

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZLU HASTALARDA
UZUN DÖNEM PROGRESYON ÜZERİNE
ETKİ EDEN FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinem CENGİZ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Cihat UZUNKÖPRÜ

İzmir

Nisan-2024

TEŞEKKÜR

Zorlu tez ve asistanlık sürecimde desteğini bir an olsun esirgemeyen, beraber çalışmaktan onur duyduğum ve hekimliği elinden öğrendiğim canım tez hocam Doç.Dr. Cihat Uzunköprü'ye

Asistanlığım boyunca beni bilgisiyle, tecrübesiyle, sevgisiyle oya gibi işlediğini hissettiğim, meslektaşını yetiştirmenin, bir insana özenmenin ne olduğunu kendilerinden öğrendiğim ve layık olmaktan gurur duyduğum Dr.Öğr.Üyesi Zeynep Tanrıverdi'ye, Dr. Onur Yiğitaslan'a ve Dr. Gözde Nur Doğan'a,

Deneyimleriyle , bilgileriyle, çabalarıyla eğitimimizi gönülden destekleyen ve bizleri yetiştiren değerli hocalarım Prof.Dr.Yeşim Beckmann'a, Prof.Dr.Galip Akhan'a, Prof.Dr.Tülay Kurt İncesu'ya, Prof.Dr.Yaprak Seçil'e, Doç.Dr.Mehmet Çelebisoy'a, Doç.Dr.Nevin Gürgör Kanat'a, Doç.Dr.Şehnaz Arıcı'ya, Doç.Dr.Hatice Sabiha Türe'ye, Dr.Ayşen Süzen Ekinci'ye

Asistanlık sürecimde omuz omuza çalıştığım, hayatıma dokunan ve hayatına dokunduğum, süreci unutulmaz kılan tüm asistan arkadaşlarıma, uzman abi ve ablalarıma,

Tanışmaktan ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hemşire, personel, teknisyen, sekreter arkadaşlarıma,

Her anımda yanımda olan ve tez sürecimde de destekleri paha biçilemez olan canım ailem Korhan Cengiz, Nilgöl Cengiz, Ecem Özcan ve Barış Özcan'a teşekkür ederim.

Dr.Sinem Cengiz

Nisan 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR:	v
ŞEKİL DİZİNİ	vii
TABLolar	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tanım:	2
2.2.Tarihçe.....	2
2.3. Epidemiyoloji:	3
2.4. Etyoloji	6
2.5. Genetik Etyolojik Faktörler	7
2.6. Çevresel Etyolojik Faktörler	8
2.7. İmmunpatogenez	9
2.8. Klinik Belirti ve Bulgular	10
2.8.1. Duyusal Belirtiler.....	11
2.8.2. Motor Belirtiler	11
2.8.3. Beyin sapı Belirtileri.....	11
2.8.4. Vizuel Belirtiler	12
2.8.5. Serebeller Belirti ve Bulgular	12
2.8.6. Bilişsel ve Psikiyatrik Bulgular	13
2.8.7. Yorgunluk ve Uyku Bozuklukları.....	13
2.8.8. Mesane, Barsak ve Seksüel Bozukluklar	13
2.8.9. Paroksizmal Bulgular	14
2.9. Klinik Seyir ve Tipleri.....	14
2.9.1. Radyolojik İzole Sendrom	15
2.9.2. Klinik İzole Sendrom.....	15
2.9.3. Relapsing-Remitting Multipl Skleroz	16
2.9.4. Primer-Progresif Multipl Skleroz	18
2.9.5. Sekonder Progresif Multipl Skleroz	18
2.9.6. Progresif Relapsing Multipl Skleroz	18
2.9.7. Hastalık aktivitesi	18

2.9.8. Hastalık progresyonu	19
2.9.9. Benign MS	19
2.10. Tanı Kriterleri.....	20
2.11. Tanıya Yardımcı Tetkikler	21
2.11.1 Manyetik Rezonans Görüntüleme	21
2.11.2. Beyin Omurilik Sıvısı İncelemesi.....	22
2.11.3. Uyarılmış Potansiyeller	22
2.11.4. Optik Koherens Tomografi.....	23
2.11.5. Nörokognitif Değerlendirme.....	23
2.12. Prognoz ve Prognostik Faktörler	24
2.13. Özürlülük ve EDSS	26
2.14. Multiple Skleroz Tedavisi	26
2.14.1. Atak Tedavisi.....	26
2.14.1.1. İntravenöz Metil Prednizolon Tedavisi.....	26
2.14.1.2 Plazmaferez Tedavisi	27
2.14.2. Koruyucu Tedaviler	27
2.14.2.1 Birinci Basamak Enjektabl Tedaviler:.....	27
2.14.2.1.1. İnterferon- B Tedavileri.....	28
2.14.2.1.2. Glatiramer Asetat	29
2.14.2.2. Oral Tedaviler	29
2.14.2.2.1. Teriflunomid	29
2.14.2.2.2. Dimetil Fumarat	30
2.14.2.2.3. Fingolimod	31
2.14.2.2.4. Kladribin	32
2.14.2.3. Monoklonal Antikor Tedaviler	32
2.14.2.3.1. Natalizumab.....	33
2.14.2.3.2. Rituksimab	35
2.14.2.3.3. Ocrelizumab	35
2.14.2.3.4. Ofatumumab	36
2.14.2.3.5 Alemtuzumab	36
2.14.2.3.6 Siklofosfamid	37
3- GEREÇ VE YÖNTEM.....	38

3.1. İncelenen parametreler:	38
3.2. Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri	38
3.3. İstatistiksel analiz yöntemi	38
4- BULGULAR.....	40
5- TARTIŞMA	53
6- SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
7- ÖZET	62
8-ABSTRACT	64
9- KAYNAKLAR	66



KISALTMALAR:

MS: Multipl Skleroz

RRMS: Relapsing-Remitting Multipl Skleroz

PPMS: Primer Progresif Multipl Skleroz

SPMS: Sekonder Progresif Multipl Skleroz

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

KİS: Klinik İzole Sendrom

RİS: Radyolojik İzole Sendrom

HLA: İnsan Lökosit Antijenleri

EBV: Epstein-Barr virüsü

MBP: Miyelin Basic Protein

MAG: Miyelinle İlişkili Glikoprotein

MOG: Miyelin Oligodendrosit Glikoproteini

EAE: Deneyisel Otoimmün ensefalit

INO: İnternükleer Oftalmoparezi

BOS: Beyin-omurilik sıvısı

KBB: Kan-beyin bariyeri

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

EDSS: Expanded Disability Status Scale

OKB: Oligoklonal Bant

NfL: Nöroflaman Hafif Zincir

GFAP: Glial Fibriler Asidik Protein

CHI3L1: Kitinaz 3-Benzeri 1 Protein

VEP: Görsel Uyarılmış Potansiyel

SEP: Somatosensorial Uyarılmış Potansiyel
BAEP: Beyin sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyel
MEP: Motor Uyarılmış Potansiyel
ON: Optik Nörit
OKT: Optik Koherens Tomografi
RNFL: Retina sinir lifi tabakası
MACFIMS: Minimal Assessment of Cognitive Function
BICAMS: Brief International Cognitive Assessment for MS
PIRA: Ataktan bağımsız progresyon
RAW: Atak ilişkili kötüleşme
BKI: Beden Kitle İndeksi
MP: Metilprednizolon
IVMP: İntravenöz Metilprednizolon
ADEM: Akut Dissemine Ensefalomyelit
NMOSD: Nöromyelitis Optica Spektrum Bozukluğu
MOG: Miyelin Oligodendrosit Glikoproteininin
İMT veya DMT: İmmünomodülatör Tedaviler
GA: Glatiramer asetat
IFN: İnterferon
Th2: T-helper-2
PML: Progresif Multifokal Lökensefalopati
JCV: John Cunningham Polyomavirüs
VZV: Varisella Zoster Virüs
PV: Periventriküler
PC: Perikallosal

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Multipl Skleroz dünya prevalans dağılımı	5
Şekil 2: Ataklarla giden MS'te 1996 hastalık subtipleri ile 2013 hastalık modifiye fenotiplerinin karşılaştırılması	17
Şekil 3: Progresif MS'te 1996 hastalık subtipleri ile 2013 hastalık modifiye fenotiplerinin karşılaştırılması	17

TABLÖLAR:

Tablo 1: Multipl Skleroz Başlangıç Dönemi ve Seyrinde Görülen Belirti ve Bulguların Dağılım Sıklığı	14
Tablo 2: Klinik İzole Sendrom Alt Tipleri	16
Tablo 3: Klinik Prognoz / Özürlülük Biyobelirteçleri	20
Tablo 4: 2017 Revize McDonald kriterleri	21
Tablo 5: İmmunolojik prognoz-özürlülük biyobelirteçleri	25
Tablo 6: Ülkemizde bulunan interferon- β tedavilerinin uygulanması ve takibi	29
Tablo 7: PML ve MS klinik ayrımının yapılması	34
Tablo 8: Demografik Veriler	40
Tablo 9: Komorbid Hastalıklar.....	41
Tablo 10: İlk başvuru semptomu.....	42
Tablo 11: İlk semptomların yıllara göre EDSS puanları ile doğrusal regresyon analizi	43
Tablo 12: Atak Bilgileri	45
Tablo 13: Yıllara göre atak sayıları ve toplam atak sayısının yıllara göre EDSS puanları ile ilişkileri	46
Tablo 14: Atak tedavisinin yıllara göre EDSS puanları ile çoklu doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmesi	47
Tablo 15: İlk atak iyileşme durumlarına göre EDSS puanlarının lojistik regresyon ile değerlendirilmesi.....	47
Tablo 16: Başlangıç Radyolojik Tutulum	49
Tablo 17: 1. yıl MRG'de lezyon artışı izlenen bölgeler	50
Tablo 18: 1. yıl MR lezyon bölgeleri ile yıllara göre EDSS puanları ile doğrusal regresyon analizi	51
Tablo 19: Kontrast tutulumuna göre EDSS puanlarının lojistik regresyon ile değerlendirilmesi.....	52
Tablo 20: Kontrast sayısı ile yıllara göre EDSS puanı ilişkileri	52

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), sıklıkla genç erişkinlerde görülen, genetik ve çevresel nedenlerden kaynaklandığı düşünülen otoimmün ve nörodejeneratif bir hastalıktır. MS'in kesin nedeni hâlâ belirsizdir ancak genetik ve çevresel faktörlerin bileşimi ile geliştiği düşünülmektedir. MS tanısı, tıbbi öykünün değerlendirilmesi, ayrıntılı nörolojik muayene, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve beyin omurilik sıvısının (BOS) analiz edilmesi ile koyulur.

Önceleri tanı ve tedavi imkanlarının kısıtlı olması nedeni ile daha fazla özürlülüğe yol açan MS, günümüzde patofizyolojisinin aydınlatılması, yeni farmakolojik ajanların bulunması ve tedavi seçeneklerinin basamaklandırılması gibi nedenler ile daha az özürlülüğe yol açmaktadır. Ayrıca semptomları gidermek, progresyonu önlemek ve hastaların yaşam kalitesini artırmak için günümüzde çok sayıda tedavi mevcuttur. Fakat yine de hastalığın neden ortaya çıktığı, hasta izlemi ve tedavi yönetiminde hangi faktörlerin prognoza etki ettiği tam olarak aydınlatılabilmiş değildir.

Yapılan çalışmalarda uzun dönem progresyon üzerine etki eden değişik faktörler izlenmiş olup çalışmalar arasında farklı sonuçlar mevcuttur. Biz de çalışmamızda kliniğimizde en az 5 yıl süre ile takip edilen hastalarda progresyon gelişimi üzerine etki eden faktörleri saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım:

Multipl Skleroz (MS), genellikle genç erişkinleri etkileyen bir inflamatuvar ve nörodejeneratif hastalıktır. Tanı genellikle 30 yaş civarında konulur ve genellikle akut nörolojik ataklarla kendini gösterir. Ataklı seyreden MS formundaki hastaların bir kısmı 10-20 yıl sonra progresif forma geçebilir. MS'in gelişiminden sorumlu olabilecek birçok çevresel faktör ve genetik etken araştırılmış olsa da, hastalığın kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. MS'te sıkça görülen klinik tablolar arasında optik nörit (ON), diplopi, duysal bozukluklar, motor güçsüzlük, ataksi, sfinkter bozukluğu ve bilişsel etkilenme gibi, merkezi sinir sisteminin (MSS) farklı bölgelerini etkileyen belirtiler bulunmaktadır.

MS, MSS'de ak madde ön planda olmak üzere korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen, fokal demiyelizan plaklarla karakterize olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Gelişen aksonal dejenerasyon, MS'te ortaya çıkan geri dönüşümsüz nörolojik özürlülüğün temel nedeni olarak bilinmektedir. Bu nedenle MS, inflamatuvar, demiyelizan ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır(1).

2.2.Tarihçe:

MS ilk kez 14. yüzyılın sonlarında Hollanda'da yaşamış bir MS hastası olan Saint Lidwina of Schiedam ile dökümanite edildi. Augustus d'Este, şu anda bilinen MS belirtilerin zaman içinde nasıl kötüleştiğini 26 yıl boyunca tuttuğu bir günlüğe belirtti. 28 yaşındaki hastanın ilk belirtisi, reversibl görme bozukluğu olarak tanımladığı muhtemelen ON'di. İlerleyici motor belirtiler ve immobiliteye neden olan alt ekstremiteler sorunları nedeniyle 54 yaşındayken hayatını kaybetti(1). Charcot'un MS'yi adlandırma ve tanımlama şekliyse keşif niteliğindeydi ve MS'de gelecekteki gelişmeleri sağlama konusunda bir çerçeve oluşturdu. O zamandan beri, hastalığın aydınlatılması konusunda ilerleme devam etti. Charcot'un öğrencileri, hastalığın

klirik belirtilerini otopsilerdeki lezyon patolojisi ile ilişkilendirdiler. Joseph Babinski 1885'te yaptığı MS tezinde beyin ve medulla spinalisteki plakları tanımladı. Pierre Marie, MS'de otonomik disfonksiyonu ve yürüme bozukluklarını vurguladı. Ernst Leyden, ilk kez MS'in genetik komponenti olduğunu ifade etti. Ancak, MS ile ilişkili genler ve hastalığın belirli ailelerde nasıl yoğunlaştığı Almanya'da Curtius ve arkadaşları tarafından 1930'larda çalışılana kadar netleşemedi(2).

Charcot, Von Frerichs, Vulpian ve diğerleri, MS'i özgün, tanımlanabilir bir olgu olarak ayırt etmiş ve çerçevelemiştir. MS vakaları, dünya genelinde hekimler tarafından teşhis edilmekle birlikte histolojilerine, klinik prezentasyonlarına ve prognozlarına göre sınıflandırıldı. MS hakkında farkındalık geliştikçe, etiyolojik hipotezler ve tedavi girişimleri de arttı. 1935 yılında yapılan bir çalışma 158 MS tedavisini içeriyordu. Bu tedaviler arasında antikoagulanlar, antihistaminikler, çeşitli diyetler, aşılar ve antineoplastik ilaçlar bulunmaktaydı. Rastgele kontrollü klinik çalışmalar, 1960'lardan sonraki yıllarda hastalık sınıflandırılması ve engellilik indekslerindeki ilerlemelerle daha kesin bir şekilde ortaya koyuldu. İmmünolojik değişiklikler, genetik etkiler, coğrafi farklılıklar, enfeksiyonlar ve çevresel faktörlerin hesaba katılması için hipotezler geliştirildi. MS toplulukları yeni araştırmaları artırdı ve hastalıkla ilgili tutumları değiştirdi. Son yıllarda, hastalığın nedenleri, seyrinin açıklanması ve immünmodölatör ilaçlar geliştirilmesi konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir(2).

2.3. Epidemiyoloji:

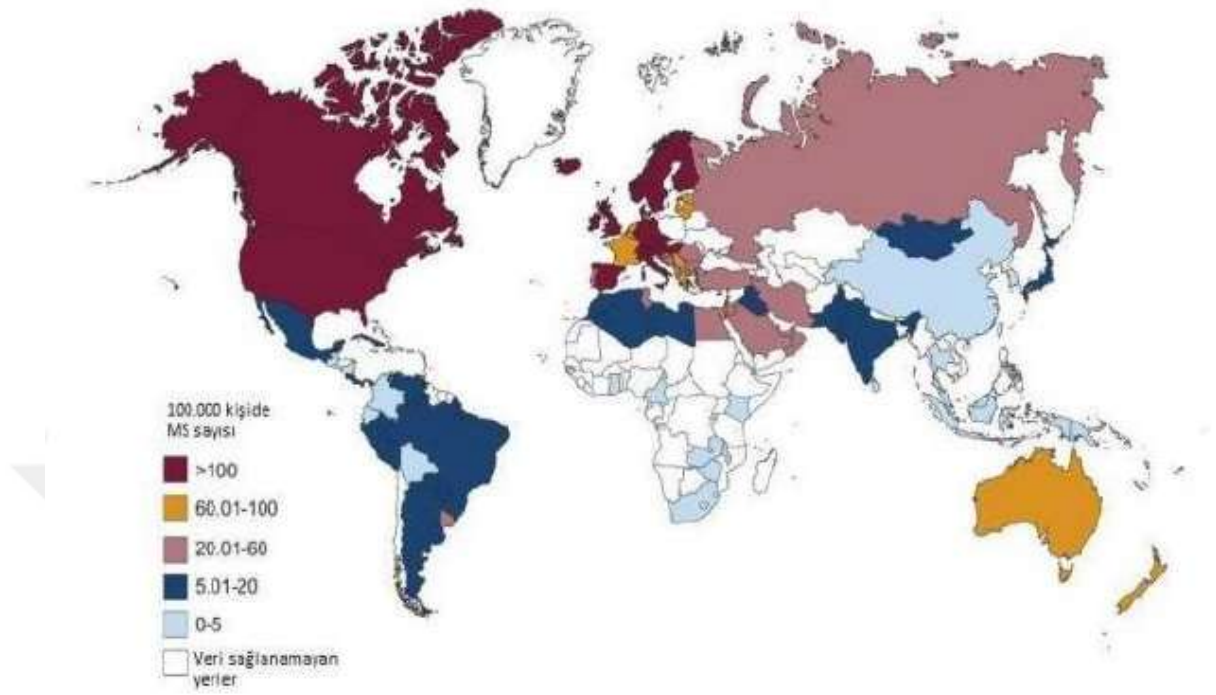
MS, genç erişkinlerde meydana gelen travma kaynaklı olmayan engelliliğin en sık nedenidir. 2020 verilerine göre dünyada 2.8 milyon MS hastası bulunmaktadır. MS'in global prevalansı ise 35.9 / 100.000 olarak belirtilmiştir. MS insidans oranları küresel olarak artıyor ve coğrafi konuma göre zaman içinde heterojen bir gruplaşma gösteriyor gibi görünse de bunun asıl nedeninin ülkeden ülkeye ve zaman içinde değişen metadolojik faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir(3).

Dünya genelinde yapılan çalışmalarda MS hastalığının prevalansı ile ilgili dikkat çeken bazı noktalar ortaya koyulmuştur. Bu çalışmalardan elde edilen verilere göre, MS beyaz ırkta ve Avrupa kökenli popülasyonlarda daha sık, tropikal bölgelerde ise daha nadir görülmektedir. Özellikle Kuzey Avrupa, Güney Kanada, İsrail, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda ve Güney Avustralya gibi bölgelerde MS sıklığının belirgin şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Bu bölgelerde MS prevalansının 1000 kişi başına 3 ve üzerine çıktığı belirtilmiştir.

Öte yandan, Asya'da MS vakalarının daha seyrek görüldüğü tespit edilmiştir. Bu farklılık, genetik, çevresel ve demografik faktörlerin kombinasyonu ile ilişkilendirilebilir. MS'in gelişiminde genetik yatkınlığın yanı sıra çevresel faktörlerin de etkili olduğu düşünülmekte ve bu faktörlerin coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterdiği görülmektedir.

Yapılan çalışmalar, MS'in dağılımındaki coğrafi farklılıkların anlaşılması açısından önemlidir ve bu farklılıkların altında yatan nedenleri anlamak, hastalığın etiolojisi ve risk faktörleri konusundaki araştırmalara ışık tutabilir(4).

MS Atlası, Uluslararası MS Federasyonu (MSIF) tarafından oluşturulan, tüm dünyadan vaka bildirimine olanak tanıyan büyük bir epidemiyoloji kaynağıdır. En son güncelleme 2020 yılında yapılmış olup, prevalans dağılımı Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1:Multipl Skleroz dünya prevalans dağılımı (5).

Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalar, MS hastalığının prevalansı ile ilgili önemli veriler sunmaktadır. Bu çalışmalara göre, Türkiye genelinde MS prevalansının 1000 genç yetişkinde 0.4 ile 1 arasında değiştiği gözlemlenmiştir. Yani, genç yetişkin nüfusta her 1000 kişiden 0.4'ü ile 1'i arasında MS hastalığına rastlanmaktadır(6).

Bu oranlar, Türkiye'deki MS insidansının genel olarak düşük olduğunu göstermektedir. Ancak, bu değerlerdeki farklılık, coğrafi bölgeler, etnik gruplar ve çeşitli demografik faktörler arasında değişebilir. Bu tür epidemiyolojik veriler, MS'in Türkiye'deki dağılımını anlamak ve bu hastalığın yaygınlığına etki eden faktörleri belirlemek için önemlidir.

Ayrıca, Türkiye'deki MS prevalansının dünya genelindeki bazı bölgelerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu görülmektedir. Bu durum, genetik, çevresel ve

yaşam tarzı faktörlerinin Türkiye'deki MS insidansını etkileyebileceğini düşündürmektedir(7).

MS cinsiyet farklılığı gösteren bir hastalıktır. Kadın/Erkek oranı yaklaşık 2:1'dir. Her yaşta görülebilir ancak genellikle 20-40 yaş arasında ortaya çıkar. Dünya genelinde ortalama yaş 32'dir. 60 yaş ve üzerinde MS tanısı alan bireylerin çoğunluğu progresif fazdadır, ancak bu durum tüm hastalar için geçerli değildir(8).

MS hastalarının %80 ila %90'ı, relapsing-remitting MS (RRMS) formunda seyreder. Bu genellikle klinik izole sendrom (KİS) ile başlar. Bazı durumlarda, radyolojik izole sendrom (RIS) adı verilen, MS'i düşündüren, zaman içinde yayılma kriterlerini karşılayan, ancak genellikle semptomsuz lezyonlar şeklinde tesadüfi bir tablo saptanabilir ve RIS tanısı konan hastaların yaklaşık üçte biri KİS'e ilerler. RRMS, belirgin izole ataklar veya birden fazla klinik tablonun bir arada ortaya çıkmasıyla karakterizedir. En yaygın ON, beyin sapı ve medulla spinalis sendromları ile prezente olur ve genellikle tam bir iyileşme ile sonuçlanır. Hastalık ilerledikçe, ataklarda iyileşme giderek azalır ve bazı kişilerde başlangıçtan yaklaşık 10-15 yıl sonra sekonder progresif MS (SPMS) ortaya çıkar, bu da kalıcı ve progresif nörolojik sekillere yol açar. Vakaların %5'inde, hastalar başlangıçta progresif bir form olan primer progresif (PPMS) bir tablo sergiler ve bu durum genellikle baskın olarak motor sistem (genellikle ilerleyici spastik paraparezi ile sonuçlanır) üzerinde yıllar içinde gelişen ilerleyici bir engellilikle karakterizedir(9).

2.4. Etyoloji:

MS genel olarak kalıtsal bir hastalık olarak kabul edilmez. MS hastalığına sahip bir akrabaya sahip olmak, MS'e yakalanma riskini artırabilir, ancak yine de risk düşüktür (yaklaşık %1,5 risk). Genetik yapının MS gelişimi üzerine etkisi mevcuttur ancak hangi bireylerde MS gelişeceği net değildir ve hastaların birçoğunda aile geçmişi yoktur, vakalar çoğunlukla sporadiktir.

MS'in nedeni henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, sigara içme, obezite, Epstein-Barr virüsü (EBV) ve Ultraviyole (UV) maruziyeti veya D vitamini düzeyleri gibi geniş bir yelpazede etyolojik faktörler saptanmıştır. Ayrıca, immün

sistemin MS etiyolojisinde merkezi bir rol oynadığını destekleyen, genlerde 100'den fazla yaygın polimorfizmin tespit edildiği birkaç büyük genom çalışması bulunmaktadır. Bu nedenle, hastalığın etiyolojik temeli muhtemelen çevresel faktörlerin, riskli bireylerin genotipleri ile bir araya gelmesi şeklinde çok faktörlüdür(10).

2.5. Genetik Etiyolojik Faktörler:

MS ile ilgili araştırmaların erken dönemlerinden itibaren, hastalığın genetik faktörlerle ilişkisi bilinmektedir. Bir çalışmada, MS ile ilişkilendirilen 57 genetik lokus incelendiğinde, genetik yatkınlığın %18-24 arasında olduğu düşünülmektedir. Hastalıkta ailesel kümelenme ve belirli coğrafyalarda daha sık görülme eğilimi, genetik etiyolojiyi düşündüren önemli veriler arasındadır. Yapılan genetik analizlere rağmen, MS'e yol açan genetik yapı henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Mevcut verilere göre, ailesel kümelenmelerin sadece küçük bir kısmı açıklanabilmektedir(11).

Tüm MS fenotiplerinde ailesel MS prevalansı yaklaşık olarak %13 olarak saptanmıştır. Genetik paylaşım oranı arttıkça, aile içinde MS'in tekrarlama riski de artmaktadır. Örneğin, monozigotik ikizlerde bu risk %35, dizigotik ikizlerde %6, kardeşlerde ise %3 olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, MS'nin genetik yatkınlığı ile hastalığın farklı fenotipleri arasında belirgin bir ilişki olduğunu göstermektedir(12).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) 200'den fazla genetik risk varyantı, MS için tanımlanmıştır. Bu varyantların her biri tek başına küçük bir risk taşısa da, bunların kombinasyonları hastalarda genetik yatkınlık oluşturmaktadır(44). T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu ile ilişkilendirilen genlerdeki polimorfizmler (örneğin; IL 2 ve IL 7R), doğal ve kazanılmış immün sistemin diğer bileşenleri ile birlikte, hastalığın temel özelliklerini oluşturmaktadır(13).

Özellikle HLA genlerinde olmak üzere genetik polimorfizmlerin çevresel faktörlerle etkileşiminin, MS üzerinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Örneğin, MS riskini arttırdığı bilinen HLA-DRB1*15:01 allelinin, sigara içenlerde, EBV taşıyıcılarında ve adolesan döneminde obezitesi olanlarda MS riskini daha fazla

arttırdığı gösterilmiştir. D vitamini metabolizmasını etkileyen GC ve CYP24A1 gibi genlerin de artmış MS riski ile ilişkilendirildiği bulunmuştur(10).

Bugüne kadar keşfedilen varyantlar MS kalıtımını %20-30 oranında açıklayabilmektedir. Bu durumu değerlendirdiğimizde, epigenetik faktörlerin, genler arası etkileşim ve gen-çevre etkileşimlerinin MS kalıtımındaki önemine işaret etmektedir (44,46). MS'in temel genetik risk faktörü olan HLA-DRB1*15:01 alleli, DNA metilasyonu ve histon deasetilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar aracılığıyla düzenlenmektedir. Ayrıca, MS ile ilişkilendirilen çevresel faktörler arasında yer alan vitamin D eksikliği, sigara kullanımı ve EBV gibi faktörlerin de epigenetik değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. MSS ve immün hücrelerde, MS ile ilişkilendirilen birçok genin transkripsiyonu, micro-RNA (miRNA) tarafından düzenlenen gen regülasyonları, histon modifikasyonu ve DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştirilmektedir(14).

Genetik faktörlerin engellilik progresyonuna etkisi zayıf gibi görünmektedir. Engellilik ile ilişkilendirilen az sayıda genetik faktör belirlenmiş olmasına rağmen, bu bağlantılar henüz geniş çaplı çalışmalarla doğrulanmış değildir. Ataklı ve progresif MS arasında genetik yük açısından belirgin bir fark bulunmamıştır. Genetik yatkınlığa neden olan genlerin fenotip üzerinde büyük bir etkisi olmamakla birlikte, HLA ve non-HLA genlerin (AH11, LRP2, MBP gibi) atak sayısını ve MRG yükünü etkileyebildiği düşük istatistiksel oranlarla gösterilmiştir. HLA-DRB1*15:01 pozitifliğinin, erken başlangıç yaşı ve derin gri madde atrofisi ile ilişkilendirildiği gösterilmiştir(15).

2.6. Çevresel Etyolojik Faktörler:

Genetik faktörlerin yanı sıra çevresel etmenlerin de MS gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Epstein-Barr Virüs (EBV), birçok çalışmada bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Gençlik veya erişkinlik döneminde EBV enfeksiyonu öyküsü olan bireylerde MS riski artmaktadır. Bu risk, akut EBV enfeksiyonu tarafından tetiklenen Kan-beyin bariyerinin (KBB) geçirgenliğinin artması nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. B hücreleri KBB'yi geçtikten sonra MSS içerisine girdiğinde, MS patolojisinin gelişimine neden olan çeşitli mekanizmalar devreye

girmektedir. Sigara içme ve D vitamini eksikliği gibi diğer çevresel faktörler de, EBV enfeksiyonunu tetikleyerek MS'e yol açabilir. Ancak, bazı çalışmalar EBV seronegatif olan bireyler arasında MS riskinin düşük de olsa olduğunu göstermiş ve yetişkin nüfusunun %95'ten fazlasının EBV ile enfekte olduğu düşünüldüğünde, hepsinde MS gelişmesi mümkün olmadığı için bu duruma "EBV paradoksu" denilmektedir(16),(17).

MS için diğer risk faktörleri arasında sigara bulunmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar, sigaranın KİS'ten MS'e geçiş riskini artırdığını göstermiştir. Bir çalışmada, hiç sigara içmemiş bireylerle karşılaştırıldığında, geçmişte sigara içmiş olan bireylerin hastalığa yakalanma riski ortalama 3.6 (95% CI 1.3 ila 9.9) kat fazla bulunmuştur. İsveç'te yapılan başka bir çalışmaya göreyse, sigara kullanmanın, maruz kalınan yıla bakılmaksızın MS gelişme riskini doğrudan etkilediğini ve sigara içilen süre ve kullanım yoğunluğunun da riski ayrıca artırdığı bulunmuştur. Pasif duman maruziyeti ve etkisi üzerine yapılan bir çalışmada, pasif içiciliğin de MS gelişme riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur(18).

Vitamin D eksikliği de MS için bir risk faktörüdür. Vitamin D, iki kaynaktan elde edilebilir: birincisi güneş ışığı aracılığıyla UVB ışınlarına maruz kalmak, ikincisi ise diyet yoluyla alımdır. Süt, tahıl, portakal suyu, peynir, somon, ton balığı ve vitamin takviyeleri gibi besinler vitamin D2 içerir. Artmış D vitamini, oto reaktif B hücrelerinin apoptozuna neden olarak MS gelişim riskini azaltabilir. Bir çalışma günde en az 2 saat güneşe maruz kalan bireylerde MS'e yakalanma riskinin daha düşük olduğu (OR=0.47 95% CI 0.26 ila 0.84), başka bir çalışmada ise çocukluk ve ergenlik dönemlerinde daha yüksek güneş ışığı maruziyetinin MS gelişme riskini azalttığını gösterilmiştir(19).

2.7. İmmunpatogenezi:

MS'in tetikleyici faktörleri tam olarak bilinmemekle birlikte, patogenezinin miyelin proteinlerine karşı otoimmün aktivasyona ve buna bağlı MSS hasarına dayandığı düşünülmektedir. Bu miyelin proteinleri, aksonların ve nöronların hücre gövdelerinin etrafında çok katmanlı bir miyelin kılıf oluşturur. Bu kılıf miyelin basic protein (MBP), miyelinle ilişkili glikoprotein (MAG) ve proteolipid proteini gibi

çeşitli proteinlerden oluşur. Ayrıca miyelin kılıfının yüzeyinde bir miyelin oligodendrosit glikoproteini (MOG) bulunur ve bir reseptör olarak işlev görmek yanı sıra komşu miyelinli liflerini bağlar(20).

İmmün sistem patolojilerinin MS patogenezinin başta gelen unsurlarından olduğu ileri sürülmektedir. Bu varsayım, hastalık semptomlarının alevlenmesiyle ilişkili, dolaşımdaki T-regulator (Tregs) hücrelerin sayısının ve aktivitesinin azaldığının keşfedilmesine dayanmaktadır(21). MS hastalarında Treg sayılarının ataklar sırasında azaldığı ve remisyonda düzeldiği gösterilmiştir. MS patogenezinde immün mekanizmaların rolü aynı zamanda demiyelinizan plaklarda lökosit infiltrasyonunun varlığına işaret eden histolojik çalışmalarla da doğrulanmıştır. Hastalığın immün mekanizmalarını destekleyen en önemli kanıtlardan biri, beyin dokusunda antiyene özgü antikorların ve lökosit klonlarının saptanmasıdır; bunların arasında MBP en immünojenik olanıdır(22). Ancak MS'te otoimmün yanıt aktivasyonunun mekanizması belirsizliğini korumaya devam etmektedir.

Yapılan çalışmalar, MOG'a ek olarak MS hastalarının dolaşımında MBP'ye karşı antikorların varlığını da göstermiştir(17,24). MBP'ye spesifik T lenfositlerin infiltrasyonu MSS'de (24), BOS'ta ve serumda (25) ayrı ayrı saptanmış ve MS benzeri semptomları indüklediği deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE) modelinde gösterilmiştir (26). Bu T lenfositler KBB'yi geçebilmekte ve MSS'de miyelin yıkımını başlatabilmektedir.

2.8. Klinik Belirti ve Bulgular:

MS, MSS'nin farklı bölgelerini etkileyerek çeşitli klinik bulgulara neden olabilir. İnflamasyon, beyin, medulla spinalis veya optik sinirin birçok yerinde görülebilir.

Başlangıç monosemptomatik veya polisemptomatik olabilir. Hastaların çoğunda belirtiler genellikle saatler veya günler içinde ortaya çıkar. Tipik olarak 2-6 hafta sürer ve ardından düzelmeye başlar. Düzelme genellikle tam olabilir, ancak

atakların %40'ı kalıcı sekeller bırakabilir. MS belirtileri dalgalanabilir ve belirtilerin %80'i aynı bölgeden tekrarlanabilir.

Klinikte gözlenen belirtiler şu şekilde gruplandırılmaktadır.

2.8.1. Duyusal Belirtiler:

Duyusal semptomlar, en sık karşılaşılan başlangıç semptomlarından biridir. Parestezi, dizestezi, hiperestezi ve allodini gibi pozitif duysal belirtiler, hipoestezi gibi negatif duysal belirtilerden daha siktir. Erken dönemde bulguların anatomik dağılıma uyumu yetersiz olabilir. Lhermitte bulgusu da sıklıkla tespit edilir; genellikle boyun fleksiyonundan sonra ortaya çıkar ve ekstremitelere veya sırtta aşağı doğru yayılan elektriklenme hissi şeklinde kendini gösterir. Kullanılmayan el sendromu üst ekstremitelerde motor kayıp olmaksızın ince motor beceri kaybı ve subjektif duysal yakınmalar varlığında dorsal kolon patolojisi varlığına işaret edebilir. Hem akut hem kronik nöropatik ağrı sıkça görülmekle birlikte trigeminal nevralji MS hastalığında bilateral olabilir ve ilgili sinir trasesinde duyu kaybı eşlik edebilir(1).

2.8.2. Motor Belirtiler:

Kortikospinal traktus tutulumu başlangıçta %32-41 iken kronik dönemde bu oran %62'ye kadar çıkar(27).

Sadece artmış derin tendon reflekslerinden spastik parapareziye kadar uzanan bir spektrumda motor etkilenme görülebilir. Tutulum genellikle asimetriktir. Alt ekstremiteler üst ekstremitelerden daha sık tutulur(1).

2.8.3. Beyin sapı Belirtileri:

En sık beyin sapı bulgusu horizontal nistagmustur. Fakat hastalık süresince internükleer oftalmoparezi (INO) ve pandüler nistagmus gibi farklı göz hareketi bozuklukları da saptanabilir. Bilateral oftalmopleji, MS'i işaret eden önemli bulgulardan sayılabilir. MS hastalarında diplopi sıklığı %7 olarak saptanmıştır.

MS hastalarında, nadiren de vertikal bakışta bozulma ile ilişkilendirilen skew deviasyon görülebilir. Trigeminal nevralji, fasiyal miyokimi ve hemifasyal spazm MS hastalarında gözlemlenebilirken, tek taraflı fasiyal paralizi MS hastalarında %1-4 oranında bildirilmiştir(27). MS'te gözlenen fasiyal paralizi klasik fasiyal paraliziden farklı olarak tat duyusu etkilenmeden iyileşmektedir. Fasiyal miyokimi ve hemifasyal spazm, fasiyal paraliziye takiben veya tek başına gelişebilir. Yutma güçlüğüyse bir atağa işaret eder şekilde görülebilmektedir. Vertigo sıklıkla diğer beyin sapı bulgularına eşlik etmektedir(1).

2.8.4. Vizüel Belirtiler:

MS hastalarının yaklaşık %30'unda başlangıç belirtisi görsel yakınmalardır. ON, hastaların %20'sinde başlangıç belirtisi olarak karşımıza çıkar. Hastaların yarısından fazlası yaşamları boyunca en az bir ON atağı geçirebilir(27). Görme kaybı genellikle tek taraflıdır, görme keskinliği saatler veya günler içinde azalır ve sıklıkla santral skotom ve renkli görme kaybı meydana gelir. Göz hareketleriyle birlikte periorbital ağrı olması tipiktir. Fundoskopik muayenede optik disk normal görülebilir (retrobulber nörit). Afferent pupil defekti (Marcus Gunn Pupili) sıklıkla görülebilir. Görsel uyarılmış potansiyeller ve P100 latansı uzar. Kronik hastalarda göz dibinde optik atrofi gözlemlenebilir(1).

Demiyelelinize aksonlar, normal miyelinli liflere göre iletiyi daha yavaş geçirdiği için bu yavaşlama, ısı yükselmesiyle artar ve bu da paroksizmal bir belirti olan Uthoff fenomenine neden olur. Bu durumda bulanık görme güçlü egzersizle veya ısıya maruz kalmayla ortaya çıkar.

2.8.5. Serebeller Belirti ve Bulgular:

Serebellar semptomlar genellikle nadir bir başlangıç belirtisidir; ancak hastalık ilerledikçe sıklıkla ortaya çıkar. Bu belirtiler arasında yürüme ataksisi, dismetri, disdiadokokinezi, dizartri ve intensiyonel tremor bulunmaktadır(1).

MS'te serebellar patoloji hem motor hem de bilişsel alanlardaki bozukluklarla ilişkilidir(28). Serebellar semptomların, hastalık progresyonun daha erken gelişmesine, SPMS'in daha erken başlamasına ve izole ataklardaki iyileşmenin

diğerlerine görece daha kısıtlı olmasına neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (29). Ne yazık ki, EDSS puanlamasına serebellar sistemin katkısı ekstremiteler veya gövde ataksisi ifadesi ile sınırlıdır. Hareketin kalitesini derecelendirmez, göz hareketleri veya kognisyonun incelenmesini içermez(28).

MS'te serebellar patolojinin motor belirtilerine odaklanmış olsak da, serebellum aynı zamanda bilişten sorumlu beyin bölgeleriyle de oldukça bağlantılıdır. Ayrıca bilişsel işlev bozukluğunun motor öğrenme ve motor kontrol üzerindeki etkisi de günümüzde bilinmektedir. Bu motor öğrenme zorluğu, progrese hastaların rehabilitasyonu ile ilgili bir takım zorlukları gündeme getirmektedir(28).

2.8.6. Bilişsel ve Psikiyatrik Bulgular:

Kognitif bozukluklar, MS'nin erken dönemlerinden itibaren gözlemlenebilir ve hastaların yaklaşık %40-60'ında mevcuttur. MS'li bireylerdeki MRG bulguları, total lezyon yükü, kortikal atrofi ve korpus kallosumunun incelenmesi gibi faktörler, kognitif bozulmanın derecesi ile ilişkilendirilebilir. Nöropsikolojik muayenelerde özellikle öğrenme, bellek, dikkat, bilgi işleme hızı ve yürütücü işlevlerde bozukluklar saptanabilir. Psikiyatrik tablolar içerisinde en çok depresyon görülür, tedaviye yanıtı genelde iyidir(30).

2.8.7. Yorgunluk ve Uyku Bozuklukları:

MS hastalarının büyük bir kısmında(%65 ila %97) yorgunluk yakınması mevcuttur. Bu durum, bazı hastalar için en belirgin semptom olabilir. Ayrıca, MS hastalarında uyku bozuklukları normal popülasyona göre 3 kat daha sık görülmektedir(30)(31).

2.8.8. Mesane, Barsak ve Seksüel Bozukluklar:

MS hastalarında miksiyon bozukluğu nadiren başlangıç semptomu olmasına rağmen, hastalık süresine bağlı olarak görülme sıklığı %96'ya kadar çıkabilir. Şikayetlerin nedeni spastik mesane, flask mesane veya detrusör-sfinkter dissinerjisi olabilir. Detrusör-sfinkter dissinerjisinde depolama ve boşaltma sorunları kombine şekilde görülebilir (1).

Buna ek olarak erkeklerde erektil disfonksiyon ve ejakülasyon problemleri, kadınlarda lubrikasyon ve orgazm bozukluğu gibi cinsel disfonksiyonlar görülebilir (1).

2.8.9. Paroksismal Bulgular:

En sık rastlanan paroksismal belirti, trigeminal nevraljidir. Epileptik nöbetler, normal popülasyona kıyasla daha sık görülür ve genellikle %5 oranındadır. Tonik spazmlar, kısa süreli unilateral stereotipik kasılmaları tanımlar. Bu kasılmaların eşlik ettiği durumlar arasında yoğun ağrı ve aynı tarafta veya karşı tarafta duysal semptomlar bulunabilir(32).

Belirti ve Bulgular	Başlangıç Belirti /Bulguları (%)	MS Seyrinde Belirti/Bulgular (%)
Görsel (optik nöropati)	23	90
Beyinsapı	40	70
Motor	42	88
Duysal	52	70
Serebellar	13	50
Genitoüriner/bağırsak	10	78
Psikiyatrik hastalık	4	3
Paroksismal semptomlar	5	20

Tablo-1:Multipl Skleroz Başlangıç Dönemi ve Seyrinde Görülen Belirti ve Bulguların Dağılım Sıklığı (33)

2.9. Klinik Seyir ve Tipleri

1996 yılında ilk defa, ABD Ulusal Multipl Skleroz Derneği Multipl Sklerozda Klinik Araştırmalar Danışma Komitesi tarafından standart terminoloji sağlamak amacıyla oluşturulan dört ana fenotip şunlardır: RRMS, SPMS, PPMS ve PRMS. Bu sınıflandırma, zaman içinde patofizyoloji, görüntüleme ve biyobelirteçler gibi birçok alanda artan bilgiler ışığında cemiyet üyeleri tarafından 2012 yılında tekrar gözden geçirilmiştir(12). 2013 yılında ise Lublin ve ekibinin yayınladığı çalışmada, hastalık sınıflamasına "aktif"/"aktif değil" ve "progresif"/"progresif değil" şeklinde alt başlıklar eklenerek yeniden düzenlenmiştir. Bu yeni sınıflandırmada, PPMS ve SPMS tanımlamalarına ek olarak, KİS ve RİS de ayrı bir alt tip şeklinde belirtilmiştir(34).

2020 yılında Lublin ve ekibi tarafından yayınlanan güncellemede, hastalık aktivitesi, ataktan bağımsız progresyon (PIRA) ve atak ilişkili kötüleşme (RAW) kavramları öne çıkarılmıştır. PIRA, ataktan bağımsız şekilde gelişen özürllülük ilerlemesini ifade ederken RAW ise atak nedeniyle ortaya çıkan ve sekel olarak kalan klinik kötüleşmeyi yansıtır(35).

2.9.1. Radyolojik İzole Sendrom:

Bazı bireylerde MS'yi düşündüren herhangi bir klinik belirti veya yakınma bulunmamasına rağmen, rastlantısal olarak tespit edilen ve MS'yi düşündürebilecek demiyelinizan lezyonlar görülebilir. Bu lezyonlara sahip kişilerin bir kısmında, takiplerde klinik belirtilerin ortaya çıkarak kesin MS'e dönüşebileceği gözlemlenmiştir. Bu durumu dikkate alarak, 2009 yılında Okuda ve arkadaşları, klinik semptomları olmayan ancak lezyonların varlığı ve şekli açısından inflamatuvar demiyelinizan özellik taşıyan rastlantısal MRG lezyonlarına "radyolojik izole sendrom" adı verilerek ilk tanımlama yapılmıştır(36).

RİS, MS'nin preklinik fazına işaret etmektedir. Yapılan araştırmalara göre RİS'in kesin MS'ye dönüşüm riski, 5 yıllık takipte %34.7 ve 10 yıllık takipte %51.2 olarak rapor edilmiştir(37).

37 yaşında veya altında olmak, spinal kordda lezyon varlığı, infratentorial lezyon varlığı ve pozitif BOS bulguları takipte MS'e dönüşüm açısından risk faktörleri olarak bildirilmiştir(1).

2.9.2. Klinik İzole Sendrom:

İnflamatuvar demiyelizasyonun varlığını yüksek olasılıkla gösteren, ancak henüz zamanda yayılım kriterlerini tam anlamıyla karşılamayan tipik olarak ilk klinik atağı ifade eder. Bu durum kesin MS tanısı için yeterli değildir.

MS şüphesini uyandıran klinik belirtiler arasında unilateral ON, internükleer oftalmopleji (İNO), trigeminal nevralji, sensorial bozukluklar, serebellar ataksi, nistagmus, parsiyel miyelopati, Lhermitte fenomeni, yabancı el sendromu, ekstremitelerde motor kayıp, yürüme bozuklukları, dengesizlik, nörolojik mesane ve

erektil disfonksiyon yer alır(1). Bu belirtilerin ortaya çıkması hususunda diğer olası hastalıklardan ayırıcı tanısı dikkatle yapılmalıdır.

İnfratentorial lezyon ile prezente olan başlangıç bulgusunda MS'e dönüşüm riski daha yüksekken, sadece beyin sapı yerleşimli lezyon ile başlangıcın da dizabiliteyi arttırdığı bulunmuştur(38,2).

Tip1:Klinik monofokal,en az 1 asemptomatik MRG lezyonu(MS riski yüksek)

Tip2:Klinik multifokal,en az 1 asemptomatik MRG lezyonu (MS riski yüksek)

Tip3:Klinik monofokal, MRG normal olabilir

Tip4:Klinik multifokal, MRG normal olabilir

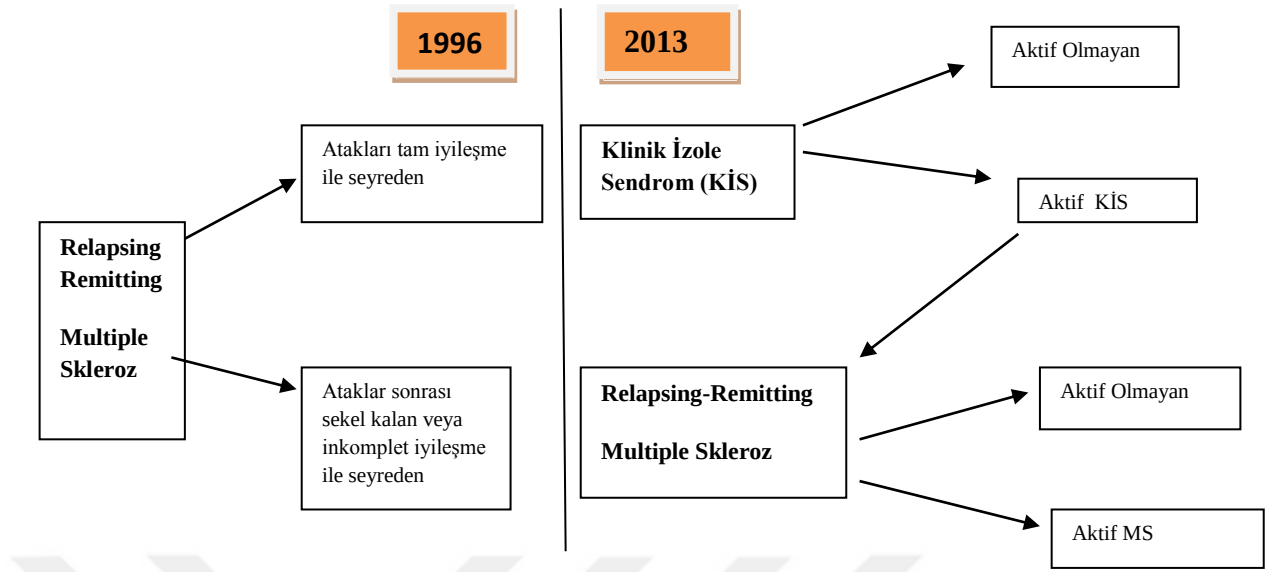
Tip5:Demiyelinizan hastalık düşündürecek klinik yok, MRG düşündürebilir (İzole radyolojik sendrom)

Tablo 2: Klinik İzole Sendrom Alt Tipleri (33)

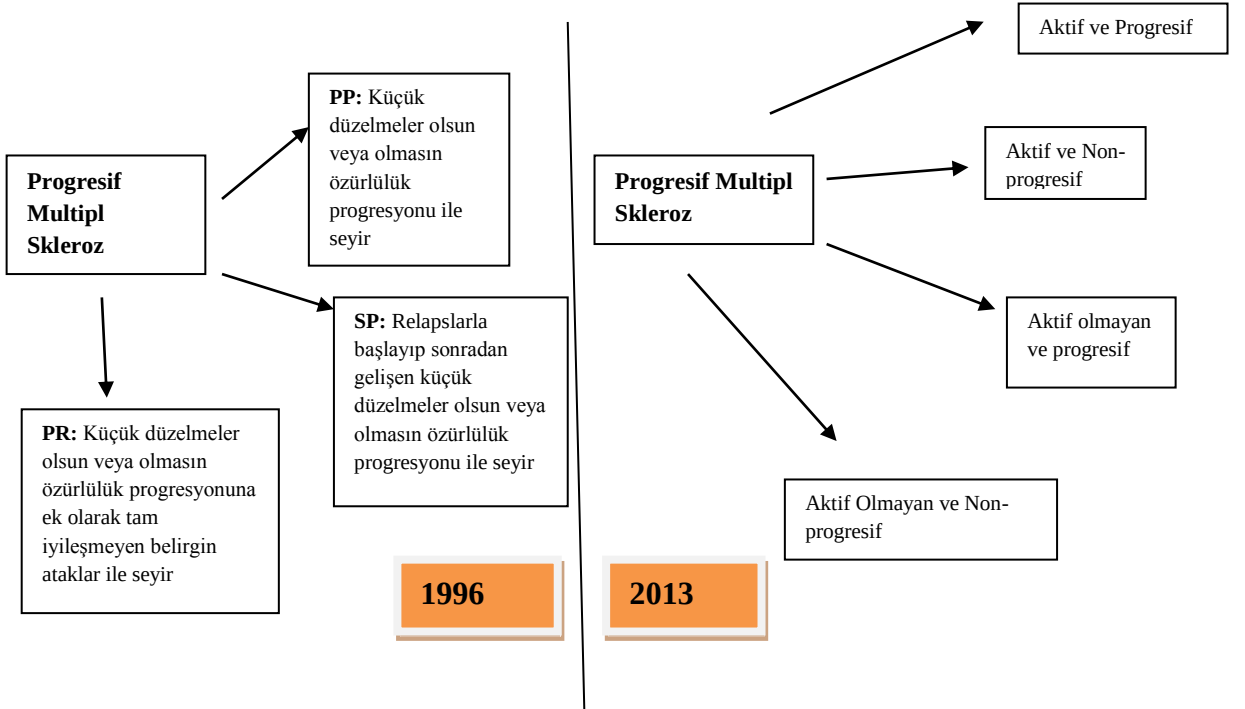
2.9.3. Relapsing-Remitting Multipl Skleroz:

MS'de ateş ve enfeksiyon yokluğunda en az 24 saat süren akut inflamatuvar demiyelinizan süreçle uyumlu nörolojik defisitler "atak" olarak tanımlanır. MS hastalarının yaklaşık %85'i birbirinden bağımsız ataklarla seyreden bir başlangıca sahiptir ve bu tablo RRMS olarak isimlendirilir. Kalan %15'lik kısmı ise progresif MS formunda devam eder. Tedavi almayan RRMS'li hastalar zaman içinde ilerleyerek SPMS forma dönüşebilir(38).

Sonuç olarak, akut ataklar, ardından tam veya tama yakın iyileşme ve daha sonra klinik olarak sessiz dönemlerin olduğu tabloya RRMS adı verilir. Klinik sessizlik döneminde hastada progresyon olmamalı, hastanın stabil olduğu gözlemlenmelidir. Tekrarlayan ataklar sonucu biriken sekeller nedeniyle dizabilite sürekli olarak artar(39). Genellikle 2 atak arasında en az 1 ay süre geçmesi alışılmış bir durumdur; ancak, bazı hastalarda agresif seyir sonucu birbirini izleyen lezyonlar 1 aydan daha kısa aralıklarla ortaya çıkabilir. Bu fenotip nedeni ile hastalık aktivitesi 2013'te "aktif" ve "aktif olmayan" olarak yeniden sınıflandırılmıştır(35).



Şekil 2: Ataklarla giden MS'de 1996 hastalık subtipleri ile 2013 hastalık modifiye fenotiplerinin karşılaştırılması (34)



Şekil 3: Progresif MS'de 1996 hastalık subtipleri ile 2013 hastalık modifiye fenotiplerinin karşılaştırılması (34)

2.9.4. Primer-Progresif Multipl Skleroz:

Başlangıcından itibaren progresif bir seyir gösteren bu hastalık formunda, kısa dönemli ve minimal iyileşmeler ile ara ara olan platolar çizme eğilimi vardır. Bu form, RRMS ile benzer radyolojik, patolojik ve klinik özelliklere sahip olmasına rağmen, tedavi yanıtı oldukça düşüktür ve uygulanan tedaviler hastalığın seyrini yavaşlatmakta yetersiz kalmaktadır (40). PPMS genellikle 40'lı yaşlarda ortaya çıkar. Kadın ve erkek oranları benzerdir. Geç başlangıçlı hastaların %55-80'i bu grupta yer alır(40).

RRMS hastalarında ciddi engellilik genellikle 15-20 yıl içinde ortaya çıkarken, PPMS hastalarında bu durum 5 yıldan sonra görülmeye başlar. Progresif seyirle başlayan hastalarda, sürecin daha malign devam edeceği düşünülebilir(40).

2.9.5. Sekonder Progresif Multipl Skleroz:

RRMS şeklinde başlayan hastalarda ilerleyen zamanlarda atak sıklıklarının azalmasını takiben geçici kısa iyileşmeler ve plato dönemleri ile birlikte veya bunlar olmaksızın progresif kötüleşmeyi ifade eden MS fenotipidir(1). RRMS'li hastalarının %75'inin SPMS'e dönüşüm gösterdiği bilinmektedir. Araştırmalarda, KİS'den SPMS'e dönüşüm süresinin ortalama 19 yıl, MS'den SPMS'e dönüşüm süresinin ise 12 yıl olduğu belirlenmiştir. Erkek cinsiyeti, ileri yaş, motor ve serebellar belirtilerle başlangıç, ilk iki yılda relaps oranının yüksek olması, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği EDSS 3'e kadar geçen sürenin kısa olması kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmektedir(41).

2.9.6. Progresif Relapsing Multipl Skleroz:

Ataklarla seyretmesine ek olarak, ataklar arasında hastalığın başlangıcından itibaren fark edilen progresif kötüleşmenin olduğu fenotipi ifade eder(1).

2.9.7. Hastalık aktivitesi:

Hastada yeni gelişen klinik bir atak varlığı ya da kontrol MRG'de yeni/genişleyen T2-FLAIR hiperintens lezyonların ya da kontrast tutan lezyonların ortaya çıkması durumudur(42).

2.9.8. Hastalık progresyonu:

Ataklarla ilişkisiz ve irreversibl işlev kaybının giderek artışı olarak da adlandırılan durumdur. Bu terim, SPMS ve PPMS için kullanılır EDSS'si 0-1 arasında olan hastalarda 1.5 puanlık, 1-5 arasında olan hastalarda 1 puanlık, 5.5 ve üzeri EDSS skoruna sahip olan hastalarda ise 0.5 puanlık artış progresyon olarak değerlendirilir(44,45).

2.9.9. Benign MS:

1996'da Lublin ve Reingold tarafından yapılan çalışmada uzun vadede bazı MS hastalarının fonksiyonellik kaybına uğramadığı gözlemlendi ve bu durum benign MS tanımının gündeme gelmesine neden oldu(44). Hastalık başlangıcından sonraki 15 yıl boyunca nörolojik fonksiyon kaybı oluşturmadığı, genel olarak bilinen EDSS skorunun <3 olduğu bir tanım mevcut olmasına rağmen, nöropsikolojik semptomların ihmal edilmemesi gerektiğini vurgulayan son çalışmalar, en azından yarı zamanlı çalışma becerisinin korunması, belirgin sakatlık olmaması ve EDSS $\leq 1,0$ olduğu yeni bir tanımın ortaya çıkmasına yol açtı. Benign MS hastalarının oranı, bu yeni tanıma göre eskiden düşünüldüğüne göre daha az ve yaklaşık %13 oranında belirlendi. Takiplerde, daha genç ve son 5 yıl içinde sadece tek bir atağı olan hastaların, benign MS özelliklerine sahip oldukları düşünülmektedir(45). Prognozun daha iyi seyrettiği hastalar tablo 3'te gösterilmiştir.

İyi Klinik Belirteçler	Kötü Klinik Belirteçler
- İlk 5 yılda az atak, tam düzelme, duyuusal ataklar	-Erkek cinsiyet, siyah ırk, ilk atakta düzelme olmaması, ilk yılda 2 ve fazla atak, ataklar arası sürenin kısa olması, piramidal ve serebellar bulgulu ataklar, EDSS 3'e kadar tedavi almamış olmak
-Kadın, erken yaşta hastalık başlangıcı, tedavi almak	
- İlk 3 yılda tedaviye başlanmış olması	
- Yüksek bazal beyin volümü ve tedavi almak	- İleri yaşta başlangıç - Bazal yüksek EDSS ve EDSS artışı
-15 yaş altı başlangıç, hastalık modifiye edici tedavi alma, izole supratentorial ve izole beyin sapı atakları	- Sigara içme
-Son 4 yılda atak geçirmemiş olmak	-Piramidal, serebellar, barsak/mesane tutuluşu
	-Multifokal tutulum, izole spinal kord ve izole optik sinir tutulumu
	- Erken dönemde kognitif etkilenme varlığı
	- 45 yaşın üzerinde ve yüksek hastalık aktivitesi varlığı
	- Birinci yıldaki EDSS ve EDSS değişimi

Tablo 3: Klinik Prognoz / Özürlülük Biyobelirteçleri (46)

2.10. Tanı Kriterleri:

Kesin MS tanısı koyulabilen bir laboratuvar bulgusu henüz olmamakla birlikte MS tanısı hastanın klinik öyküsü, muayene bulguları, görüntüleme bulguları ve BOS incelenmesi yapılarak koyulur.

MS tanısında, ilk kez 1965 yılında Schumacher paneli tarafından belirlenen tanı kriterleri bulunmaktadır ve bu kriterlere 1983 yılında Poser tanı kriterleri eklenmiştir. Ardından geliştirilen McDonald kriterleri ilk olarak 2001 yılında yayınlanmış ve daha sonra 2005 ve 2010 yıllarında revize edilmiştir. 2017 yılında yeniden düzenlenen McDonald kriterleri halen geçerliliğini korumakta olup en son revizyon 2024 yılı içerisinde yayınlanacaktır(47).

MS tanı kriterleri, lezyonların mekanda ve zamanda yayılma özelliklerine dayanmaktadır. Mekanda yayılım, lezyonların farklı bölgelerde oluşumunu ifade

ederken; zamanda yayılım, zaman içindeki atakların ortaya çıkışını ve ilerlemesini tanımlar.

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥ 2 atak	≥ 2	Yok
≥ 2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak	Yok
≥ 2 atak	1	MSS’de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥ 2	Ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik oligoklonal bant (OKB) varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	MSS’de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2’si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥ 1 lezyon • Spinal kordda ≥ 2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

Tablo 4:2017 Revize McDonald kriterleri (47)

2.11. Tanıya Yardımcı Tetkikler:

2.11.1 Manyetik Rezonans Görüntüleme:

MS hastalığının teşhisi için temel prensip, klinik değerlendirmenin ardından tüm hastalara en azından beyin MRG görüntülemesi yapılması ve eğer klinik tablo spinal tutulumu düşündürüyorsa, görüntülemenin spinal bölgeyi de içermesi gerektirir. Görüntülemenin iki amacı bulunmaktadır. Hem zaman hem de mekanda yayılma göstererek teşhisi doğrulamaya yardımcı olabilir ve doğru değerlendirildiğinde MS taklitlerini ekarte edebilir (48).

Demyelinizan lezyonların değerlendirilmesinde genellikle konvansiyonel MRG kullanılır. T2 hiperintens lezyonlar, inflamasyon, gliosis, ödem, aksonal hasar gibi durumları gösterir. T1 kontrastlı çekimlerde kontrast tutulumu, inflamasyonun yanı sıra akut lezyona da işaret edebilir(49).

Bugün için MS tanısında en kritik parametre, klinik değerlendirmenin ardından yapılan MRG'dir. Klinik olarak kesin MS tanısı konmuş olsa bile, MRG çekilmeden kesin MS tanısı koymamak önemlidir. McDonald kriterleri 2017 revizyonunda panel tüm hastalara beyin MRG çekilmesini önermektedir. Spinal MRG mutlak bir gereklilik olmasa da, spinal kord tutulumu düşünülen, primer progresif seyir gösteren, MS'nin daha nadir görüldüğü popülasyonlarda ve beyin MRG ile tanı kriterlerinin tam olarak karşılanmadığı durumlarda çekilmesi önerilmektedir(47).

2.11.2. Beyin Omurilik Sıvısı İncelemesi:

OKB pozitifliği ve immunglobulin G (IgG) indeksi, intratekal IgG sentezini ifade eder. OKB, intratekal IgG sentezinin kalitatif bir göstergesidir ve bu özellik MS için karakteristik olmakla birlikte, MS'e özgü değildir. Genellikle 0.70 üzerindeki değerler, artmış oranı gösterse de, üst sınır konusu halen tartışmalıdır. Hastalık başlangıcında bu değer negatif olup ilerleyen dönemlerde pozitifleşebilir.

Son yıllarda önemi artan güncel markerlardan BOS nörofilament hafif zincir (NfL) düzeylerinin yüksek olması hastalık aktivitesini gösterirken Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP), Fetuin A, Kitinaz 3-Benzeri 1 Protein (CHI3L1) de MS tanısında ve/veya prognozunda kullanılan biyobelirteçlerden bazılarıdır(50).

2.11.3. Uyarılmış Potansiyeller:

Uyandırılmış potansiyeller, MS tanısında eskisi kadar yaygın kullanılmamakla birlikte, klinik bulgulara yansımaya lezyonları ortaya çıkararak zamansal ve mekansal yayılım kriterlerine katkıda bulunabilirler. Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP), somatosensoriyal uyarılmış potansiyel (SEP), beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel (BAEP) ve motor uyarılmış potansiyel (MEP) gibi uyarılmış potansiyeller tanıya yardımcı testlerdendir(47).

2.11.4. Optik Koherens Tomografi:

MS hastalarında optik sinir en sık etkilenen bölgelerden biridir. ON öyküsü olmayan hastalarda bile, VEP testleri ve postmortem otopsi çalışmaları, subklinik tutulum sıklığının çok yüksek olduğunu göstermektedir (%94-99)(47).

Optik Koherens Tomografi (OKT) ile yapılan optik sinir incelemesinin, histopatolojik inceleme ile benzer derecede güvenilir bulgular sunduğu gösterilmiştir. Ayrıca, retina sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlığının, görme keskinliği, görme alanı, düşük-kontrastlı görme keskinliği, kontrast duyarlılığı, renkli görme ve pupil reaksiyonu ile korele olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar aynı zamanda OKT bulgularının hastalık süresi, hastalık klinik seyri, özürllük, MRG ve VEP bulguları ile ilişkili olduğunu göstermiştir(47).

MS hastalarında, ON öyküsü olan ve olmayan gruplarda, OKT incelemesinde, normal bireylerle kıyaslandığında belirgin RNFL incilmesi gözlemlenmiş ve bu RNFL incelmesinin hastalık süresince devam ettiği gösterilmiştir(51).

2.11.5. Nörokognitif Değerlendirme:

MS'de, psikiyatrik ve kognitif bozukluklar sıkça gözlenir. Depresyon görülme oranı %22-54 arasında olmakla birlikte MS hastalarında en yaygın görülen psikiyatrik bozukluk olarak bilinmektedir. Ayrıca, farklı düzeylerde kognitif etkilenme de gözlemlenir. Kognitif fonksiyon bozukluğu, bireyin günlük yaşam aktivitelerini ve iş gücünü önemli ölçüde etkilemektedir.

MS hastalarında kognitif fonksiyonları değerlendirmek amacıyla çeşitli psikometrik testler kullanılmaktadır(52). Rao Brief Repeatable Neuropsychological

Battery (RaoBRNB), dünya genelinde MS ile ilişkilendirilen bilişsel bozuklukların değerlendirilmesi için en sık kullanılan test bataryasıdır. Toplamda beş farklı testten oluşmaktadır. Diğer bir popüler değerlendirme aracı ise Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) olarak adlandırılmakta olup toplamda yedi farklı ölçek içermektedir. Bunun dışında kullanılan başka bir test bataryası da Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS)'dır. Bu bataryayı içeren testlerden SDMT bilgi işlem hızını, CVLT-II ve BVMT-R verbal ve görsel belleği ölçmektedir(47). Birçok kültürde geçerlilik güvenilirliği incelenen bu testin ülkemiz için olan incelemesi 2017 yılında Özakbaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(53).

2.12. Prognoz ve Prognostik Faktörler:

MS prognozu, EDSS puanlamasıyla takip edilir. Yapılan çalışmalardaki verilere göre, hastaların %80'inin başlangıçtan 15 yıl sonra EDSS skoru 3.0 puanın üzerine çıkarken, %50'sinin ise 6.0 ve daha yüksek bir puan seviyesine ulaşmaktadır. Ayrıca, hastaların %10'unun puanı 8.0'e ulaşırken, %2'sinin MS nedeniyle yaşamını yitirdiği tespit edilmiştir. MS hastalarının yaklaşık %50'sinde ölüm MS'e sekonder gelişen komplikasyonlar nedeniyle(27).

Çoğu araştırmada, MS hastalarında iyi prognoza işaret eden faktörler erken başlangıç yaşı, kadın cinsiyeti, başlangıçta görsel ve duysal belirtiler, relapsing seyir, monosemptomatik başlangıç, ilk semptom süresinin kısa olması, ilk iki atak arası süresinin uzun olması ve ilk 5 yılda düşük özürülük derecesi olarak vurgulanmıştır. Öte yandan, kötü prognoza işaret eden başlangıç özellikleri olarak; geç başlangıç yaşı, erkek cinsiyeti, piramidal, serebellar veya sfinkter semptomlarıyla başlangıç, ilk atakta kısmi düzelme, ilk iki atak arası sürenin kısa olması ve ilk yıllardaki atak sıklığının fazla olması bildirilmiştir. Ayrıca başka araştırmalarda yüksek beden kitle indeksi (BKI), sigara içimi, öncesinde kardiyak hastalığa sahip olmak, daha düşük ortalama gelir ve daha yüksek depresyon puanına sahip olma gibi faktörlerin yüksek dizabilite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(54).

Radyolojik prognostik ölçütlere bakacak olursak yeni çalışmalar göstermektedir ki gözlenen beyin volümünün beklenen beyin volümünden daha yüksek olması, talamus, kaudat ve putamen gibi subkortikal yapıların volüm bazal

değerlerinin yüksek olması iyi prognoza işaret ederken yeni ya da genişleyen T2 lezyonu varlığı , spinal kord lezyonu varlığı, serebeller gri madde etkilenmesi, bazal T2 lezyon sayısı, T1 ve T2 lezyon volümleri, yıllık total beyin atrofisi, santral beyin atrofi hızı, gözlenen beyin volümünün beklenen beyin volümünden düşük olması, artmış beyin volüm kaybı hızı, düşük kortikal NAA/Cr oranı kötü radyolojik prognostik faktörlerdendir(36).

İmmünolojik iyi prognostik faktörler ise HLA-A2 varlığı, TYK2, RGS1 CLEC16A gen lokuslarının varlığı, yüksek serum vitamin D düzeyi, OKB biyobelirteçlerinin yokluğu olup kötü prognostik faktör biyobelirteçleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (46).

İyi prognoz biyobelirteçleri	Kötü prognoz biyobelirteçleri
• HLA-A2 varlığı • TYK2, RGS1 CLEC16A gen lokuslarının varlığı • Yüksek serum vitamin D düzeyi • Oligoklonal band yokluğu	• HLA-B7 ve B4 varlığı • HLA-DRB11 ve HLA-DRB14 varlığı • MBP gen yapısında rel12959006 varyantının varlığı • BATE, CYP27B1, IL12R, NFKB1, IL7, PLEK, EV15, TAGAP, nrs669607 gen lokuslarının varlığı • BOS solubl CD27 yüksekliği • BOS kitinaz-3-like-1 yüksekliği • BOS nörofilaman hafif zincir değerleri • IL-33, IL-37, VEGFR2 düzeyleri • Serum laktat, kreatin, pürin-pirimidin değerleri • BOS amiloid beta düzey düşüklüğü • BOS nörofilaman ağır zincir değerleri • IgG oligoklonal band varlığı • IgM oligoklonal band varlığı • Nötralizan antikor varlığı •

Tablo 5: İmmünolojik prognoz-özürlülük biyobelirteçleri (46)

2.13. Özürlülük ve EDSS

Günümüzde hem klinik pratikte hem de akademik çalışmalarda en sık kullanılan ölçek, Kurzke'nin oluşturduğu özürlülük ölçeğinin (disability scale, DSS), genişletilmiş bir uyarlaması olan "Extended Disability Status Scale, yani EDSS'dir. Puanlaması sekiz fonksiyonel sistemin nörolojik muayene sonuçları ve hastanın ambulasyon durumuna göre yapılmaktadır. Fonksiyonel sistemler piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, mesane ve bağırsak, görsel, serebral ve diğerleri olarak sıralanmıştır. Hastaya tüm bu sistemlerin incelenmesi sonucunda toplamda 0 – 10.0 arasında puan verilir. 0 puan normal nörolojik muayeneyi gösterirken 10.0 puan MS sebebiyle ölümü ifade eder. 1.0 – 4.5 ambulator hastaları gösteriyor olup 5.0 – 9.5 ambulasyon bozukluğunu ifade eder. 7.0'den itibaren tekerlekli sandalye kullanımı ve puan artışı ile birlikte giderek yatağa bağımlılık vardır. Değerlendirme, hastanın ortaya koyduğu maksimum performansa dayanır(47).

2.14. Multiple Skleroz Tedavisi

2.14.1. Atak Tedavisi:

Hangi MS ataklarının tedavi edilip hangilerinin edilmemesi gerektiği tartışma konusu olup, genel kanı, hızlı iyileşen, hafif duysal semptomlarla seyreden, özürlülük bırakmayan atakların tedavi edilmeyebileceği, günlük yaşam aktivitelerini etkileyen orta ve ağır atakların tedavi edilmesi gerektiği yönündedir(1).

Atak tedavileri Metilprednizolon (MP) ve terapötik plazma değişiminden oluşmaktadır. İntravenöz immunglobulin tedavisininse tedavi kılavuzlarında yeri bulunmamaktadır.

2.14.1.1. İntravenöz Metil Prednizolon Tedavisi:

MP hidrokortizonun kimyasal olarak modifiye edilmiş sentetik halidir. Dokulara yayılımı fazla, oral biyoyararlanımı yüksektir ve KBB'yi geçebilir.

İntravenöz MP (İVMP) uygulaması ile MP'nin MSS'de hızla yüksek düzeylere ulaşması sağlanır. Hastada ciddi nörolojik belirtilerin ortaya çıktığı ve/veya günlük yaşam aktivitelerinin anlamlı boyutta etkilendiği durumlarda IVMP tedavisinin (1000 mg/gün) en az 7-10 güne uzatılacak şekilde yüksek dozda verilmesi daha iyi sonuç verebilir. MS atak tedavisinde IVMP uygulamasının bitiminde, tedavinin oral kortizon ile azaltılarak kesilmesi ile ilişkili herhangi bir bilimsel kanıt yoktur (47).

Hamilelikte ve emzirme döneminde tedaviyi gerektirecek ciddiyetteki ataklar için genellikle kısa dönem steroidlerin (1 g/gün IVMP) kontrendikasyonu yoktur ve kadın hastalıkları ve doğum hekimleri tarafından da güvenli olduğu kabul edilmektedir. Bununla beraber çok gerekmedikçe birinci trimesterde tedaviden kaçınılması önerilmektedir(1).

Enfeksiyon, GIS bozukluğu olan hastalar, diyabet hastaları, osteoporotik hastalar ve hipertansiyonu olan hastalarda tedavi mümkünse hospitalize edilerek ve dikkatle uygulanmalıdır.

2.14.1.2 Plazmaferez Tedavisi

Kortikosteroidlere yanıt vermeyen ağır inflamatuvar demiyelinizan ataklarda IVMP'ye yanıtız ya da yeterli yanıt vermeyen akut/atipik inflamatuvar-demiyelinizan ataklarda, ADEM düşünülen tablolarda, hamilelikte ve NMO/NMOSD'de plazmaferez uygulanma endikasyonu mevcuttur(47).

2.14.2. Koruyucu Tedaviler:

2.14.2.1 Birinci Basamak Enjektabl Tedaviler:

RRMS tedavisinde hastalık seyrini olumlu yönde etkileyebilen ajanlara, immünomodülatör tedaviler (İMT) denilmektedir. Glatiramer asetat (GA) ve interferon-beta (IFN- β) tedavileri, genellikle klasik enjektabl tedaviler olarak adlandırılır ve birinci basamak tedavi seçenekleri arasında yer alır. Progresif seyirli (primer/sekonder) MS hastalarında ise enjektabl 1. basamak tedavilerin etkili olduğuna dair kanıt mevcut değildir.

2.14.2.1.1. *İnterferon- B Tedavileri:*

İki tip rekombinant insan IFN- β ürünü mevcuttur: IFN- β 1b (Betaferon) ve IFN- β 1a (Avonex ve Rebif). Her iki IFN- β 1a ürünü, enjeksiyon yeri, uygulama sıklığı ve uygulanan doz açısından farklılıklar gösterse de, fiziksel yapıları ve özellikleri bakımından benzerdir. IFN- β 'lar, anti-viral, anti-proliferatif ve immünmodülatuar özelliklere sahiptir. Bu potansiyel etkiler arasında T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunda azalma, proinflamatuvar sitokin üretiminde düşüş, KBB düzeyinde matriks metalloproteinlerin üretiminin inhibisyonu, adezyon molekül ekspresyonunda azalma, T regülatuar hücre aktivitesinin düzenlenmesi, mikrogliyalarda antijen sunumunda azalma ve nörotrofik faktör ekspresyonu bulunmaktadır(55,56).

IFN- β 'nin yan etkileri arasında grip benzeri semptomlar, depresyon, karaciğer enzimlerinde artış, tiroid anormallikleri, lökopeni veya anemi ve enjeksiyon yeri reaksiyonları bulunmaktadır(1).

Tedavi öncesinde tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), tiroit fonksiyon testleri (TFT), viral seroloji testleri gibi tetkikler, gerektiğinde psikiyatrik değerlendirme, beta human koryonik gonadotropin (b-HCG) testleri, enjeksiyon eğitimi, yan etkiler hakkında bilgilendirme, ve kontrasepsiyon önerilerini içeren bir tedavi planı oluşturulmalıdır. IFN- β tedavisi sırasında yapılması gerekenler ise tedavinin başlangıcında, 3. ayında, 6. ayında ve ardından 3-6 ay aralıklarla tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılması, yılda bir veya gerektiğinde 6 ayda bir tiroid fonksiyon testleri ve tiroid oto-antikörlerinin değerlendirilmesi de önerilir. Bu tetkikler yan etki gözlemleri, tedavi uyumu ve tedavi yanıtının takibi için önemlidir(47).

Bu ajanların intihar riski taşıyan ağır depresyon hastaları veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda, ayrıca gebelik ve emzirme dönemindeki kadın hastalarda kullanılması kontrendikedir.

Ürün	Uygulama	Yaygın Yan Etkiler	Tedavi Öncesi	Tedavi Altında
IF-β 1b (Betaferon)	250 µg SC/gün aşırı	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları, sık Nab	Tam kan sayımı, KCFT, TFT, Karaciğer viral seroloji, Psikiyatrik bakı, Beta-HCG, Enjeksiyon eğitimi, yan etkiler konusunda bilgilendirme, kontrasepsiyon önerme	Tam kan sayımı, KCFT 1.,3.,6. ayda (ilk yıl) ve ardından 3-6 ay ara ile, TFT yılda bir veya gerekirse 6 ayda bir. Yan etki, tedavi uyumu takibi
IFN-β 1a (Rebif)	22/44 µg SC/haftada üç kez	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları, sık Nab		
IFN-β 1a (Avonex)	30 µg İM/haftada bir kez	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme		
Pegylated IFN-β 1a (Plegridy)	125 µg 2 haftada bir SC	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları		

Tablo 6:Ülkemizde bulunan interferon-β tedavilerinin uygulanması ve takibi (1)

2.14.2.1.2. Glatiramer Asetat

Sık kullanılan 1.basamak ajanlardan olan ve dört aminoasitlik sentetik bir polimer olan GA, MBP yapısındadır. Periferik kanda antiinflamatuvar T-helper-2 (Th2) hücrelerini indükleyen peptid, aynı zamanda antijen sunan hücreler (monosit ve dendritik hücreler), CD4+ Th hücreler, CD8+ T sitotoksik hücreler, pro-inflamatuvar (Th1/Th17) hücreler ve Foxp3+ regülatuvar T hücrelerin anti-inflamasyon yönünde modülasyonunu sağlar(57)(58).

GA ile IF-B arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda iki ilacın da etkinliğinin benzer olduğu gösterilmiştir. Fakat IF-B'nin gebelik kategorisi C ilen GA'nın gebelik kategorisi B'dir(47).

Yan etkileri arasında enjeksiyon yeri reaksiyonu, kronik kullanımda uygulama yerinde lipoatrofi, enjeksiyon sonrası akut reaksiyon bulunmaktadır. Grip benzeri semptomlar ve lökopeni ise çoğunlukla görülmez(47).

2.14.2.2. Oral Tedaviler:

2.14.2.2.1. Teriflunomid:

Teriflunomid özellikle romatoid artritte kullanılan leflunomidin aktif metabolitidir. Teriflunomid mitokondriyal bir enzim olan dihidroorotat dehidrogenazı reversibl şekilde inhibe ederek, de novo pirimidin sentezini bozmaktadır. Bu sayede hızlı proliferen olan T ve B lenfositlerinin deplesyonunu sağlar. Teriflunomidin yarılanma ömrü 19 gündür ve kararlı plazma konsantrasyonuna üç ayda ulaşır. Uzun yarılanma ömrü nedeni ile ilacın ani kesilmesi gereken durumlarda hızlandırılmış eliminasyon işleminin uygulanması gerekmektedir(59).

Ülkemizde ilacın sadece 14 mg'lık film kaplı tablet formu mevcuttur. Her kutuda 28 tablet bulunmaktadır. Tedavi günde bir kez aç veya tok olarak alınmaktadır. Uygulama sırasında KCFT ve hemogram kontrolü önemlidir.

Gebelikte kullanımı kontrendike olup ilaç kullanımı süresince kontrasepsiyon gereklidir. Gebelik, toksik hepatit, ağır nötropeni, tekrarlayan enfeksiyonlar, tüberküloz reaktivasyonu ve periferik nöropatinin gelişmesi durumunda ilacın kesilmesi ve hızlandırılmış eliminasyon prosedürünün uygulanması önerilmektedir(47).

Kullanımı sırasında bulantı, diyare, saçlarda seyrelme ve KCFT'de bozulma en sık yan etkiler arasında bulunmaktadır(1).

2.14.2.2.2. Dimetil Fumarat:

Fumarik asit esterlerinin oral formülasyonudur. Aslında 1950'lerden beri bilinen ilaç, psoriasis tedavisinde kullanılmaktaydı. 2017 tarihinden itibaren MS tedavisinde ruhsatlı olarak reçete edilmektedir. Tedavinin antiinflamatuar, nöroprotektif ve antioksidan etkileri vardır(60).

Haftada 2 kez uygulanan 120mg ve 240 mg'lık tabletler halinde piyasada bulunmaktadır. Kullanımı sırasında kontrasepsiyon yapılmalı, progresif multifokal lökoensefalopati (PML) açısından dikkatli olunmalı, hemogram ve KCFT takibine dikkat edilmelidir.

Sık olarak flushinge neden olsa da, öğünler sırasında alınması ve asetik salisilik asit ile kullanılmasıyla bu yan etkiye azalma gözlenmektedir. Diğer yan

etkileri arasında karın ağrısı , bulantı, KCFT'de bozulma, lenfopeni, anafilaksi ve nadiren PML bulunmaktadır(47).

Gebelik ve laktasyonda kullanımı kontrendike olup ilaç değişimi sırasında lenfosit sayısını dikkate almak gerekmektedir(47).

2.14.2.2.3. Fingolimod:

Isaria sinclairii adlı mantarın metabolitinden üretilen ve yapı olarak endojen sifingozine benzeyen küçük, lipofilik bir moleküldür. Fingolimodun başlıca etkileri sifingozin-1-fosfat (S1P) reseptörleri üzerindedir. S1P reseptörleri MSS'de ve periferde endotel hücreleri, lenfositler, düz kas hücreleri, kalp miyositleri ve sinir hücreleri dahil pek çok hücre tipinde eksprese edilir(61).

Ülkemizde 2010 yılında RRMS için FDA'dan onay almış olup basamak tedavileri olarak adlandırılan IFN- β , glatiramer asetat, teriflunomid ya da dimetil fumaratı en az bir yıl süreyle kullanmasına rağmen yeterli yanıt alınamamış olgularda ikinci basamak ilacı ya da başlangıçtan beri gürültülü başlayan, yüksek hastalık aktivitesine sahip olgularda özel izinle ilk seçenek olarak kullanılabilmektedir(47).

Fingolimod 0,5 mg/gün dozunda oral olarak kullanılır. İlaça başlamadan önce kardiyak değerlendirme gereklidir. İlk dozdan sonra bir saat içinde kalp hızı azalmaya başlar. Bu azalma 4.5. saatte maksimuma ulaşır. Kalp hızı 40 atım/dk'nın altına düştüğünde tedavinin sonlandırılması gerekir. QT uzaması açısından risk taşıyan hastalarda ve QT aralığını uzatan ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Herhangi bir nedenle geçici olarak da olsa tedaviye ara verilen olgularda yeniden başlandığı takdirde yeniden kardiyak monitörizasyon yapılmalıdır(47).

KCFT, tedavinin 1., 3., 6. ayında ve sonrasında periyodik olarak izlenmelidir. KCFT 5 katına çıktığı takdirde ilaç kesilmeli, değerlerin düşmesi durumunda yeniden başlanmalıdır. Tedavi sırasında lenfosit ve lipit profilinde azalma, enfeksiyonlara yatkınlık ve fırsatçı enfeksiyonlar oluşabilir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce Varisella-Zoster Virüs (VZV) immunglobulin düzeylerine bakılmalı, düşük bulunması durumunda aşı yapıldıktan yeterli süre sonrasında

başlanmalıdır. İlacın kullanımı süresince canlı attenüe aşılarından kaçınılmalıdır. Fingolimod tedavisi ile PML ve makula ödemi gelişimi arasında bağlantı bulunması nedeni ile belirli aralıklarla bu durumlar açısından tetkik edilmesi gerekmektedir (1).

Son altı ayda geçirilmiş akut miyokart infarktüsü, unstabil anjina pektoris, strok, geçici iskemik atak, AV blok, uzun QT olması durumlarında veya QT uzatan ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Birlikte kullanılmaması gereken ilaçlar açısından özellikle dikkatli olunmalı, gebelik ve emzirmede kullanımının riskli olduğu bilinmelidir(47).

2.14.2.2.4. Kladribin:

Adeonozin deaminazı inhibe ederek etki eden sentetik bir pürin analogu olan kladribinin parenteral formları uzun yıllardan beri tüylü hücreli lösemi ve B hücreli kronik lenfositik lösemi tedavisinde kullanılmaktayken oral formu ilk kez MS tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. En etkin olduğu hücre grubu bellek B hücreleridir. Alemtuzumabla birlikte immün yenileyici (immune reconstruction reset) tedavilerden biri olarak anılmaktadır(62).

Karaciğerde sitokrom P450 enzimi ile ilişkisi ve ilaçlarla etkileşimi oldukça azdır. Diğer ilaçlardan başka bir farkı da SPMS hastalarında da faydalanımının gösterilmiş olmasıdır. 2 yıl boyunca yılda 2 ay, aylık 5'er tablet olarak oral yoldan uygulanarak kullanım kolaylığı sağlaması nedeni ile farklı bir tedavi uyumu göstermektedir(47).

En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, nazofarenjit ve lenfopeni olarak bildirilmiştir. Teratojen olduğu düşünülmeyle birlikte kullanım sırasında kadınlara kontrasepsiyon önerilmesine ek olarak erkek hastalara da son kladribin dozundan itibaren 6 ay süre ile kontrasepsiyon sağlanması gerekir(47).

2.14.2.3. Monoklonal Antikor Tedaviler:

MS tedavisinde ilk kullanılan monoklonal antikor natalizumab olup, hastalık aktivitesi ve MRG lezyonları üzerinde etkili olmasına rağmen, yan etkileri arasında PML gözleendiğinden yakın takibi gerekmektedir. Hücre ve kompleman aracılı sitotoksiste yoluyla etkisini gösteren alemtuzumab atakların sıklığını ve şiddetini

azaltmaktadır. Atak sıklığını azaltan diğer bir molekül olan daklizumab IL-2 reseptörleri üzerinden etkisini göstermektedir. Rituksimab, okrelizumab ve ofatumumab, B hücreleri üzerindeki CD-20'ye karşı geliştirilmiş olup kullandıkları epitoplar açısından farklılık göstermektedir. Ofatumumab tamamen insan kaynaklı olup diğerleri hümanize edilmiş formlardır. Okrelizumab'ın RRMS'deki etkisinin yanı sıra PPMS'de progresyon üzerine de etkili olduğu gözlenmiştir.

2.14.2.3.1. Natalizumab:

Natalizumab, integrinlerin $\alpha 4$ alt ünitesine bağlanarak adezyon ve ardından gelecek transmigrasyon sürecini engeller, dolayısı ile lökositlerin MSS'ye geçmesini azaltır. Buna ek olarak, $\alpha 4\beta 1$ integrinin fibronektin ve osteopontin ile etkileşime girerek lökositlerin MSS içerisinde hayatta kalımını ve aktivasyonunu artırdığına yönelik kanıtlar da bulunmaktadır (63).

Yapılan araştırmalarda natalizumabın plaseboya göre, 2 yıl içinde en az bir relaps geçirme riskini %56, ortalama yıllık atak oranlarını %41, bir yıl içinde yeni bir T2 lezyon çıkarma riskini %50, iki yıl içindeki lezyon yükünü %28 ve 2 yıl içindeki dizabilite artışını %64 azalttığı görülmektedir(47).

Tüm dünyada Eylül 2016 itibarı ile 161,300 hastanın natalizumab kullandığı ve bunlardan 698'inde PML geliştiği bildirilmiştir (64). Bu nedenle natalizumab başlanmadan önce serum JCV antikör indeksi bakılmakta ve PML ortaya çıkma riski belirlendikten sonra hasta ile konuşarak tedavi başlanmalı ve tedavi süresine buna göre karar verilmelidir.

Türkiye'de ruhsat endikasyonu olan iki durum; en az bir hastalık modifiye edici tedavi (DMT) ile tam ve yeterli bir tedaviye rağmen yüksek derecede aktif hastalığın olması ve bir önceki mevcut MRG ile kıyaslandığında, T2 lezyon yükünde anlamlı artış, beyin MRG'sinde kontrast tutan lezyonları olan ve bir yıl içinde iki veya daha fazla özürölülük yaratan ataklar ile tanımlanan hızlı ilerleyen şiddetli RRMS'e sahip olmak şeklinde belirlenmiştir.

Ortalama yarı ömrü 11 gün olan natalizumab dört haftada bir kez 300 mg/gün intravenöz yolla uygulanmaktadır. Hipersensitivite reaksiyonu açısından profilaksi için şu anda bir uygulama yapılmamaktadır(63).

Şu anki bilgilerimize göre 18-65 yaş aralığının dışında kalan hastalarda güvenilirliği belirlenmemiş olup hepatik ve renal yetersizlikte doz ayarlaması yapılmasına gerek bulunmamaktadır. Öncesinde immünsüpresif herhangi bir tedavi kullananlarda uzamış etki devam edebileceğinden, kesilen ilaca bağlı sistemik immünsüpresyon düzeldikten sonra uygulanmaya başlanmalıdır (47).

PML varlığında, immünsüpresif bireylerin de dahil olduğu fırsatçı enfeksiyon riski artmış olan hastalarda, diğer DMT'ler ile kombinasyon durumunda olan hastalarda, bilinen aktif malignitelerde (kutanöz bazal hücre karsinomu olan hastalar hariç) ve on yaş altındaki hastalarda kontrendikedir.

PML, JCV reaktivasyonu ile oluşan enfektif ve demiyelinizan bir MSS hastalığıdır. (Tablo-7) JCV antikör pozitifliği, natalizumab tedavisi öncesi immünsüpresan kullanımı ve natalizumab tedavisinin süresinin uzaması (özellikle 2 yıldan fazla) durumlarında PML riski oldukça artmaktadır (47).

MS atağı	PML
Akut başlar; birkaç saat/gün içinde	Subakut başlar; birkaç hafta içinde
Klinik; diplopi, ON, miyelopati, paraparezi, duyu kusuru vb. MS için alışılmış bulgular.	Klinik; afazi, hemiparezi, nöbet, retrokiazmal görsel defisitler, nöropsikolojik davranışsal, bilişsel gibi MS için sıra dışı bulgular.
Genellikle stabilleşir, spontan gerileyebilir. (tedavi uygulanmadan bile)	Progresiftir.

Tablo 7: PML ve MS klinik ayrımının yapılması (1)

PML olması durumunda MRG’de multifokal, subkortikal, özellikle U liflerini tutan, genellikle kontrast tutmayan, kitle etkisi olmayan, önceki görüntülemelerde saptanmayan, klasik MS plaklarına benzemeyen, değişken boyut ve şekilde lezyonlar görülür. Talamus ve bazal ganglionlar tutulabilir. Natalizumab ile ilişkili PML lezyonları noktasal veya halka tarzında kontrastlanma gösterebilir(64).

Klinik tablo ve MRG bulguları PML düşündürüyorsa BOS incelemesi yapılır. Kesin tanı, BOS ve/veya beyin biyopsisinde JCV DNA’nın (PCR ile) saptanması ile konulur. PML’den şüphelenildiğinde, natalizumab hemen kesilmeli, PML tanısı koyulduğunda ise plazmada bulunan natalizumabın eliminasyonu için plazmaferez uygulanmalıdır(65).

2.14.2.3.2. Rituksimab:

B-hücre alt tiplerinin çoğu, fonksiyonu belirsiz CD20 yüzey belirteçleri taşır. Rituksimab, okrelizumab ve ofatumumab gibi monoklonal antikorlar, CD20 proteini ile etkileşime girerek hücre yıkımına sebep olur. İlk CD20 antikor olan rituksimab bir kimerik fare-insan monoklonal antikorudur. Plaseboya göre yıllık relaps riskini ve kontrast tutan lezyon sayısını belirgin azaltmaktadır. RRMS’de kullanımı için resmi onayı olmamasına rağmen diğer DMT’lere cevapsız vakalarda yaygın şekilde kullanılmaktadır. PPMS’de ise etkinliği gösterilememiştir.

Endikasyon dışı başvuru ile MS tedavisi için kullanılmakta olan rituksimabın fikir birliğine varılmış bir uygulama şekli bulunmamakta, fakat en sık 1. ve 15. günlerde 1000 mg intravenöz ve idame olarak 6 ayda bir 1000 mg şeklinde uygulanmaktadır.

Öncesinde güvenlik izlem formu doldurulmalı ve bir iç hastalıkları uzmanının onayı alınmalı, ayrıca allerjik reaksiyonları önlemek amacı ile uygulamadan önce premedikasyon yapılmalıdır. Aktif, ciddi enfeksiyöz hastalıklar ve immün sistemi baskılanmış bireylerde kontrendikedir. Hatta tedaviden önce anti-HBV ve anti-HCV düzeylerine bakılmalı, tedaviden başladıktan sonra HBV reaktivasyonu ile ilgili bir bulgu saptanırsa tedavi kesilmelidir.

2.14.2.3.3. Ocrelizumab:

Okrelizumab, Rituximab'a kıyasla daha düşük allerjik reaksiyon riskine sahiptir ve ondan farklı olarak CD 20'nin hücre dışı bölgesini hedef alır. CD20'ye bağlandıktan sonra, apopitoz, antikor bağımlı hücre aracılı fagositoz, antikor bağımlı hücrel sitotoksiste ve kompleman bağımlı sitotoksiste gibi CD20'ye benzer mekanizmalar yoluyla B hücrelerini ortadan kaldırma etkisi gösterir.

RRMS'de MRG'de yeni lezyon oluşumu ve dizabiliteyi belirgin azaltmasının yanı sıra PPMS hastalarında yapılan çalışmalarda, 3 aylık özürlülük artışında %24'lük bir düşüş sağladığı ve pek çok alanda plaseboya üstünlük sağladığı gösterilmiştir(47).

Ülkemizde EDSS skoru 7 ve altında olan PPMS hastalarında ve EDSS 7'nin altında RRMS hastalarında en az bir yıl süre ile 1.basamak tedavilere yanıtızsız olması durumunda kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır.

Uygulama öncesinde premedikasyon yapılması gerekmekte olup immünsüpresif, aktif malignitesi olan ve aktif enfeksiyon halinde olan hastalarda kontrendikedir(66).

2.14.2.3.4. Ofatumumab:

Ofatumumabın MS'de subkutan uygulama ile etkinliğini değerlendiren faz 1 ve faz 2 çalışmaları yapılmış, diğer anti CD-20 ajanlar gibi etkinliği gösterilmiş olup faz 3 çalışmaları halen devam etmektedir. Henüz MS'de kullanım onayı almamıştır(47).

2.14.2.3.5 Alemtuzumab:

Rekombinant IgG1 kappa monoklonal antikor olan Alemtuzumab, CD-52'ye spesifiktir. Bu molekül T ve B lenfositlerin yüzeyinde bulunur ve lenfositlerin selektif şekilde yok edilmesini sağlar(67). İlaç, özel bir protokol doğrultusunda 12 ay aralıklarla uygulanan toplam üç yıllık bir tedavi kürünü içerir. İlk kür, 12 mg/gün dozuyla 5 gün boyunca uygulanarak toplam 60 mg doza ulaşır. Ardından, diğer kürler 12 mg/gün dozuyla 3 gün boyunca uygulanarak toplam 36 mg doza ulaşır. FDA ve EMA tarafından RRMS hastalarında onaylanmıştır. İnfüzyon sırasında lenfosit yıkımına bağlı olarak salınan sitokinler nedeniyle baş ağrısı, ateş, bulantı, ürtiker ve yorgunluk gibi akut yan etkiler ortaya çıkabilir. Aylar sonra ise

alemtuzumab tedavisinden kaynaklanan sekonder otoimmün hastalıklar arasında Hashimoto tiroiditi ve immün trombositopeni görülebilir. Alemtuzumab'ın nadir ancak korkutucu yan etkilerinden biri de intraserebral hemorajidir(68,69).

2.14.2.3.6 Siklofosfamid:

Güçlü bir immünsüpresan olmasına rağmen, MS tedavisinde endikasyonu bulunmamaktadır. Ancak, FDA ve EMA tarafından MS tedavisinde endikasyon dışı olarak kullanılmakta ve ülkemizde de bu amaçla uygulanabilmektedir. Ayda bir kez intravenöz yolla 500-1000 mg/m² dozu ile uygulanır. Tedavi sonrasında 10. ve 14. günlerde tam kan sayımının yapılması önerilir. Sık rastlanan yan etkiler arasında bulantı, kusma, alopesi ve hemorajik sistit bulunmaktadır. Ayrıca, uzun dönemde mesane kanserine yol açabileceğini gösteren bazı yayınlar mevcuttur(70).

3- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. İncelenen parametreler:

Bu çalışma MS hastalarının demografik özelliklerinin, aile öyküsünün, ek hastalıklarının, başlangıç semptomlarının (vizüel, duysal, motor, beyin sapı, serebellar ve spinal), tanı öncesindeki ve sonrasındaki atak sayılarının, başlangıç MRG'lerinde lezyon yerleşimlerinin, kontrast tutan lezyon varlığının ve eğer varsa miktarının, 1. yıl radyolojik progresyon olup olmadığının ve eğer varsa yerleşiminin, ilk atak tedavisinin ne şekilde yapıldığının, atak tedavisi sonrası bulgularının tam veya kısmi iyileşmesi arasındaki farkın hastalık sürecinde 1., 2., 5. ve 10. yıl özürlülük gelişimine etkisini incelemek için yapılmıştır.

3.2. Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri:

Araştırmamız için İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Multipl Skleroz polikliniğine kasım 2018 tarihinden sonra başvuran, 2017 McDonald tanı kriterleri ile değerlendirildiğinde kesin MS tanısı alan toplam 629 hastanın, yukarıda belirtilen bilgileri hasta dosyalarından retrospektif olarak taranmıştır. Başvuruyu takiben ilk 5 yıl içerisinde takibi bırakan hastalar değerlendirmeye alınmamıştır. Geriye kalan 346 hastanın bu özelliklerinin, hastalıklarının 1., 2., 5. ve eğer başvurusunun üzerinden 10 yıl geçmişse 10.yıl özürlülük gelişimine etkilerini incelemek için EDSS skalası kullanılmış olup EDSS puanı 0-1 arasındaki hastalarda ≥ 1.5 puanlık artış, EDSS skoru 2-5 olan hastalarda ≥ 1 puanlık artış, EDSS skoru 6 ve üzerindeki hastalarda ≥ 0.5 puanlık artış özürlülük progresyonu olarak kabul edilmiştir.

3.3. İstatistiksel analiz yöntemi:

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama $\pm$ standart sapma değerleri olarak

verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılması durumunda independent samples t test, verilerin normal dağılmaması halinde Mann-Whitney U testi ile kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Birden fazla yanıt verilen sorular Multiple Response yöntemi ile değerlendirildi. Çalışmadaki değişkenlerin maliyet üzerinde etkisi lineer regresyon ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.



4- BULGULAR:

Çalışmamıza 346 kesin MS tanılı hasta dahil edilmiştir. Hastaların 239(%69)'u kadın, 107(%31)'si erkek cinsiyettedir. Hastaların yaşlarının ortalama değeri 43.41 ± 10.99 bulunmuştur. Merkezimize başvurmadan önce tanı alan hastaların tanı koyulma zamanı kliniğimize gelişinden ortalama 62.73 ± 88.69 ay öncedir. (Tablo-8)

332(%96) hastanın hastalık başlangıcı ataklarla giden (RRMS) formda olup, 14(%4) hasta ise başlangıcından itibaren progresif şekilde (PPMS) seyretmiştir. Aile öyküsüne bakıldığında 20 (%5.8) hastamızda aile öyküsü olup, bunların 8 (%40)'inin 1. derece, 12(%60)'sinin ise 2. derece akrabalarında MS tanısı olduğu öğrenilmiştir.(Tablo-8)

Tablo 8: Demografik Veriler

Değişkenler	n	%
Yaş		
$\bar{x} \pm ss$	43,41 $\pm$ 10,99	
M (min-max)	43 (17-78)	
Cinsiyet		
Kadın	239	69,0
Erkek	107	31,0
Hastalık süresi/ay		
$\bar{x} \pm ss$	62,73 $\pm$ 88,69	
Başlangıç tipi		
Ataklı	332	96
Progresif	14	4
Ailede MS geçmişi		
Yok	326	94,2
Var	20	5,8
Akraba		
1. derece	8	40
2. derece	12	60

$\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart sapma, M: Medyan

Çalışmaya dahil edilen hastaların komorbid hastalıkları incelendiğinde %4.6'sinde hipertansiyon, %4'ünde diyabet, %0.6'sında koroner arter hastalığı, %1.4'ünde romatolojik hastalık, %1.4'ünde migren, %3.8'inde tiroit patolojisi, %0.3'ünde psöriyazis, %0.9'unda FMF olduğu saptandı. **(Tablo-9)**

Tablo 9: Komorbid Hastalıklar

Değişkenler	n	%
HT		
Yok	330	95,4
Var	16	4,6
DM		
Yok	332	96,0
Var	14	4,0
KAH		
Yok	344	99,4
Var	2	0,6
Romatolojik hastalık		
Yok	341	98,6
Var	5	1,4
Migren		
Yok	339	98,0
Var	7	1,4
Tiroit patolojisi		
Yok	333	96,2
Var	13	3,8
Psöriyazis		
Yok	345	99,7
Var	1	0,3
FMF		
Yok	343	99,1
Var	3	0,9

Hastaların 115'inin ilk başvuru semptomları arasında duysal yakınmalar yer alırken (%33.2), bunu 93 kişi (%26.9) ile optik nörit takip etti. 3. Sırada %19.9 ile beyin sapı bulguları yer almış olup, %17.9 motor bulgular, % 15.9 spinal bulgular, %12.7'si ise serebellar bulgular şeklinde devam etti. **(Tablo-10)**

Tablo 10: İlk başvuru semptomu

Değişkenler	n	%
Duysal		
Yok	231	66,8
Var	115	33,2
Optik nörit		
Yok	253	73,1
Var	93	26,9
Motor		
Yok	284	82,1
Var	62	17,9
Serebellar		
Yok	302	87,3
Var	44	12,7
Beyin sapı		
Yok	277	80,1
Var	69	19,9
Spinal		
Yok	291	84,1
Var	55	15,9

$\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart sapma, M: Medyan

Başlangıç semptomlarının hastalığın ileri dönem progresyonuna etkilerine baktığımızda motor ve serebellar bulgular ile başlaması 1., 2. ve 5. yıl EDSS puanlarını anlamlı şekilde etkilemektedir. Bu da motor ve serebellar bulgular ile başlangıcın uzun dönem progresyon üzerine olumsuz etki ettiğini göstermektedir.(Tablo-11)

Tablo 11: İlk semptomların yıllara göre EDSS puanları ile doğrusal regresyon analizi

95% ConfidenceInterval						
Predictor	Estimate	se	Lower	Upper	t	p
Model Coefficients – İlk Yıl EDSS						
Intercept ^a	0.8408	0.198	0.451	1.231	42.389	<0.001
Duysal:	0.0132	0.190	-0.361	0.388	0.0692	0.945
Optik Nörit:	0.1422	0.206	-0.263	0.548	0.6899	0.491
Motor:	0.6289	0.211	0.215	1.043	29.869	0.003
Serebellar:	0.6459	0.236	0.290	1.238	32.574	0.001
Beyin Sapı:	0.0483	0.213	-0.371	0.468	0.2265	0.821
Spinal:	0.1492	0.225	-0.293	0.591	0.6638	0.507
Model Coefficients – İki Yıl EDSS						
Intercept ^a	0.8277	0.200	0.435	1.220	4.146	<0.001
Duysal:	-0.0251	0.191	-0.401	0.351	-0.131	0.896
Optik Nörit:	0.2344	0.208	-0.174	0.643	1.129	0.260
Motor:	0.6785	0.212	0.261	1.096	3.197	0.002
Serebellar:	0.7876	0.238	0.285	1.103	3.705	0.001
Beyin Sapı:	0.0860	0.213	-0.334	0.506	0.403	0.687
Spinal:	0.0516	0.226	-0.394	0.497	0.228	0.820
Model Coefficients – Beş Yıl EDSS						
Intercept ^a	111.030	0.227	0.664	1.557	48.906	<0.001
Duysal:	-0.20336	0.217	-0.631	0.224	-0.9357	0.350
Optik Nörit:	0.01603	0.236	-0.449	0.481	0.0679	0.946
Motor:	0.90701	0.241	0.432	1.382	37.592	<0.001
Serebellar:	0.95132	0.271	0.581	1.483	40.559	<0.001
Beyin Sapı:	0.18734	0.243	-0.291	0.665	0.7711	0.441
Spinal:	-0.00402	0.258	-0.511	0.503	-0.0156	0.988
Model Coefficients – On Yıl EDSS						
Intercept ^a	23.828	0.447	1.499	32.668	5.332	<0.001
Duysal:	-0.8076	0.427	-1.652	0.0367	-1.892	0.061
Optik Nörit:	-0.6195	0.439	-1.488	0.2490	-1.411	0.161
Motor:	0.5688	0.434	-0.291	14.281	1.309	0.193
Serebellar:	0.4242	0.578	-0.719	15.674	0.734	0.464
Beyin Sapı:	-0.0592	0.458	-0.965	0.8468	-0.129	0.897
Spinal:	-0.2733	0.504	-1.270	0.7233	-0.543	0.588

Tanıdan önceki 1 yıl içerisinde 79 hasta hiç atak geçirmemiş olup 255 hasta tek atak geçirmiş, 11 hasta 2 atak geçirmiş, 1 hasta da 3 atak geçirmiştir. Tanıdan önceki 2 yıl içerisinde ise hiç atak geçirmeyenlerin sayısı 48, tek atak geçirenlerin 268, 2 atak geçirenlerin 26, 3 atak geçirenlerin 3, 4 atak geçirenlerin sayısı ise 1'dir.

Tanıyla izleyen ilk 1 yıl içinde hiç atak geçirmeyen 262 hasta iken, tek atak geçiren 72, 2 atak geçirenlerin sayısı 11 olup, 1 kişi 3, 1 kişi de 4 atak geçirmiştir. Tanı sonrası ilk 2 yıl içinde ise 220 hasta hiç atak geçirmezken, 79 kişi 1 atak, 38 kişi 2 atak, 5 kişi 3, 2 kişi 4, 1 kişi 5, 1 kişi de 6 atak geçirmiştir.

İlk atağında hastaların %44.5'u spontan iyileşirken, %54.6'sı IVMP tedavisi almış, %0.9'u da IVMP+PLEX kombine tedavi almıştır. Bu tedaviler sonucunda %74.3 hastada komplet iyileşme görülmüş, %25.7 hasta ise inkomplet iyileşmiştir. Atak tedavisi sonrası, DMT başlamadan önceki EDSS puan ortalaması 1.20 ± 1.52 olup ortalama medyan değeri 1(0-7)'dir. **(Tablo-12)**

Tablo 12: Atak Bilgileri

Tanıdan 1 yıl önceki atak sayısı		
0	79	22,8
1	255	73,7
2	11	3,2
3	1	0,3
Tanıdan 2 yıl önceki atak sayısı		
0	48	13,9
1	268	77,4
2	26	7,5
3	3	0,9
4	1	0,3
Tanıdan 1 yıl sonraki atak sayısı		
0	262	75,7
1	71	20,5
2	11	3,2
3	1	0,3
4	1	0,3
Tanıdan 2 yıl sonraki atak sayısı		
0	220	63,5
1	79	22,8
2	38	11
3	5	1,5
4	2	0,6
5	1	0,3
6	1	0,3
İlk ataktan iyileşme (Tanıdan 1 yıl önceki dönemde)		
Komplet	230	74,3
İnkomplet	80	25,7
Atak tedavisi		
Spontan	138	44,5
IVMP	169	54,6
IVMP+PLEX	3	0,9
DMT Öncesi EDSS		
$\bar{x} \pm ss$	1,20±1,52	
$M (min-max)$	1 (0-7)	

$\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart sapma, M : Medyan

Yıllara göre atak sayıları ve toplam atak sayısının yıllara göre EDSS puanları ile ilişkilerine bakacak olursak tanıdan bir yıl önceye, iki yıl önceye kadar olan ve tanı sonrası ilk 2 yıl içinde olan atak sayıları ile yıllara göre EDSS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur. Tedavi sonrası ilk bir yıl içinde gerçekleşen atak sayısı ile beşinci yıl EDSS puanı arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Tedavi sonrası bir yıl içinde gerçekleşen atak sayısı ile diğer yıllara göre hesaplanmış EDSS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur. Toplam atak sayısı ile yıllara göre EDSS puanları arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır.(**Tablo-13**)

Tablo 13: Yıllara göre atak sayıları ve toplam atak sayısının yıllara göre EDSS puanları ile ilişkileri

		Önce 1 Yıl Atak	Önce 2 Yıl Atak	Sonra 1 Yıl Atak	Sonra 2 Yıl Atak	Toplam Atak
İlk Yıl EDSS	Spearman'srho	0,053	0,076	0,049	0,033	0,205
	p-value	0,338	0,162	0,371	0,551	<0,001
İki Yıl EDSS	Spearman'srho	0,014	0,045	0,054	0,053	0,213
	p-value	0,794	0,416	0,326	0,330	<0,001
Beş Yıl EDSS	Spearman'srho	-0,004	0,039	0,119	0,068	0,235
	p-value	0,938	0,471	0,030	0,213	<0,001
On Yıl EDSS	Spearman'srho	0,087	0,123	0,082	0,138	0,268
	p-value	0,313	0,155	0,343	0,112	0,002

rho: Spearman korelasyon katsayısı

IVMP ile atak tedavisi ve atağın spontan şekilde düzelmesinin yıllara göre EDSS puanları ile herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır. Atağı spontan şekilde düzelen hastalar ve IVMP+Plazmaferez ile tedavi edilen hastalar karşılaştırıldığında ise 1. yıl EDSS puanında progresyon riski, spontan düzelen hasta grubunda 17.8 kat daha fazla saptanmıştır. (**Tablo-14**)

Tablo 14: Atak tedavisinin yıllara göre EDSS puanları ile çoklu doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Atak Tedavisi	Predictor	Estimate	95% ConfidenceInterval		se	z	p	Oddsratio
			Lower	Upper				
IVMP - Spontan	Intercept	0.6044	0.0365	1.172	0.290	20.859	0.037	18.302
	İlk Yıl EDSS	-0.3031	-14.368	0.831	0.578	-0.5240	0.600	0.7385
	2. Yıl EDSS	-0.1629	-13.315	1.006	0.596	-0.2733	0.785	0.8497
	5. Yıl EDSS	0.0342	-0.4887	0.557	0.267	0.1283	0.898	10.348
	10. Yıl EDSS	-0.0317	-0.3795	0.316	0.177	-0.1785	0.858	0.9688
IVMP+PLEX - Spontan	Intercept	-27.680	-47.860	-0.750	1.030	-26.885	0.007	0.0628
	İlk Yıl EDSS	-28.798	-56.108	-0.149	1.393	-20.668	0.039	0.0561
	2. Yıl EDSS	13.435	-0.6156	3.302	1.000	13.441	0.179	38.323
	5. Yıl EDSS	0.3785	-12.724	2.029	0.842	0.4494	0.653	14.602
	10. Yıl EDSS	0.0372	-11.371	1.211	0.599	0.0621	0.951	10.379

Tablo-15'e göre, ilk ataktan inkomplet iyileşme, 2. yıl EDSS progresyonu riskini 5 kat arttırmaktadır.

Tablo 15: İlk atak iyileşme durumlarına göre EDSS puanlarının lojistik regresyon ile değerlendirilmesi

Predictor	95% ConfidenceInterval		se	z	p	Oddsratio
	Lower	Upper				
Intercept	-2.116	-2.934	0.418	-5.067	<0.001	0.121
İlk Yıl EDSS	-0.411	-1.710	0.663	-0.620	0.536	0.663
2. Yıl EDSS	1.625	0.260	0.697	2.333	0.020	5.080
5. Yıl EDSS	-0.255	-0.905	0.331	-0.770	0.441	0.775
10. Yıl EDSS	0.128	-0.300	0.218	0.587	0.558	1.137

Not. Tahminler "İlk Atak İyileşme = İnkomplet" ile "İlk Atak İyileşme = Komplet" arasındaki oranları temsil etmektedir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların başlangıç radyolojik görüntülemelerinde %96.8'i PV, 91.6'inde PC tutulum mevcutken, % 60.2'sinde jukstakortikal/kortikal, %32,6'sında beyin sapı, %28,1'inde serebellar, %59.8'inde spinal, %1.8'inde optik sinir tutulumu vardı. Hastaların %26.2'sinde kontrast tutan lezyonlar mevcutken bu kontrast tutan lezyonların sayısı %13.1 hastada 1 adet, %6.4 hastada 2, %5.3 hastada 3, %1.1'inde 4, yine %1.1'inde ise 5 adetti.

1 yıl sonraki kontrol MRG'lerine bakıldığında %75.5'inde lezyon artışı yokken %24.5'inde lezyon artışı olduğu görüldü. **(Tablo-16)**



Tablo 16: Başlangıç Radyolojik Tutulum

Değişkenler	<i>n</i>	%
PV		
Yok	9	3,2
Var	276	96,8
PC		
Yok	24	8,4
Var	261	91,6
Jukstakortikal/Kortikal		
Yok	113	39,8
Var	172	60,2
Beyin sapı		
Yok	192	67,4
Var	93	32,6
Serebellar		
Yok	205	71,9
Var	80	28,1
Spinal		
Yok	113	40,2
Var	168	59,8
Optik sinir		
Yok	280	98,2
Var	5	1,8
Kontrast tutulumu		
Yok	208	73,8
Var	74	26,2
Kontrast sayısı		
0	206	73
1	37	13,1
2	18	6,4
3	15	5,3
4	3	1,1
5	3	1,1
1. yılda MR'da lezyon artışı var mı?		
Yok	188	75,5
Var	61	24,5

1.Yılda lezyon artışı görülen bölgeler gruplandırıldığında yeni lezyonlara hastaların %70.5'inde PV, %59'unda PC, %49.1'inde juktakortikal/kortikal, %26.2'inde beyin sapı, %21.3'ünde serebellar, %32.7'sinde spinal bölgede rastlanmış olup hastaların hiçbirinde optik sinirde lezyon artışı görülmedi. **(Tablo-17)**

Tablo 17: 1. yıl MRG'de lezyon artışı izlenen bölgeler

1. yılda MR'de lezyon artışı var mı?		
Yok	188	75,5
Var	61	24,5
Değişkenler	n	%
PV		
Yok	18	29,5
Var	43	70,5
PC		
Yok	25	41
Var	36	59
Jukstakortikal/Kortikal		
Yok	31	50,9
Var	30	49,1
Beyin sapı		
Yok	45	73,8
Var	16	26,2
Serebellar		
Yok	48	78,7
Var	13	21,3
Spinal		
Yok	41	67,3
Var	20	32,7
Optik sinir		
Yok	61	100,0

1. yıl MRG'sinde yeni lezyonların yerleşimleri ile yıllara göre progresyon karşılaştırıldığında 1.yıl EDSS skoru perikallosal, 2. yıl EDSS skoru perikallosal ve beyin sapı, 5. yıl EDSS skoru perikallosal, beyin sapı, serebellar ve spinal lezyon varlığı ile ilişkilidir. 10. yıl EDSS skorunu etkileyen tek MR parametresi ise spinal lezyon varlığı olarak izlenmiştir. **(Tablo-18)**

Tablo 18:1. yıl MR lezyon bölgeleri ile yıllara göre EDSS puanları ile doğrusal regresyon analizi

95% ConfidenceInterval						
Predictor	Estimate	se	Lower	Upper	t	p
Model Coefficients - İlk Yıl EDSS						
Intercept ^a	0.12334	0.446	-0.7556	1.002	0.2762	0.783
PV:	-0.00654	0.434	-0.8604	0.847	-0.0151	0.988
PC:	0.80632	0.282	0.2519	1.361	28.631	0.005
JukstakortikalKortikal:	-0.06773	0.155	-0.3738	0.238	-0.4356	0.663
Beyin Sapı:	0.21140	0.170	-0.1241	0.547	12.405	0.216
Serebellar:	0.30771	0.178	-0.0425	0.658	17.299	0.085
Spinal:	-0.00421	0.152	-0.3034	0.295	-0.0277	0.978
Optik Sinir:	-0.09707	0.564	-12.081	1.014	-0.1720	0.864
Model Coefficients–2. Yıl EDSS						
Intercept ^a	0.20847	0.452	-0.6811	1.098	0.4614	0.645
PV:	0.06341	0.439	-0.8007	0.928	0.1445	0.885
PC:	0.68096	0.285	0.1200	1.242	23.900	0.018
Jukstakortikal_Kortikal:	-0.10478	0.158	-0.4168	0.207	-0.6611	0.509
Beyin Sapı:	0.70012	0.272	0.1487	1.529	28.047	0.001
Serebellar:	0.27056	0.182	-0.0875	0.629	14.876	0.138
Spinal:	-0.00536	0.154	-0.3095	0.299	-0.0347	0.972
OptikSinir:	-0.23664	0.640	-14.958	1.023	-0.3700	0.712
Model Coefficients–5. Yıl EDSS						
Intercept ^a	0.2179	0.528	-0.8216	1.257	0.4128	0.680
PV:	-0.0594	0.513	-10.693	0.950	-0.1159	0.908
PC:	0.9633	0.333	0.3077	1.619	28.929	0.004
JukstakortikalKortikal:	-0.1043	0.184	-0.4663	0.258	-0.5675	0.571
Beyin Sapı:	0.71058	0.285	0.1493	1.624	32.047	0.001
Serebellar:	0.4337	0.210	0.0196	0.848	20.618	0.040
Spinal:	0.4235	0.279	0.0246	0.882	27.618	0.003
Optik Sinir:	0.0234	0.667	-12.902	1.337	0.0351	0.972
Model Coefficients–10. Yıl EDSS						
Intercept ^a	1.90e-14	1.871	-37.200	3.720	1.01e-14	>0.999
PV:	0.726	2.165	-35.795	5.031	0.335	0.738
PC:	0.955	1.152	-13.366	3.246	0.828	0.410
JukstakortikalKortikal:	0.231	0.412	-0.5886	1.052	0.561	0.576
Beyin Sapı:	0.823	0.433	-0.0378	1.684	1.901	0.061
Serebellar:	0.555	0.442	-0.3243	1.435	1.255	0.213
Spinal:	0.541	0.309	0.0249	0.973	15.833	0.004
Optik Sinir:	-1.024	1.010	-30.311	0.984	-1.014	0.314

Hastaların MRG'lerinde kontrast tutan lezyon varlığı ile EDSS progresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. **(Tablo-19)**

Tablo 19: Kontrast tutulumuna göre EDSS puanlarının lojistik regresyon ile değerlendirilmesi

95% Confidence Interval							
Predictor	Estimate	Lower	Upper	se	z	p	Odds ratio
Intercept	-10.107	-1.754	-0.268	0.379	-2.667	0.008	0.364
İlk Yıl EDSS	0.0602	-1.089	1.210	0.587	0.103	0.918	1.062
2. Yıl EDSS	0.1560	-1.070	1.382	0.626	0.249	0.803	1.169
5. Yıl EDSS	-0.5966	-1.304	0.111	0.361	-1.653	0.098	0.551
10. Yıl EDSS	0.3877	-0.110	0.885	0.254	1.527	0.127	1.474

Not. Tahminler, "Kontrast Tutulumu = Var" ile "Kontrast Tutulumu = Yok" arasındaki oranları temsil eder

Hastaların MRG'lerinde kontrast tutan lezyon sayısı ile EDSS progresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. **(Tablo-20)**

Tablo20: Kontrast sayısı ile yıllara göre EDSS puanı ilişkileri

Kontrast Sayısı		
İlk Yıl EDSS	Spearman'srho	-0.045
	p-value	0.458
2. Yıl EDSS	Spearman'srho	-0.063
	p-value	0.295
5. Yıl EDSS	Spearman'srho	-0.105
	p-value	0.082
10. Yıl EDSS	Spearman'srho	0.042
	p-value	0.693

rho: Spearman korelasyon katsayısı

5- TARTIŞMA:

MS özörlölük yaratabilen, inflamatuvar olmasının yanı sıra nörodejeneratif bir hastalıktır. Genç erişkin bireylerde nörolojik hastalığa bağı engelliliğın en sık nedenidir. Tarih boyunca hastalarda sakatlık yaratan, hatta günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan, tekerlekli sandalyeye veya yatağı bağımlı kılan bir hastalık olarak anılırken günümüzde çeşitli tedavi seçenekleri ve tanı yöntemleri ile artık daha erken tanı koyulup uygun tedavi başlanmaktadır.

Hastalık özellikleri aydınlatıldıkça ve tedavi çeşitliliğı arttıkça bazı hastaları yaklaşım olarak diğerklerinden ayırt etmek gerekmektedir. Kötü prognoz kriterlerine sahip ve hastalığının malign seyredeceğı öngörölen hastalar daha yakın takip edilmeli ve gereğinde agresif tedavilere erken dönemde başlayıp özörlölük gelişiminin önüne geçilmelidir.

MS'in klinik takibinde en yaygın olarak kullanılan özörlölük ölçütü EDSS puanı artışıdır. Fakat EDSS, 0 ile 10 puan arasındaki her artışın homojen olmayışı, uzun dönem progresyonun bazen kısa ve geçici regresyonları da kapsaması gibi durumlar nedeni ile bazı kısıtlamalar içermektedir. Bu nedenle progresyon tanımı en az 3 veya 6 ay ara ile yapılan ardışık 2 değerkendirmede başlangıç EDSS'si 0-1 olan hastalar için ≥ 1.5 puanlık artış, başlangıç EDSS'si 2-5 arasında olan hastalar için ≥ 1.0 puan ve başlangıç EDSS'si ≥ 5.5 olan hastalar için 0.5 puanlık artış olarak belirlenmiştir(71).

Daha önce yapılan araştırmalarda klinik, radyolojik özelliklerin ve biyobelirteçlerin prognoza etkisi birçok kez incelenmiştir. Bizim çalışmamızda kliniğimize kasım 2018 ve daha sonrasında başvuruları bulunan ve en az 5 yıl boyunca kliniğimizden takibe devam eden 346 kesin MS tanılı hasta, dosyalarından retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmamıza katılan hastaların ortalama yaşı 43.41 ± 10.99 'dur. En küçük hasta yaşı 17, en yüksek hasta yaşı 78'dir. Hasta popülasyonumuzun yaş ortalaması daha önce yapılan kesitsel çalışmalardaki hasta popülasyonu ile benzer

görülmüştür(72-(73)(73)74). Cinsiyet dağılımına bakıldığında ise hastaların %69'u kadın, %31'i erkektir. Kadın/erkek oranı yaklaşık 2.2 olup toplumdaki MS hastalarının cinsiyet dağılımına uygundur(47). %5'i baştan itibaren progresif seyirli olup genel oranla karşılaştıracak olursak bu oran bazı kaynaklarda %5 ile %15 arasında gösterilmiştir(34,10). Bunun nedeni tartışmalı olup en sık üzerinde durulan hipotez tanı yöntemlerinde ve hastalık fenotiplerindeki değişikliğe ek olarak yeni geliştirilen DMT'lerin hastalığın başlangıç fenotipini etkilemesidir.

Hastalarımızın %5.8'inin aile geçmişi olup bu %5.8 hastanın %40'ının birinci derece, %60'ının ikinci derece akrabalarında MS hastalığına rastlanmıştır. Bulut ve ark. ülkemizde yaptığı araştırmada ailesel MS oranının %11.5(75) olduğu gözlenirken, Harirchian ve ark. tarafından 2018 yılında yaptığı ve 1954'den 2016'ya kadar yayınlanmış 17 çalışmanın analizine göre ise ailesel MS oranı %12.6 olarak izlenmiştir. Bu oranlar ülkeden ülkeye geniş bir heterojenite göstermiştir(76).

MS'in diğer hastalıklarla koinsidental birlikteliklerine bakıldığında Danimarka'da 2020 yılında yapılan bir araştırmada en sık komorbiditeler sırasıyla depresyon (%23.7), anksiyete (%21.9), hipertansiyon (%18.6), hiperkolesterolemi (%10.9) ve kronik akciğer hastalığı (%10) şeklinde saptanmıştır(77). Komorbidite oranı ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Örneğin Japonya'da yaşayan MS hastalarında yapılan bir araştırmada %46 ile en sık görülen komorbiditeler astigmatizma, gastroözofageal reflü hastalığı ve mide ülseri olarak görülürken %25'inde hiperlipidemi ve %17'sinde majör depresyon izlenmiştir(78). Serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıkların aynı yaş popülasyonundaki MS'siz bireylere göre MS'li bireylerde daha yüksek olduğu gösterilmiş, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemide ise MS'li hastalarda insidans artışı gösterilmemiştir(79). Fakat başka çalışmalarda tip-1 diyabetin MS'le birlikteliğinin 3 kat sık olan bir otoimmün bir hastalık olduğu, buna karşın tip-2 diyabetin daha ileri yaşlarda ortaya çıkıp farklı bir patogeneze içerdiği, bu nedenle de bu iki hastalığın diyabet çatısı altında birlikte el alınamayacağı ifade edilmektedir(77).

Tiroit bozukluklarının da MS'li kişileri genel popülasyona göre daha fazla etkilediği görülmektedir(79). Ancak tiroit fonksiyon bozukluğu bazı DMT'lerin, özellikle Alemtuzumab'ın ve daha az ölçüde interferon- β 'nın bilinen bir yan

etkisidir. Bu nedenle MS'deki otoimmün yükün DMT'lerin neden olduğu tiroit hastalıklarından bağımsız olan kısmını belirlemek ve gerçek nedensel ilişkiyi saptamak zordur(80).

MS'in nöroimmunolojik bir hastalık olması nedeniyle otoimmün hastalıklar ile birlikteliğindeki artış birçok kez araştırılmıştır. 2014 yılında Marrie ve ark. tarafından 61 makale dahil edilerek yapılan bir araştırmada en yaygın otoimmün komorbiditenin psöriyazis (%7.74) olduğu bulunmuştur. Bunun dışında birçok otoimmün hastalık ayrı ayrı karşılaştırıldığında sanılandan daha azının normal popülasyona göre artmış olduğu görülmüştür. Fakat MS'de ve karşılaştırma popülasyonunda otoimmün hastalığın insidansını veya prevalansını değerlendiren çalışmalar arasında çok azı, aynı temel özelliklere sahip popülasyondan alınan eş zamanlı kontrol grupları ile çalışmıştır(81).

Komorbid hastalıklarla ilgili düşünülmesi gereken bir başka konu DMT'lerin yeni komorbiditelerin ortaya çıkmasını tetikleyerek MS hastaları için komorbidite yükünü artırabileceğidir. Örneğin Alemtuzumab tedavisi gören MS hastalarının yaklaşık %30'unda otoimmün hastalık ortaya çıkabilir ve bunların en yaygın olanı tiroit hastalığıdır(67). IFN tedavilerinin inme olasılığını 1.8 kat, migren olasılığını ise 1.6 kat arttırdığı görülmüştür(82).

MS hastalarında artmış migren prevalansı çok önceden beri incelenmekte olup literatüre bakıldığında 1969 yılında yapılan bir araştırma sonucunda kontrol grubuna göre MS hastalarında migrenin 2 kat fazla görüldüğünden bahsedilmiştir(83).

Ayrıca migren hastalarında ilaç aşırı kullanım baş ağrısı da normal popülasyondan daha fazla görülmektedir(84). Fakat IFN kullanımının ve MS'in yarattığı anksiyete ve depresyonun da migreni arttırması gibi eşlik edebilecek başka faktörlerden arındırılarak incelenerek yapılan araştırmaların devamına ihtiyaç duyulmaktadır.

Kliniğimizdeki hastaları komorbid hastalıkları açısından analiz ettiğimizde hasta grubumuzda %4.6 hipertansiyon, %4.0 diyabet, %3.8 tiroit patolojisi, %1.4 migren, %1.4 romatolojik hastalık, %0.9 FMF, %0.6 koroner arter

hastalığı, %0.3 psöriyazis ile birliktelik saptanmıştır. Çalışmamızda komorbidite oranları diğer yayınlardaki komorbidite oranlarına göre daha düşüktür. Ülkeler arasında hastalık insidanslarının farklılık göstermesi, hastaların sadece takip sürelerine göre çalışmaya dahil edilmesi ve çalışmanın kesitsel olması nedeniyle bu oranların elde edildiği düşünülmüştür.

MS'de uzun süreli sakatlığın klinik belirleyicileri arasında multifokal semptomlar ve efferent sistem tutulumuyla seyreden hastalık başlangıcının yer aldığı bilinmektedir. Geçmişten beri yapılan çalışmalar çoğunlukla birbiri ile tutarlı sonuçlar elde etmektedir. Neurology Journals'ın 1998 yılında yer verdiği, ülkemizde 1259 kesin MS hastası ile yapılan çok merkezli bir çalışmada başlangıç bulgusu olarak motor ve sfinkter tutulumu olan ve yaşlı erkeklerde görülen progresif hastalığın prognozunun daha kötü olduğu gözlenmiştir. Hatta bunun MS'nin farklı bir davranışsal varyantını temsil edebileceği ifade edilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda Türk toplumundaki prognoz daha iyi olduğundan, yine de Avrupa'daki verilere benzer olduğundan bahsedilmiştir(85). Gould ve ark. Nisan 2004'te MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane ve PsycINFO veritabanlarını araştırarak yaptıkları geniş çaplı araştırmada klinik özelliklerin prognostik etkilerine baktıklarında özellikle sfinkter tutulumuyla veya motor (piramidal) semptomlarla başlayan atakların uzun dönem prognoz üzerine olumsuz etki ettiğini saptamıştır. Buna karşın başlangıçta duysal semptomların prognoza iyi veya kötü herhangi bir etkide bulunmazken beyin sapı bulgularının karışık sonuçlar verdiği, serebellar tutulumun da inanılan aksine prognoz üzerinde zayıf etkili olduğu sonucunu çıkarmışlardır(86). Confavreux ve ark. tarafından yapılan incelemede optik nöritle başlangıcın iyi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(87).

Damasceno ve ark. ilk klinik semptomlardan EDSS 6, 7 ve 8'e kadar geçen süreyi karşılaştırdıklarında EDSS 6'ya kadar geçen sürenin, hastalık başlangıcı motor ve beyin sapı tutuluşu ile başlayan hastalarda daha kısa olduğunu bulmuşlardır(88).

Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olarak motor ve serebellar bulgular ile başlangıcın 1., 2. ve 5. yıl EDSS puanlarını anlamlı şekilde arttırdığını, bunun da motor ve serebellar bulgular ile başlangıcın uzun dönem progresyon üzerine olumsuz etki ettiğini göstermektedir.

Başlangıçta ataklar arası sürenin kısa olması ve sık atak geçirmenin özürlülük gelişimine daha erken yol açtığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(89). Scalfari ve ark. yaptıkları çalışmada tanı sonrası ilk 2 yıl içinde gerçekleşen atak sayısının SPMS'e dönüşüm riskini arttırdığı ve buna bağlı olarak özürlülük progresyonuna neden olduğu, fakat toplam atak sayısı ile uzun dönem prognoz arasında zayıf bağlantı olduğunu belirtmişlerdir(90).

2010 yılında yapılan bir araştırmada ise ilk 2 yılda sık atak geçirmenin ve ilk atakların arasındaki sürenin kısa olmasının daha erken özürlülük gelişimine yol açtığı gösterilmiştir(91). Pelletier ve ark. ise toplam atak sayısının özürlülük gelişiminde etkili olduğu ve bu nedenle atak sayısını azaltabilecek tedavilerin prognoz kötüleşmesini engelleyebileceğini belirtmiştir(38).

Çalışmamızda da yıllara göre atak sayıları ve toplam atak sayısının yıllara göre EDSS puanları ile ilişkileri incelenmiştir. Tanıdan önceki 2 yıl içinde geçirilen atak sayısı ile yıllara göre EDSS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Sadece tedavi sonrası ilk yıl içinde gerçekleşen atak sayısı ile 5. yıl EDSS skoru arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu da literatürdeki verilerin bazıları ile uyumludur. Tedavi sonrası geçirilen atak sayısındaki azalmanın uzun dönem progresyon üzerinde olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir. Toplam atak sayısı ile yıllara göre EDSS puanları arasında literatür ile de uyumlu olarak pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır.

Hastalarımızın 138'inin (%44.5) ilk atağı spontan şekilde, 169'unun (%54.6) IVMP ile, 3'ünün ise (%0.9) IVMP + PLEX tedavisi ile iyileşmiştir. IVMP ile atak tedavisinin ve atağın spontan şekilde düzelmesinin yıllara göre EDSS puanları ile herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır. Spontan şekilde atağı düzelen hastalar ve IVMP+PLEX ile tedavi edilen hastalar karşılaştırıldığında ise 1. yıl EDSS puanında

progresyon riski, spontan düzelen hasta grubunda 17.8 kat daha fazla saptanmıştır. Her ne kadar kombine atak tedavisi yapılan hasta oranı düşük olsa da, özellikle ağır klinik bulgular ile prezente olan hastaların atak tedavisinin zaman zaman agresif şekilde yapılması gerekmektedir. Ataktan belirgin sekelli iyileşme, uzun dönem prognoz üzerinde olumsuz etkiler göstermektedir.

Çalışmamızda gözlenen diğer önemli bulgulardan biri de ataktan iyileşme düzeyinin uzun dönem progresyon üzerine etkisidir. İlk ataktan inkomplet iyileşmenin 2. yıl EDSS progresyon riskini 5 kat arttırdığı saptanmıştır. Scott ve ark.'nın 207 hasta üzerinde prospektif olarak gerçekleştirdiği bir çalışmada ilk 2 ataktan (tedavi seçiminden bağımsız olarak) inkomplet iyileşmenin (EDSS>1.5 şeklinde belirlenmiş) 5. yıl prognozu üzerinde negatif etkili olduğu gösterilmiştir (92). Yunanistan'da 360 hastanın 10 yıl boyunca takibi sonucu yapılan başka bir çalışmada ise ilk 3 yılda gerçekleşen ve inkomplet iyileşen her atağın, 10.yıl EDSS'yi 0.6 puan arttırdığı gösterilmiştir (93). Ayrıca sadece ilk atak değil, ilk 5 yıl içinde gerçekleşen tüm inkomplet iyileşmiş atakların (tek bir iyileşmemiş atak olsa dahi) aksonal dejenerasyon kaskadını başlatıp hastanın progresif faza geçişini hızlandıracağını ifade eden yayınlar da mevcuttur(94). Bu da dolaylı olarak ileri dönem progresyon riskinin artabileceğini göstermektedir.

Başlangıç MRG'lerdeki lezyon yerleşiminin uzun dönem prognoz ile ilişkisine bakıldığında sınıflamanın daha çok infratentorial/supratentorial/spinal/optik sinir şeklinde yapıldığı görülmektedir. Sailer ve ark. en az bir adet infratentoryal lezyonu olan hastaların, hiç olmayanlara göre 10 yıllık takip sonrasında ortalama EDSS skorunun daha yüksek olduğu ve toplam lezyon hacminde diğer hastalara göre daha fazla artış olduğunu saptamışlardır. Ayrıca başlangıç MRG'sindeki infratentoryal lezyon hacmi ile 10. yıl EDSS skoru arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermişlerdir(95). Literatürdeki bunu destekleyen birçok yayına göre de infratentoryal ve spinal lezyonlar uzun vadeli özürllük ile bağlantılı bulunmaktadır. Dekker ve ark. infratentorial ve spinal lezyonların 6. ve 11. yıl EDSS skorları ile ilişkisini inceleyen bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, başlangıç MRG'sinde spinal lezyonları olan hastaların 6. ve 11. yıl EDSS skorlarının daha yüksek olduğu,

hem spinal hem de infratentorial lezyonları olan hastaların, sadece spinal veya sadece infratentorial lezyonları olanlara göre 6. ve 11. yıl EDSS puanlarında anlamlı fark bulunmadığını saptamışlardır (96).

Morrissey ve ark.'ları başlangıçta optik sinir, beyin sapı veya spinal kord tutulumu olduğu tespit edilen hastaların 5 ve 10 yıllık takibi sonucunda EDSS 3'e ulaşım oranlarını incelemişlerdir. Başlangıç semptomu optik nörit olan hastaların 5 yıl sonra (hatta 15 yıl sonra bile) EDSS 3'e ulaşım oranlarının düşük olduğu, spinal tutulum ile başlayanların ise 5 yıl içinde EDSS 3'e daha yüksek oranda ulaştıkları izlenmiştir. Ayrıca infratentorial lezyon toplam hacmi ile 10. yıl EDSS skoru arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır(97). Aynı çalışmada T1 ağırlıklı görüntülerden elde edilen lezyonlarla ilgili değişikliklerin EDSS skorunun 3'e ulaşma süresini değiştirmediği, hatta gadolinyum tutulumu ile prognoz arasında da korelasyon bulunamadığı gözlenmiştir (97).

Lancet dergisinin 1999'da yayınlanan bir sayısında başlangıç MRG'sinde gadolinyum tutan lezyonların varlığının dizabilite açısından prognostik değerini inceleyen, 307 hastadan oluşan bir meta-analiz yayınlanmış, hastalara başlangıçtan itibaren 6 ayda bir MRG takibi yapılarak gadolinyum tutan lezyonlar ve sayıları kayıt altına almış, bu lezyonların yakın zamanda atak oluşması ile bağlantılı, fakat 1. ve 2. yıl EDSS puanı ile ilgili olmadığı sonucu ortaya çıkmıştır(98).

Çalışmamızda 346 hastanın başlangıç MRG'lerindeki lezyonlar toplamda 7 bölgeye gruplandırılmıştır. Hastaların %96.8'inde PV, 91.6'inde PC tutulum mevcutken, %60.2'sinde jukstakortikal/kortikal, %32.6'sında beyin sapı, %28.1'inde serebellar, %59.8'inde spinal ve %1.8'inde de optik sinir tutulumu olduğu izlenmiştir. Hastaların %26.2'sinde kontrast tutan lezyonlar mevcutken, %13.1 hastada 1 adet, %6.4 hastada 2, %5.3 hastada 3, %1.1'inde 4, %1.1'inde ise 5 adet kontrast tutan lezyon olduğu gözlenmiştir. Hastaların başlangıç MRG'lerinde gadolinyum tutan lezyon varlığı ve sayısı ile yıllara göre EDSS skorları arasında ise herhangi bir ilişki olmadığı gözlenmiştir.

Başlangıç MRG'sinde lezyon yükünün fazla olması ya da yüksek sayıda kontrast tutan lezyon izlenmesi, hastalara başlanan DMT'lerin seçiminde önemli rol

oynamaktadır. Bu hasta grubuna genellikle daha agresif tedaviler başlanmakta, bu da hastalığın erken dönemde kontrol altına alınmasına olanak sağlamaktadır. Erken dönemde başlanan indüksiyon tedavileri sayesinde de uzun dönemde özürlülük gelişiminin önüne geçilebileceği düşünülebilir.

1. yılda çekilen kontrol MRG'lerinde hastaların %24.5'unda (61 hasta) yeni lezyon görüldüğü (gadolinyum tutan veya tutmayan) kaydedilmiştir. Bu hastaların %70.5'inde PV, %59'unda PC, %49.1'inde juktakortikal/kortikal, %26.2'sinde beyin sapı, %21.3'ünde serebellar, %32.7'sinde spinal bölgede lezyon artışı saptanmış olup hastaların hiçbirinde optik sinirde lezyon artışı gözlenmemiştir.

Lezyon artışı olan bölgelerin yıllara göre EDSS ilişkisine bakıldığında birinci yıl EDSS skorunun PC, 2. yıl EDSS skorunun PC ve beyin sapı, 5. yıl EDSS skorunun ise PC, beyin sapı, serebellar ve spinal lezyon varlığı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Onuncu yıl EDSS skorunu etkileyen tek MRG parametresinin ise spinal lezyon varlığı olduğu saptanmıştır. Literatür verisi ile uyumlu olarak spinal ve infratentorial lezyon varlığının uzun dönem progresyon üzerine olumsuz yönde etki ettiği gösterilmiştir.

Kalifornia Üniversitesinde 517 hasta ile yapılan bir meta-analizde yıllık MRG kontrolleri ile hastalar 10 yıl boyunca takip edilmiş ve yeni T2 MRG lezyonlarının negatif prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir. Lezyonların kontrast tutmasının ise her hangi bir prognostik önem taşımadığı gösterilmiştir.(97)

6- SONUÇ VE ÖNERİLER:

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi çalışmanın dizaynının retrospektif olarak tasarlanmış olmasıdır. Veriler dosya taramaları ile elde edilmiş olup bazı hastaların kayıtlarının düzenli olmaması nedeniyle daha fazla hasta dahil edilememiştir. Diğer önemli kısım ise bazı tedavi gruplarında az sayıda hasta olması nedeni ile ilaçların özürlülük progresyonu üzerine olan etkilerinin yeterli incelenemesidir. Özellikle 2. ve 3. basamak tedavilerinin naif olarak başlanması 5. ve 10. yıl EDSS skorları üzerinde ne gibi etkileri olacağı çalışmamızda değerlendirilememiştir.

Çalışmamızın önemli yanları ise literatürde uzun dönem progresyon riskini inceleyen çalışmalara bakıldığında önemli sayıda hastanın dahil edilmesidir. Çalışmaya dahil edilen hastaların kayıtları ve MRG çekimleri düzenli olarak yapılmış ve kayıt altına alınmıştır. Başlangıç tutulum alanları ve MRG bulgularının uzun dönem özürlülük gelişimi üzerine olan etkileri genel olarak literatür ile uyumlu bulunmuş ve bu durum hastaların başlangıç tedavilerine yön verilmesi açısından önemli veriler sunmuştur.

Sonuç olarak MS hastaları daha ilk tanı konulduğu andan itibaren geniş bir şekilde değerlendirilmeli, uzun dönemde özürlülük gelişimi açısından risk altında olabilecek hastalar tanınmalı ve tedavi seçimleri buna göre yapılmalıdır. Bu açıdan çalışmamız yüksek risk altındaki hastaları saptamak için önemli veriler sunmaktadır.

7- ÖZET

Amaç: Multipl Skleroz hastalığının ileri dönemlerinde hastalığın seyrini değiştirebilecek faktörler mevcuttur. Bu faktörler birçok çalışmada araştırılmış olup bu çalışmada hastalığı 5 yıl ve daha uzun olan hastalarda 1., 2., 5. ve 10. yıllardaki EDSS'yi etkileyebilecek çeşitli demografik, radyolojik, klinik faktörler ve tedavi seçenekleri araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmaya merkezimizde takip edilen ve 5 yılın üzerinde düzenli kayıtları bulunan 346 hasta dahil edilmiştir. Hasta dosyalarından cinsiyet, aile öyküsü, MS tipi, komorbid hastalıkları, hastalık öncesi ve sonrası 1. ve 2. yıl içerisindeki atak sayıları, başlangıç kliniği, atak tedavisi, başlangıç radyolojik bulguları, 1. yıl radyolojik bulguları ve tüm bu özelliklerin hastalığın 1. yıl, 2. yıl, 5. yıl ve/veya 10. yıl EDSS skoru ile ilişkileri incelenmiştir.

Bulgular:Hastaların 239(%69)'u kadın, 107(%31)'si erkek cinsiyetteydi. Hastaların yaşlarının ortalama değeri 43.41±10.99'du. 332(%96) hastanın hastalık başlangıcı ataklarla giden (RRMS) formda olup, 14(%4) hasta ise başlangıcından itibaren progresif seyirliydi (PPMS). Hastaların %33.2'si duysal yakınmalar, %26.9 hasta optik nörit, %19.9 hasta beyin sapı bulguları, %17.9 hasta motor bulgular, % 15.9 hasta spinal bulgular ve %12.7 hasta ise serebellar bulgular ile başvurdu. Başlangıç semptomlarının uzun dönem progresyona etkilerine bakıldığında motor ve serebellar bulgular ile başlamasının 1.2. ve 5. yıl EDSS puanlarını anlamlı şekilde etkilediği gözlemlenmiştir. İlk atığında hastaların %44.5'u spontan iyileşirken, %54.6'sı IVMP tedavisi almış, %0.9'u da IVMP+PLEX kombine tedavi almıştı. Bu tedaviler sonucunda %74.3 hastada komplet iyileşme görülürken %25.7 hastada ise inkomplet iyileşme izlendi. Yıllara göre EDSS ile karşılaştırma yapıldığında, tanıdan önceki 2 yıl içerisinde geçirilmiş atak sayısının uzun dönem progresyona etki etmediği görüldü. Tedavi sonrası ilk bir yıl içinde gerçekleşen atak sayısı ile 5. yıl EDSS puanı arasında pozitif yönlü istatistiksel anlamlı bir ilişki vardı. IVMP ile atak tedavisi ve atağın spontan şekilde düzelmesinin yıllara göre EDSS puanları ile herhangi bir ilişkisi saptanmadı. Spontan şekilde atağı düzelen hastalar ve IVMP+PLEX ile tedavi edilen hastalar karşılaştırıldığında ise 1. yıl EDSS puanında

progresyon riski, spontan düzelen hasta grubunda 17.8 kat daha fazla saptandı. İlk ataktan inkomplet iyileşme, 2. yıl EDSS progresyonu riskini 5 kat arttırmaktaydı. Hastaların MRG'lerinde kontrast tutan lezyon varlığı veya sayısı ile EDSS progresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Özellikle motor ve serebellar bulgularla hastalık başlangıcının, ilk ataktan inkomplet iyileşmenin, IVMP+PLEX şeklinde atak tedavisi verilmesindense ilk atak tedavisinin spontan iyileşmesinin, tedavi başlangıcı sonrası ilk 1 yıl içerisinde geçirilen atak sayısının uzun dönem progresyonu arttırdığı görüldü. Çalışmamızın retrospektif olması, hastaların düzenli başvurularındaki aksaklıklar gibi kısıtlılıkları olup tekrarlayan çalışmalarda daha geniş hasta grubu ile yapılacak araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, progresyon, EDSS.

8-ABSTRACT

Objective: There are factors in the advanced stages of multiple sclerosis that can influence the progression of the disease. These factors have been investigated in many studies, and in this study, various demographic, radiological, clinical factors, and treatment options that may affect the EDSS at 1st, 2nd, 5th, and 10th years in patients with the disease for 5 years or longer have been explored.

Method: 346 patients who were followed in our centre and had regular records for more than 5 years were included in the study. Sex, family history, MS type, comorbid diseases, attack numbers within the first and second years before and after the disease, onset clinic, attack treatment, initial radiological findings, radiological findings at the first year, and the relationships of all these features with EDSS score at 1st, 2nd, 5th, and/or 10th year of the disease were examined from patient files.

Results: 239 (69%) of the patients were female and 107 (31%) were male. The average age of the patients was 43.41 ± 10.99 years. 332 (96%) of patients presented with relapsing-remitting MS (RRMS), characterized by onset attacks, whereas 14 (4%) patients exhibited a progressive course from onset (PPMS). 33.2 % of patients presented with sensory complaints, 26.9% of them with optic neuritis, 19.9% of them with brainstem findings, 17.9% of them with motor findings, 15.9% of them with spinal findings, and 12.7% of them with cerebellar findings. Considering the effects of initial symptoms on long-term progression, it was observed that motor and cerebellar findings at the onset of the disease significantly affect EDSS scores at 1st, 2nd, and 5th years. While 44.5% of patients experienced spontaneous recovery after their initial attack, 54.6% received intravenous methylprednisolone (IVMP) treatment, and 0.9% underwent combined IVMP and plasmapheresis (PLEX) therapy. Complete recovery was observed in 74.3% of cases following these treatments, while incomplete recovery was noted in 25.7% of cases. When compared with the years according to the EDSS, it was observed that the number of attacks

experienced within the 2 years before diagnosis did not affect long-term progression. There was a statistically significant positive relationship between the number of attacks occurring within the first year after treatment and the 5th-year EDSS score. There was no relationship observed between IVMP treatment for attacks and spontaneous resolution of attacks with EDSS scores over the years. When comparing patients who spontaneously resolved attacks and those treated with IVMP+Plasmapheresis, the risk of progression in the 1st-year EDSS score was found to be 17.8 times higher in the spontaneously resolving patient group. Incomplete recovery from the first attack increased the risk of 2nd year EDSS progression by 5 times. No significant relationship was found between the presence or number of contrast-enhancing lesions in patients' MRIs and EDSS progression.

Conclusion: Particularly with the onset of the disease marked by motor and cerebellar symptoms, it was observed that the first attack's spontaneous recovery rather than treatment with IVMP+PLEX, and the number of attacks within the first year after treatment initiation increased long-term progression. The retrospective nature of our study, along with limitations such as irregular patient visits, necessitates further research with a larger patient group in repeated studies.

Keywords: Multiple sclerosis, progression, EDSS.

9- KAYNAKLAR

1. Beckmann Y, Uzunkopru C. Multipl Skleroz. Istanbul: EMA Tıp Kitabevi Yayıncılık Tic. Ltd. Sti.; 2021.
2. Dighriri IM, Aldalbahi AA, Albeladi F, Tahiri AA, Kinani EM, Almohsen RA, et al. An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. *Cureus*. 2023;15(1):1–12.
3. Lane J, Ng HS, Poyser C, Lucas RM, Tremlett H. Multiple sclerosis incidence: A systematic review of change over time by geographical region. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2022;63(February):103932. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103932>
4. Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H, Wohlfahrt J, et al. Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol*. 2005 Oct;162(8):774–8.
5. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020 Dec;26(14):1816–21.
6. ÖZTÜRK S, AYTAÇ G, KIZILAY F, SİNDEL M. Multiple Sclerosis. *Akdeniz Med J*. 2017;3(3):137–47.
7. Çelik Y, Birgili Ö, Kiyat A, Güldiken B, Özkan H, Yilmaz H, et al. Prevalence of multiple sclerosis in the metropolitan area of Edirne city, Turkey. *Balkan Med J*. 2011;28(2):193–6.
8. Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, Kirkish G, Sacco S, Caverzasi E, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2019 May;85(5):653–66.
9. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019 Jan;26(1):27–40.
10. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan;13(1):25–36.
11. O’Gorman C, Lin R, Stankovich J, Broadley SA. Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data. *Neuroepidemiology*. 2013;40(1):1–12.
12. Kemal N, Fak TIP, Tez D, Karaden S. Multipl skleroz hastalarında hastalık öz yönetimi ve öz yönetimi etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. 2023;
13. Cotsapas C, Mitrovic M. Genome-wide association studies of multiple sclerosis. *Clin Transl Immunol*. 2018;7(6):e1018.
14. Santangelo G, Bisecco A, Trojano L, Sacco R, Siciliano M, d’Ambrosio A, et

- al. Cognitive performance in multiple sclerosis: the contribution of intellectual enrichment and brain MRI measures. *J Neurol*. 2018 Aug;265(8):1772–9.
15. Chan VSF. Epigenetics in Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1253:309–74.
 16. Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BMJ, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2005 Jan;2005(1):CD003980.
 17. Hasanpour-Dehkordi A, Jivad N, Solati K. Effects of Yoga on Physiological Indices, Anxiety and Social Functioning in Multiple Sclerosis Patients: A Randomized Trial. *J Clin Diagn Res*. 2016 Jun;10(6):VC01–5.
 18. Maulidina H. Alphonsus-Dissertation-2019. MULTIPLE SCLEROSIS: RISK PERCEPTION, SYMPTOMS AND TREATMENT. 2019.
 19. Atkinson SA, Fleet JC. Canadian recommendations for vitamin D intake for persons affected by multiple sclerosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 May;199:105606.
 20. Stadelmann C, Timmler S, Barrantes-Freer A, Simons M. Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology. *Physiol Rev*. 2019 Jul;99(3):1381–431.
 21. Rodi M, Dimisianos N, de Lastic AL, Sakellaraki P, Deraos G, Matsoukas J, et al. Regulatory Cell Populations in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients: Effect of Disease Activity and Treatment Regimens. *Int J Mol Sci*. 2016 Aug;17(9).
 22. Hedegaard CJ, Chen N, Sellebjerg F, Sørensen PS, Leslie RGQ, Bendtzen K, et al. Autoantibodies to myelin basic protein (MBP) in healthy individuals and in patients with multiple sclerosis: a role in regulating cytokine responses to MBP. *Immunology*. 2009 Sep;128(1 Suppl):e451-61.
 23. Martinsen V, Kursula P. Multiple sclerosis and myelin basic protein: insights into protein disorder and disease. *Amino Acids*. 2022 Jan;54(1):99–109.
 24. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. 2009 Jun;9(6):393–407.
 25. Wagner CA, Roqué PJ, Mileur TR, Liggitt D, Goverman JM. Myelin-specific CD8⁺ T cells exacerbate brain inflammation in CNS autoimmunity. *J Clin Invest*. 2020 Jan;130(1):203–13.
 26. Doronin VB, Parkhomenko TA, Castellazzi M, Padroni M, Pastore M, Buneva VN, et al. Comparison of antibodies hydrolyzing myelin basic protein from the cerebrospinal fluid and serum of patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2014;9(9):e107807.
 27. Poladova F. Kadın ve erkek multipl skleroz hastalarında progressif faza geçişle ilişkili hastalık özellikleri. 2020;

28. Edwards EM, Fritz NE, Therrien AS. Cerebellar Dysfunction in Multiple Sclerosis: Considerations for Research and Rehabilitation Therapy. *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. 2021 Dec 21;36(2):103–6. Available from: <https://doi.org/10.1177/15459683211065442>
29. Kenyon KH, Boonstra F, Noffs G, Butzkueven H, Vogel AP, Kolbe S, et al. An Update on the Measurement of Motor Cerebellar Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Cerebellum*. 2023 Aug;22(4):761–75.
30. Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, et al. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jun;90(6):642–51.
31. Emre M. *Nöroloji Temel Kitabı*. 1st ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. 1618 p.
32. Araştırılması CE. Ailesel multipl skleroz hastalarının demografik ve klinik özellikleri ile carter etkisinin araştırılması. 2015;
33. Mefkûre Eraksoy. ITF nöroloji [Internet]. Available from: <http://www.itfnoroloji.org/MS/MS2020.htm>
34. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul;83(3):278–86.
35. Lublin FD, Coetzee T, Cohen JA, Marrie RA, Thompson AJ. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: A clarification. *Neurology*. 2020 Jun;94(24):1088–92.
36. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009 Mar;72(9):800–5.
37. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, Sormani MP, Pelletier D, Okuda DT. Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. *Ann Neurol*. 2020 Aug;88(2):407–17.
38. Goodin DS, Reder AT, Bermel RA, Cutter GR, Fox RJ, John GR, et al. Relapses in multiple sclerosis: Relationship to disability. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Mar;6:10–20.
39. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292–302.
40. Ontaneda D, Fox RJ. Progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015 Jun;28(3):237–43.
41. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology*. 2002 Sep;59(6 Suppl 3):S1-33.

42. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*. 2014;72 Suppl 1:1–5.
43. Meca-Lallana V, Berenguer-Ruiz L, Carreres-Polo J, Eichau-Madueño S, Ferrer-Lozano J, Forero L, et al. Deciphering Multiple Sclerosis Progression. *Front Neurol*. 2021;12:608491.
44. Mayis O, Fak TIP, Ayten CE. T.c. ondokuz mayis üniversitesi tip fakültesi nöroloji anabilim dali. 2023;
45. Ellenberger D, Flachenecker P, Haas J, Hellwig K, Paul F, Stahmann A, et al. Is benign MS really benign? What a meaningful classification beyond the EDSS must take into consideration. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Nov;46:102485.
46. Kıylioğlu N. Prognostic-disability biomarkers in multiple sclerosis: Review of the literature from the last five years. *Turk Noroloji Derg*. 2018;24(3):203–15.
47. Ünal A, Mavioğlu H, Altunrende B, Kale İçen N, Ergün U. Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2018. 9–25 p.
48. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015 Jun;28(3):193–205.
49. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*. 2016 Mar;15(3):292–303.
50. Petzold A, Eikelenboom MJ, Gveric D, Keir G, Chapman M, Lazeron RHC, et al. Markers for different glial cell responses in multiple sclerosis: clinical and pathological correlations. *Brain*. 2002 Jul;125(Pt 7):1462–73.
51. Ve U, Merkezî A. Antalya/2023. 2023;
52. Akpınar Z, Gündüz ZB. Multipl Skleroz ve Kognitif Bozulma Multiple. *Selçuk Tıp Derg* [Internet]. 2011;28(1):75–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10864132>
53. Ozakbas S, Yigit P, Cinar BP, Limoncu H, Kahraman T, Kösehasanoğulları G. The Turkish validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery. *BMC Neurol*. 2017 Dec;17(1):208.
54. Uludağ İF, Kaya A, Demirtaş BS, Tiftikçioğlu Bİ, Zorlu Y. Multipl sklerozda erken klinik prognostik belirteçler. *Turk Noroloji Derg*. 2015;21(1):22–6.
55. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Jan;74 Suppl 1:S17-24.
56. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, Cutter G, Kremenutzky M, Oger J, et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNβ-1b trial. *Neurology*. 2012 Apr;78(17):1315–22.

57. Racke MK, Lovett-Racke AE, Karandikar NJ. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Jan;74 Suppl 1:S25-30.
58. Ford C, Goodman AD, Johnson K, Kachuck N, Lindsey JW, Lisak R, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler*. 2010 Mar;16(3):342–50.
59. Miller AE. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017 Dec;10(12):381–96.
60. Kappos L, Gold R, Miller DH, Macmanus DG, Havrdova E, Limmroth V, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet (London, England)*. 2008 Oct;372(9648):1463–72.
61. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, Heining P, Schmouder R, Francis G, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Nov;9(11):883–97.
62. Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, Baker D, Schmierer K. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Dec;89(12):1266–71.
63. Delbue S, Comar M, Ferrante P. Natalizumab treatment of multiple sclerosis: new insights. *Immunotherapy*. 2017 Jan;9(2):157–71.
64. Honce JM, Nagae L, Nyberg E. Neuroimaging of Natalizumab Complications in Multiple Sclerosis: PML and Other Associated Entities. *Mult Scler Int*. 2015;2015:809252.
65. Clerico M, De Mercanti SF, Signori A, Iudicello M, Cordioli C, Signoriello E, et al. Extending the Interval of Natalizumab Dosing: Is Efficacy Preserved? *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2020 Jan;17(1):200–7.
66. Deisenhammer F, Auer M, Hegen H. Ocrelizumab in Primary Progressive and Relapsing Multiple Sclerosis. Vol. 376, *The New England journal of medicine*. United States; 2017. p. 1693–4.
67. Syed YY. Alemtuzumab: A Review in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2021 Jan;81(1):157–68.
68. İnci M, Gündüz T, Kürtüncü M, Eraksoy M. Recurrent intracerebral hemorrhage due to alemtuzumab treatment in a patient with multiple sclerosis: case report. Vol. 122, *Acta neurologica Belgica*. Italy; 2022. p. 1389–91.
69. Ve L, Yanitlarinin T. MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ KLİNİK ,. 2023;

70. Awad A, Stüve O. Cyclophosphamide in multiple sclerosis: scientific rationale, history and novel treatment paradigms. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009 Nov;2(6):50–61.
71. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain* [Internet]. 2022 Sep 1;145(9):3147–61. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/awac016>
72. Haliloğlu E, İçağasıoğlu A, Baklacioğlu HŞ, Yumuşakhuyulu Y, Atliğ RŞ, Demirhan E, et al. Multipl sklerozda yaşam kalitesinin fonksiyonel durum ile ilişkisi. *Goztepe Tıp Derg*. 2009;24(3):129–33.
73. Baklacioğlu HŞ, İçağasıoğlu A, Haliloğlu S, Çoban RŞ, Demir Y, Eriman EÖ, et al. Multiple skleroz hastalarında genişletilmiş durum özürölük skalası ile anksiyete depresyon ilişkisi. *Goztepe Tıp Derg*. 2009;24(4):178–82.
74. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):700–22.
75. Bulut S, Kılıç H, Demir CF. Yukarı Fırat Bölgesinde Multipl Skleroz Tanısı İle İzlenen Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri. *Fırat Tıp Derg* [Internet]. 2011;16(2):84–90. Available from: www.firattipdergisi.com
76. Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, Honarvar NM, Bitarafan S. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2018;20:43–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034817303553>
77. Magyari M, Sorensen PS. Comorbidity in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2020;11(August):1–9.
78. Marrie RA, Fisk JD, Fitzgerald K, Kowalec K, Maxwell C, Rotstein D, et al. Etiology, effects and management of comorbidities in multiple sclerosis: recent advances. *Front Immunol*. 2023;14(May):1–15.
79. Marrie RA, Yu BN, Leung S, Elliott L, Caetano P, Warren S, et al. Rising prevalence of vascular comorbidities in multiple sclerosis: validation of administrative definitions for diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. *Mult Scler J* [Internet]. 2012 Feb 10;18(9):1310–9. Available from: <https://doi.org/10.1177/1352458512437814>
80. Zhang J, Shi S, Zhang Y, Luo J, Xiao Y, Meng L, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2017 Nov;11(11):CD010968.
81. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Sorensen PS, Cutter G, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2014 Dec 22;21(3):282–93. Available from: <https://doi.org/10.1177/1352458514564490>

82. De Jong HJI, Kingwell E, Shirani A, Tervaert JWC, Hupperts R, Zhao Y, et al. Evaluating the safety of β -interferons in MS. *Neurology*. 2017;88(24):2310–20.
83. Watkins SM, Espir M. Migraine and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1969 Feb;32(1):35–7.
84. Beckmann Y, Türe S. Headache characteristics in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019;27:112–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034818303341>
85. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, Karabudak R, Sütlaş N, Ağaoğlu J, et al. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). *Neurology*. 1998 Sep;51(3):765–72.
86. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and Demographic Predictors of Long-term Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Arch Neurol* [Internet]. 2006 Dec 1;63(12):1686–91. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.63.12.1686>
87. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* [Internet]. 2003 Apr 1;126(4):770–82. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/awg081>
88. Damasceno A, Von Glehn F, Brandão CO, Damasceno BP, Cendes F. Prognostic indicators for long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* [Internet]. 2013;324(1):29–33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X12005230>
89. Ghezzi A. Clinical characteristics of multiple sclerosis with early onset. *Neurol Sci* [Internet]. 2004;25(4):s336–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-004-0336-y>
90. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, DeLuca GC, Muraro PA, Ebers GC. Early Relapses, Onset of Progression, and Late Outcome in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* [Internet]. 2013 Feb 1;70(2):214–22. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.599>
91. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):1914–29.
92. Scott TF, Schramke CJ. Poor recovery after the first two attacks of multiple sclerosis is associated with poor outcome five years later. *J Neurol Sci*. 2010 May;292(1–2):52–6.
93. Sotiropoulos MG, Lokhande H, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Glanz BI, Bakshi R, et al. Relapse recovery in multiple sclerosis: Effect of treatment and contribution to long-term disability. *Mult Scler J - Exp Transl Clin* [Internet].

2021 Apr 1;7(2):20552173211015504. Available from:
<https://doi.org/10.1177/20552173211015503>

94. Novotna M, Paz Soldán MM, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, et al. Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015 Aug;85(8):722–9.
95. Sailer M, O’Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, McDonald WI, et al. Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination. *Neurology*. 1999 Feb;52(3):599–606.
96. Dekker I, Sombekke MH, Balk LJ, Moraal B, Geurts JJ, Barkhof F, et al. Infratentorial and spinal cord lesions: Cumulative predictors of long-term disability? *Mult Scler*. 2020 Oct;26(11):1381–91.
97. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BMJ, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial Lesions Predict Long-term Disability in Patients With Initial Findings Suggestive of Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* [Internet]. 2004 Feb 1;61(2):217–21. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.61.2.217>
98. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 1999 Mar 20;353(9157):964–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03053-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03053-0)