multiple Sclerosis: Distinct Entity or Age-Dependent Phenomena," *Neurologic Clinics*. 2018.
415. Ziemssen T et al., "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.
416. Zivadinov R, Cookfair DL, Krupp L, et al. Factors associated with benign multiple sclerosis in the New York State MS Consortium (NYSMSC). *BMC Neurol* 2016;16(1):1–10.