



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MS HASTALARINDA ATAK –PSÖDOATAK AYRIMINDA
SERUM NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI'NIN YERİ**

Dr. Serap KÖKOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MS HASTALARINDA ATAK –PSÖDOATAK AYRIMINDA
SERUM NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI' NIN YERİ**

Dr. Serap KÖKOĞLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bilgin ÖZTÜRK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2023

ONAY YAZISI



TEŞEKKÜR

İlk tez öğrencilerinden biri olmaktan onur duyduğum, uzmanlık eğitimim süresince sorduğum sorulara özenli cevaplar aldığım, ayrıca uzmanlık tez konumun seçiminde, yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında ilgi ve desteğini esirgemedi zaman ayıran danışman hocam sayın Doç Dr Bilgin ÖZTÜRK'e

İyi eğitilmiş bir nörolog olmamızı, nöroloji bilim ve heyecanını her fırsatta aşılayan Prof Dr Zeki ODABAŞI'na, Prof Dr Ömer KARADAŞ'a, Doç Dr Ali Rıza SONKAYA'ya, Doç Dr Büşra Sümeyye ARICA POLAT'a eğitimim boyunca emekleri ve katkılarından dolayı teşekkür ederim. Bölümümüz uzmanlarına ve asistan arkadaşlarıma, işlerimizin kolaylaşmasında çabaları olan personelimize teşekkür ederim. Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, hep iyi ki varlar dediğim pek sevgili aileme ve tüm aile büyüklerime şükranlarımı sunarım

Dr. Serap KÖKOĞLU

Ankara- 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLOLAR LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
THE ROLE OF SERUM NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO IN THE DISCRIMINATION OF ATTACK-PSEUDOATTACK IN MS PATIENTS	xi
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MULTİPLE SKLEROZ EPİDEMİYELOJİ	3
2.2. ETİYOLOJİ	3
2.3. İMMÜNOPATOGENEZ	3
2.4. PATOLOJİ.....	6
2.5. RİSK FAKTÖRLERİ.....	7
2.5.1. Genetik Faktörler	7
2.5.2. Viral Enfeksiyonlar	7
2.5.3. Coğrafi Faktörler.....	7
2.5.4. D Vitamini ve Güneş Işığı	7
2.6. MS HASTALIĞI'NIN KLİNİK BELİRTİ VE BULGULARI	8
2.6.1. Klinik	8
2.6.1.1. Duyusal Semptomlar	8
2.6.1.2. Lhermitte Belirtisi	8
2.6.1.3. Motor Semptomlar	8
2.6.1.4. Cinsel İşlev Bozukluğu	9
2.6.1.5. Ağrı	9
2.6.1.6. Paroksizmal Semptomlar.....	10
2.6.1.7. Yorgunluk	10
2.6.1.8. Baş Dönmesi	10
2.6.1.9. Görme Bulguları.....	11

2.7. RELAPS (KLİNİK ATAK)	13
2.8. PSÖDORELAPS (YALANCI ATAK).....	13
2.9. MULTİPLE SKLEROZ'DA TANI	13
2.10. MULTİPLE SKLEROZ'DA YARDIMCI TESTLER	15
2.10.1. BOS Analizi ve OKB.....	16
2.10.2. Uyarılmış Potansiyeller.....	16
2.10.3. Optik Kohorens Tomografi (OKT).....	17
2.10.4. Otoantikör Testleri	17
2.10.5. MS'te Beyin ve Spinal Kord Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	18
2.10.5.1. Karakteristik Lezyon.....	19
2.10.5.1.1. Santral Ven İşareti	19
2.10.5.1.2. Demir Birikimi	19
2.10.5.2. Spinal Kord MRG	19
2.10.5.3. Aktif ve Kronik Lezyonlar	20
2.10.5.4. Kara Delikler	20
2.11. MULTİPLE SKLEROZ HASTALIĞININ SINIFLANDIRILMASI	20
2.11.1. Klinik İzole Sendrom.....	21
2.11.2. Radyolojik İzole Sendrom	21
2.11.3. Relapsing-Remitting MS (RRMS).....	21
2.11.4. Sekonder Progresif MS (SPMS).....	21
2.11.5. Primer Progresif MS (PPMS)	22
2.12. MS'TE ÖZÜRLÜLÜK ÖLÇEĞİ	22
2.12.1. EDSS (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği)	22
2.12.1.1. Fonksiyonel Sistemler (FS).....	22
2.13. MULTİPLE SKLEROZ'DA TEDAVİ.....	23
2.13.1. Multiple Skleroz Atak Tedavisi	23
2.13.2. Enjeksiyon Tedavileri	24
2.13.2.1. İnterferonlar.....	24
2.13.2.1.1. İnterferon Beta-1b.....	24
2.13.2.1.2. İnterferon Beta-1a.....	25
2.13.2.2. Glatiramer Asetat.....	25
2.13.3. Oral Tedaviler	26

2.13.3.1. Dimetil Fumarat	26
2.13.3.2. Teriflunomid	27
2.13.3.3. Fingolimod	27
2.13.3.4. Kladribin	28
2.13.4. Monoklonal Antikorlar	28
3. HİPOTEZ VE AMAÇ	35
4. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4.1. HASTA SEÇİMİ.....	37
4.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	37
4.3. ÇALIŞMA DIŞLANMA KRİTERLERİ	37
5. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	39
6. İSTATİSTİK SONUÇLARI	40
6.1. İSTATİKSEL VERİLERİN VE BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ 41	
6.1.1. Bulgular	41
6.1.1.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	42
6.1.1.2. Relaps (Klinik Atak) ve Psödorelaps (Yalancı Atak) NLO Karşılaştırılması	44
7. TARTIŞMA	48
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	57
EKLER.....	70
EK-1. TUEK Onay Belgesi.....	70
EK-2. Etik Kurul Onay Belgesi	71
EK-3. SBÜ Dekanlık Onay Belgesi.....	72
ÖZGEÇMİŞ	73

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE-I	: Angiotensin-converting enzyme 1
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AQP4	: Aquaporin-4
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CD4	: Sitotoksik T Lenfosit Bir Alt Tipi
CD8	: Sitotoksik T Lenfosit Bir Alt Tipi
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
DMT	: Hastalık Modifiye Edici Tedavi
EBV	: Epstein-Barr Virüs
EDSS	: Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği
EKG	: Elektrokardiyografi
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
Gd	: Gadolinyum
GİA	: Geçici İskemik Atak
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HLA-DR1	: İnsan Lökosit Antijen DR1
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
HTLV-1	: İnsan T hücre Lenfotropik Virüs Tip1
IgG	: İmmünglobulin G
IgM	: İmmünglobulin M
IL-23	: İnterlökin 23
İTP	: İmmün Trombositopenik Purpura
JCV	: John Cunningham Virüs
KBB	: Kan Beyin Bariyeri

KİS	: Klinik İzole Sendrom
MHC	: Major Histokompatibility kompleks
MOG	: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multiple Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NK	: Natural Killer
NLO	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
OKB	: Oligoklonal Bant
ON	: Optik Nörit
OR	: Olasılık Oranı
PML	: Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PPMS	: Primer Progresif Multiple Skleroz
RİS	: Radyolojik İzole Sendrom
RRMS	: Relapsing-Remitting Multiple Skleroz
SPMS	: Sekonder Progresif Multiple Skleroz
SWI	: Susceptibility Weighted Imaging
TFT	: Tiroit Fonksiyon Testi
Th17	: T helper 17
TKS	: Tam Kan Sayımı
VZV	: Varisella Zoster Virüs

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Multiple Skleroz’da ağrı türleri	10
Tablo 2. MS’in yaygın başlangıç semptomları	12
Tablo 3. MS’te tipik ve atipik semptomlar	12
Tablo 4. MS tanısında 2017 Mc Donald kriterleri	14
Tablo 5. Mc Donald zamanda ve mekanda yayılma kriterleri.....	14
Tablo 6. MS’te ayırıcı tanılar	15
Tablo 7. MS’te yardımcı testlerin anormallik yüzdeleri.....	16
Tablo 8. EDSS	23
Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri ile ilgili betimsel istatistikler	41
Tablo 10. Katılımcıların demografik verilerinin karşılaştırılması	41
Tablo 11. Katılımcıların kullandığı ilaçlar.....	42
Tablo 12. Katılımcıların yaş, hastalık yılı, NLO ve 24 saati aşma parametreleri verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.....	43
Tablo 13. Atak-Psödo (yalancı) Atak NLO	43
Tablo 14. ROC analizi, cinsiyet ayrımı yapılmadan.....	44
Tablo 15. MRG ile karşılaştırılmalı olarak ayırt edici eşik değer, ROC analizi.....	44
Tablo 16. ROC analizi. Cinsiyet ayrımı yapıldığında, Ayırt edici eşik değer.....	46
Tablo 17. Hastaların cinsiyet ayrımına göre ROC analizleri	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. MS'in patofizyolojik sunumu	5
Şekil 2. MS'in immünopatogenezi.....	6
Şekil 3. Cinsiyet bağımsız, ROC analizi sensitivite ve spesifite eğrisi.....	45
Şekil 4. Cinsiyet ayrımında, ROC analizi, sensitivite ve spesifite eğrisi.....	46



ÖZET

Amaç: Multiple Skleroz (MS) ile takipli ve atak şüphesi ile başvuran veya yönlendirilen hastaların demografik özellikleri, serum nörotofil/lenfosit oranları (NLO) ve radyolojik görüntüleri karşılaştırılarak, hastalarda atak(klinik) ve psödo(yalancı) atak ayrımının serumdan bakılan NLO ile yapılıp yapılamayacağını değerlendirmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: MS tanısı almış, kuvvetsizlik, uyuşma, çift görme, ağrı, baş dönmesi, dengesizlik, yorgunluk gibi semptomlar ile polikliniğimize başvuran veya yönlendirilen 154 MS hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, kullandığı ilaçlar, hastalık yılı, şikayetlerinin 24 saati aşıp aşmadığı açısından sorgulandı. Hastaların tıbbi kayıtlarından alınan geliş şikayetleri, nörolojik muayeneleri, serum nötrofil ve lenfosit değerleri, manuel olarak hesaplanan NLO, poliklinik başvuruları sırasında şikayetlerine yönelik çekilen spinal ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Psödoatak geçiren hastaların yaş ortalaması klinik atak geçirenlere göre anlamlı derece yüksek bulundu. Psödoatak geçiren MS'li hastalarda ortalama hastalık yılı klinik atak geçirenlere göre anlamlı derece daha yüksekti. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da psödoatak geçirenlerin çoğunluğu kadındı. Çalışmamızın ROC eğrileri incelendiğinde atak durumu ile MRG arasında sensitivite ve spesifite değerleri ile PPV ve NPV değerlerinin yüksek olduğu görüldü. Atak tespit edilen MS'lilerde ortalama NLO değeri psödoatakları MS'lilere göre daha yüksekti (4,55-3,54). Erkeklerde NLO için kesme noktası kadınlardan daha yüksek bulundu (Erkek: 2,26 Kadın: 1,94). Cinsiyet ayrımı yapılmadan elde edilen NLO için kesme noktası 1,98 saptandı. Cinsiyet ayrımı dikkate alındığında MRG ile karşılaştırmalı NLO için sensitivite ve spesifite değerlendirmesinde kadın cinsiyette erkeklere göre sensitivite ve spesifite daha yüksekti.

Sonuç: Atak şüphesi ile başvuran MS'li bireylerde serumdan elde edilen NLO ile atak ve psödoatak ayrımının yapılabileceğini sonucuna varılmıştır. Serum NLO Multiple

skleroz’da hastanın prognozunu tahmin etmek için basit, ucuz ve tekrarlanabilir özelliklere sahip bir biyobelirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Atak, Psödoatak, Multiple Skleroz, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Manyetik Rezonans Görüntüleme



THE ROLE OF SERUM NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO IN THE DISCRIMINATION OF ATTACK-PSEUDOATTACK IN MS PATIENTS

ABSTRACT

Aim: Demographic characteristics of patients with multiple sclerosis (MS) who are followed up and referred with suspected attacks and serum neutrophil/lymphocyte ratios (NLR) and by comparing the radiological images, it was aimed to evaluate whether the distinction between attack(clinical) and pseudo-attack in patients can be made with NLR examined from serum.

Materials (Patients) and Methods: 154 MS patients who were diagnosed with MS and who were admitted or referred to our outpatient clinic with symptoms such as weakness, numbness, double vision, pain, dizziness, imbalance, fatigue were evaluated retrospectively. Patients were questioned in terms of age, gender, co-morbidities, medications used, year of illness, and whether their complaints exceeded 24 hours. Admission complaints, neurological examinations, serum neutrophil and lymphocyte values, manually calculated NLR, spinal and brain magnetic resonance imaging (MRI) tests taken for complaints during outpatient clinic admissions were compared.

Results: The mean age of patients with pseudoattacks was found to be significantly higher than those with clinical attacks. The mean year of illness in patients with MS who had pseudoattacks was significantly higher than in those who had a clinical attack. Although not statistically significant, the majority of pseudoattacks were women. When the ROC curves of our study were analyzed, it was seen that the sensitivity and specificity values, PPV and NPV values were high between attack status and MRI. The mean NLR value was higher in MS patients with an attack compared to MS

patients with pseudoattack (4.55-3.54). The cut-off point for NLR was higher in men than in women (Male: 2.26 Female: 1.94). The cut-off point for the NLR obtained without gender discrimination was found to be 1.98. When gender discrimination was taken into account, sensitivity and specificity were higher in females than males in the evaluation of sensitivity and specificity for MRI-comparative NLR.

Conclusion: It has been concluded that the NLR obtained from the serum can be used to distinguish between attacks and pseudo-attacks in individuals with MS who apply with the suspicion of an attack. Serum NLO may be a simple, cheap and reproducible biomarker to predict patient prognosis in multiple sclerosis.

Key words: Attack, Pseudoattack, Multiple Sclerosis, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Magnetic Resonance Imaging

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple Skleroz, değişen derecelerde aksonal ve nöronal hasarla ilişkili merkezi sinir sistemi (MSS)'nin iltihaplanması ve demiyelinizasyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır (1). Genellikle tekrarlayan subakut fokal nörolojik semptom ve belirtiler ile kendini gösterir(1).

Multiple Skleroz'un kesin etiyolojisi hala bilinmemekle beraber immünolojik, çevresel, enfeksiyöz ve genetik faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir(1).

Miyelinle reaktif T hücreleri MS patogenezinde temel araçlardır, ancak B hücreleri ve humoral faktörler de önemli rol oynar(2).

Sistemik enflamasyon kronik nörodejenerasyona neden olabilir. MS patogenezinde proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve hem doğal hem de adaptif bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu yolu ile MSS içinde bir enflamatuvar cevaba yol açarak rol oynadığı varsayılmaktadır(3).

Beyaz küre sayısı ve alt tiplerinin sistemik enflamasyonun belirteçleri olduğu iyi bilinmektedir(4).

CRP VE ESH gibi birkaç enflamatuvar belirteç MS aktivitesi ve engelliliğinin öncü belirteçleri olarak sunulmuştur(5,6).

Nötrofiller, otoimmün nöroinflamasyonun hem başlatılması hem de sürdürülmesi için araçlar olarak giderek daha fazla bilinmektedir(7). Proinflamatuvar olabilen ve otoimmüniteyi tetikleyen potansiyel bir otoantijen kaynağı sağlayan hücre dışı tuzaklar üretebilirler(Nötrofil dışı tuzaklar(NDT))(8).

Birçok çalışma nötrofillerin MS'teki nöroinflamatuvar süreçler ile ilgili bir katkısını tanımlar ve kan-beyin bariyerinin bozulmasında rol oynadığını öne sürer(9). Ayrıca, nötrofillerin doğuştan gelen bağışıklık sisteminin nasıl başlayıp kontrol ettiğine dair mekanizmayı temsil eden proinflamatuvar bir durum oluşumunu majör

histokompatibilite kompleks II (MHC II) eksprese eden, antijen sunan hücreler olan mikrogliya ve monositlerin olgunlaşmasını teşvik ettiği gösterilmiştir(10). Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), nötrofil ve lenfosit seviyeleri arasındaki denge ve ilişkiyi temsil eder. NLO'nun birkaç otoimmün hastalıktaki rolü, yapılan bir çalışma ile sistemik enflamatuvar durum için potansiyel olarak ucuz ve etkili bir belirteç olarak önerilmiştir(11). Nötrofiller ve immün sistemin aracıları, onkolojik hastalıklar, kardiyovasküler hastalık ve otoimmün durumlar dahil olmak üzere birçok hastalıkta patolojik enflamasyonun ilgili enflamatuvar belirteçleri olarak giderek daha fazla tanınmaktadır.

Nötrofilin merkezi sinir sistemi otoimmün hastalıklarına katkısını ilk kez, deneysel otoimmün ensefalomyelit üzerine yapılan bir çalışma göstermiştir(6). MS hastalığının aktivasyonunun tahmininde daha önceki çalışmaları(6,12,13) referans olarak atak şüphesi ile gelen MS'li bireylerde atak- psödoatak ayrımını yapmak, psödoatak'lı MS'lilerde hastalık aktivasyonunu dışlamak için MRG gibi pahalı, invaziv bir tetkik yerine serum NLO gibi basit, ucuz, hızlı sonuç veren, tekrarlanabilir bir tetkikin kullanıp kullanılamayacağını belirlemek için çalışmamızı yapmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPLE SKLEROZ EPİDEMİYOLOJİ

Multiple Skleroz merkezi sinir sistemi hastalıklarından travma dışında genç erişkinlerde kalıcı engelliliğin en sık sebebidir(14). Hastalık kadınlarda daha sık görülür(14). Farklı popülasyonların karşılaştırmalı çalışmaları coğrafya ve etnik kökene göre değişen yaygınlık ve insidans oranları ortaya çıkarmıştır(15,16). Japonya’da 2/100000’den, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika’da 100/100000 gibi değişen prevalans aralığına sahiptir(15). Türkiye’de ise gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmada MS prevalansı 1000 genç yetişkinde 0,4-1 arasında izlenmiştir(17). Farklı epidemiyolojik çalışmalarda kadın/erkek oranı 1.4: 1 ile 2.3: 1 rakamlar aralığında saptanmıştır(14,15,16). Hastalığın başlangıç yaşı 28-31 yaş arasında değişmektedir(14). Türkiye’de ise MS’in başlangıç yaşının yaklaşık 30 olduğu bildirilmiştir(18). MS hastalığının klinik semptomları 15 ile 45 yaş arasında belirginleşir(14). Hastalık nadiren 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra görülmektedir. Kadınlarda hastalık başlangıç yaşı erkeklerden birkaç yıl öncedir (14).

2.2. ETİYOLOJİ

MS doku hasarı ile giden farklı klinik ve patolojik özelliklere sahip heterojen bir hastalıktır. Doku hasarında farklı yolaklar rol oynamaktadır. Enflamasyon, demiyelinizasyon ve klinik bulguların prezentasyonunda önemli rolü üstlenmektedir(19). Kesin nedeni henüz bilinmemektedir. Hastalık patogenezinde en yaygın kabul gören teori MS’in otoreaktif lenfositlerle karakterize enflamatuvar, immün aracılı bir hastalık olarak başladığıdır(20).

2.3. İMMÜNOPATOGENEZ

Nötrofiller, insan bağışıklık sisteminin en bol bulunan doğuştan gelen bağışıklık efektör hücreleridir. Ağırlıklı olarak özel granüllerde depolanan geniş ölçüde etkili antimikrobiyollarla donanmışlardır. Nötrofillerin görevleri 3 ana strateji ile sıkı bir şekilde düzenlenir; fagositoz, degranülasyon ve nötrofil dışı tuzakların salınması(NDT)(21).

NDT'ler steril enflamasyonu düzenlerler. Antimikrobiyal kapasitelerine ek olarak, diğer bağışıklık hücrelerini modüle ederek doğrudan veya dolaylı olarak enflamatuvar stokinleri düzenlerler(21).

MS lezyonlarının histopatolojisinde fokal enflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon, reaktif astrositoz ve akson kaybı vardır(22).

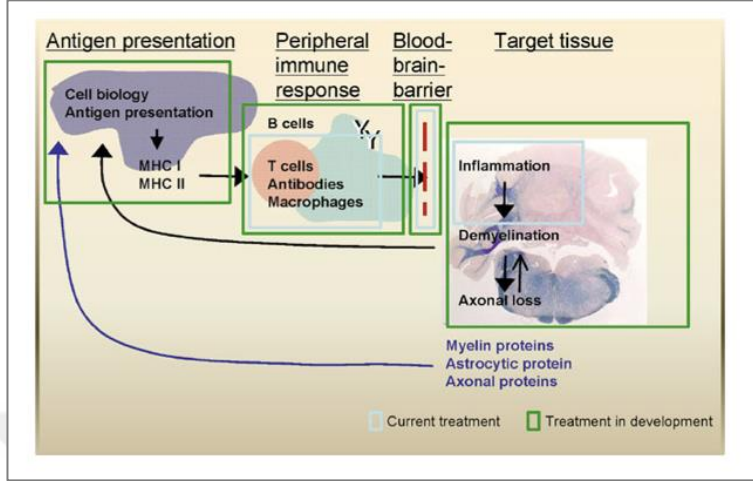
Çeşitli kanıtlar MS gelişiminde bağışıklık sisteminin önemli ve muhtemelen belirleyici bir rolünü desteklemektedir(23);

1. MS'in hücrel imünolojisi T lenfositleri, B lenfositleri, miyeloid hücreleri ve ek immün hücreleri içerir(23).
2. Patoloji çalışmaları MS lezyonlarının histopatolojik incelemesinde, biyopsi veya otopsilerde tipik olarak enflamatuvar T ve B lenfositlerin ve makrofajların görüldüğünü göstermiştir(23).
3. MRG çalışmaları hastalığın aktif dönemlerinde MS'e özgül lezyonlarda artmış gadalinyum tutulumu enflamasyon sonrası KBB'nin bozulduğunu göstermiştir(23).
4. 4-Miyelin reaktif T hücreleri MS plaklarında, BOS'ta ve MS'li hastaların periferik dolaşımında bulunur(23).
5. MS hastalarının beyin-omurilik sıvısında IgG veya IgM oligoklonal bant tespit edilmektedir(23).
6. İnterlökin-23(IL23) sunmak aracılığı ile aktive olan yardımcı T hücre 17 (Th17) tip immün aktivasyon, aktif MS lezyonları ile ilişkilidir (24).

B hücreleri de dahil olmak üzere antijen sunan hücreler, yabancı ve endojen hücrelere yanıt olarak CD4+T hücrelerini aktive edip immün hücrelerini aktive ederek enflamatuvar yanıtlara ve doku hasarına yol açabilir(25).

Antijen sunumu çok önemlidir. Antijen, doku hasarına yol açan daha fazla bağışıklık kaskadlarını aktive eden MHC molekülleri üzerindeki T hücreleri tarafından görülür. Antijen sunumu merkezi sinir sisteminde olduğu gibi periferik lenfoid

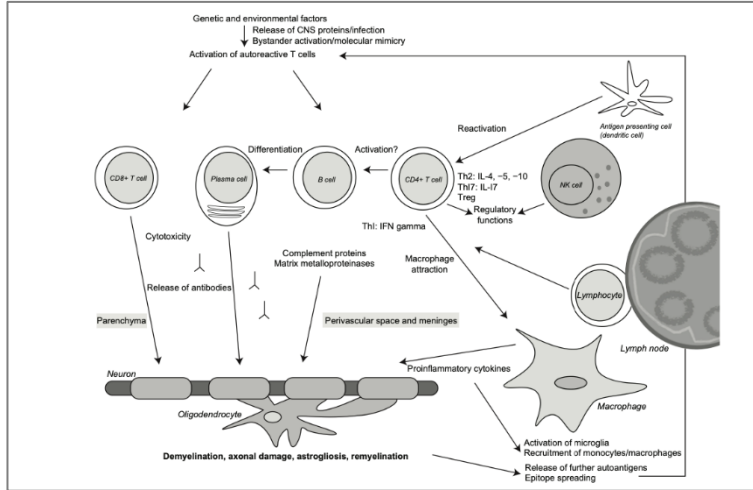
dokularda da gerçekleşebilir. Daha fazla doku hasarına yol açan kısır döngü indüklenir(26)(Şekil 1).



Şekil 1. MS'in patofizyolojik sunumu

Kaynak: (Robert Weissert,, J Neuroimmune Pharmacol 2013 Sep;8(4):857-66. The Immune Pathogenesis of Multiple Sclerosis)

Genetik olarak duyarlı bireylerde bir enfeksiyon veya santral sinir sistemi proteinlerinin periferde salınmasının, muhtemelen miyelinle reaktif T hücrelerinin aktivasyonu yolu ile santral sinir sistemi proteinlerine karşı kendi kendine tolerans kaybını tetikleyebileceği söylenebilir(27). Viral enfeksiyonlar muhtemelen T hücrelerinin aktivasyonuna neden olabilir. Ayrıca bir viral ajan tarafından hücrel hasara bağlı olarak otoantijenlerin salınması moleküler taklit olarak bilinen bir mekanizma olan viral antijenler ve santral sinir sistemi antijenleri arasındaki çapraz aktiviteye bağlı olarak otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonuna neden olabilir(27,28,29)(Şekil 2).



Kısaltmalar: Treg, regülatuar T hücreleri, NK hücreleri, Natural Killer (Doğal öldürücü hücreler), IL, İnterlökin

Şekil 2. MS'in immünopatogenezi

Kaynak: (Fujinami RS, Oldstone MB. *Science*. 1985; 230:1043–1045 Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity)

2.4. PATOLOJİ

MS'in karakteristik nöropatolojik örneği, aksonların kısmen korunduğu farklı derecelerde enflamasyonun ve gliozisin eşlik ettiği merkezi sinir sistemi içinde lokalize demiyelinize plakların varlığıdır(30).

Plaklar aktif ve inaktif olarak sınıflandırılır. Aktif dönem ödem ve miyelin fragmentasyonu ile karakterizedir. Lezyonlardaki makrofaj aktivasyonu ve miyelin proteinlerinin fagositozu, devam etmekte olan demiyelinizasyonun aktif olduğunu gösterir. Aktif lezyonlar yoğun bir şekilde makrofajlarca infiltre edilmişlerdir ve bu makrofajlar yoğun miyelin debrisleri içerir(31).

Kronik plak ise keskin sınırlarla ayrılmış hiposelüler bir alandır ve aktif miyelin yıkımına ait belirti yoktur. Burada fibriler gliosis belirgindir ve akson yoğunluğu önemli ölçüde azalmıştır. Perivasküler alanlarda değişik derecelerde enflamasyon bulunabilir(31).

Bu lezyonlar optik sinirlerde, omurilikte, beyin sapında, serebellumda, jukstakortikal, periventriküler ve beyaz cevherde yer alma eğilimindedir. Ek olarak korpus kallosum ve kortikal gri cevherde de bulunabilirler(32).

MS geleneksel olarak fokal beyaz cevher hastalığı olarak kabul edilse de beyaz ve gri cevheri etkileyen diffüz bir hasar ile ilişkili bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Beyin ve spinal kord MRG hem beyaz cevher hem de gri cevherde volüm kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Biyopsi ile kanıtlanmış erken MS vakalarının %38'inde enflamatuvar kortikal demiyelinizasyon bulunmuştur(33).

2.5. RİSK FAKTÖRLERİ

2.5.1. Genetik Faktörler

Çeşitli çalışmalarda 200'den fazla gen polimorfizmi ile ilişkilendirilmiştir. (34,35). En güçlü risk ilişkisi MHC sınıf I ve II iledir. Bir çalışmaya göre HLA-DR1 pozitifliğinde MS görülme riskinin arttığı gösterilmiştir(34).

İkiz çalışmalarında çift yumurta ikizlerinin MS geliştirme riski kardeşler ile aynıdır(%3 ile 6). Tek yumurta ikizlerinde ise risk en az %20'dir(36). Yapılan çalışmalarda ailesel MS riski %3 ile 23 arasında değişken bir yüzdeye sahiptir(37,38).

2.5.2. Viral Enfeksiyonlar

Şu ana kadar yapılan çalışmalarda sitomegalovirüs(CMV) gibi diğer virüslerin şüpheli etkisi saptanmış olsa da, en çok ilişki Epstein-Barr virüs (EBV)' iledir(39). EBV seropozitif hastalarda MS riski 30 kat artmış olarak saptanmıştır(39).

2.5.3. Coğrafi Faktörler

MS insidansı ve prevalansı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Dünyadaki yüksek frekans bölgeleri (60/100000 veya daha fazla yaygınlık) ise şöyledir: Avrupa'nın tamamı, Kanada'nın güneyi, Yeni Zelanda, Amerika Birleşik Devletleri'nin kuzeyini içerir(40).

2.5.4. D Vitamini ve Güneş Işığı

MS'in coğrafi faktörler ile ilişkisi güneş ışığına maruz kalmanın veya D vitaminin etkisinin MS'ten koruyucu rolü olduğu fikrini akla getirmiştir. Birçok çalışma ile bu fikir desteklenmiştir(41,42).

2.6. MS HASTALIĞI'NIN KLİNİK BELİRTİ VE BULGULARI

2.6.1. Klinik

Nörolojik yakınma merkezi sinir sistemini içeren fokal veya multifokal demiyelinizasyonu düşündürdüğünde MS'ten şüphelenilmelidir. Hastalığın karakteristik özelliği relaps(atak) ve remisyonlar(iyileşme) ile gitmesidir. Semptomlar saatler veya günler içinde gelişir ve haftalar veya aylar içinde geriler(43). MS'in bilinen en sık sunumları; (Tablo 2) görme kaybı, diplopi, baş dönmesi, motor veya duysal kayıplar, yürüme veya denge bozuklukları, yorgunluk, mesane problemleri, beyin sapı veya omurilik sendromları, Lhermitte belirtisi (boyun fleksiyona gelince sırt ortası ve/veya ekstremitelere doğru yayılan elektrik şok hissi) olabilir(44).

2.6.1.1. Duyusal Semptomlar

MS'in en yaygın başlangıç semptomudur ve hastalığın seyri sırasında hemen hemen her hastada vardır. Semptomlar genellikle uyuşma karıncalanma soğukluk, uzuvlarda veya gövdede şişme hissi şeklindedir. Duyusal özellikler spinotalamik yollar, posterior kolon veya dorsal kök giriş bölgesi lezyonlarını yansıtabilir(45).

2.6.1.2. Lhermitte Belirtisi

Boynun öne doğru eğilmesi sonrası enseden omurga boyunca aşağıya veya uzuvlara yayılan elektrik çarpması şeklinde tanımlanan geçici bir duysal semptomdur. En sık MS'te görülmesine rağmen MS'e özgül değildir(46). Servikal bölge tümörleri, miyelopatiler, disk herniasyonları ve travma sonrası da görülebilir(46).

2.6.1.3. Motor Semptomlar

Paraparezi veya parapleji omuriliğin inen motor yollarında lezyonların sık görülmesi ile izole üst ekstremitte kuvvetsizliğinden(monoparezi) daha yaygındır(47). Fiziksel bulgular genellikle bacaklarda kollardan daha belirgin olan spastisiteyi içerir.

Derin tendon reflekslerin de artma sürekli klonus ve ekstansör plantar yanıtlar gözlenir ve semptomlar genellikle asimetriktrir(47). Amiyotrofi meydana gelebilir ve genellikle etkilenen bölgeyi kullanmama şeklindedir. En sık olarak elin küçük kaslarını etkiler(47). İlerlemiş MS'te disfaji, dizartri ve solunum fonksiyon bozukluğu gibi beyin sapı semptomları da ortaya çıkabilir(47).

Koordinasyon: Yürüyüş dengesizliği, kollar ve eller ile koordineli hareket yapmada zorluk ve geveleyerek konuşma genellikle serebellar yolların bozulmasının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Fizik muayene tipik olarak en sık üst ekstremitelerde gözlenen dismetri, karmaşık hareketlerin ayrıştırılmasının zorluğu ve hipotoniyi içerir. Ekstremitelerde ve başta tremor eşlik edebilir(48).

Spastisite kortikospinal sistemin demiyelinizasyonunun neden olduğu üst motor nöron lezyonundan kaynaklanan artmış anormal kas tonusudur(49). MS'te bacaklar spastisiteden daha fazla etkilenir(49). Etkilenen diğer bölgeler servikal boyun kasları, pelvik taban, el ve ayak parmakları ve paravertebral kaslardır(49).

2.6.1.4. Cinsel İşlev Bozukluğu

MS hastalarında yaygın görülen klinik belirtilerden biridir(50). Hastaların yaklaşık %50'si cinsel işlev fonksiyonları açısından hastalığa sekonder pasif hale gelir ve %20'si cinsel olarak daha az aktiftir(51). MS'li erkeklerde en yaygın şikayetler libido azalması, ereksiyon kaybı, erken boşalma ve penis duyusunda kayıp olmasıdır. MS'li kadınlarda en yaygın şikayetler ise libido azalması, orgasma ulaşmada güçlükler, azalmış vajinal kayganlık, azalmış vajinal duyum ve dispareniadır(52).

2.6.1.5. Ağrı

Ağrı MS hastalarında sık görülen bir semptomdur. MS'li erişkinlerde yapılan sistematik bir çalışmada ağrı prevalansı %63 olarak saptanmıştır(53). Ağrı türleri ve sıklıkları aşağıdaki gibidir.

Multiple skleroz'da en sık görülen ağrı türü baş ağrısı olarak saptanmıştır. Sonra sırası ile aşağıdaki gibidir (Tablo 1)(54).

Tablo 1. Multiple Skleroz’da ağrı türleri

Ağrı Türü	Yüzde%
Baş ağrısı	43
Nöropatik ekstremitte ağrısı	26
Sırt ağrısı	20
Lhermitte belirtisi	16
Ağrılı spazmlar	15
Trigeminal nevralji	4

2.6.1.6. Paroksizmal Semptomlar

Bu semptomlar, sıklıkla meydana gelen genellikle hareket veya duyu uyaranlarla tetiklenen kısa, neredeyse stereotipik olaylarla karakterize edilir. Paroksizmal diskinezi, miyokimi, hemifasiyal spasm, paroksizmal güçsüzlük, pelvik ağrı, trigeminal nevralji paroksizmal semptom örnekleridir. Muhtemelen önceki hastalık aktivitesinin olduğu bölgelerde sinir impulslarının epaptik iletiminden kaynaklanır. Hasta için zahmetli olsa da, bu semptomlar MS’in gerçek bir alevlenmesini göstermez veya merkezi sinir sisteminde miyelin kaybına neden olmaz(55).

2.6.1.7. Yorgunluk

Yorgunluk MS’te karakteristik bir bulgudur ve gerçekleştirilen aktivite miktarı ile ilgili olmayan fiziksel bitkinlik olarak tanımlanır. Primer progresif MS ile ilişkili yorgunluk tipik olarak günlük ortaya çıkar ve giderek kötüleşir. Genellikle ısı ve nem ile şiddetlenir. Bunun artan vücut ısısı ile nöronal iletimin yavaşlamasına bağlı olduğu düşünülmektedir(56).

2.6.1.8. Baş Dönmesi

MS hastalarında yaklaşık %30 ile %50 arasında bildirilen bir semptomdur. MS’li bireylerde vertigonun en yaygın nedeninin benign pozisyonel vertigo olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte vertigo genellikle tegmentum ve 8.kranial sinirin pontomedüller bileşkedeki kök giriş bölgesi gibi vestibüler yollardaki demiyelinizan plakların gelişimi veya diğer beyin sapı demiyelinizan lezyonları ile doğrudan

ilişkilidir. Demiyelinizan lezyon ile ilişkili vertigoda klinik semptomlar daha uzun sürmektedir(saatler veya günler)(57).

2.6.1.9. Görme Bulguları

Optik nörit (ON) MS'li bireylerde görme yollarının en yaygın tutulum şeklidir(58). ON genellikle oküler hareketler ile şiddetlenir, akut veya subakut tek taraflı göz ağrısı şeklinde ortaya çıkar. Bunu esas olarak merkezi görmeyi etkileyen değişken derecelerde görme kaybı(skotom) izler. MS'te bilateral optik nörit nadirdir. MS hastalarında optik nörit bilateral ortaya çıktığında bozulma asimetrik olarak başlar ve genellikle bir gözde daha şiddetlidir(58).

Optik nöritli hastaların fizik muayenesinde sallanan el feneri testi ile göreceli bir afferent pupil defekti(Marcus-Gunn pupili) ortaya çıkar. Akut optik nörit lezyonu sinir başını tuttuğunda fundus muayenesinde papil ödemi görülebilir ki bu bulgu çocuklarda erişkinlere göre daha fazladır. Çoğu zaman optik sinir lezyonu retrobülberdir ve akut aşamada fundus muayenesi normaldir. Daha sonra optik disk, akson kaybı ve buna bağlı gliosis ile soluklaşır. Bu solukluk diskin temporal segmentinde belirgindir. Hastaların %90 'ı akut bir optik nörit atağından sonra iki ile altı aylık bir sürede normal görüşüne kavuşur. Parlak renklerin özellikle kırmızının destilasyonu özellikle iyileşen hastalar tarafından rapor edilir bazı hastalar ayrıca hafif bir kararma bildirir(58).

Multiple Skleroz'da en sık duyuşal semptomlar görülmektedir(59). Bunu başlangıç semptomu olarak motor zaafiyet dediğimiz kuvvet kaybı ve görme kaybı takip eder(59). MS hastalığına özgül ve spesifik olmamakla beraber MS'te yaygın başlangıç semptomları aşağıdaki gibidir(59)(Tablo 2).

Tablo 2. MS'in yaygın başlangıç semptomları

Semptom ve Bulgular	Yüzde%
Duyusal yakınmalar	31
Görme kaybı	16
Motor(subakut)	9
Diplopi	7
Yürüyüş bozuklukları	5
Motor(akut)	4
Denge sorunları	3
Yüzde duyuşsal	3
Lhermitte belirtisi	2
Vertigo	2
Mesane sorunları	1
Ekstremitte ataksisi	1
Akut transfer miyelopati	1
Ağrı	<1
Diğer	3
Polisemptomatik başlangıç	14

MS'e özgü hiçbir klinik bulgu yoktur fakat bazı bulgular hastalığın oldukça karakteristik özelliğidir(59)(Tablo 3).

Tablo 3. MS'de tipik ve atipik semptomlar

Multiple skleroz'u düşündüren(tipik) semptomlar
Nüksler ve remisyonlar
15 ile 50 yaş arasında başlangıç
Optik nörit
Lhermitte belirtisi
İnternükleer oftalmopleji
Yorgunluk(tükenmişlik)
Uhthoff fenomeni (ısı duyarlılığı)
Multiple skleroz için atipik bulgular
Hastalığın ısrarlı progrese(ilerleme) olması
10 yaşından önce veya 50 yaşından sonra başlama
Afazi, aleksi, apraksi veya ihmal gibi kortikal fonksiyon bozuklukları
Rijidite(katılık) veya sürekli distoni
Konvülziyonlar
Erken bunama
Semptomların dakikalar içinde gelişmesi

2.7. RELAPS (KLİNİK ATAK)

Ateş veya enfeksiyon yokluğunda hasta tarafından bildirilen, en az 24 saat süren, akut veya subakut gelişen MS'e özgü fokal veya multifokal enflamatuvar demiyelinizan bir olayı yansıtan, MS'e özgü objektif bulguların olduğu monofazik klinik bir epizod olarak tanımlanır(60). Hastalıkta en yaygın ilk ataklar ise, duyuşsal, motor bozukluklar ve görme bozukluklarıdır(60).

2.8. PSÖDORELAPS (YALANCI ATAK)

Hastalık aktivitesi olmadan; enfeksiyon, ateş veya metabolik anormallik varlığında eski defisitlerde artış olması durumudur(60). Genellikle 24 saati aşmamakla birlikte saatler günler boyunca devam edebilir(60). Gerçek ataktan ayırt edilmesi takip ve tedavi açısından önemlidir(60).

2.9. MULTİPLE SKLEROZ'DA TANI

MS öncelikle klinik bir tanıdır. Öykü ve fizik muayenenin MS tanısında yeri oldukça önemlidir(61).

Mc Donald kriterleri ancak hastanın dikkatli bir klinik değerlendirmesinden sonra uygulanabilir. Elde edilen yeni veriler ve gelişen teknoloji ile Multiple Skleroz'da Klinik Araştırmalar Uluslararası Danışma Komitesi 2016 ve 2017'de 2 kez toplanmış ve kriterlerin 2017 revizyonunu yayınlamıştır. Son revizyon 2017 yılında yapılmıştır. Kriterler tanı güvenini aşağıdaki gibi tayin eder(62)(Tablo 4).

Tablo 4. MS tanısında 2017 Mc Donald kriterleri

Atak	Objektif Klinik Kanıtlı Lezyon Sayısı	Ek kriterler
2 veya daha fazla klinik atak	2 veya daha fazla	Gerek yok
2 veya daha fazla klinik atak	1	MRG’de mekanda yayılım/veya farklı bir santral sinir sistemi bölgesini içeren ek bir klinik atak
1 atak	2 veya daha fazla	Ek bir klinik atak veya MRG’de gösterilen zamanda yayılım/ veya BOS’a özgü OKB’nin varlığının gösterilmesi
1 atak	1	MRG’de gösterilen mekânda yayılım veya farklı bir santral sinir sistemi bölgesini içeren ek bir klinik atak Ve MRG’de gösterilen zamanda yayılma veya ek bir klinik atak/ veya BOS’a özgü OKB’nin varlığının gösterilmesi

Mekanda yayılma, merkezi sinir sistemi içinde farklı anatomik bölgelerde multifokal bir süreci gösteren lezyonların gelişimi olarak tanımlanır(62). Zamanda yayılma ise merkezi sinir sisteminde yeni lezyonların gelişmesini veya ortaya çıkmasını gerektirir(62). Mc Donald zamanda ve mekanda yayılma kriterleri aşağıdaki gibidir(62)(Tablo 5).

Tablo 5. Mc Donald zamanda ve mekânda yayılma kriterleri

Zamanda Yayılım	Mekânda Yayılım
Klinik izole edilmiş sendrom veya karakteristik MS atağı olan hastada aşağıdakilerden birinin varlığı: 1.MRG de dört bölgenin en az ikisinde MS’e özgü bir veya daha fazla hiperintens T2 lezyonu; 1.1.Periventriküler 1.2.Kortikal-Jukstakortikal 1.3.İnfratentöriyal 1.4.Spinal kord 2.Farklı bir sinir sistemi bölgesine ait objektif klinik kanıta dayalı ek bir klinik atak	Klinik izole edilmiş sendrom veya karakteristik MS atağı olan hastada aşağıdakilerden birinin varlığı: 1. Objektif klinik atak 2.MRG’de gadolinyum tutan ve tutmayan eş zamanlı lezyonların varlığı Veya 1.Takip MRG’de gadolinyum tutan/ tutmayan yeni T2 lezyon varlığı 2.BOS’ta OKB pozitifliği

MS’in ayırıcı tanısı bir dizi enflamatuvar, vasküler, enfeksiyöz, genetik ve granümatöz hastalıklar ve diğer miyelin bozukluklarını içerir(63)(Tablo 6).

Tablo 6. MS’te ayırıcı tanılar

İnflamatuvar Hastalıklar
Akut dissemine ensefalomyelit
Behçet hastalığı
Steroidlere yanıtı pons perivasküler artışı ile kronik lenfositik inflamasyon
Sistemik lupus eritematöz
Sjögren sendromu
Poliarteritis nodosa
MS’i düşündüren klinik izole sendromlar
Merkezi sinir sisteminin birincil anjinit
Paraneoplastik ensefalomyelopatiler
MOG (Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein) IgG ilişkili ensefalomyelit
Nöromiyelit optik spektrum bozukluğu
İnfeksiyöz Hastalıklar
HIV enfeksiyonu
İnsan T-hücre lenfotropik virüs tip-1(HTLV-1) ilişkili miyelopati/ Tropikal spastik paraparezi
Lyme nörobrusellozu
Nörosfiliz
Progresif multifokal lökoensefalopati
Genetik Hastalıklar
Subkortikal infarkt ve lökoensefalopatinin eşlik ettiği serebral otozomal dominant arteriyopati
Granümatöz hastalıklar
Lenfomatoid granümatöz
Sarkoidoz
Wegner granümatöz
Miyelin hastalıkları
Adrenolökodistrofi
Yetişkin metakromatik lökodistrofi
Diğerleri
Spinocerebellar bozukluklar
Vitamin B12 eksikliği
Vasküler malformasyonlar
Kompresif spinal kord lezyonları
Arnold-Chiari malformasyonu

2.10. MULTİPLE SKLEROZ’DA YARDIMCI TESTLER

Beyin omurilik sıvısı (BOS) ve BOS’a özgü oligoklonal bantların(OKB), uyarılmış potansiyellerin, optik koherens tomografi(OKT)’nin, klinik ve manyetik rezonans görüntüleme(MRG)’nin yetersiz olduğu durumlarda şüpheli MS’in değerlendirilmesinde yardımcı olabilirler(64,65)(Tablo 7).

Tablo 7. MS’te yardımcı testlerin anormallik yüzdeleri

Test	%Anormal
Görsel uyarılmış yanıtlar	50 ile 90
Beyin sapı işitsel uyarılmış yanıtlar	20 ile 55
Somatosensöriyel uyarılmış potansiyeller	50
BOS’ta IgG indeksi	75
Beyin MRG	70 ile 95
BOS’ta OKB	85 ile 90

2.10.1. BOS Analizi ve OKB

MS’te BOS basıncı ve görünümü büyük ölçüde normaldir. Toplam lökosit sayısı hastaların 1/3’ünde normaldir, diğer 1/3’ünde 15 hücre /mikrolitre (mL)’yi aşar. Nadiren 50 hücre/ mL’yi aşar(başka bir etiyoloji için şüphe uyandırması gereken bir bulgudur)(66).

Lenfositler immün sistemin büyük çoğunluğu T hücreleri olan baskın hücre tipidir. BOS proteini (veya albumin) seviyesi genellikle normaldir. Albumin merkezi sinir sisteminde sentezlenmez ve bu nedenle albumin tayini, bazıları merkezi sinir sisteminde sentezlenebilen (örneğin immunglobulin) toplam proteinden daha iyi kan-BOS bariyeri bozulması bilgisini verir. MS’e sahip olmayan hastalarda BOS %5 oranında OKB içerebilir(67). Çoğu kronik merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının, viral sendromların ve nöropatilerin sonucudur(67).

2.10.2. Uyarılmış Potansiyeller

Uyarılmış potansiyeller bir duyu organının periferik yoldan uyarılması ile merkezi sinir sisteminde üretilen elektiriksel olaylardır. Uyarılmış potansiyeller subklinik, anormal merkezi sinir sistemi işlevini tespit etmek için kullanılır. Klinik işlev bozukluğu bölgesinden uzak bir bölgede subklinik bir lezyonun saptanması multifokal MS tanısını destekler. Uyarılmış potansiyeller görüntüleme ile kolayca görüntülenemeyen traktlarda (örneğin optik sinir, dorsal kolum) lezyonun anatomik yerinin tanımlanmasına da yardımcı olabilir(68,69).

En sık kullanılan üç uyarılmış potansiyel, somatosensöriyel uyarılar, görsel uyarılmış yanıtlar ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleridir. Klinik olarak kesin

MS'li bireyler %50 ile 90 arasında anormal görsel uyarılmış yanıtlara sahiptir(Tablo7). Optik yollardaki demiyelinizasyona anormal görsel uyarılmış yanıtlar atfedilmeden önce oküler veya retinal bozukluklar ekarte edilmelidir(70).

2.10.3. Optik Kohorens Tomografi (OKT)

OKT diferansiyel optik yansıtmaaya dayalı görüntüler elde etmek için biyolojik dokuların iç mikro yapısını yansıtan kızılötesi ışık dalgalarını kullanır. OKT retinayı yüksek çözünürlükte görüntülemek için invaziv olmayan bir yol sağlar. Optik nöritli hastaların çoğunda (%85) azalan retina sinir lif tabakasının kalınlığını ölçmek için kullanılabilir. Optik sinir veya optik sistemin demiyelinizasyonu, miyelinsiz retina sinir lif tabakası aksonlarının retrograd dejenerasyonuna yol açar. Optik nöritten yaklaşık 3 ay sonra OKT ile retina sinir lifi tabakası kaybı belirginleşir(71).

OKT testi optik nörit ile uyumlu bir geçmişi olan ancak bunun dışında muayenesi ve görüntüleme tetikleri normal olan hastalarda retinal sinir lifi tabakasında sinir lifi kaybının nesnel kanıtını göstermek için yararlı olabilir(71).

2.10.4. Otoantikör Testleri

Aquaporin-4(AQP4) IgG serum otoantikoru ve miyelin oligodendrosit glikoprotein IgG otoantikoru(MOG-IgG) testleri, klinik görüntüleme veya laboratuvar özellikleri MS'in atipik olduğu durumlarda merkezi sinir sistemi demiyelinizasyonu olan hastalarda endikedir(72).

AQP4 antikoru nöromiyelit optika spektrum bozukluğu (NMOSD) için spesifik bir biyobelirteçtir(73). Bu nedenle MS'in ayırıcı tanısında NMSOD olduğundan şüphelenilen hastalar serum AQP4 IgG antikoru için test edilmelidir. Kör çok merkezli bir çalışma NMSOD için, anti AQP4 antikoru özgülüğünü %100 ve duyarlılığını %71 olarak doğrulamıştır(73).

MOG IgG antikoru tekrarlayan, bilateral optik nörit, transvers miyelit, beyin sapı ensefaliti ve ensefalomiyelit gibi belirtiler ile karakterize, nispeten nadir görülen demiyelinizan bir bozukluk olan MOG antikoru ile ilişkili hastalığın (MOGAD) spesifik bir belirteçidir(74). MOGAD'da anti MOG IgG spesifitesi % 97.8 ile 100

arasında değişmektedir(74,75). Pozitif prediktif değer ise %72 ile 94 arasında değişmektedir(74,75).

2.10.5. MS'te Beyin ve Spinal Kord Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), MS'in klinik tanısını desteklemek için tercih edilen önemli bir görüntüleme yöntemidir. Mc Donald tanı ölçütleri, lezyon yayılımının uzay ve zamanda yayılımını göstermek için özel MRG gerekliliğini içerir. MRG'nin tanısasal faydası yüksektir. Mc Donald kriterleri uzayda yayılım gerekliliği için %87 ve %73 'e varan duyarlılık ve özgüllük ile bilgisayarlı tomografi (BT)'den daha fazla MS lezyonu saptar ve beyin sapı, serebellum ve spinal kord gibi BT'de nadiren anormal olan bölgelerdeki MS'in demiyelinizan plaklarını saptayabilir. MRG'de görülen lezyonların çoğu patolojik lezyonlar ile ilişkilidir(76).

MS'i düşündüren fokal MRG lezyonları tipik olarak periventriküler ve jukstakortikal bölgeler, korpus kallosum, infratentöriyal bölgeler (özellikle pons ve serebellum) ve omurilik (tercihen servikal segment) gibi spesifik beyaz cevher alanlarında bulunur. MS lezyonları genellikle oval bir görünüme sahiptir(77).

Periventriküler MS lezyonları karakteristik olarak korpus kallosuma dik yerleşimli ve bu alanda yayılıyormuş gibi düzenlenir; sagittal kesitlerden bakıldığında Dawson parmakları olarak anılırlar. MS lezyonları proton yoğunluğu ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens görünmektedir. Birçok lezyon özellikle uzun süreli MS'te T1 ağırlıklı görüntülerde (kara delik) hipointenstir. Geleneksel T2 ağırlıklı MRG teknikleri, özellikle kortikal lezyonlar için MS plak boyutunu ve genel plak yükünü saptamada yetersiz kalabilir. Difüzyon tensor görüntüleme ve spektroskopi gibi ileri MRG teknikleri MS'te normal görünen beyaz cevher tutulumunu saptamada başarılıdır(78). Son yıllarda tanımlanmış MS'e özgü veya MS'te sık görülen bazı işaretler vardır(79).

2.10.5.1. Karakteristik Lezyon

2.10.5.1.1. Santral Ven İşareti

MS plaklarının perivenüler yerleştiği, santralinden geçtiği ve plak yerleşimini ven seyrinin belirlediği esasına dayanır. 3 boyutlu ve 3T incelemelerde görülme ihtimali artar.(79). Tanı koymada santral ven T2 ağırlıklı görüntülemelerde; ince hipointens çizgi veya küçük bir nokta şeklindedir. En az iki dikey MRG düzleminde görülebilmeli ve küçük görünen bir çapa (<2mm) sahip olmalıdır. MS plaklarını kaplar ve plakların merkezindedir(79).

MS plaklarında santral ven işareti dışlama kriterleri ise; herhangi bir düzlemde çapının <3mm olmak, başka bir lezyonla birleşme eğiliminde olmak, plak içerisinde birden fazla şüpheli vasküler yapının olmasıdır(79).

2.10.5.1.2. Demir Birikimi

MS plakları kronikleştikçe plaklarda kan yıkım ürünleri artmaya başlar. Bu kan yıkım ürünleri özel bir MRG tekniği olan duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI) ile gösterilebilir(79).

2.10.5.2. Spinal Kord MRG

Spinal kord lezyonları MS'li bireylerde neredeyse beyin lezyonları kadar yaygındır(80). Beyin lezyonlarına göre spinal kord lezyonları olan hastaların klinikleri daha gürültülüdür. Sağlıklı bireylerde de spinal kord MRG'de patoloji saptanabilir ve bu yaklaşık olarak %2 civarındadır. Genellikle yaşlanma ve bir takım kronik hastalıkların etkisi ile beyin MRG'de saptanan sinyal anormalliklerinin spinal kord MRG'de saptanılması beklenilmez(81).

MS'e özgü spinal kord MRG'de beklenen değişiklikler aşağıdaki gibidir(82);

1. Spinal kord'da şişme beklenmez veya az şişme beklenir
2. İki düzlemde (aksiyal veya sagittal) görülebilen T2 ağırlıklı sekanslarda kesin hiperintensite
3. Lezyon boyutu en az 3 mm ve üç vertebral segmenti aşmayacak

4. Spinal kord enine kesitinde lezyon kordun yalnızca bir kısmını işgal eder ve genellikle kordun dorsolateralinde yerleşmiştir
5. Fokal olması (T2 ağırlıklı görüntülerde lezyon sınırlarının belirlenmiş olması)

2.10.5.3. Aktif ve Kronik Lezyonlar

Akut MS lezyonları kronik MS lezyonlarından daha büyük olma eğilimindedir ve kötü tanımlanmış (sınırları net anlaşılmamış) kenar boşlukları vardır. Lezyonlar geriledikçe daha keskin kenar boşlukları ile küçülürler. Bu muhtemelen akut plak oluşumu sırasında oluşan ödem ve enflamasyonun azalmasını yansıtır, geriye yalnızca demiyelinizasyon, gliosis ve remisyon ile birlikte genişlemiş hücre dışı alan kalır(83).

2.10.5.4. Kara Delikler

Birçok MS lezyonu T1 ağırlıklı MRG görüntülerinde beyaz cevher ile izointenstir, fakat bazıları özellikle supratentöriyal lezyonlar hipointenstir. Bu bölgeler 'kara delik' olarak isimlendirilir(84). Bu hipointens lezyonlar belirli bir zamana spesifik değildir ve neredeyse yarısı birkaç ay içinde normale döner. Bir karadeliğin kaybolması büyük olasılıkla remiyelinizasyon ve ödemin çözülmesinden kaynaklanmaktadır(85).

2.11. MULTIPLE SKLEROZ HASTALIĞININ SINIFLANDIRILMASI

Başlıca MS fenotipleri tekrarlayan-düzelen ve ilerleyici hastalık fenotipleridir. MS'in paterni ve seyri aşağıdaki gibi çeşitli klinik alt tiplere ayrılmıştır(86):

1. Sıklıkla MS'in ilk atağını temsil eden klinik izole edilmiş sendrom (KİS)
2. Relapsing-remitting (nüks eden ve düzelen) MS: RRMS
3. Sekonder progresif MS: SPMS
4. Primer progresif MS: PPMS

Ek olarak bu fenotipler hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde ve zaman içerisinde hastalık ilerlemesi ile modifiye edilir. Hastalık aktivitesi klinik ataklar ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de kontrast tutan lezyonun varlığı yada T2 ağırlıklı görüntülerde yeni veya büyüyen lezyon varlığı ile belirlenebilir(86,87).

2.11.1. Klinik İzole Sendrom

Klinik izole sendrom aşağıdaki özellikler ile karakterize ve MS'i düşündüren ilk klinik epizottur(88):

1. Merkezi sinir sisteminde fokal veya multifokal demiyelinizan bir olayı yansıtan semptomlar ve objektif bulgular ile monofazik bir klinik epizod olarak kendini gösterir
2. Ateş veya enfeksiyon yokluğunda akut veya subakut gelişir, en az 24 saat sürer ve bu süre sonrasında gerileme beklenir veya beklenmez
3. MS tanısı almayan bireyde, MS atağının tipik bulgularına benzer semptomlar olması
4. Klinik izole sendrom'lu hastanın öyküsünde veya santral sinir sistemi görüntülemesinde önceki demiyelinizan epizotlara ait kanıt yoktur

2.11.2. Radyolojik İzole Sendrom

MS öyküsü ve kliniği olmayan bireyde başka bir nedenden ötürü yapılan MRG'de rastgele demiyelinizan lezyonların saptanmasıdır(89).

2.11.3. Relapsing-Relmitting MS (RRMS)

Özellikle genç yaş grubunda hastalık başlangıcında en sık görülen MS tipidir (%85 ile 90). Tam veya kısmi iyileşme ile açıkça tanımlanmış ataklarla (nüks veya alevlenmeler) karakterize edilir. Nüks sonrası tam düzelme olmakta veya düzelme sırasında kısmi sekel bulgular kalabilmektedir. Geleneksel olarak hastalık nüksleri arasında minimum hastalık ilerlemesi vardır. Bazı nüksler şiddetli olabilen kalıcı sakatlık bırakabilir. Bu grup hastalarda semptomların 25-28 yaş arasında başladığı ve 40-49 yaşları arasında sekonder progresif forma dönüştüğü görülür(89).

2.11.4. Sekonder Progresif MS (SPMS)

Bu MS fenotipi, başlangıçtaki RRMS'i takiben ara sıra küçük nüksler, küçük remisyonlar veya platolar olsun olmasın kademeli kötüleşme olarak karakterize edilir (90). RRMS'in ne zaman SPMS'e dönüşeceği hakkında kesin bilgi bulunmamaktadır. SPMS tanısı retrospektif olarak konulur(60). RRMS'ten SPMS geçiş genellikle hastalığın başlangıcından 10 ile 20 yıl sonra gerçekleşir(90). SPMS aktif (nüksler

ve/veya yeni MRG aktivitesinin kanıtı) veya aktif olmayan şekilde kategorize edilebilir(90). Aktif SPMS alt tip için ise hastalık modifiye edici tedaviler mevcuttur(90).

2.11.5. Primer Progresif MS (PPMS)

Klinik olarak nökslerden bağımsız olarak hastalığın başlangıcından beri engelliliğin artması ile karakterize edilir(91). Geçici küçük iyileşmeler, hastalık ile uyumlu akut nöksler görülebilir(92) Primer progresif MS tanısı hasta öyküsüne göre konulur ve RRMS'ten ayırt edici görüntüleme veya muayene bulgusu yoktur. Ortalama başlangıç yaşı 40'tır(92). Yetişkin MS vakalarının %10'unu kapsar(93). RRMS'ten farklı olarak PPMS erkek ve kadınlarda eşit oranda görülür(93). PPMS'in en yaygın klinik sunumu, asimetrik spastik paraparezi ile aylar veya yıllar içinde kötüleşen net bir duyuusal seviyenin olmadığı spinal kord sendromudur(94). RRMS ile mukayese edildiğinde nihai engellilik açısından hastaların daha kötü bir prognoza sahip olduğu saptanmıştır(95).

2.12. MS'TE ÖZÜRLÜLÜK ÖLÇEĞİ

2.12.1. EDSS (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği)

MS'te yaygın olarak kullanılan klinik özürlülük indeksidir. Klinik deneylerde evrensel olarak kullanılır ancak bir takım ciddi sınırlamaları vardır. Puanlamada puanlayıcılar arası farklılık yaygındır. Dört ve üstü puanlar neredeyse tamamen yürüme yeteneği ile ilgilidir. Bilişsel bozukluğun gelişimi, görme kaybı ve el zayıflığı gibi sorunlar puanlayıcı tarafından nispeten fark edilmeden geçilebilir. Ek olarak ölçek doğrusal değildir ve EDSS puanındaki artışların hastanın yaşamı üzerinde eşit bir etkisi yoktur(96)(Tablo 8).

2.12.1.1. Fonksiyonel Sistemler (FS)

Multiple skleroz'da fonksiyonel sistemler: Piramidal, serebellar, beyin sapı, duyu, bağırsak ve mesane, visual(optik), serebral(mental) ve diğerleri şeklinde gruplandırılır (96).

Tablo 8. EDSS

Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS)
0 =Normal nörolojik muayene
1 =Engellilik yok, fonksiyonel sistemlerde (FS) minimal işaretler var
1.5 =Birden fazla FS’de engellilik yok, minimal belirtiler saptanabilir
2 =Bir FS’de minimal engellilik
2.5 =İki FS’de minimal engellilik
3 =Bir FS’de orta derece engellilik veya 3 ya da 4 FS’de minimal engellilik
3,5 =Tamamen ayakta ama 1 FS’de veya 1 ya da 2 FS’de orta derece engellilik
4 =Tamamen yardımsız yürüyebilir fakat günde 12 saat ayakta kalabiliyor (yardım edilmeli 500 metre de bir dinlenmeli)
4,5 =Tamamen ayakta günün büyük bölümünde yardımsız, tam aktivitelerde bir miktar kısıtlama olabilir(yardımsız dinlenmeden 300 metre yürüyebilir)
5 =200 metrede yardımsız ve desteksiz ayakta (tam günlük aktiviteleri engelleyecek şiddetli engellilik)
5.5 =100 metre yardımsız yürüyebilir (tam günlük aktiviteleri engelleyecek şiddetli engellilik)
6 =Yaklaşık 100 metrede dinlenerek veya dinlenmeden yürümek için yardım veya aralıklı yardıma ihtiyaç duyar(baston, koltuk değneği veya destek)
6.5 =Dinlenmeden yaklaşık 20 metre yürümek için iki taraflı yardım (baston, koltuk değneği, destek)
7 =Yardımla bile 5 metreden fazla yürüyemiyor, esasen tekerlekli sandalye ile sınırlı (kendi kendine tüm gün tekerlek hareketleri ve sandalyeden transfer)
7.5 =Birkaç adımdan fazlasını gerçekleştiremiyor, tekerlekli sandalye ile sınırlı (Tekerlekli sandalye transferinde yardıma ihtiyaç duyabilir, teker hareketlerini tüm gün kendisi sürdüremez)
8 =Esasen yatak veya tekerlekli sandalye ile sınırlı ama günün büyük bölümünde yatak dışında olabilir, birçok kişisel bakımını sürdürür
9 =Çaresiz yatak hastası (iletişim kurabilir, yemek yiyebilir)
9.5 =Tamamen çaresiz yatak hastası (iletişim kuramaz, yemek yiyemez/yutamaz)
10 =MS nedeni ile ölüm

FS, Fonksiyonel sistem, m, metre

2.13. MULTİPLE SKLEROZ’DA TEDAVİ

MS’te tedavi atak(alevlenme) ve modifiye edici tedaviler (DMT) olmak üzere ikiye ayrılır(97).

2.13.1. Multiple Skleroz Atak Tedavisi

Atak tedavisi için edikasyonlar, görme kaybı, diplopi, güçsüzlük ve/veya serebellar semptomlar gibi nörolojik bozukluğun nesnel kanıtı olan işlevsel olarak engelleyici semptomları içerir. Hafif duyuusal semptomlar tedavi gerektirmeyebilir, ancak hastanın rahatsızlığı sebebi ile (örneğin parestezi sebebi ile) bazen analjezik ve glukokortikoid tedavisi ile semptomatik rahatlama gerekebilir . Tedavinin temel amacı

ataktan iyileşme sürecini hızlandırmaktır. Bununla birlikte akut tedavinin uzun vâdeli sakatlığı iyileştirmek veya müteakip atak riskini azaltmak için belirgin bir faydası yoktur(98,99).

Nesnel kanıtı olan ataklarda yüksek doz kısa süreli kortikosteroid(1000 mg, 3 ile 7 gün arası metilprednizolon) önerilir. Tedaviye başlamadan önce akut enfeksiyon ekarte edilmeli, steroid öncesi akut enfeksiyon saptanır ise öncelikli olarak enfeksiyon tedavisi yapılmalı ardında steroid tedavisi yapılmalıdır(100).

Bir dizi immünomodülatör ajanın RRMS'li hastalar için önemli yararlı etkileri vardır. Bunlar, esas olarak nüks oranını ve MRG'de yeni lezyon gelişme riskini azaltır. Modifiye edici tedaviler uygulama yöntemine göre infüzyon, enjeksiyon ve oral olmak üzere gruplandırılabilir.

2.13.2. Enjeksiyon Tedavileri

RRMS için daha eski enjekte edilebilir (kas içi ve deri altı) hastalık modifiye edici tedaviler arasında interferon beta ve glatiramer asetat preparatları bulunur. Kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen veriler glatiramer asetat ve interferoların benzer klinik etkiye sahip olduğudur(101). 2020 yılında onaylanan bir monoklonal antikor olan ofatumumab deri altı enjeksiyonla verilir.

2.13.2.1. İnterferonlar

2.13.2.1.1. İnterferon Beta-1b

Çeşitli mekanizmalar aracılığı ile bağışıklık yanıtını modüle eden sitokinlerdir(102). İnterferon beta-1b MS'te onaylanan rekombinant insan hastalık düzenleyici ilk ilaçtır. İnterferon beta-1b, klinik olarak izole edilmiş sendromlar, RRMS, aktif SPMS'te endikedir. İnterferonlar kendi aralarında plasebo ile mukayese edildiğinde (gün aşırı 50 mikrogram beta-1b ye kıyasla gün aşırı 250 mikrogram interferon beta-1b) yıllık alevlenme oranı her iki interferon grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yine relaps sıklığı da plasebo grubuna göre iki interferon grubunda anlamlı derecede düşük saptanmıştır(103).

2.13.2.1.2. İnterferon Beta-1a

Kas içi, deri altı ve pegile olmak üzere birkaç farklı tipi vardır. İntramüsküler tip plaseboya göre, yıllık alevlenme oranında ve MRG’de yeni lezyon hacminde anlamlı azalma sağladı(104). Subkutan interferon’un plasebo ile kıyaslandığında, nüks oranında anlamlı azalma ve MRG yükünde anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir(104,105).

Pegile interferon beta-1a, bir polietilen glukol grubunu interferon beta-1a'nın N terminaline bağlayan bir ilaç modifikasyonu işlemidir(106). Pegile interferon beta-1a RRMS’li hastalarda plasebo ile kıyaslandığında, nüks oranlarında anlamlı azalma ve kalıcı engellilik ve beyin MRG’de lezyon hacminde hafif bir azalma sağladığı gösterilmiştir(106).

İnterferonların yan etkileri; enjeksiyon yeri reaksiyonları enjeksiyon yeri apsesi, selülit veya nekrozunu içerebilir. Grip benzeri reaksiyonlar da yaygındır ve asetaminofen ibuprofen veya glukokortikoidler ile tedavi edilebilir. İnterferonlar karaciğer toksisitesini artırabileceği için asetaminofenin rutin kullanımından kaçınılmalıdır(107). Ciddi hepatotoksite nadirdir Alkol gibi ajanlarla kullanımı açısından dikkatli olunmalıdır. Depresyon interferonların kullanımında muhtemel yan etki olarak belirtilmesine rağmen ilişki bulunamamıştır(108).

2.13.2.2. Glatiramer Asetat

Dört aminoasidin rasgele polimerlerinin bir karışımıdır. Karışım sinirlerin miyelin kılıfının bir bileşimi olan miyelin temel proteinine antijenik olarak benzerdir. Deneyisel modellerde glatiramer için immünomodülatör etki mekanizması, MHC molekülüne bağlanmayı ve bunun sonucunda T hücrelerine sunumları için çeşitli miyelin antijenleri ile rekabeti içerir(109).

Endikasyonları, RRMS, klinik izole edilmiş sendromlar ve aktif sekonder progresif MS dahil olmak üzere tekrarlayan MS formları için endikedir. Plasebo mukayeseli bir çalışmada günlük 20 mg subkutan glatiramer asetatin nüks oranını önemli ölçüde azalttığı, MRG’ de yeni gadolinyum tutan lezyon sayısını azalttığı gösterilmiştir(110).

Yan etkileri arasında lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve daha az yaygın olarak göğüs ağrısı, kızarma, nefes darlığı, çarpıntı veya anksiyete gibi geçici enjeksiyon sonrası reaksiyonlar yer alır. Dozlama, birbirinin yerine geçmeyen iki farklı doz vardır. Günlük 20 mg veya haftada 3 kez 40 mg'dır. Laboratuvar incelemesi ile takip gerekli değildir(111).

2.13.3. Oral Tedaviler

RRMS için onaylanmış oral modifiye edici tedaviler; fumaratlar (dimetil fumarat), teriflunomid, fingolimod, siponimod, ozaminod, penosimod ve kladribin'dir.

2.13.3.1. Dimetil Fumarat

Dimetil fumarat, aktif metaboliti olan monometil fumarat'a metabolize olan oral fumarattır. Dimetil fumarat, KİS, RRMS, aktif SPMS dahil MS'in tekrarlayan formlarının tedavisi için endikedir. Dimetil fumarat ile yapılan bir çalışma, aktif MS'li hastalarda nüks oranlarını ve MRG'de yeni lezyon gelişimini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir(112).

Dimetil fumarat ile yan etkiler: Yaygın yan etkiler; mide bulantısı, ishal, kızarıklık ve karın ağrısı olmak üzere gastrointestinal semptomlardır. MS'li bireylerde lenfopenisi olanlar ve olmayanlar da dahil olmak üzere progresif multifokal lökoensefalopati (PML) veya sedef hastalığı geliştiren hastalar için dimetil fumarat ile vaka raporları bulunmaktadır(113). Bildirilen diğer yan etkiler arasında; anjioödem, herpes zoster ve diğer ciddi fırsatçı enfeksiyonlar, hepatotoksisite ve lenfopeni yer alır(114).

Dimetil fumarat ile dozlama; lenfosit sayısını azaltabileceği için tedaviye başlamadan önce, başladıktan sonra en az 6 ay içinde ve en az 6 ayda bir veya tedavi süresince klinik olarak belirtildiği şekilde tam kan sayımı yapılmalıdır. Lenfopeni gelişir ise dimetil fumarat kesilmelidir ancak kabul edilemez derece de düşük sayımı tanımlayan kesin sınır noktası belirlenmemiştir. Bununla birlikte kesme sınırının belirsizliğine rağmen $0,8 \times 10^9/L$ gibi lenfosit sayıları endişe yaratabilir. Dimetil fumarat ile serum aminotransferaz ve bilirübin yüksekliğine sekonder karaciğer hasarı bildirildiğinden tedavi öncesi ve sonrasında serum aminotransferaz düzeyleri

görülmelidir. Tedaviye başlangıç dozu günde iki kez 120 mg'dır. Bir hafta sonra doz günde iki kez 240 mg'a çıkılmalıdır(114).

2.13.3.2. Teriflunomid

Bir immünomodülatör olan teriflunomid, primidin biyosentezini inhibe eden ve T hücrelerinin antijen sunan hücrelerle etkileşimini bozan leflunomidin aktif metabolitidir(115). Endikasyonları; klinik olarak izole edilmiş sendromlar, RRMS, aktif SPMS'te dahil olmak üzere MS'in tekrarlayan formlarının tedavisinde endikedir. RRMS için bir çalışmada plasebo ile kıyaslandığında yıllık relaps oranını %31 oranında azalttığı gösterilmiştir. Yine plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada engellilik ilerlemesini ve MRG aktivitesini önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır(116).

Teriflunomid ile yan etkiler; yaygın yan etkiler baş ağrısı, ishal, mide bulantısı, saç incilmesi, alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliğidir. Teriflunomid, ciddi karaciğer yetmezliği, gebelik, aşırı duyarlılık ve hali hazırda leflunomid tedavisi gören hastalarda kontrendikedir(117). Yaygın olmayan yan etkiler ise, hepatotoksisite, kemik iliği baskılanması, immün baskılanma, ciddi fırsatçı enfeksiyonlar, aşırı duyarlılık, deri reaksiyonları, periferik nöropati ve artmış kan basıncıdır(117).

Teriflunomid ile dozlama: Tedaviye başlamadan önce hastalar tüm aşılar için bilgilendirilmelidir. Canlı aşılar tedavi ile aynı zamanda verilmemelidir. Tedaviye başlamadan önce hastalar latent tüberküloz enfeksiyonu için taranmalıdır. Tedaviye başlamadan önce ve sonrasında kan basıncı takip edilmelidir. Önerilen teriflunomid dozu günde 1 kez 7 ila 14 mg'dır (118).

2.13.3.3. Fingolimod

Fingolimod S1PR'yi modüle eden böylece lenfosit migrasyonunu değiştirerek lenfositlerin lenf nodlarında sekestrasyonuna neden olan sfingozin analogudur(119). Endikasyonları, klinik olarak izole edilmiş sendromlar, RRMS, aktif SPMS'te dahil olmak üzere MS'in tekrarlayan formlarında endikedir(120). Fingolimod'un RRMS'li hastalarda nüks oranını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bir çalışmaya göre fingolimod, 24 aylık sürede plasebo ile karşılaştırıldığında, yıllık nüks oranı önemli

ölçüde azaltmıştır. Ek olarak fingolimod'un hem kalıcı engellilik hem de MRG'de yeni lezyon oluşumunda istatistiksel olarak anlamlı azalmalar sağladığı gösterilmiştir(121).

Fingolimod ile en yaygın yan etkiler; baş ağrısı, karaciğer enzimlerinde yükselme, öksürük, ishal, grip, sinüzit, sırt ağrısı, karın ağrısı, kollarda ve bacaklarda ağrıdır(120). Fingolimod tedavisi bradiaritmi ve atrioventriküler blok (potansiyel olarak ölümcül), maküla ödemi, karaciğer hasarı, azalmış solunum fonksiyonu, tümör gelişimi ve fırsatçı enfeksiyon riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir(122). Fingolimod'un immünomodüler ve lenfositopenik etkileri; varisella zoster virüsü (VZV) enfeksiyonu kriptokokal meningoensefalit dahil olmak üzere viral ve fungal enfeksiyon riskini artırır. Nadir PML vakaları önceden immünsüpresan tedavi alan ve almayan hastalarda bildirilmiştir(123).

Fingolimod yakın zamanda (son altı ay içinde) miyokard infarktüsü, unstabil anjina, inme, geçici iskemik atak(GİA), kalp yetmezliği, ikinci ve üçünde atrioventriküler bloklu hastalarda kontrendikedir. Fingolimod ile dozlama, günde bir kez 0,5 mg'dır. İlk doz ve 14 günden uzun tedavi kesintisini takip eden dozlar semptomatik bradikardinin yönetilebileceği ortamlarda verilmelidir. Tedavi başlangıcında bazal nabız ve kan basıncı ölçülmelidir. Bu ölçümler ilk doz tedavi başlangıcından 6 saat sonrasına kadar tekrar edilmeli ve 6 saatin sonunda elektrokardiyografi (EKG) çekilmelidir(120).

2.13.3.4. Kladribin

Kladribin, lenfosit alt tiplerini hedefleyen bir immün supressif pürin antimetabolidir. RRMS, aktif SPMS dahil MS'in tekrarlayan formlarında yetişkinler için endikedir. Olumsuz etki profili sebebi ile kladribin MS için diğer ilaçlara yanıt vermeyen ve diğer ilaçları tolere edemeyen hastalar için endikedir(124). Bir çalışmaya göre kladribin erişkin RRMS'li hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında yıllık nüks oranında anlamlı düşüş, ayrıca hem kalıcı engellilik ilerlemesi riskinde hem de MRG'de yeni lezyon sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlamıştır(125).

2.13.4. Monoklonal Antikorlar

MS için monoklonal antikorlar arasında natalizumab, okrelizumab, ritüksimab, ofatumumab, alemtuzumab sayılabilir. Modifiye edici tedaviler aktif hastalığı olanlar, etkinliğe yüksek değer veren ve risk toleranslı hastalar için tercih edilebilir.

A) Natalizumab

Natalizumab integrin moleküllerinin alfa-4 alt birimine yönelik rekombinant monoklonal antikordur, böylece vasküler reseptörler ile integrin ilişkisini bloke eder ve lökositlerin adezyonunu ve göçünü sınırlar. MS'li hastalarda natalizumab tedavisi, bağışıklık hücrelerinin göç kapasitesinde azalma ve BOS'taki lenfosit sayımlarında uzun süreli bir azalma ile ilişkilidir. Natalizumab RRMS'li hastalarda nüks oranını etkili bir şekilde azaltan birkaç hastalık modifiye edici tedaviden biridir. Natalizumab klinik olarak izole edilmiş sendromlar(KİS), RRMS, aktif sekonder progresif MS(SPMS) dahil olmak üzere tekrarlayan multiple skleroz formlarının tedavisi için monoterapide endikedir(126).

Bir çalışmada natalizumab'ın plesobo tedavisine göre yıllık nüks riskini önemli ölçüde azalttığı (%68) ve hastalık progresyonunu (kalıcı engellilik gelişme riski) kayda değer bir şekilde azalttığı gösterilmiştir(%29). Bir çalışma kombinasyon ve monoterapide natalizumab tedavisini T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de yeni veya büyüyen hiperintens lezyonların sayısında %83'lük bir azalma ile ilişkilendirdi(127).

Natalizumab, JC virüsü (JCV) enfeksiyonunun yeniden aktivasyonuna dair nadir, potansiyel olarak ölümcül bir nörolojik hastalık olan PML geliştirme riskiyle ilişkilidir(128). Natalizumab tedavisi ile ilişkili en sık yan etkiler arasında infüzyon ilişkili semptomlar (baş ağrısı, eritem, bulantı), yorgunluk, enfeksiyonlar(idrar yolu enfeksiyonu gibi) bildirilmiştir. Diğer yan etkiler ciddi de olabilen hepatotoksisite ve trombositopenidir(128).

Dozajlama; natalizumab dört haftada bir 300 mg iv infüzyon şeklinde verilir. Hastalar infüzyon sırasında ve infüzyon tamamlandıktan bir saat sonrası kadar aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ilişkili semptomlar açısından gözlenmelidir. Aşırı duyarlılık semptomları gelişen hastalarda infüzyon durdurulmalıdır(128).

B) Okrelizumab

Okrelizumab başka bir anti B hücresi monoklonal antikoru olan ritüksimab'dan farklı, ama örtüşen bir CD20 epitopuna bağlanan, hümanize anti CD20(bir B hücresi yüzey markeri) monoklonal antikordur. Ritüksimab ile karşılaştırıldığında antikora bağlı hücre aracılı sitotoksiteyi artıran ve komplemana bağımlı sitotoksiteyi azaltan Fc bölgesinin modifikasyonu yoluyla B hücresi tükenmesini optimize etmek üzere tasarlanmıştır(129).

Okrelizumab RRMS, KİS ve aktif SPMS, PPMS dahil olmak üzere MS'in tekrarlayan formları için endikedir. Bir çalışmada okrelizumab, interferon beta 1-a ile karşılaştırıldığında yıllık nüks oranında ve ilerleyici engellilik oranında önemli bir azalma sağlamıştır(129).

Okrelizumab'ın en yaygın yan etkileri; infüzyon reaksiyonları, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ve cilt enfeksiyonlarıdır(129). Okrelizumab ile tedavi alan hastalarda immün enfeksiyonlar da bildirilmiştir; herpes simpleks virüsü (HSV) ve VZV ile ciddi enfeksiyonlar, hepatit B reaktivasyonu ve PML. Okrelizumab ile meme kanseri de dahil olmak üzere malignite riskinde artış olabileceği konusunda prospektüs uyarısı bulunmaktadır(129).

Okrelizumab ile dozlama; başlangıç dozu 300 mg iv infüzyondur, bunu iki hafta sonra 300 mg iv takip eder. Daha sonra okrelizumab ilk 300 mg dozdan 6 ay sonra başlamak üzere 6 ayda bir 600 mg iv şeklinde verilebilir. Doz öncesi immunglobulin G(IgG), immunglobulin A(IgA), immunglobulin M(IgM) düzeyleri istenmelidir. İmmunglobulin düzeylerinde düşüklük saptanılması halinde immünoloji görüşü alınmalıdır. Yine doz öncesi hastalar hepatit B açısından taranmalıdır(129).

C) Ritüksimab

Ritüksimab, aynı zamanda B hücre redüksiyonuna neden olan B lenfositleri üzerindeki CD20 antijenlerine yönelik kimerik bir fare-insan monoklonal antikordur. Etki mekanizması okrelizumab ile benzerdir. Ritüksimab, bazı merkezlerde yıllardır MS'i tedavi etmek için endikasyon dışı olarak yaygın olarak kullanılmıştır. Ritüksimab'ın RRMS için etkinliğini destekleyen randomize çalışmalardan elde edilen

veriler sınırlıdır ancak, ikna edicidir ve randomize olmayan çalışmalar ritüksimab'ın yararlı olduğuna dair güveni artırmıştır(130).

Tedaviye başlamadan önce, hastalar hepatit B virüsü için taranmalıdır. Ayrıca başlangıçta hepatit C, tüberküloz, HIV taraması, tam kan sayımı, lenfosit kümeleri, IgA, IgM, IgG seviyelerinin değerlendirilmesi önerilir. Hastaların ritüksimab tedavisine başlamadan en az 6 hafta önce gerekli tüm aşılamları yapılmalıdır. Her infüzyon döngüsünden önce immünglobulin seviyeleri izlenmelidir(130).

Ritüksimab ile dozlama; iki haftalık aralarla iki adet 1 gr'lık infüzyon ile indüksiyon, ardından 6 ayda bir verilen 1 gr'lık infüzyon şeklindedir. Ritüksimab'ın potansiyel yan etkileri infüzyon reaksiyonları, hipogamaglobulinemi, enfeksiyon, hepatit B'nin reaktivasyonudur. Nadir olarak PML vakaları bildirilmiştir(131).

D) Ofatumumab

Ofatumumab, B lenfositlerin üzerindeki CD20'yi hedefleyen ve seçici B hücresi tükenmesine neden olan monoklonal bir antikordur. Endikasyonları ofatumumab, KİS, RRMS, aktif SPMS olmak üzere tekrarlayan MS formlarında endikedir. Bir çalışmaya göre; T1 aralıklı MRG taraması başına ortalama gadolinyum tutan lezyon sayısını ve T2 ağırlıklı MRG'de yeni lezyon sayısını ve genişleyen lezyon oranını azalttığı gösterilmiştir(132).

Ofatumumab ile dozajlama; 0, 1, ve 2, haftalarda uygulanan 20 mg ile başlayarak deri altı enjeksiyon ile verilir. Daha sonra, dördüncü haftadan itibaren ayda 20 mg'dır. İlk dozdan önce hastalar hepatit B virüsü için taranmalı ve kantitatif serum immünglobulinleri için test edilmelidir. Ofatumab ile gözlenen en yaygın yan etkiler üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı ve lokal enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır(133).

E) Ublitüksimab

Ublitüksimab, okrelizumab, ritüksimab ve ofatumumab tarafından hedeflenenlerden farklı bir CD20 epitopuna bağlanan bir fare-insan kimerik monoklonal antikordur. Ublitüksimab Fc gamma RIIIa (CD16) reseptörleri için

yüksek bir afinite elde etmek üzere Fc segmentinden düşük şeker içeriği ile glikomühendislik ile üretilmiştir(134). Doğal öldürücü hücre aracılı antikora bağlı hücrel sitotoksiteyi aktive etme yeteneğini artırarak B hücresinin tükenmesine yol açar. Ublituksimab; KİS, RRMS, SPMS dahil olmak üzere MS'in tekrarlayan formları için 2022'de FDA tarafından onaylanmıştır(135).

Ublituksimab'ın klinik çalışmalarda saptanan en sık görülen yan etkileri yaklaşık %50'lik oran ile infüzyon reaksiyonları ve yaklaşık %45'lik oran ile üst solunum yolları enfeksiyonlarıdır. Diğer potansiyel yan etkileri; yaşamı tehdit eden bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, immünglobulinlerde azalma, gebelikte fetüse zarar vermedir(135).

Hastalar ilk ublituksimab dozundan önce hepatit B virüsü ve kantitatif immünglobulinler açısından taramalıdır. Diğer B hücresi tüketen ajanlarda olduğu gibi hastalar ublituksimab tedavisine başlamadan en az dört hafta önce önerilen tüm aşılı olmalıdır. Aktif enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyon düzelene kadar uygulama ertelenmelidir. Tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonra B hücresi replasyonu gerçekleşene kadar canlı veya canlı atenué aşılı ertelenmelidir(135).

Ublituksimab ile dozlama; her dozdan önce metilprednizolon 100 mg iv (veya eşdeğer glukokortikoid) ve antihistamin ile premedikasyon önerilir. Ublituksimab iv olarak uygulanır; 150 mg ilk infüzyon, ikinci infüzyon ilk dozdan yaklaşık iki hafta sonrası için 450 mg ve sonraki dozlar ilk infüzyondan 24 hafta sonra her 24 haftada bir şeklindedir(135).

F) Alemtuzumab

Alemtuzumab CD52 eksprese eden T ve B hücrelerinin, doğal öldürücü hücrelerin(NK) ve monositlerin tükenmesine neden olan hümanize bir monoklonal antikordur(136). Endikasyonları; RRMS, aktif SPMS dahil olmak üzere MS'in tekrarlayan formlarının tedavisidir. Güvenlik profili nedeni ile alemtuzumab, klinik olarak izole edilmiş sendromların tedavisinde önerilmemektedir. Alemtuzumab, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) genellikle iki veya daha fazla modifiye edici

tedavi (DMT)'ye yetersiz yanıt veren veya diğer DMT'lerin kullanılmadığı yüksek düzeyde aktif RRMS'li hastalar için ayrılmıştır(137).

Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler, alemtuzumab'ın RRMS'te nüks oranını azaltmak için interferon beta-1a'dan daha etkili olduğunu göstermektedir. Bu fayda potansiyel olarak ciddi enfeksiyonlar ve immün trombositopenik purpura (İTP) dahil olmak üzere otoimmün bozukluklar riskinde küçük bir artış ile ilişkilidir(138). Bir çalışmada, alemtuzumab interferon-1a ile kıyaslandığında MRG T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens lezyonların hacmindeki medyan değişiklik açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamış, ancak alemtuzumab grubunda daha az yeni ve genişleyen T2 hiperintens lezyon ve bu lezyonların daha az gadolinyum tuttuğunu göstermiştir(139).

Alemtuzumab'ın başlıca yan etkileri; infüzyon reaksiyonları, enfeksiyonlar ve otoimmün bozukluklardır. İnfüzyon reaksiyonları hastaların yaklaşık %90'ında meydana gelir ve baş ağrısı, döküntü, mide bulantısı ve ateş ile karakterize edilir. Alemtuzumab ile tedavi edilenlerin üçte ikisinde veya daha fazlasında genellikle ciddi olmamakla birlikte çeşitli enfeksiyonlar gözlenmiştir(140).

Alemtuzumab tedavisinin başlamasından yaklaşık altı hafta önce hastalara gerekli tüm aşılamalar yapılmalıdır. VZV enfeksiyonu veya VZV aşısı öyküsü olmayanlar VZV antikoruna karşı test edilmelidir ve antikor negatif hastalarda, VZV aşılamasından altı hafta sonra alemtuzumab tedavisi ertelenerek altı hafta sonra VZV aşılaması düşünülmelidir. Tedaviye başlamadan önce idrar proteini/kreatini, serum kreatini, tam kan sayımı (TKS), tiroit fonksiyon testi(TFT), alanin aminotransferaz(ALT), aspartat aminotranferaz (AST) testleri değerlendirilmelidir (141).

Alemtuzumab tedavi başlangıcında birbirini izleyen beş gün boyunca günde 12 mg (toplam 60 mg), ardından 12 ay sonra birbirini takip eden üç gün boyunca günde 12 mg(toplam 36 mg) iv infüzyon yoluyla hazırlanır. Sonraki tedaviler (ardışık üç gün boyunca günde 12 mg toplam 36 mg) bir önceki tedavi kürünün son dozundan en az

12 ay sonra gerektiği şekilde verilir. Tedavinin ilk üç günde premedikasyon(iv 1 mg metilprednizolon) yapılması önerilir(141).



3. HİPOTEZ VE AMAÇ

Multiple skleroz merkezi sinir sistemi'nin miyelin kaybına ve aksonal hasarına yol açan genç erişkinlerde yaygın olarak ciddi özürllülüğe neden olan otoimmün demiyelinizan bir hastalıdır. Doğuştan gelen bağışıklık ve adaptif bağışıklık olmak üzere iki kategoride sınıflandırılan bağışıklığın MS'te her zaman tartışmasız rolü olmuştur. Bağışıklık sistemi ve otoimmünite MS'te kan-beyin ve kan-omurilik bariyerinin bozulmasında önemli bir rol üstlenmektedir. Adaptif bağışıklık sistemi akut enflamatuvar olayları yönlendirirken doğuştan gelen bağışıklık MS'in ilerleyici fazını yönlendirir. MS merkezi sinir sistemi içindeki multifokal enflamatuvar infiltratlar (T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar) ve miyelin kılıfın bozulması ile karakterize kronik bir hastalıdır. Başlangıçta Th1 hücrelerinin MS enflamasyonunu yönlendirdiği düşünülse de artık proinflamatuvar Th17 hücrelerinin de hastalığın başlamasında kritik bir rol oynadığına inanılmaktadır. MS hastalarında hem kanda hem de merkezi sinir sisteminde ataklar sırasında Th17 sayısında önemli artışlar vardır. Ayrıca B lenfositlerinin, antijenleri T lenfositlere sunabildiği ve T hücre genişlemesini uyarabildiği, Th17 hücrelerinin farklılaşmasını uyarabildiği bilinmektedir. Nötrofillerin, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin nasıl başlayıp kontrol ettiğine dair bir mekanizmayı temsil eden proinflamatuvar bir durumun oluşumu yoluyla, MHC sınıf II eksprese eden antijen sunan hücreler olan mikrogliya ve monositlerin olgunlaşmasını teşvik ettiği gösterilmiştir. B hücrelerinin RRMS'in remisyon döneminde arttığını ve beyinde bir atağa yol açan enflamatuvar süreçte yer alabildiği ve bu atağı sonlandırmak içinde gerekli olduğu bilinmektedir.

Relaps(atak), merkezi sinir sisteminde oluşan nöroinflamasyonun klinik bir sunumudur. Bir klinik atağı hasta öyküsü, nörolojik muayene ve santral sinir sistemine yönelik MRG ile saptayabiliriz. Tetikleyici mekanizmalar sonrasında bozulan kan beyin bariyeri ile serumdan merkezi sinir sistemine otoreaktif bağışıklık hücrelerinin göçü başlar. MRG'de parankime gadolinyum (kontras madde) ekstravazasyonu hastalık için tanımlanan aktif demiyelinizan plak olarak yorumlanır. Aktif demiyelinizan plaklar klinik atak olarak kendini gösterebilir. Şu zamana kadar ki bilgilerimize göre MS'te kronik enflamatuvar bir durumun hâkim olduğu,

MS atak'ta serum bağıışıklık hücrelerinin sağılıklı popölasyona göre belirli bir oran ve dengede arttığı bilinmekle beraber psödoatak hakkında bilgilerimiz sınırlıdır. Bu bilgiler ve řu zamana kadar süregelen çalışmalardan yola çıkarak atak şüphesi ile hastaneye başvuran MS'li bireylerde serumdan değerdendirilen nötrofil/lenfosit oranı ile klinik atak ve psödo(yalancı) atak ayrımının yapılip yapılamayacağını belirlemeyi amaçladık.



4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2022 tarihlerinde SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Ana Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışma protokolü Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır(24.11.2022, 2022/151).

Bu tezi yazan, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan ve ileride bilimsel makale olarak yazılırken isminin yazılacağı kişiler arasında karar vermelerini uygunsuz biçimde etkileyebilecek tarzda maddi veya manevi bir ilişki yoktur.

4.1. HASTA SEÇİMİ

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji bölümüne başvuran veya yönlendirilen McDonald 2017 kriterlerine göre MS tanısı alan veya MS ile takipli hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

4.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. ≥ 18 yaşından ≤ 50 ve McDonald kriterleri 2017'ye göre MS tanısı almış hastalar
2. Nörolojik yakınmalarını ifade edebilecek bilişsel yeterliliğe sahip olmak
3. MS'in atağına özgün veya MS atak olabilecek yakınmaları ile başvurmak

4.3. ÇALIŞMA DIŞLANMA KRİTERLERİ

1. MS'in atağına özgün veya MS atak olabilecek yakınmalar ile başvuran fakat başka bir enfeksiyon odağı bulunmak
2. Nörolojik yakınmalarını ifade edebilecek bilişsel yeterliliğe sahip olmamak
3. İmmünesupressif bir hastalığa sahip olmak
4. İmmün sistemi, hücreleri etkileyen ve immün hücre oranlarını objektif olarak değiştiren ilaç kullanıyor olmak
5. MS haricinde kronik hastalık sahibi olmak (malignite, eşlik eden otoimmün hastalıklar, hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı, karaciğer veya böbrek hastalığı veya bozukluğu, tiroit fonksiyon bozukluğu, hematolojik bozukluklar)

6. Son 30 gün içinde kısa süreli steroid tedavisi alma öyküsü olmak



5. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Bu çalışmada multiple skleroz (RRMS, SPMS, PPMS) ile takipli 18 ile 50 yaş aralığında atak şüphesi ile bölümümüze başvuran veya yönlendirilen hastalar değerlendirildi. Hastaların muayene notları geriye dönük incelendi. Nörolojik muayeneleri, radyolojik görüntüleri ve laboratuvar tetkikleri karşılaştırılarak serumdan bakılan nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ile atak-psödoatak ayrımını yapmayı amaçladık.

Çalışmaya dahil edilmek üzere, 1 Ocak 2018 tarihi ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji poliklinikleri ve Acil servisine başvuran veya yönlendirilen MS hastaları retrospektif olarak tarandı. Hastalar MS atak ve psödoatak olarak iki gruba ayrıldı ve toplamda çalışmaya 154 MS hastası dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların önceki başvurularına ait ayrıntılı öykülerine, genel ve nörolojik muayenelerine ait dosya kayıtlarına bakıldı. Takip edilen MS hastalarının muayene notlarında: MS başlangıç tarihi, hastalığın süresi, yaş, cinsiyet, kronik hastalık varlığı, kullandıkları ilaçlar, dahil olmak üzere vurgulanan tıbbi öyküleri dikkate alınmıştır. Çalışmaya öyküsünde semptomuna yönelik beyin ve omurilik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılan hastalar dahil edilmiştir.

Laboratuvar Araştırmaları; değerlendirme sırasında katılımcıların hastane sisteminden elde edilen venöz kan örnekleri tam kan sayımı, serum glukoz düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi rutin laboratuvar örneklerinin sonuçlarına bakıldı. Kan nötrofil/lenfosit oranları (NLO), laboratuvar sonuçları elde edildikten sonra manuel olarak hesaplandı. Her iki hasta grubunun nötrofil/lenfosit oranları daha önceden hastanemize başvuran herhangi bir kronik hastalığı (immün supresyon, hematolojik bozukluklar, DM, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu,) olmayan hasta grubunun yaş ortalaması ile uyumlu sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldı. MS'li bireylerden bağışıklık hücre gruplarından belirgin bir grubu bariz düşüren fingolimod ve dimetil fumarat gibi ilaçları kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

6. İSTATİSTİK SONUÇLARI

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 22 paket programı aracılığı ile analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılamamasından dolayı, ikili gruplar arasındaki karşılaştırmalarda; Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metod kullanılmıştır. Nicel değişkenler $\pm$ standart sapma(ss) olarak ifade edilirken, nitel değişkenler frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Katılımcılar uygun görüldüğü şekilde Student t –testi veya ki-kare testi kullanılarak tek değişkenli analiz yapıldı. Ayrıca kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırmalarda çapraz tablolar kullanılmıştır.

Atak ve psödo(yalancı) atak ile ilişkili önemli faktörleri belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. İlişkilendirme gücü, olasılık oranı (OR) ve %95 güven aralığı (CI) olarak ifade edildi. p-değeri $\leq 0,05$, olması durumunda anlamlı bir farklılığın/ilişkinin olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı farklılığın/ilişkinin olmadığı belirtilmiştir. MS aktivitesi (atak)'nin belirteci olarak MRG ile karşılaştırıldığında ayırt edici performansını değerlendirmek için Alıcı Karakteristik eğrisi (ROC) analizi kullanıldı. En yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip NLO için kesme seviyeleri belirlendi. Analiz için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) sürüm 22 kullanıldı.

6.1. İSTATİKSEL VERİLERİN VE BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

6.1.1. Bulgular

Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri ile ilgili betimsel istatistikler

Cinsiyet	Kadın	116	75,3
	Erkek	38	24,7
	Toplam	154	100,0
Atak durumu	Psödo atak	60	39,0
	Atak	94	61,0
	Toplam	154	100,0
Geliş şikâyeti	Kuvvetsizlik	30	19,5
	Uyuşma	85	55,2
	Görme bozukluğu	27	17,5
	Baş dönmesi / Denge bozukluğu	10	6,5
	Konuşma bozukluğu	2	1,3
	Toplam	154	100,0
Şikâyet süresi 24 saati	Aşıyor	89	57,8
	Aşmıyor	65	42,2
	Toplam	154	100,0
MRG’de aktif lezyon	Yok	69	44,8
	Var	85	55,2
	Toplam	154	100,0

Tablo 10. Katılımcıların demografik verilerinin karşılaştırılması

	n	Ortalama	Medyan	Minimum	Maksimum	ss
Yaş	154	29,40	28,00	18,00	47,00	7,66
Hastalık yılı	154	2,63	2,00	1,00	14,00	2,14
NLO	154	4,15	2,55	,53	24,80	4,17
24 saati aşmış (gün sayısı)	154	2,57	2,00	0,00	30,00	3,55

NLO, Nötrofil/lenfosit oranı, n, örneklem büyüklüğü, ss, standart sapma

6.1.1.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

MS hasta ve kontrollerinin demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması, MS hastalarının 116'sı (%75,3) kadın, 38'i(%24,7) erkekti. Kadın erkek oranı 3,05:1 ve yaşları 18 ile 51 arasında değişiyordu ve ortalama yaşları ($\pm$ ss) 29,40 ($\pm$ 7,66) yılı. Ortalama hastalık süresi 2,63 $\pm$ 2,14 yılı.

Atak durumları ile cinsiyet grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte psödo atak geçirenlerde kadınların oranı %83,33 görülmektedir.

Atak durumları ile geliş şikayetleri arasında anlamlı bir farklılık görülmektedir($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber psödo atak geçirenlerde geliş şikayetin uyuşma olma oranı %60,00 ile yüksek görülmektedir.

Atak durumları ile psödo atağın 24 saati aşma durumları arasında anlamlı bir farklılık görülmektedir($p<0,05$). Atak geçirenlerde psödo atağın 24 saati aşma oranı %92,55, psödo atak geçirenlere göre (%3,33) anlamlı derecede daha yüksek görülmektedir.

Atak durumları ile MRG durumları arasında anlamlı bir farklılık görülmektedir. ($p<0,05$). Atak geçirenlerde MRG'de lezyon olma oranı %88,30 , psödo atak geçirenlere göre (%3,33) anlamlı derecede daha yüksek görülmektedir

Tablo 11. Katılımcıların kullandığı ilaçlar

	n	%
Teriflunomid	20	14,8
Glatiramer asetat	38	28,1
İnterferon	70	51,8
Okrelizumab	3	0,02
Natalizumab	1	0,007
Kladribin	2	0,014
Azotiopürin	1	0,007

n, örneklem büyüklüğü

Hastalardan 19'u herhangi bir ilaç kullanmamaktaydı.

Tablo 12. Katılımcıların yaş, hastalık yılı, NLO ve 24 saati aşma parametreleri verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

	Atak					Psödoatak				
	İstatistik	sd	p	Çarpıklık	Basıklık	İstatistik	sd	p	Çarpıklık	Basıklık
Yaş	0,127	94	0,001	0,150	0,258	0,096	60	0,2	0,311	0,158
Hastalık yılı	0,241	94	0,0001	0,968	0,489	0,253	60	0,001	0,819	0,416
NLO	0,253	94	0,0001	1,016	0,513	0,243	60	0,001	0,786	0,400
24 saati aşmış (Gün sayısı)	0,215	94	0,001	0,863	0,436	0,538	60	0,001	1,741	0,885

Sd, serbestlik derecesi

Tablo 13. Atak-Psödo (yalancı) atak NLO

		Atak Durumu					Mann Whitney U Testi			
		n	Ortalama	Medyan	Minmum	Maksimum	ss	Sıra Ort	U	p
Yaş	Psödo atak	60	31,20	32,50	19,00	45,00	7,38	89,69	2088,5	0,007
	Atak	94	28,26	26,00	18,00	47,00	7,65	69,72		
	Toplam	154	29,40	28,00	18,00	47,00	7,66			
Hastalık yılı	Psödo atak	60	3,03	2,00	1,00	12,00	2,36	86,80	2262	0,032
	Atak	94	2,37	2,00	1,00	14,00	1,95	71,56		
	Toplam	154	2,63	2,00	1,00	14,00	2,14			
NLO	Psödo atak	60	3,54	2,06	,53	14,67	3,21	67,78	2237	0,031
	Atak	94	4,55	2,65	,74	23,80	4,65	83,70		
	Toplam	154	4,15	2,55	,53	23,80	4,17			
24 saati aşmış (Gün sayısı)	Psödo atak	60	,12	0,00	0,00	3,00	,52	32,95	147	0,0001
	Atak	94	4,14	3,00	0,00	30,00	3,77	105,94		
	Toplam	154	2,57	2,00	0,00	30,00	3,55			

ss, standart sapma, NLO, nötrofil/lenfosit oranı n, örneklem büyüklüğü

6.1.1.2. Relaps (Klinik Atak) ve Psödorelaps (Yalancı Atak) NLO Karşılaştırılması

Atak durumları arasında hastalık yılları açısından anlamlı bir farklılık görülmektedir($p<0,05$). Psödoatak geçirenlerde hastalık yılı atak geçirenlere göre anlamlı derece de daha yüksek görülmektedir.

Atak durumları arasında NLO değerleri açısından anlamlı farklılık görülmektedir($p<0,05$). Atak geçirenlerde NLO değerleri psödoatak geçirenlere göre anlamlı derecede daha yüksek görülmektedir.

Atak durumları arasında 24 saati aşmış değerleri açısından anlamlı bir farklılık görülmektedir. ($p<0,05$).Atak geçirenlerde 24 saati aşmış değerleri psödoatak atak geçirenlere göre anlamlı derece de daha yüksektir(her ne kadar psödoataklar genellikle 24 saatte kendini sınırlıyor olsalarda, 24 saat kuralını aşan psödoataklar da mevcuttur).

NLO'nun atak ve yalancı(psödo) atak tanısal performansını en iyi ayırt eden eşik değeri, duyarlılığını ve özgüllüğünü belirlemek değerlendirmek için ROC analizi kullanıldı.

Tablo 14. ROC analizi, cinsiyet ayrımı yapılmadan

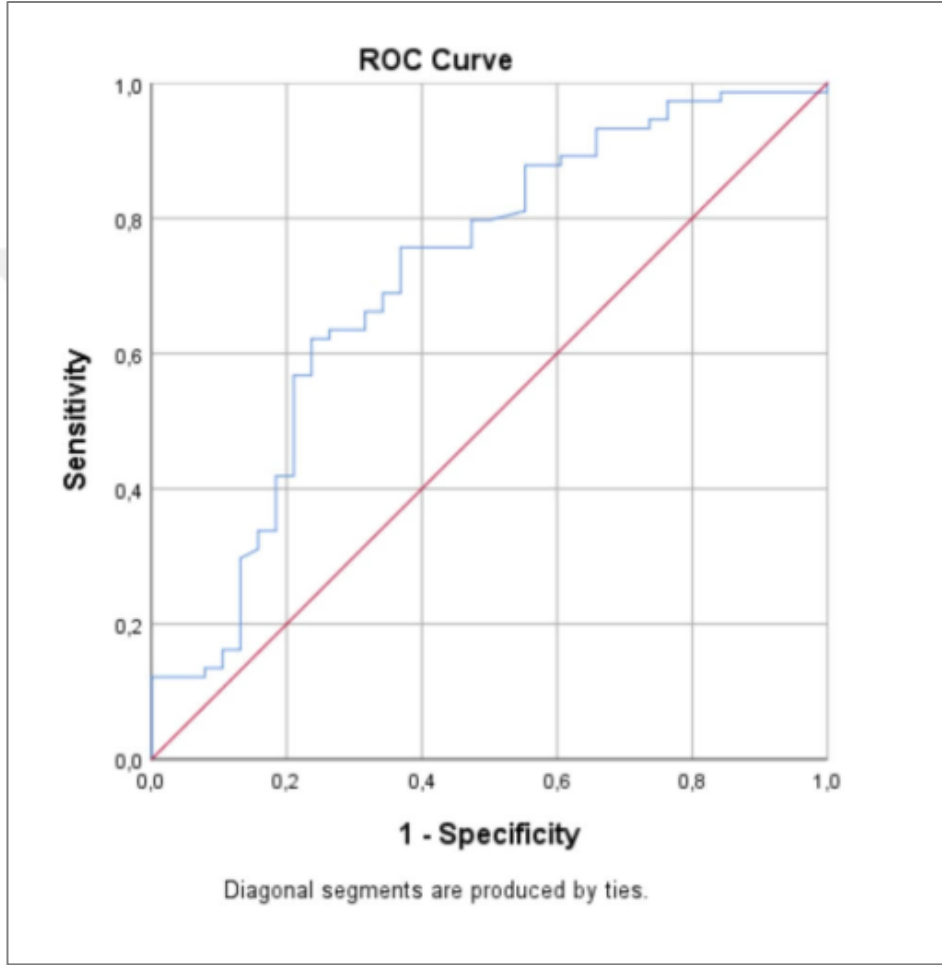
Area Under the Curve				
Test Result Variable(s):				
Area	Cutt-Off	p	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0,713	1,98	0	0,607	0,818

Tablo 15. MRG ile karşılaştırılmalı olarak ayırt edici eşik değeri. ROC analizi

	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV	Cutt-of
Atak Durumu-MRG	98,5	80,4	87,8	97,4	1,98
NLO-MRG (1,98/ $\leq$ 1,98)	71,2	67,4	75,8	62	

PPV (Positive Predictive Value, Pozitif tahminsel değerler), NPV (Negative Predictive Value, negatif tahminsel değerler), Cutt-of, kesim noktası

Cinsiyet ayrımı yapmadan toplam veri ile atak durumu ile MRG arasında sensitivite ve spesifite değerleri ile PPV ve NPV değerlerinin yüksek olduğu görülmektedir. MRG karşılaştırmalı ROC analizi sonucu NLO'nun %71,2 sensitivite ve %67,4 spesifite ile MS'in atak ve psödo atağını ayırt ettiğini gösterdi. Diğer taraftan NLO değeri için elde edilen kesme değeri 1,98 olarak elde edilmiştir.



Şekil 3. Cinsiyet bağımsız, ROC analizi sensitivite ve spesifite eğrisi

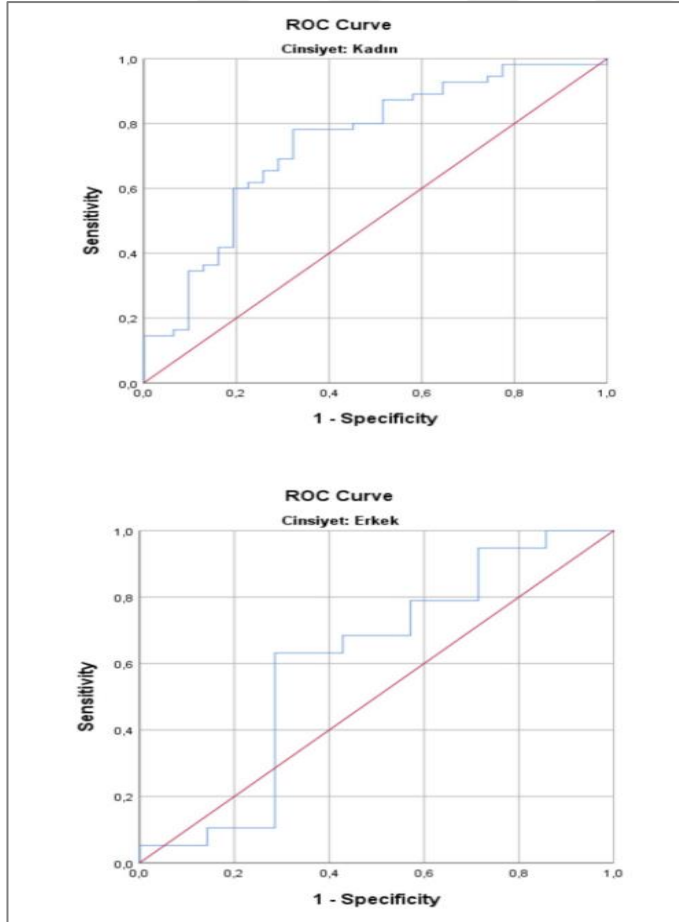
Tablo 16. ROC analizi. Cinsiyet ayrımı yapıldığında, ayırt edici eşik değeri

Area Under the Curve					
Test Result Variable(s):					
Cinsiyet	Area	Cutt-off	Asymptotic Sig.	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Kadın	0,742	1,940	0,000	0,630	0,854
Erkek				0,319	0,884

Tablo 17. Hastaların cinsiyet ayrımına göre ROC analizleri

		Sensitivite	Spesivite	PPV	NPV	Cutt-off
Kadın	Atak Durumu-MRG	100	83,8	89,1	100	
Erkek	Atak Durumu-MRG	94,1	66,7	84,2	85,7	
Kadın	NLO	75,5	73	78,7	69,2	1,94
Erkek	NLO	64,7	55,6	73,3	45,5	2,26

N/LO, Nötrofil/lenfosit oranı, PPV, Pozitif prediktif değer, NPV, Negatif prediktif değer



Şekil 4. Cinsiyet ayrımında, ROC analizi, sensitivite ve spesivite eğrisi

Kadınlarda;

Atak durumu ile MRG arasında sensitivite ve spesifite değerleri ile PPV ve NPV değerlerinin yüksek olduğu görülmektedir.

Kadınlarda NLO değeri için kesme noktasının 1,94 olduğu görülmektedir. Bu kesme noktası için elde edilen Sensitivite 75,5; spesifite 73; PPV 78,7 ve NPV değerleri 69,2 olarak elde edilmiştir.

Erkeklerde;

Atak durumu ile MRG arasında sensitivite ve spesifite değerleri ile PPV ve NPV değerlerinin yüksek olduğu görülmektedir.

Erkeklerde NLO değeri için kesme noktasının 2,26 olduğu görülmektedir. Bu kesme noktası için elde edilen Sensitivite 64,7; spesifite 55,6; PPV 73,3 ve NPV değerleri 45,5 olarak elde edilmiştir.

7. TARTIŞMA

Çalışmamızda Multiple Skleroz (MS) ile takipli, MS atak şüphesi ile başvuran veya yönlendirilen hastalar klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. Literatürde çalışmamıza benzer yayınlarda MS hastalarının atak dönemi ile sağlıklı kontrollerin serum laboratuvar parametreleri karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda klinik atak ve psödoatak arasındaki ayrımı yapmak için MS hastaları kendi aralarında ve bu sonuçlar da sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır.

Multiple Skleroz merkezi sinir sisteminin en yaygın immün aracılı enflamatuvar demiyelizan hastalığıdır. Genellikle tekrarlayan, subakut fokal nörolojik semptom ve bulgular ile kendini gösterir (birkaç gün, hafta veya ay boyunca). MS patogenezinde tetiği çeken basamak otorekatif –T lenfositlerin bozulan kan beyin bariyeri yolu ile kandan merkezi sinir sistemine taşınması ve ardından bir dizi patolojik süreci başlatmasıdır(2). B hücreleri de dahil olmak üzere antijen sunan hücreler, yabancı ve endojen hücelere yanıt olarak CD4+T hücrelerini aktive edip enflamatuvar hücrelerini aktive ederek enflamatuvar yanıtlara ve doku hasarına yol açabilir(15). Nötrofiller, proinflamatuvar stokinleri, reaktif oksidatif türleri serbest bırakarak T hücresi aktivitesini artırabilirler. Bununla birlikte, nötrofiller MS'te hücrel infiltrasyonun bir bileşeni değildir, MS patogenezinin katkı, potansiyel bir oto-antijen kaynağı sağlayarak ve otoimmüniteyi tetikleyerek olabilir(10). Merkezi sinir sistemine ulaşan otoreaktif lenfositler demiyelinizasyon, nöroaksonal dejenerasyon, sinaptik kayıp, oligodendriogliopati ve nihayetinde doku kaybı ve astrogiliozis ile sonuçlanan bir dizi patolojik kaskadı başlatır.

Atak ve psödoataklar: MS'li bir hastadaki patofizyolojik süreçlerin yansımasıdır ve semptomatik veya asemptomatik olabilir. Semptomatik nöks(atak) belirgin, hasta tarafından fark edilmesi muhtemel, akut subakuta (saatlerden günlere kadar pik yapan) semptomların başlaması veya oturması açısından zamansal farklılıklar yaratan, genellikle fokal bazen multifokal olabilen ve nadiren de merkezi sinir sisteminde yaygın tutulumla prezentasyon anlamına gelir. Semptomatik bir nöks(atak) genellikle günler ve haftalar içinde plato yapar ve bir iyileşme aşaması başlar. Bir nöksmeden sonra maksimum klinik iyileşme genellikle ilk 3 ay içinde

stabilize olur. Hastaların çoğu klinik olarak tamamen veya neredeyse tamamiyle iyileşerek başlangıca döner. Bazıları kısmen iyileşir, bazıları nadiren hiç iyileşmeyebilir. Psödoatak önceki klinik bir nüksetmeden kaynaklanan semptomların tekrarlamasıdır. Psödo atak sinir sistemine yönelik herhangi bir stres (ısı, yorgunluk, enfeksiyon, egzersiz, yorgunluk) hasarlı sinir sisteminin dayanabileceği eşiği aşarsa tetiklenebilir. Tetikleyici ortadan kalktıktan sonra genellikle hastaların kendileri tarafından not edilen semptomların iyileşmesi beklenir (örneğin sıcak bir duş sırasında veya idrar yolu enfeksiyonu sırasında kendini sınırlayan kötüleşme). Psödoatağa atfedilen semptomlar 24 saat sınırını aşarsa veya potansiyel bir tetikleyici saptayıp müdahale edilmesine rağmen (örneğin idrar yolu enfeksiyonunun tedavi edilmesi gibi) birkaç gün içinde düzelmeye başlamazsa onu ataktan ayırt etmek için MRG çekilmelidir(142).

Klinisyenler bir psödo atağın farkında olmalı ve onu tanımlayabilmelidirler. Atak ve psödoatak ayırt edilmesi birçok yönden ciddi bir iştir. Psödo atak olarak tanımlanan bir klinik atak steroid tedavisinde bir gecikme ve sonucunda engelliliği etkileyebilmektedir. Yine aynı şekilde klinik atak olarak tanımlanan bir psödoatak gereksiz iv steroid tedavisi ve bunun potansiyel yan etkilerine maruziyete sebebiyet vermektedir. Bir nüksetmeyi ne tetiklerse tetiklesin, bunu otoreaktif bağışıklık hücrelerinin merkezi sinir sistemine kaçakçılığı ile karakterize edilen enflamatuvar faz izler. Bu akış kan beyin bariyerinin parçalanmasını kolaylaştırır, bunun makroskopik karşılığı MRG’de gadolinyumun dolaşımdan merkezi sinir sistemi parankimine ekstrasvazasyonu olarak görülebilir. Şu ana kadar elde edilen verilere göre psödoatak’ta otoreaktif bağışıklık hücreleri klinik atağa spesifik ve özgü bir dengede tetiklenmemektedir. Multiple Skleroz radyolojik ve histopatolojik değişiklikler, klinik tezahür ve ilerlemenin yanı sıra tedavi açısından da büyük farklılıkları bünyesinde barındıran santral sinir sisteminin kronik otoimmün bir hastalıdır. Bu nedenle tanıyı ve prognozu kolaylaştıran terapötik cevabın ve yan etki riskinin değerlendirilmeine izin veren hastalığın spesifik özelliklerini tanımlamak oldukça önemlidir(143,144). Mevcut görüntüleme yöntemleri içerisinde gelişen teknoloji ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) santral sinir sistemindeki lezyon yükünü belirleme ayrıca nüks oranı ve engelliliğin ilerlemesi gibi klinik özelliklerin prognozunu tayin etmede en

önemli rolü üstlenmektedir(145). Bununla beraber bu özellikleri daha büyük hasta gruplarında ölçmek ve standardize etmek mümkün olsa da hasta bazlı şu ana kadar mümkün olmamıştır(146) Burdan yola çıkarak, serumdan değerlendirilen nötrofil/lenfosit oranı'nın hem MRG'nin maliyet yükünü hem de gadalinyum gibi kontras maddenin gereksiz kullanımını ve potansiyel allerji yükünü azaltmada ve daha önemlisi mevcut muayene ve hastane koşullarında atak -psödoatak ayrımında klinisyeni hızlı ve tekrarlanabilir bir belirteç olarak destekleyebileceğini düşünmekteyiz. MS için son derece spesifik ve hassas bir biyobelirteç yapılan çalışmalara rağmen günümüzde henüz tanımlanmamıştır (147). Fakat çalışmamız serumdan değerlendirilen nötrofil/lenfosit oranı'nın basit, ucuz ve en az komplikasyon ile bu ayrımı yapabileceğini göstermiştir.

Nötrofillerin etki mekanizmasında fagositoz ve degranülasyon dışında nötrofil dışı tuzaklanmalar (NDT) vardır. Yapılan çalışmalar NDT'nin enflamasyonunun başlamasını teşvik ettiği ancak aynı zamanda enfamasyonun çözülmesini de hızlandırdığını göstermiştir (17). NDT'lerin fonksiyonel önemi; NDT'lerin serbest bırakılmasında görevli reaktif oksijen türleri (ROS) eksikliği olan farelerde daha fazla enflamasyon ve gut artriti gibi otoimmün hastalıklar sergilediğini göstermiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak NDT'lerin yerel konsantrasyonunun iltihaplanma üzerindeki etkilerini etkileyebileceğini ve yüksek yoğunluklukta NDT'lerin baskılanmasını önermiştir(148). NDT'lerin ve nötrofil türevi IL-17'nin, beyinde nötrofil tükenmesinin veya nötrofil alımının blokajının bilişsel performansı iyileştirdiği Alzheimer hastalığının fare modellerinde de gösterilmiştir(149).

Nöroimmünoloji, parkinson hastalığı, Charcot-Maria-Tooth, MS, Amiyotrofik Lateral Skleroz dahil birçok nörolojik hastalığı sistematik olarak tanımlayan Martin Chargot tarafından hastalıklı dokuların ayrıntılı anatomisi ve mikroskopisi çalışmaları ile hastalardaki klinik hastalığı ilişkilendirerek nöroloji ve immuünoloji arasındaki bağlantı mikroskopun iyileştirilmesi ve ayrıntılı doku incelenmesine olanak sağlayan boyama teknikleri ile ivme kazanmıştır(150).Yine gelişen teknikler ile Alzheimer hastalığı olarak bilinen demansın altında yatan patoloji ve Dawson'un MS'in ayrıntılı incelenmesi santral sinir sistemi lezyonlarında kan damarlarının etrafındaki iltihaplanmayı göstermeye olanak sağladı(151). Geçmişten günümüze kadar yapılan

alışmalar ile multiple skleroz dahil santral sinir sisteminin birçok hastalığında enflamasyon ve otoimmünitenin önemli rol oynadığı bilinmektedir ve gelecekte de beyaz küre sayısı ve alt tiplerinin hastalık sensitif ve spesifik çalışmaları devam edecektir.

Nötrofilin merkezi sinir sistemi otoimmün hastalıklarına katkısı ilk kez deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE) üzerine yapılan çalışmalar tarafından olmuştur(12). NLO, Interleukin-6, Interleukin-1β ve Tümör Nekroz Faktörü-α gibi diğer enflamatuvar sitokinlere kıyasla basitliği ve ekonomik uygulanabilirliği nedeniyle sistemik enflamasyon için belirteç olarak daha önceki çalışmalar tarafından önerilmiştir. Önceki alışmalar, akut faz yanıtının bazı geleneksel belirteçlerinin (ESH ve CRP) MS sakatlığı ve aktivitesi ile ilişkisini incelemiş ve kesin olmayan sonuçlar vermiştir(5,6). Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), nötrofil ve lenfosit seviyeleri arasındaki dengeyi temsil eder. NLO'nun birkaç otoimmün hastalıktaki rolü, son zamanlarda sistemik enflamatuvar durum için potansiyel olarak ucuz ve etkili bir belirteç olarak önerilmiştir(11). NLO santral sinir sisteminin diğer hastalıkları serebrovasküler hastalıklar, geçici iskemik atak gibi hastalıklarda sağlıklı kontroller ile karşılaştırılığında mortalite tahmini, gibi bir çok parametre için kullanılmıştır(152). Bu çalışmalardan yola çıkılarak santral sinir sisteminin hastalıklarında sensitif bir tetkik gibi görünmektedir.

Hastaların aldığı ilaçlar değerlendirilmiş(interferonlar, glatiramer asetat, teriflunomid, okrelizumab, klakribin, natalizumab, Toplamda 135 hasta ilaç kullanmaktaydı, hastaların büyük çoğunluğu interferon ve glatiramer asetat kullanıyordu. 19 hasta herhangi bir ilaç kullanmıyordu). Tüm gruplar kullandığı ilaçlar ile değerlendirildiğinde NLO üzerinde anlamlı etki ve fark saptanmamıştır. Daha sensitif, hasta sayısının daha fazla olduğu gruplarda ve prospektif çalışmalar ile verilerimizin desteklenmesine ihtiyaç vardır.

MRG gelişen teknoloji ile MS'in tanı, tedavi ve hastalık aktivitesinde devrim yaratmış nöroinflamatuvar hastalık mekanizmalarının histopatolojik ve immünolojik yöntemlerini oldukça tamamlayıcı ve aydınlatılmasına yardımcı olmuştur(153). MS hastalığında atak, hastalık aktivitesi, prognozu için çeşitli MRG protokolleri

vardır.(1,5 Tesla, pre-post gadalinyum, 3 Tesla,7 Tesla) Ancak artefaklar ,kurumlar arası standardizasyon eksiklikleri ve daha yüksek maliyet değerleri gibi birçok dezavantajı da mevcuttur(154). Çalışmamızda MRG mukayeseli ROC eğrisi analizinde, atak durumu ile MRG arasında sensitivite ve spesifite değerleri ile PPV ve NPV değerlerinin yüksek olduğu görülmektedir (Sensivite 71,2, Spesivite 67, 4.NLO için elde edilen kesme değeri 1,98). MRG'ye ulaşım imkanları, uygun protokol ve sekans çekimi, atak semiyolojine uygun bir zamanda MRG çekimi gibi birçok faktörün olumsuzluğu hekimi daha pratik, ucuz ve kısa süreli sonuç veren yöntemlere itmektedir.

Patogenezindeki immünolojinin rolünden dolayı kortikosteroidler MS klinik atak durumunda atağı kontrol altına alan tedavilerdendir. Etki mekanizmaları ise şöyle sıralanabilir: MS patolojisinde ilk görünür olay olan kan beyin bariyeri bozulmasını bir takım immünolojik mekanizmalar ile önlerler: Oto reaktif T hücre göçünü önlemek(155), antijenlere T hücre tepkisini azaltmak, monositler üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu düzenlemek, enflamasyon bölgesinde proinflatuvar stokinlerin üretimini ve matrikse salgılanmasını azaltmak(156). Bir çalışma, RRMS'li hastalarda klinik atak sonrası kullanılan kortikosteroidlerin engellilik ve görme keskinliğinde hızlı ve anlamlı bir iyileşme sağladığını bildirdi(157). İyi tanımlanmamış bir psödoatak hekimi gereksiz kortikosteroid kullanımına iter. Kortikosteroidlerin potansiyel yan etkileri geçici ruh hali değişimleri (anksiyete, depresyon) gibi bir takım psikiyatrik yakınmalar, baş ve kas ağrısı gibi semptomlardır. Öte yandan kortikosteroidlerin ciddi, takip gerektiren ve hekimi endişeye düşüren yan etkileri ise; MS kronik bir hastalık olduğu için uzun dönem kullanımı osteoporoza yol açan kemik yoğunluğunun azalması ve kırık, enfeksiyonlar ve katarakta neden olabilir(158). Burada kortikosterodilerin yan etkileri göz önünde bulundurarak hekime düşen görev klinik atak ve psödoatağın ayırımını dikkatli yapmaktır. Bunu nörolojik muayenede gözden kaçabilecek hastanın öyküsünde bahsetmediği fakat atakta sensitif olabilen serumdan bakılan bir biyobelirteç yardımı ile yapmalarını öneriyoruz.

Çalışmamızda MS'teki yüksek NLO'nun hastalık aktivitesi ile ilişkili olup olmadığını ve atak-psödoatak ayrımının yapılıp yapılamayacağını değerlendirmek için çok değişkenli bir lojistik regresyon analizi yapıldı. Çalışmamızın veri sonuçları NLO'nun hastalık aktivitesi ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterdi. Yine çalışmamız NLO'nun klinik atağı olan MS'li bireylerde psödoatak'lı bireyler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdi (Klinik atak'lı bireylerde NLO ortalama 4,55, $\pm$ ss 4,65, psödoatak'lı bireylerde ortalama 3,54 $\pm$ ss 3,21, $p < 0,05$). Bu, MS hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla NLO'nun yükseldiğini gösteren önceki çalışmalarla uyumludur(9,135,136). ROC eğrisi analizimiz, MS hastalık aktivitesini(atak) ve psödoatağı (%71,2 duyarlılık ve 67,4 özgüllük) en iyi ayırt eden NLO'nun kesme değerinin 1,98 olarak saptadı. Daha önce yapılan bir çalışmada hastalık aktivitesini sağlıklı kontroller ile değerlendiren ve ayırt edici eşik değeri 3,90 bulan çalışmalar ile uyumludur(9). ROC analizi kesme değerleri farklı olmasını daha önceki çalışmalar sağlıklı kontroller ile yapılırken bizim çalışmamızda iki grubunda MS hastalığına sahip olması ve sağlıklı kontrollere göre mukayese edilmesine bağladık.

Çalışmamız psödoatak'lı bireylerin yaş ortalamasını 31,20 yıl $\pm$ ss 7,38, klinik atak'lı bireylerin yaş ortalamasını 28,26 yıl $\pm$ ss 7,65 olarak saptamıştır. Veri sonuçlarında psödoatak'lı bireyler daha yüksek bir yaş ortalamasına sahipti. Hastalık yılı açısından her iki grup karşılaştırıldığında psödoatak'lı bireylerde ortalama 3,03 yıl $\pm$ ss 2,36, klinik atak'lı bireylerde ortalama 2,37 yıl $\pm$ ss 1,95 olarak saptanmıştır. Sonuçlara göre psödoataklı bireyler klinik ataklı bireylere göre daha yaşlı ve daha fazla hastalık yılına sahipti. Daha önce yapılan bir makalede psödoatakların sinir sisteminin hasar görmüş bölgelerini orantısız bir şekilde etkileyen yaşlanma ve rezerv kaybından kaynaklandığına inanmaktadır(146). Çalışmamız katılımcıları hastalık yılları açısından değerlendirmiş olup, MRG yükü ve beyin volümü açısından değerlendirmemiştir. Psödoatak'lı bireylerin neden daha fazla hastalık yılına sahip olduğu ve bunun beyin lezyon yükü ve beyin volümü ile ilişkisi yeni çalışmalar ile araştırılmaya ve desteklenmeye muhtaçtır. MS dahil bir dizi otoimmün hastalığın ağırlıklı olarak kadınları etkilediği bilinmektedir. Hastalık insidansındaki bu yanlılığın kadınların erkeklerden daha güçlü otoimmün tepkiler geliştirmesi ile ilgili olduğu

gösterilmiştir(1). Çalışmamızda atak durumları ile cinsiyet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber($p>0,05$) psödoatak geçirenlerin çoğunluğunun kadın oldukları görülmektedir (%88,33). Bu veri sonuçlarının hastalığın cinsiyet insidansı ile uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır.



8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda MS ile takipli, atak şüphesi ile başvuran veya yönlendirilen hastalar klinik, laboratuvar bulguları ve radyolojik görüntüleri açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber yalancı atak ile başvuran hastaların çoğunluğu kadındı (%83,33 $p>0,05$). Atak şüphesi ile gelen kadın cinsiyette, başvurusunda yakınmaları psödoatağa atfetmeden önce klinik atak tanısının dışlanmasını öneriyoruz.

Katılımcıların ortalama hastalık süresi $2,63 \pm 2,14$ idi. Yalancı atak geçirenlerin ortalama hastalık yılı atak geçirenlere göre anlamlı derece daha yüksek bulundu($p<0,05$). Ortalama hastalık yılı yüksek olan atak şüphesi ile gelen hastalarda atak-yalancı atak ayırıcı tanısı için daha dikkatli olunmalıdır.

Atak geçiren MS'lilerde psödo(yalancı) atak geçirenlere göre serum NLO anlamlı derece daha yüksek bulundu($p<0,05$). Cinsiyet farklılığı göz önüne alındığında MS 'e sahip erkek cinsiyette NLO değeri için kesme noktası kadın cinsiyete göre daha yüksek bulundu(1,94-2,26).

Atak durumu ile NLO arasında sensitivite ve spesifite değerlendirmesinde kadın cinsiyette hem sensitivite hem de spesifite erkek cinsiyete göre daha yüksek bulundu. Özellikle kadın cinsiyette atak-psödo atak ayırımında serum NLO öncelikli tercih olabilir.

Bu çalışma, serum NLO'nun MS hastalarında atak'lı bireylerde psödoatak'lı bireylerlere göre önemli ölçüde arttığını ve MS engelliliği ve aktivitesi ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterdi. Sonuçlarımız, NLO'nun MS'li bireylerde hastalık aktivitesinin, atak -psödoatak ayırımının basit, hızlı ve ucuz bir enflamatuvar belirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın retrospektif olmasından dolayı kontrol edemediğimiz birçok etken verilerimiz üzerinde etki etmiş olabilir, prospektif çalışmalar ile bulguları

doğrulamak için çok merkezli ve daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalık modifiye edici tedavilerin NLO seviyeleri üzerindeki etkisini ve bunların MRG ve beyin omurilik sıvısı belirteçleri ile ilişkisini göstermek için takip çalışmalara da ihtiyaç vardır.

MS'te hastalık ilerlemesini yeterli hassasiyet ile ölçme ve bireysel hasta prognozunu tahmin etme yeteneği büyük bir zoluktur.

Psödoatak'lı MS'lilerin daha fazla hastalık yılına sahip olduğu ve bunun beyin lezyon yükü ve beyin volümü ve bunun psödoatak ilişkisi araştırılmalıdır.

MS'li bireylerde maskeli depresyon, depresyonda NLO oranı? Psödoatak durumunda NLO serum düzey etkilenmesi? Daha ayrıntılı ve MS'e sensitif ve spesifik biyobelirteç ihtiyacını doğurmaktadır.

Serumdaki yüksek NDT seviyeleri MS'teki kronik enflamatauvar ortam ile ilgili olabilir. Psödoatakl bireylerde de kronik inflamatuvar bir yanıt olduğu gerçeği ile umuyoruz ki yeni çalışmalar atağa spesifik biyobelirteçlere ışık tutacaktır.

Çalışmamız MS'te nüksün maliyet etkin kesin serolojik biyobelirteçlerinin geliştirilmesinde gelecekte klinik uygulamaya katkı sağlayacaktır. Takiplerde, görüntüleme tetkikleri ile saptanamayan, klinik, subklinik progresyonlar açısından serum belirteçleri bize yol gösterecektir.

KAYNAKLAR

1. Klaus Lauer. Environmental risk factors in multiple sclerosis., *Expert Rev Neurother* 2010.Mar;10(3):421-40
2. Meinl E, Krumbholz M, Hohlfeld R. lineage cells in the inflammatory central nervous system environment: migration, maintenance, local antibody production, and therapeutic modulation. . *B Ann Neurol* 2006; 59:880–892.
3. V Hugy Perry systemic infections an inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol* 2007 Feb;7(2):161-7.
4. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012;5(1):2.
5. M Soilu-Hänninen at all, High sensitivity measurement of CRP and disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* Jull 12;65(1)153-5.,2005
6. Demirci, SS, Demirci, SS, Kutluhan, S, et al.,. The clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in multiple sclerosis. 2016. *Int. J. Neurosci.* 126, 700–706
7. Emily R Pierson The contribution of neutrophil to CNS autoimmunity. *Clin Immunol* .2018 Apr:189:23-28
8. Tonia Woodbery at all. The Emerging Role of Neutrophil Granulocytes in Multiple Sclerosis. .*J Clin Med.* 2018 Dec 3;7(12):511
9. Beneut Aube at all. Neutrophils mediate blood-spinal cord barrier disruption in demyelinating neuroinflammatory diseases. . *J Immunol* 2014 Sep 1;193(5):2438-54
10. Steinbach, K, Piedavent, M, Bauer, S, et al. Neutrophils amplify autoimmune central nervous system infiltrates by maturing local APCs. 2013. *J. Immunol. Balt.* 191 (9), 4531–4539.
11. Wang, X, Qiu, L, Li, Z, et al. Understanding the multifaceted role of neutrophils in cancer and autoimmune diseases., 2018. *Front. Immunol.* 9, 2456
12. McColl at all Treatment with Anti-Granulocyte Antibodies Inhibits the Effector Phase of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Immunol* (1998) 161 (11): 6421–6426.
13. Rasha M Fahmi, *Mult Scler Relat Disord*, 2021 Jun ;51:102921
14. Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. . *Health Technol Assess* 2002; 6:1
15. Jonathan Howard et all. *Neurol Clin.* 2016 Nov;34(4):919-939.

16. Pugliatti M et al. Eur J Neurol 2006 Jul;13(7):700-22.
17. TurkBoruU, AlpR, SurH, GullL. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. Neuroepidemiology 2006;27:17-21
18. Bulut S, Kılıç H, Demir C. Yukarı Fırat Bölgesinde multipl skleroz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve demografik öz. . Fırat Tıp Dergisi 2011;16:84-90
19. Weiner HL Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. . Arch Neurol 2004; 61:1613.
20. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. Nat Rev Immunol 2015; 15:545
21. Munoz, L. E. et al. Nanoparticles size-dependently initiate self-limiting NETosis-driven inflammation. . Proc. Natl Acad. Sci. USA 113, E5856–E5865 (2016)
22. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi. Implications for the pathogenesis of demyelination. J. Ann Neurol 2000; 47: 707- 17
23. Bar-Or A, Li. Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances. R Lancet Neurol. 2021;20(6):470. Epub 2021 Apr 27
24. Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. . Am J Pathol 2008; 172:146.
25. Zamvil SS, Hauser SL. Antigen Presentation by B Cells in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2021;384(4):378
26. Robert Weissert l The Immune Pathogenesis of Multiple Sclerosis. , Neuroimmune Pharmacology
27. Fujinami RS, Oldstone MB. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. Science. 1985; 230:1043–1045
28. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell- mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein.. Cell. 1995; 80:695–705
29. O'Connor KC, Bar-Or A, Hafler DA. The neuroimmunology of multiple sclerosis: possible roles of T and B lymphocytes in immunopathogenesis. . J Clin Immunol. 2001; 21:81–92
30. Popescu BF, Pirko I, Lucchinetti CF Continuum (Minneapolis, Minn. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand?). 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):901-21
31. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RA Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. . New Eng J Med 1998; 338: 278- 85
32. Barnard RO, Triggs. Corpus callosum in multiple sclerosis. M J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1974;37(11):1259

33. Kutzelnigg A, Lassmann H .. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. *Handb Clin Neurol*. 2014; 122:15-58
34. Oksenberg JR, Panzara MA, Begovich AB, et al. Selection for T-cell receptor V beta-D beta-J beta gene rearrangements with specificity for a myelin basic protein peptide in brain lesions of multiple sclerosis. . *Nature* 1993; 362:68
35. A Ben-Nun et all. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 Mar 15;88(6):2466-70.
36. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GP, Bulman D, Hashimoto L, Paty DW, Hashimoto SA, Warren S, Hader W, Murray T.A population-based study of multiple sclerosis in twins: update. *J Ann Neurol*. 1993;33(3):281
37. Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H, Wohlfahrt J, Koch-Henriksen N, Melbye M. Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol*. 2005;162(8):774
38. Nete Munk Nielsen). Familial risk of multiple sclerosis a nationwide cohort study. . *Am J Epidemiol* 2005 Oct 15;162(8)
39. Bardia Nourbakhsh, Ellen M Mowry 10.Multiple Sclerosis Risk Factor and Pathogenesis. . *Continuum* 2019 Jun;25(3):596-6
40. Dilokthornsakul P, Valuck RJ, Nair KV, Corboy JR, Allen RR, Campbell Epub 2016 Feb 17.Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population. *JD Neurology*. 2016 Mar;86(11):1014-21.
41. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Goltzman D, Leong A, Greenwood CM, Thanassoulis G, Richards JB. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med*. 2015;12(8):e1001866. Epub 2015 Aug 25
42. Lauren E Mokry et all. correction: Vitamin D and Risk of Multiple Sklerosis.A mandalien Randomization Study. *Plus Med* 2016 Mar 2;13(3):e1001981
43. Martin R, Lucchinetti CF. Brück, Butterworth-Heinemann, 2. In: W, (eds). *Immunology, Pathology and Pathogenesis* (First ed.) Philadelphia 2003: 33–113 Mc Donald WI, Noseworthy JH. *Multiple Sclerosis*
44. Yang CC. Bladder management in multiple sclerosis. . *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013; 24:673
45. McGraw C, Krieger S, Wong J, Fabian MThe food critic who couldn't taste and 6 other cases of dysgeusia in multiple sclerosis. . *Neurology* 2012; 78(Meeting Abstracts 1):P06.178. (Accessed on March 10, 2015).
46. Kanchandani R, Howe JG.Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45(4):308

47. Rae-Grant AD. Unusual symptoms and syndromes in multiple sclerosis. . Continuum (Minneap Minn) 2013; 19:992
48. Rinker JR 2nd, Salter AR, Walker H, Amara A, Meador W, Cutter GR Prevalence and characteristics of tremor in the NARCOMS multiple sclerosis registry: a cross-sectional survey. BMJ Open. 2015;5(1):e006714. Epub 2015 Jan 8.
49. Thompson AJ, Jarrett L, Lockley L, Marsden J, Stevenson. Clinical management of spasticity. VL J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Apr;76(4):459-63
50. Lew-Starowicz M, Gianotten Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. WL Handb Clin Neurol. 2015;130:357-70.
51. Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, Compston. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. DA J Neurol. 1999;246(11):1027
52. Zivadinov R, Zorzon M, Bosco A, Bragadin LM, Moretti R, Bonfigli L, Iona LG, Cazzato G. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: II. Correlation analysis. Mult Scler. 1999;5(6):428
53. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, MacLeod MR, Fallon MT Dec 14. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. Pain. 2013 May;154(5):632-42. Epub 2012
54. Drulovic J, Basic-Kes V, Grgic S, Vojinovic S, Dincic E, Toncev G, Kezic MG, Kistic-Tepavcevic D, Dujmovic I, Mesaros S, Miletic-Drakulic S, Pekmezovic T Prevalence of Pain in Adults with Multiple Sclerosis: A Multicenter Cross-Sectional Survey. Pain Med. 2015 Aug;16(8):1597-602.
55. Rae-Grant AD Continuum Unusual symptoms and syndromes in multiple sclerosis. (Minneap Minn). 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):992-1006.
56. Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross AH The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. Arch Neurol. 2004;61(4):525
57. Frohman EM, Zhang H, Dewey RB, Hawker KS, Racke MK, Frohman TC. Vertigo in MS: utility of positional and particle repositioning maneuvers. Neurology. 2000;55(10):1566
58. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. N Engl J Med. 2006;354(12):1273
59. Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. Health Technol Assess. 2002;6(10):1.
60. Orhun H. Kantarci, Multiple Sclerosis and other Phases and Phenotypes of Multiple Sclerosis.Continuum. CNS Inflammatory Diseases p. 636-654June 2019,
61. Filippi M, Rocca MR imaging of multiple sclerosis. MA Radiology. 2011;259(3):659

62. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA.. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162. Epub 2017 Dec 21
63. Toledano M, Weinshenker BG, Solomon A Clinical Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *AJ Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(8):57.
64. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *G J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug;84(8):909-14. Epub 2013 Feb 21
65. Giesser. Diagnosis of multiple sclerosis. *BS Neurol Clin*. 2011 May;29(2):381-8
66. Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63(10):1966
67. Wurster U, Stachan R, Windhagen A, Petereit HF, Leweke FM Reference values for standard cerebrospinal fluid examinations in multiple sclerosis. Results from 99 healthy volunteers. *Mult Scler*. 2006;12:1.
68. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:1100.
69. Bradly WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al. Neurology in Clinical Practice. In: Olek MJ, Dawson DM (eds), *Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System* (3rd ed). Butterworth-Heinemann, Woburn 2000, 1431–65.
70. Gilroy J. Temel nöroloji (1. baskı). Çeviri editörü: Rana Karabudak. Güneş Kitapevi, Ankara 2002, s 199–223.
71. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, Calabresi PA, Polman. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *C Lancet Neurol*. 2010;9(9):921
72. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoil K, Pache F, Stich O, Beume LA, Hümmert MW, Ringelstein M, Trebst C, Winkelmann A, Schwarz A, Buttmann M, Zimmermann H, Kuchling J, Franciotta D, Capobianco M, Siebert E, Lukas C, Korporal-Kuhnke M, Haas J, Fechner K, Brandt AU, Schanda K, Aktas O, Paul F, Reindl M, Wildemann B, in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOSMOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation,

- radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome.) J Neuroinflammation. 2016;13(1):280. Epub 2016 Sep 27.
73. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, Rajasekharan S, Lennon VA, Villalobos A, Palace J, Mandrekar JN, Vincent A, Bar-Or A, Pittock; discussion 669. Epub 2012 Feb 1.. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *SJ Neurology*. 2012 Feb;78(9):665-71
 74. Waters PJ, Komorowski L, Woodhall M, Lederer S, Majed M, Fryer J, Mills J, Flanagan EP, Irani SR, Kunchok AC, McKeon A, Pittock .A multicenter comparison of MOG-IgG cell-based assays. *S J Neurology*. 2019;92(11):e1250. Epub 2019 Feb 6.
 75. Sechi E, Buciuc M, Pittock SJ, Chen JJ, Fryer JP, Jenkins SM, Budhram A, Weinshenker BG, Lopez-Chiriboga AS, Tillema JM, McKeon A, Mills JR, Tobin WO, Flanagan.Positive Predictive Value of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody Testing. *EP JAMA Neurol*. 2021;78(6):741
 76. Newcombe J, Hawkins CP, Henderson CL, Patel HA, Woodroffe MN, Hayes GM, Cuzner ML, MacManus D, du Boulay EP, McDonald WI. Histopathology of multiple sclerosis lesions detected by magnetic resonance imaging in unfixed postmortem central nervous system tissue. *Brain*. 1991;114 (Pt 2):1013
 77. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, Geurts JGG, Paul F, Reich DS, Toosy AT, Traboulsee A, Wattjes MP, Yousry TA, Gass A, Lubetzki C, Weinshenker BG, Rocca MA. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019;142(7):1858
 78. Nielsen JM, Korteweg T, Barkhof F, Uitdehaag BM, Polman CH Overdiagnosis of multiple sclerosis and magnetic resonance imaging criteria. *Ann Neurol*. 2005;58(5):781.
 79. Consortium of MS Centers. Revised Guidelines of the Consortium of MS Centers MRI Protocol for the Diagnosis and Follow-up of MS, 2018.
 80. Kidd D, Thorpe JW, Thompson AJ, Kendall BE, Moseley IF, MacManus DG, McDonald WI, Miller DH. Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis. *Neurology*. 1993;43(12):2632
 81. Thorpe JW, Kidd D, Kendall BE, Tofts PS, Barker GJ, Thompson AJ, MacManus DG, McDonald WI, Miller Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. I. Technical aspects and findings in healthy adults. *DH Neurology*. 1993;43(12):2625
 82. Bot JC, Barkhof F, Polman CH, LycklamaàNijeholt GJ, de Groot V, Bergers E, Ader HJ, Castelijns Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *JA Neurology*. 2004;62(2):226

83. Ingle GT, Thompson AJ, Miller DH. Magnetic resonance imaging in primary progressive multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev*. 2002;39(2):261
84. Van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, van Waesberghe JH, Ravid R, Valk J, Polman CH, Barkhof F. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology*. 1998;50(5):
85. Bitsch A, Kuhlmann T, Stadelmann C, Lassmann H, Lucchinetti C, Brück W. A longitudinal MRI study of histopathologically defined hypointense multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 2001;49(6):793
86. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions.
87. Lublin FD, Coetzee T, Cohen JA, Marrie RA, Thompson AJ, International Advisory Committee on Clinical Trials in. The 2013 clinical course descriptors for multiple sclerosis: A clarification. *MS Neurology*. 2020;94(24):1088. Epub 2020 May 29
88. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sørensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162. Epub 2017
89. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. the 2013 revisions. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 83:278
90. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:110
91. Danial Ontoneda Multiple Sclerosis and other CNS Inflammatory Progressive Multiple Sclerosis Continuum. *Diseases* p. 736-752 June 2019, Vol.25, No.3
92. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73(23):1996.
93. Ebers GC. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004;10 Suppl 1:S8
94. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Oct;84(10):1100-6. Epub 2013 Feb 16

95. Khaleeli Z, Ciccarelli O, Mizski K, Altmann D, Miller DH, Thompson A Lesion enhancement diminishes with time in primary progressive multiple sclerosis. *J Mult Scler*. 2010;16(3):317.
96. Kurtzke. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *JF Neurology*. 1983;33(11):1444
97. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, Haboubi M, Halper J, Hosey JP, Jones DE, Lisak R, Pelletier D, Potrebic S, Sitcov C, Sommers R, Stachowiak J, Getchius TSD, Merillat SA, Pringsheim. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *T Neurology*. 2018;90(17):777
98. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. the 2013 revisions. Defining the clinical course of multiple sclerosis: *Neurology* 2014; 83:278.
99. Willis MA, Fox RJ. Progressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* . . 2016; 22:785
100. Murray TJ Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ*. 2006;332(7540):525
101. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, Gandini A, Longobardi A, Weinstock-Guttman B, Vaona A *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; Interferon-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis.
102. Kasper LH, Reder. Immunomodulatory activity of interferon-beta. *AT Ann Clin Transl Neurol*. 2014 Aug;1(8):622-31. Epub 2014 Jul 23
103. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group.
104. Clanet M, Radue EW, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R, Sandberg-Wollheim M, Kooijmans-Coutinho MF, Tsao EC, Sandrock AW, European IFNbeta-1a (Avonex) Dose-Comparison Study Investigators. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2002;59(10):1507
105. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownschidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996;39(3):285.

106. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A, ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014;13(7):657. Epub 2014 Apr 30
107. Río J, Nos C, Bonaventura I, Arroyo R, Genis D, Sureda B, Ara JR, Brieva L, Martín J, Saiz A, Sánchez. Corticosteroids, ibuprofen, and acetaminophen for IFN β -1a flu symptoms in MS: a randomized trial. *Neurology.* 2004;63(3):525
108. Patten SB, Francis G, Metz LM, Lopez-Bresnahan M, Chang P, Curtin. The relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis. *F Mult Scler.* 2005;11(2):175
109. Arnon R, Aharoni R Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and its potential for the . *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101 Suppl 2:14593. Epub 2004 Sep 15
110. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB, Vollmer T, Weiner LP, Wolinsky JS. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1998;50(3):701
111. Copaxone (glatiramer acetate) prescribing information. (Accessed on July 29, 2020).
112. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Viglietta V, Dawson KT, CONFIRM Study. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *Investigators N Engl J Med.* 2012 Sep;367(12):1087-97
113. Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *N Engl J Med.* 2015 Apr;372(15):1476-8
114. Tecfidera (dimethyl fumarate) prescribing information. (Accessed on August 03, 2020).
115. Zeyda M, Poglitsch M, Geyeregger R, Smolen JS, Zlabinger GJ, Hörl WH, Waldhäusl W, Stulnig TM, Säemann MD. Disruption of the interaction of T cells with antigen-presenting cells by the active leflunomide metabolite teriflunomide: involvement of impaired integrin activation and immunologic synapse formation. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2730
116. He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, Chu L Cochrane Teriflunomide for multiple sclerosis. *Database Syst Rev.* 2016;3:CD009882.
117. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS, TEMSO Trial Group Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1293.
118. Teriflunomide prescribing information. Available at : (Accessed on July 28, 2020).

119. Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;69(5):759
120. Gilenya (fingolimod) capsules; labeling-package insert. (Accessed on January 03, 2023).
121. Kappos L, O'Connor P, Radue EW, Polman C, Hohlfeld R, Selmaj K, Ritter S, Schlosshauer R, von Rosenstiel P, Zhang-Auberson L, Francis. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *G Neurology*. 2015;84(15):1582. Epub 2015 Mar 20
122. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P, FREEDOMS Study. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *Group N Engl J Med*. 2010;362(5):387. Epub 2010 Jan 20
123. Berger JR, Cree BA, Greenberg B, Hemmer B, Ward BJ, Dong VM, Merschhemke M. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology*. 2018;90(20):e1815. Epub 2018 Apr 18
124. Prescribing information Mavenclad (cladribine) tablets. (Accessed on October 20, 2022).
125. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ, CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416. Epub 2010 Jan 20
126. Niino M, Bodner C, Simard ML, Alatab S, Gano D, Kim HJ, Trigueiro M, Racicot D, Guérette C, Antel JP, Fournier A, Grand'Maison F, Bar-Or A. Natalizumab effects on immune cell responses in multiple sclerosis.
127. Rudick RA, Miller D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Giovannoni G, Havrdova E, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, AFFIRM and SENTINEL Investigators. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol*. 2007;62(4):335
128. Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, Garcia-Merino A, Grigoriadis N, Hartung HP, Havrdová E, Hillert J, Hohlfeld R, Kremenchutzky M, Lyon-Caen O, Miller A, Pozzilli C, Ravnborg M, Saida T, Sindic C, Vass K, Clifford DB, Hauser S, Major EO, O'Connor PW, Weiner HL, Clanet M, Gold R, Hirsch HH, Radü EW, Sørensen PS, King. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *J Lancet Neurol*. 2011;10(8):745.
129. Ocrevus (ocrelizumab) prescribing information. (Accessed on August 05, 2022).

130. Whittam DH, Tallantyre EC, Jolles S, Huda S, Moots RJ, Kim HJ, Robertson NP, Cree BAC, Jacob A. Rituximab in neurological disease: principles, evidence and practice. *Pract Neurol*. 2019;19(1):5. Epub 2018 Nov 29
131. Whittam DH, Tallantyre EC, Jolles S, Huda S, Moots RJ, Kim HJ, Robertson NP, Cree BAC, Jacob A. Rituximab in neurological disease: principles, evidence and practice. *Pract Neurol*. 2019;19(1):5. Epub 2018 Nov 29
132. Patten SB, Francis G, Metz LM, Lopez-Bresnahan M, Chang P, Curtin F The relationship between depression and interferon beta-1a therapy in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(2):175.
133. Kesimpta (ofatumumab) prescribing information. Accessed on August 21, 2020).
134. Romeuf C, Dutertre CA, Le Garff-Tavernier M, Fournier N, Gaucher C, Glacet A, Jorieux S, Bihoreau N, Behrens CK, Béliard R, Vieillard V, Cazin B, Bourel D, Prost JF, Teillaud JL, Merle-Béral H Br J HaematolChronic lymphocytic leukaemia cells are efficiently killed by an anti-CD20 monoclonal antibody selected for improved engagement of FcγRIIIA/CD16. *de*. 2008;140(6):635.
135. Briumvi (ublituximab-xiyy) injection, for intravenous use; labelling - package insert. (Accessed on January 03, 2023).
136. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *SG Int J Mol Sci*. 2015;16(7):16414. Epub 2015 Jul 20
137. Zhang J, Shi S, Zhang Y, Luo J, Xiao Y, Meng L, Yang X Cochrane.Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Database Syst Rev*. 2017;11:CD010968. Epub 2017 Nov 27
138. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. CAMMS223 Trial Investigators, *N Engl J Med*. 2008;359(17):1786
139. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA, CARE-MS II investigators Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov;380(9856):1829-39. Epub 2012 Nov 1.
140. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA, CARE-MS I Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *investigators Lancet*. 2012 Nov;380(9856):1819-28. Epub 2012 Nov 1.

141. Lemtrada (alemtuzumab) prescribing information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/103948s51851bl.pdf (Accessed on June 17, 2022).
142. Pavle Repovic, June 2019, Multiple Sclerosis and other CNS Inflammatory Diseases p. 655-669. Continuum
143. Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, Brück W, Chen JT, Comi G, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2012;11:349–60. Ziemssen T, Kern R, Thomas K. Multiple sclerosis: clinical profiling and data collection as prerequisite for personalized medicine approach. . *BMC Neurol.* 2016;16:124
144. Ziemssen T, Kern R, Thomas K Multiple sclerosis: clinical profiling and data collection as prerequisite for personalized medicine approach. . *BMC Neurol.* 2016; 16:124.
145. Tur C, Moccia M, Barkhof F, Chataway J, Sastre-Garriga J, Thompson AJ, et al.. Assessing treatment outcomes in multiple sclerosis trials and in the clinical setting. *Nat Rev Neurol.* 2018;14:75
146. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, Giovannoni G, Palavra F, Tomic D, et al Optimizing treatment success in multiple sclerosis. . *J Neurol.* 2016; 263:1053–65
147. Solomon AJ. Instead of tweaking the diagnostic criteria for MS in those with CIS, we should develop diagnostic criteria that distinguish MS from other conditions. January 11, 2019]. *Mult Scler*
148. Han, W. et al) NADPH oxidase limits lipopolysaccharide- induced lung inflammation and injury in mice through reduction-oxidation regulation of NF-kappaB activity. . *J. Immunol.* 190, 4786–4794 (2013).
149. Zenaro, E. et al. Neutrophils promote Alzheimer’s disease-like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin. *Nat. Med.* 21, 880–886 (2015).
150. Waraich M, Shah S. ‘The Napoleon of Neuroses’. *J Intens Care Soc* 2018; 19:48–9.) The life and work of Jean-Martin Charcot (1825–1893):
151. Waraich M, Shah S. Dawson JW. The histology of disseminated sclerosis. *Edinb Med J* 1916; 17:311. The life and work of Jean-Martin Charcot (1825–1893): ‘The Napoleon of Neuroses’. *J Intens Care Soc* 2018; 19:48–9.)
152. Waraich M, Shah S. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in ischemic cerebrovascular disease ,Asuman Celikbilek, Sevda Ismailoğulları, Gokmen Zararsiz. . *Clin Lab Anal.* 2014 Jan; 27-31
153. Eema M, Stankiewicz J, Arora A, Dandamudi VSR, Batt CE, Guss ZD, Al-Sabbagh A, Bakshi T1- and T2-based MRI measures of diffuse gray matter and white matter damage in patients with multiple sclerosis. R. 2007’a. *J Neu- roimaging* 17: 16S–21S.

154. Sinnecker T, Kuchling J, Dusek P, Dörr J, Niendorf T, Paul F, Wuerfel J. 2015. Ultrahigh field MRI in clinical neuro- immunology: A potential contribution to improved diagnostics and personalised disease management. EPMA J 6: 16.)
155. . Trotter JL, Garvey WF. Prolonged effects of large-dose methylpred- nisolone infusion in multiple sclerosis. Neurology 1980; 33:702–8
156. GelatiM, CorsiniE,DeRossiM,MasiniL,BernardiG,MassaG,etal. Methylprednisolone acts on peripheral blood mononuclear cells and endothelium in inhibiting migration phenomena in patients with mul- tiple sclerosis. Arch Neurol 2002;59:774–80.
157. Brusaferri F, Candelise. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. L Acta Neurol 2000;247:435 – 42.
158. Martin Dunitz; Multiple sclerosis therapeutics. London, UK: 1999. p. 349–370.

EKLER

EK-1. TUEK Onay Belgesi



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : E-50687469-806.01.03
Konu : Dr.Serap KÖKOĞLU
Tıpta Uzmanlık Tezi Hk.

GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE
(Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK))

Nöroloji Kliniğinde görev yapmakta olan Asistan Dr.Serap KÖKOĞLU (T.C Kimlik No: 67273229446)' nun sorumlu araştırmacısı olduğu "**Multiple Skleroz Hastalarında Nötrofil/Lökosit Oranının Atak-Psödoatak Ayrımında Yeri**" konulu tıpta uzmanlık tezi çalışmasının yapılması/yürütülmesi kliniğimiz tarafınca uygun görülmüştür. Adı geçen çalışmanın Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesinde yapılması/yürütülmesi ile ilgili evraklar ekte gönderilmiş olup değerlendirilmesi hususunu arz ederim.

e-imzalıdır.
Prof. Dr. Ömer KARADAŞ
Nöroloji Klin. Eğt. ve İd.Sor.

Ek:
1-TUEK Başvuru Belgeleri

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 765d0b24-cb-4766-a234-b5d091c096da — Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-cbys>
Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
General İevfik Sağlam Cad.No:1 Etlik Keçiören / Ankara Bilgi için: Nur BOSTAN AİŞ
Telefon: Faks No: 0 312 304 21 00 MEMUR
e-Posta: nur.bostanates@saglik.gov.tr İnternet Adresi: nur.bostanates@saglik.gov.tr Telefon No: (0 312) 304 44 77

EK-2. Etik Kurul Onay Belgesi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Multiple skleroz'lu hastalarda atak-psödoatak ayırımında nötrofil/lenfosit oranının yeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2022/151

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SIGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
	Karar No:2022/151	Tarih: 24.11.2022	
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili sorumlu araştırmacı Doç.Dr. Bilgin ÖZTÜRK'e ait belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Ömer Karadaş							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Dr.Öğr.Üyesi Cumhur Artuk	Enfeksiyon Hst.	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Cantürk Taşçı	Göğüs Hst.	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr. Ömer Karadaş	Nöroloji	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Nesrin Öcal	Göğüs Hst	GEAII	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Gökhan Berktuğ Bahadır	Çocuk Cerrahisi	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Özhan Özdemir	Kadın Doğum	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Aslıhan Kılıç	Biyomedikal	GEAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Necmettin Tekin	İmam-Sivil Üye	Keçiören Eğt.Arş.Hst.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Saliha Ayşenur Çam	Farmakoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniv.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Çiğdem Filiz Eker	Hukuk	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Emin Lapsekili	Genel Cerrahi	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Gökhan Arslan	Kalp Damar Cerrahisi	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Nuri Karadurmuş	Tıbbi Onkoloji	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. İrem Medeni	Halk Sağlığı	Ankara İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr.Ömer KARADAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-3. SBÜ Dekanlık Onay Belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 10.08.2022-152708



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--152708
Konu : Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik
Kurulu Kararları

10.08.2022

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 04.08.2022 tarihinde saat 14:00'da Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 101 (yüz bir) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek 'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Cüneyt GÖKSOY
Dekan V.

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Hava ve Uzak Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSL5DY1A50* Pin Kodu :25432

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618

Bilgi için: Lovent YILDIRIM

Etlik/Keçiören/ANKARA

Unvanı: Uzman

Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90

Web:<http://sbu.edu.tr>

Keş Adresi:sbu@hs01.kep.tr



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: : Serap Kökoğlu
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruğu :
Medeni durumu :
E-mail-Telefon :
Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Aksaray Atatürk Lisesi
Sultanhanı İlköğretim İlkokulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru):

Tıp Doktoru

IV- Mesleki Deneyimi

Gölköy Devlet Hastanesi/ Ordu(...Şubat 2018)
Dışkapı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi/Ankara(...Ağustos 2018)
SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği-Asistan doktor(Ağustos 2018...)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Nöroloji Derneği
Türkiye Parkinson Hastalıkları Derneği
-

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Uluslararası Makale

1. İsmail Koc, Musa Temel, Serap Kokoglu, Ozgur Boyraz, Omer Karadas.
Leptomeningeal carcinomatosis presenting with acute motor axonal neuropaty 2022 Oct-Dec;59(4) 552-555

Ulusal Poster

1. İsmail Koç, Musa Temel, Rüştü Koç, Serap Kökoğlu, Javid Shaviyev, Büşra Sümeyye Arıca Polat, Nuriye KAYALI, Serakn Çelik(2020).

Septik serebral pansinüs trombozu.4.Türkiye İnme Akademisi(Poster Bildiri).No :EP-050

2. İsmail Koç, Musa Temel, Serap Kökoğlu, Özgür Boyraz, Zeki Odabaşı(2020) Akut motor aksona nöropat gibi prezente olan leptomeningeal karsinomatozis vakası.1.Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Sanal Kongresi(Poster Bildiri) No:P-09
3. Serap Kökoğlu(2020).İnsüler İskemi Ve Motor Afazi.56.Ulusal Nöroloji Kongresi(E-Poster) No: TEP-146.

-

VII- Bilimsel Etkinlikleri

1. Ankara 1.İnme Sempozyumu ,Ankara 13.10.2018
2. Nöropati Ağrı Sempozyumu, kktc .28.02-01.03.2020
3. Online Epilepsi Sempozyumu 16-18.10.2020
4. 1.Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Sanal Kongresi 20-22.11.2020
5. 56.Ulusal Nöroloji Kongresi(online) 28.11.-02.12.2020
6. 4.Türkiye İnme Akademisi(online) 18-20.12.2020
7. 14.Ulusal Parkinson Hastalığı Ve Hareket Bozuklukları Kongresi(online).02-06.06.2021
8. 57.Ulusal Nöroloji Kongresi(online) 26.11.-02.12.2021
9. 58.Ulusal Nöroloji Kongresi.18-24.11.2022