

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. NEŞE ÇELEBİSOY

**Multipl Sklerozlu Hastalarda Oligoklonal Bant Varlığının Hastalık
Prognozu Üzerindeki Etkilerinin Retrospektif Değerlendirilmesi**

UZMANLIK TEZİ

DR. AYŞE DİDEM ATLI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AYŞE NUR YÜCEYAR

İZMİR, 2017

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmış olmaktan onur duyduğum, tez çalışmamız boyunca hoşgörü ve sabırla bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ayşe Nur Yüceyar'a,

İyi bir hekim, iyi bir nörolog olma yolunda kendilerinden mesleki ve etik anlamında çok şey öğrendiğim başta Anabilim Dalı başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Neşe Çelebisoy ve tüm değerli hocalarıma,

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, bu süreci dostlukları ile daha eğlenceli ve güzel kılan tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalıştığımız süre boyunca ve halen sıkılmadan her soruma cevap veren, mesleki ve hayata dair tecrübelerinden faydalandığım, çok sevgili kıdemlim ve arkadaşım Uzm. Dr. Gökçe Kavasoglu'na,

Gerek poliklinik çalışma sürecimde olan yardımseverliği, gerekse tez dönemimde olan tüm desteği için değerli çalışma arkadaşım Hemşire Meltem Alkaya Baklan'a

Asistanlığımın her döneminde desteğini esirgemeyen tüm hemşire, teknisyen ve personelimize,

Hayatımın her safhasında olduğu gibi, bu zorlu eğitim döneminde de varlıklarını her türlü yanımda hissettiren aileme, dostlarıma ve tüm desteği ile yanımda olan can yoldaşım Ulaş Atlı'ya

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	1
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	3
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	4
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1 Multiple Skleroz.....	6
2.1.1 Tanım.....	6
2.1.2 Epidemiyoloji.....	6
2.1.3 Risk Faktörleri	7
2.1.4 İmmünpatogenez.....	8
2.1.5 Patoloji.....	9
2.1.6 Klinik Semptom ve Bulgular	10
2.1.7 Multiple Skleroz Klinik Tipleri.....	13
2.1.8 Tanı.....	18
2.1.9 Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Analizi.....	20
2.1.10 Oligoklonal Bantların Multipl Skleroz Tanısı, Prognozu Ve Hastalık Aktivitesi İzlemindeki Yeri.....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	27

5. BULGULAR.....	28
6. TARTIşMA.....	37
7. SONUÇ.....	46
8. KAYNAKLAR.....	47



KISALTMALAR

MS: Multiple Skleroz

KİS: Klinik İzole Sendrom

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

IG: Immunglobulin

OKB: Oligoklonal Bant

SSS: Santral Sinir Sistemi

HSV: Herpes Simplex Virüs

EBV: Epstein Barr Virus

HHV-6: Human Herpes Virüs-6

HTLV-1: Human T-lenfotropik Virüs-1

MHC: Majör Histokompaktabilite Kompleksi

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

KBB: Kan Beyin Bariyeri

IL: İnterlökin

TNF: Tümör Nekroz Faktör

MBP: Myelin Basic Protein

MOG: Myelin Oligodenrosit Glikoprotein

PLP: Proteolipid Protein

İNO: İnternükleer Oftalmopleji

MLF: Medial Longitudinal Fasikulus

ON: Optik Nörit

SPMS: Sekonder Progresif Multiple Skleroz

PPMS: Primer Progresif Multiple Skleroz

EDSS: Expanded Disability Status Scale

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

FLAIR: Fluid Attenuated İnversion Recovery

PNL: Polimorf Nüveli Lökosit

IEF: İzoelektrik Foküsleme

SSPE: Subakut Sklerozan Panensefalit

ADEM: Akut Dissemine Ensefalomyelit

IVMP: İntravenöz Metilprednizolon

TABLolar VE ŞEKİLLER

TABLO 1: Revize McDonald tanı kriterleri 2010

TABLO 2: Çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri

TABLO 3: Cinsiyete göre dağılım

TABLO 4: Başvuru yaşına göre dağılım

TABLO 5: Ek hastalık ve Ailesel MS varlığına göre dağılım

TABLO 6: İlk atak yaşına ilişkin veriler

TABLO 7: Başvuru öncesi atak sayısına göre dağılım

TABLO 8: İlk atak özellikleri

TABLO 9: İlk atağın monofokal/ multifokal özelliğine göre dağılımı

TABLO 10: İlk atak sonrası klinik düzelme verileri

TABLO 11: OKB bakışı sırasında KİS-RRMS olma durumu

TABLO 12: BOS protein düzeyi ve Ig G indeksi verileri

TABLO 13: Bazal MRG verileri

TABLO 14: Beşinci yıl sonundaki atak sayısı

TABLO 15: İzlemin son yılındaki hastalık süreleri

TABLO 16: EDSS verileri

TABLO 17: Beşinci yıl ve son yıl hastalık aktivitesi verileri

ŞEKİL 1: MS klinik tipleri

ŞEKİL 2: MS modifiye fenotipleri- relapsing form

ŞEKİL 3: MS modifiye fenotipleri – progresif form

ŞEKİL 4: Elektroforezde bant ayrımı

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Multiple skleroz (MS) genç erişkinlerde nörolojik özürllüğün en önemli nedenlerinden biridir. Hastalığın temelinde yatan nedenler günümüzde kesin olarak ortaya konmuş olmasa da histolojik olarak inflamasyon, demyelinizasyon, aksonal hasar, gliosis ve değişik derecelerde remyelinizasyonla giden multifokal ve multifazik bir süreçtir. Hastalık daha çok ataklar ve remisyonlarla giden (Relapsing-Relmitting MS/RRMS) tipten zamanla sekonder progresif faza geçiş yapıp belirgin özürllük ve kognitif yıkıma yol açmaktadır. MS hastalarının çoğu, hastalığın belli bir sürecinde, kalıplaşmış bir semptom ile bulgu kümesini kapsayan ve genellikle klinik izole sendrom(KİS) adı verilen ilk klinik demiyelinizasyon atağıyla gelirler. Bu hastalar klinik kesin MS'e dönüşüm açısından risk taşımaktadırlar.

MS hastalarının beyin omurilik sıvısında(BOS) saptanan immunglobulin G (IgG/Oligoklonal bant) hastalığın tanısında kullanılan en önemli biyobelirteçtir..

Oligoklonal bantlar(OKB) hastaların santral sinir sistemlerinde anormal bir hümmoral immun yanıtın bulunduğunu gösterirler. Klinik kesin MS hastalarının %95'inde OKB pozitifdir. Hastalığın başlangıç evresinde OKB negatif olabilmekle birlikte, izlem sürecinde pozitifleşebilmektedir. Pozitif saptanan OKB'ların hastalık sürecinde varlığını koruduğu gösterilmiştir. Kalitatif değerlendirme, izoelektrik foküsleme ve immunoblot/immunfiksasyon yöntemleriyle oligoklonal bantların saptanması yoluyla gerçekleştirilir. Yapılan çalışmalarda OKB varlığının gösterilmesinde en duyarlı yöntemin izoelektrik foküsleme yöntemi olduğu gösterilmiştir.

BOS incelemesi, 2010 McDonald MS son tanı kriterlerinde yer almamakla birlikte birçok merkezde tanı, ayırıcı tanı amacıyla yapılmaktadır. Kliniğimizde takipli MS hastalarının bir çoğunda rutin olarak tanı aşamasında BOS incelemesi ile birlikte BOS'ta oligoklonal bant varlığı araştırılmakta ve bu veriler MS hasta dosyalarında ayrıntılı olarak arşivlenmektedir.

Hastalık progresyonuna etki eden birçok faktör gösterilmiştir. MS hastalarında yüksek oranda pozitiflik gösteren OKB'ların da prognoz üzerine etkileri araştırılmaktadır. Literatürde oligoklonal bant varlığının RRMS de prognoz üzerine olumlu veya olumsuz etkisini bildiren farklı çalışma sonuçları bulunmaktadır. KİS tanılı hastalarda ise OKB varlığının, klinik kesin MS'e dönüşüm açısından yüksek riski gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Ancak bu verileri destekleyen kanıtlar halen az sayıdadır. Ülkemizde oligoklonal bant sıklığı ve

progenoza etkisini değerlendiren çalışmalar ise parmakla gösterilecek kadar azdır. Bu çalışmada merkezimizde RRMS ve KİS tanısı alan ve tanı aşamasında BOS incelemesi yapılmış olan hastalarda BOS OKB sıklığının incelenmesi, oligoklonal bant varlığının demografik, klinik özellikler ve hastalık seyri, klinik zrllk dereceleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 MULTİPLE SKLEROZ

2.1.1 TANIM

Multipl Skleroz(MS) ak maddenin daha belirgin olmak üzere ak ve gri maddenin etkilendiği santral sinir sisteminin(SSS) demyelinizasyon, inflamasyon , aksonal kayıp ve gliozisi ile karakterize, kronik inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıdır¹. Hastalığın seyri bireyden bireye ve aynı hastanın kendi klinik seyri içinde farklılıklar gösterebilmektedir. Santral sinir sisteminde etkilenen anatomik bölgeye göre farklı nörolojik semptom ve bulgular görülebilmekle birlikte; klinik olarak ani kötüleşmeler, spontan olarak düzelmeler veya nörolojik bulguların yavaş yavaş ilerlemesi olabilmektedir²⁻⁴.

2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ

MS coğrafik bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte, tüm dünyada yaklaşık 2 milyon, Amerika birleşik Devletleri'nde 250000-300000 kişiyi etkilediği tahmin edilirken; Avrupa'da yaklaşık 400000 kişiyi etkilemektedir^{5,6}. Kuzey Avrupa'da prevalansı 120/100000; insidansı 7/100000 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde görülme oranları 1/2000-2500 kişi olarak tahmin edilmektedir⁷. Hastalık kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülmektedir. Hastalık başlangıç yaşı 20 ile 40 yaşları arasında değişir. 10 yaş öncesi ve 50 yaş sonrası hastalığın prevalansı azalmasına rağmen , 60 yaşından sonra tanı alan vakalar bulunmaktadır. Kadınlarda hastalığın başlangıç yaşı erkeklere göre 5 yıl daha erkendir. Erken başlangıçlı MS, 16 yaş öncesi başlangıç gösteren vakaları tanımlar ve bu grup, tüm MS hastalarının %5 kadarını oluşturur. Pediatrik MS grubu için hastalığın ortalama başlangıç yaşı 10 ile 13 yaş arası olarak bildirilmiştir⁸.

Hastalık prevalansı çalışmalarında, enlemin hastalığın prevalansını belirleyen bağımsız bir değişken olduğu ve prevalansın her iki yarım kürede 65°'ye kadar enlem derecesi ile paralel bir artış sergilediği gözlenmiştir⁹. Kuzey Avrupa, İsrail, Kanada, Kuzey Amerika, Yeni Zellanda, Güneydoğu Avustralya yüksek prevalans; Asya, Afrika, Güney Amerika'nın kuzeyi, Kolombiya düşük prevalans bölgeleri olarak belirtilmiştir¹⁰. Ülkemizde hastalık prevalansı ve insidansına ilişkin ayrıntılı çalışmalar bulunmamakla birlikte, Türkiye'nin orta risk grubunda olduğu düşünülmektedir.

2.1.3 RİSK FAKTÖRLERİ

Hastalığın temelinde otoimmün mekanizmalar yer alırken, sürecin gelişmesinde genetik yatkınlık zemininde çevresel etkenlerin ve viral enfeksiyonların rol oynadığı kabul edilmektedir¹¹⁻¹³.

Çevresel faktörler içerisinde; viral enfeksiyonlar, doğum yeri ve coğrafik özellikler , D vitamini ve güneş ışığı maruziyeti ve diğer faktörler yer almaktadır.

Enfeksiyöz uyarılar, immün yanıtları uyarak MS gelişimine eğilim oluşturmaktadır¹⁴. Hiçbir virüsün direkt etkisi tanımlanamamakla beraber; hastalık etiolojisinde rol oynadığı varsayılan virüsler Herpes Simplex Virus(HSV), Epstein- Barr Virus(EBV), Parainfluenza , Human Herpes Virüs-6(HHV-6), Human T-Hücre Lenfotropik Virüs-1(HTLV-1) olarak sayılabilir. Son dönemde özellikle mononükleozise neden olan EBV üzerinde durulmaktadır. EBV ile mononükleozis enfeksiyonu sonrası hastalık riskinin normal popülasyona göre 2-3 kat arttığı bildirilmiştir¹⁵. Acinetobacter, Pseudomonas aeruginosa ve Chlamydia pneumoniae etiolojide öne sürülen bakteriyel ajanlardandır¹⁶.

Coğrafi özellikler yönünden incelendiğinde MS ılıman iklimlerde daha sık görülmektedir. Görülme oranları kuzey güney sıklığına bakıldığında kuzey ağırlıklı olmakla birlikte; kuzey yarımkürede kuzeye, güney yarımkürede güneye doğru gidildikçe artmaktadır^{17,18}. Göç verileri özellikle çevresel bir faktörün hastalığın patogeneğinde rol oynadığını desteklemek amacıyla kullanılmıştır. Veriler, puberteden sonra yüksek risk taşıyan bir alandan düşük riskli bir alana göç eden kimselerin hastalık adına hala yüksek bir riske sahip olduklarını desteklerken, çocukluk çağında yapılan göçlerde riskin yeni yaşam bölgesinde olan risk düzeyi ile uyumlu olduğunu göstermektedir^{19,20}.

Ultraviyole radyasyonun ve D vitamini eksikliğinin hastalığı tetiklediği bilinmekte ve güneş ışığının hastalık için koruyucu rol oynadığı tahmin edilmektedir²¹. Sigara kullanımı hastalık riskini arttırıp, hastalık progresyonuna sebep olmaktadır²².

Genetik faktörler incelendiğinde ise yapılan çalışmalar genetik geçişin varlığını göstermiştir²³. Genel popülasyonla kıyaslandığında birinci derece akrabalarında MS olan kişilerde hastalığın gelişme riski 10-25 kat artmaktadır. Bunun yanı sıra cinsiyet, akrabalık derecesi , aile kökeni durumu etkileyen faktörler arasındadır²⁴. İkiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde risk %20-39 arasında değişirken, dizigotik ikizlerde kardeşlerle benzer şekilde risk %3-5 arasındadır²⁵. Her iki ebeveyni de MS hastası olan çocuklarda hastalığın %9 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Hastalık seyri ve şiddeti de aile içerisinde etkilenen bireylerde beklenilenden daha benzerdir²⁶. Kromozom 6 üzerinde bulunan MHC(majör

histokompaktabilite kompleksi) , T hücrelerine antijen sunumunda rolü olan HLA(insan lökosit antijeni) genlerini kodlamaktadır ve genetik geçişin belirleyicilerinden biri olarak değerlendirilir²⁷. Genetik geçiş üzerinde en kuvvetli etkiye ise HLA tiplerinin sahip olduğu kabul edilmektedir. HLA tipleri coğrafi konumlara göre değişebilmektedir. Kuzey Avrupa’da HLA- DR2, Asya bölgesinde ise HLA-DRB1 üzerinde durulmaktadır^{28,29}. HLA-DR15 ise yine MS geliştirme riski ve MS fenotipi ile ilişkilendirilmiş diğer bir HLA tipidir. Etnik köken farklılıkları ve ırk hastalığını klinik fenotipini ve prevalansını etkilemektedir.

2.1.4 İMMUNPATOGENEZ

Hastalığın patogenezi ile ilgili araştırmalar devam ettikçe, patogenezi giderek aydınlatılmakta; ancak bir o kadar da sürecin, bilinenden daha karmaşık olduğu görülmektedir. Ak madde ön planda olmak üzere hem korteks hem de derin gri maddenin de etkilenebildiği, fokal demyelinizan plaklarla seyirli olan MS sürecinde, hastalığın akut inflamatuvar lezyonlar ve kan beyin bariyerinin (KBB) yıkımı ile başladığı düşünülmektedir³⁰. İnflamasyondan esas olarak T hücreleri ile aktive makrofaj veya mikroglialar sorumludur³¹. CD4+ T hücreler başta olmak üzere, CD8+ T hücreler, gamma/delta T hücreler , B hücreler, antikorlar ve doğal immunitede rolü olan mikrogliya ve makrofajlar patogenezdaki kompleks kaskadın başlatılması ve sürdürülmesinde rol alan hücrelerdir³². Selektin, integrin ve matriks metalloproteinazlar aracılığı ile aktive T hücreleri kan beyin bariyerini aşarak santral sinir sisteminin içine ulaşırlar. Lökositlerin SSS’ne geçişleri başta KBB yolu ile perivasküler aralığa ulaşım, koroid pleksus üzerinden beyin omurilik sıvısına(BOS) geçiş ve postkapiller venüller yolu ile subaraknoid ve Virchow-Robin aralıklarına geçiş şeklindedir^{33,34}. SSS’e ulaşan ve venlerin çevresinde biriken bu hücreler, interleukin(IL) 1,2,6,15, tümör nekroz faktör (TNF) alfa ve interferon gama salınımı ile inflamatuvar süreci başlatırlar. T hücreler eş zamanlı makrofajları da aktive edip, hem miyelinin fiziksel hasarlanması hem de reaktif oksijen radikalleri , TNF alfa gibi mediatörler aracılığı ile kompleman sistemi üzerinden demyelinizasyona neden olurlar³⁵. Makrofaj ve CD8 T hücre sayılarının lezyonlarda olan aksonal hasarın yoğunluğu ile korele olduğu gösterilmiştir³⁶. B hücreleri de hastalık aktivitesine önemli katkıda bulunurlar. T lenfositler B lenfositleri uyararak, miyelin basic protein (MBP), miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG), proteolipid protein (PLP) gibi miyelin yapılarına karşı otoantikor oluşumunu tetikler^{37,38}. İşleyen tüm süreçlerin sonucunda miyelin harabiyeti, oligodendrogliosit dejenerasyonu ve ilerleyen dönemlerde gliosis, hücre

ve akson kaybı meydana gelir³⁹. Sonuçta, MS immunpatogenezinde hem T hücreler ile ilişkili hücrel immunité hem de B hücreler ile ilişkili humoral immunité bozukluğu yer alır^{39,40}.

2.1.5 PATOLOJİ

SSS'de multifokal demyelinizan plaklar ile seyirli MS'da, fokal demyelinizasyon, inflamasyon, skar formasyonu, değişen derecelerde aksonal hasar ve remiyelinizasyon MS lezyonlarının patolojisini oluşturur. Plaklar inflamatuvar yıkımın zamansal özelliklerine göre akut, kronik; patogenetik süreç özelliklerine göre akut, kronik aktif, kronik sessiz şeklinde evrelendirilebilir. Akut plaklarda, lezyon çevresinde T hücre hakimiyetinde lenfosit, monosit ve makrofajlardan oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu, miyelin kaybı ve parankimal ödemin görüldüğu, bir miktar aksonal yıkımın olduğu saptanmıştır. Kronik plaklar ise miyelin kaybı ve gliozisin yoğun olduğu hiposelüler alanlar içerir. Çevresinde aktif inflamatuvar yıkımın sürdüğu kronik aktif plaklar ve inflamasyonun tümüyle söndüğu, kalınlaşmış vasküler yapılar ve genişlemiş perivasküler alanlarla karakterize kronik sessiz plaklar olarak iki farklı formu tanımlanmıştır³². Lezyonlarda erken evrelerde remiyelinizasyon da görülebilmektedir⁴¹. Oligodendrositlerin kronik dönemde azalması sebebiyle geç dönemde remiyelinizasyon çok azalmış olarak görülmektedir⁴². Aksonal hasar varlığı , geri dönüşümsüz olup, sadece lezyon alanlarında değil, aynı zamanda normal görünümlü ak maddede saptanmıştır⁴³.

Aktif lezyonların patolojileri incelendiğinde, inflamatuvar reaksiyonun tipi, lezyonda immunglobulin(Ig) ve kompleman varlığı, miyelin proteinlerinin ekspresyonu, plak kenarının morfolojisi ve oligodendrosit zedelenmesinin tipine göre lezyonların farklı özellikler taşıdıkları görülmüş ve dört farklı paterne ayrılmışlardır⁴⁴.

Gross patolojik değerlendirmelerde, beyinde değişen derecelerde atrofi ve ventriküler dilatasyon ve MS plakları görülebilirken, medulla spinalis muayenesinde de atrofi ve MS plakları görülebilir. Beyin kesitlerinde taze ve aktif plaklar sınırları belirsiz pembe-sarı renkte görölürken, eski plaklar mavi-gri renkte ve sınırları keskin olarak görölür. Lezyonlar genellikle 1-2 cm çapında olup bazen birleşip geniş plaklar oluşturabilirler. Plaklar daha sık olarak periventriküler ak madde, beyin sapı ve medulla spinaliste görölürler. Bununla birlikte, mikroskopik inceleme ile kortekste de çok sayıda küçük plak görülebilir^{19,45}.

2.1.6 KLİNİK SEMPTOMLAR VE BULGULAR

Motor Semptomlar

Kortikospinal ve kortikobulber traktusların tutulumuna bağılı olarak meydana gelen motor semptomlar ilk atakta %32-41 oranında görülür iken kronik dönemde ise bu oran %62'ye ulaşmaktadır. Motor belirtiler akut olarak gelişebileceği gibi hastalığın progresyon safhasında yavaş bir şekilde de meydana gelebilir. Piramidal yol tutulumu monoparezi, paraparezi, hemiparezi, kuadriparezi şeklinde kendini gösterebilmektedir. Üst ekstremitelerde belirgin güçsüzlükten ziyade paraparezi ve parapleji daha sık görülür⁴⁶. Hastalığın başlarında spastisite saptanmayabilir ama ilerleyen yıllarda hastaların %70 kadarında spastisite saptanır. Relaps zamanında, strese ve bazen günün değişik saatlerinde spastisitenin şiddeti değişiklik gösterir. Böbrek taşları, bağırsak sorunları, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, menstruasyon, yara enfeksiyonları, ısı değişimi, yorgunluk, postür ve içe büyüyen tırnaklar spastisiteyi artırma potansiyeli olan etkenlerdendir. Bazı hastalarda interferon tedavisinden sonraki günlerde sitokinlerin direk etkisi ile ya da nöronal uyarılabilirliğe etkileri nedeniyle spastisite artmaktadır. Kas atrofisi MS hastalarında beklenen bulgu değildir. Ancak ileri dönem immobil hastalarda el ve kalça kaslarında atrofi gözlemlenebilir⁴⁷.

Duyusal Semptomlar

Duyusal semptomlar, MS'e bağılı en sık görülen semptomlar olup hastalığın başlangıç döneminde %21-55 oranında ilerleyen dönemlerinde ise %52-70 oranında saptanmaktadır⁴⁸. Dizestezi, allodini gibi pozitif, hipoestezi gibi negatif duysal semptomlar hastalığın seyri boyunca görülmekle beraber hastalar uyuşma, karıncalanma, yanma, batma gibi paretezilerden sıklıkla yakınırlar. Duyusal semptomlar spinotalamik, posterior kolon veya arka kök giriş lezyonlarına bağılı olabilir. Değişik derecelerde vibrasyon veya eklem pozisyon hissinde bozukluk MS hastalarında sık görülmekte olup bu tablo spinal kordun posterior kolonunun veya arka kök giriş bölgesinin tutulumuna bağılı gelişebilir. Ekstremitelerde distallerinde veya ekstremiteler ve gövdede yamalı alanlar tarzında dokunma, ağrı ve ısı duyu kayıpları ise lateral ve anterior spinal traktusun tutulumuna sekonder gelişir. Servikal spinal kordun posterior kolonundaki demiyelinize aksonların mekanik stimülasyonu aksonda de novo aksiyon potansiyellerine ve buna bağılı olarak başın öne doğru fleksiyonu ile ekstremitelere ve sırtta yayılan elektriklenme hissi durumu olarak tanımlanan Lhermitte belirtisine yol açabilir. MS hastalarının 1/3'ünde görülür. Diğer servikal patolojilerde de görülebildiğinden patognomonik değildir⁴⁹. Oppenheim'in duysal kullanışsız el sendromu

spinal kordun ilgili arka kök girişindeki veya posterior kolondaki demiyelinizan plağına bağlı olarak gelişen üst ekstremitelerde motor, serebellar veya dokunma duyusu bozukluğu olmaksızın proprioseptif duyu kaybı ile prezente bir tablo olup MS için patognomik bir bulgudur¹¹.

Beyin sapı Semptomları

Göz hareket bozuklukları beyin sapı tutulumunda sıklıkla bildirilir. MS'te nistagmus yaklaşık %40-70 oranında görülmektedir⁵⁰. En sık horizontal düzlemde, daha az sıklıkta da rotatuvar ve vertikal nistagmus şeklindedir. İnternükleer oftalmopleji (İNO), beyin sapında medial longitudinal fasikulus (MLF) tutulumuna bağlı oluşan, ipsilateral gözde içe bakış kısıtlılığı, kontralateral gözde dışa bakış kısıtlılığı ve nistagmustur. MS'te tek veya çift taraflı İNO olabilir. MS'te sık karşılaşılan diğer oküler hareket bozuklukları; horizontal ve vertikal bakış paralizileri, bir-buçuk sendromu, okülomotor sinir işlev bozuklukları, skew deviasyondur ve sıklıkla başvuru yakınması diplopidir. Dizarti, MS'te sık görülen bir beyin sapı semptomudur, konuşmanın özelliği patlayıcı tarzda ve sarhoşvari olmasıdır. 9. ve 10. Kranial sinir paralizilerine ikincil nazone konuşma görülebilir. Ayrıca bilateral kortiko-spinal yol ekilenmesine bağlı ortaya çıkan psödobulber paralizide de konuşma güçlüğü ve buna ek olarak yutma güçlüğü ve spontan gülme ve ağlama atakları gözlenir. Fasiyal paralizisi genellikle santral olmakla birlikte, fasiyal sinirin beyin sapına çıkış kısmına yakın demiyelinizasyona bağlı olan periferik fasiyal paralizisi de azımsanmayacak kadar sık görülür. Blefarospazm, fasiyal miyokimi, işitme azalması-kaybı, tinnitus, vertigo, inatçı hıçkırık karşımıza çıkabilecek diğer beyin sapı bulgularıdır.

Görme ile ilişkili Semptomlar

Vizüel yolların MS seyrinde en sık tutuluşu optik nörit(ON) şeklinde olmaktadır. Optik nörit MS hastaların %20'sinde başlangıç bulgusu olarak, hastaların 50'sinden fazlasında da hastalık sürecinde görülür⁵¹. Hastalar genellikle birkaç gün içinde ortaya çıkan ve sıklıkla tek taraflı görmede azalma ve göz hareketlerinde ağrı ile başvurlar. Muayenede görme keskinliği ve renkli görmede azalma, afferent pupil defekti, merkezi skotom, görsel uyarılmış potansiyellerde ön görsel yollarda ileti gecikmesi saptanır. Kronik hastalarda fundoskopik incelemede optic disk temporalinde solukluk görülür. ON atağından 2-6 ay sonra hastaların %90'ında görme normale döner⁵².

Kognitif Bozukluk ve Depresyon

Kognitif işlev bozuklukları hastaların %40-60'ında gözlenir. RRMS'de %35-45 oranında görülürken, progresif formlarda (Sekonder Progresif MS/SPMS ve Primer Progresif MS/PPMS) %50-60 oranında görülmektedir⁵³⁻⁵⁵. Benign form MS olarak adlandırılan grupta bile %20 oranında görüldüğü bildirilmektedir⁵⁶. Kortikal, subkortikal ve limbik yolların etkilenmesine ikincil ortaya çıkar. Ayrıca, beyin atrofisi, genişlemiş ventriküller ve incelmış korpus kallosum da bilişsel bozukluklara neden olur. Kognitif etkilenme sıklıkla progresif hastalık formunda ön plandadır.

Psikiyatrik bulgular, MS hastalarında genel popülasyona göre daha sık gözlenir. Hastalığa ikincil olabileceği gibi, tedavi veya özürüllüğe reaktif olarak da ortaya çıkar. En sık karşılaşılan duygulanım bozukluğu depresyondur. Depresif semptomlar MS hastalığı seyrinde %26-42 oranında görülür. Depresyon diğer kronik hastalıklara göre MS hastalarında daha sıktır⁵⁷. Bunun nedeni MS seyrindeki frontal yada subkortikal ak maddenin etkilenmesi olarak düşünülmektedir⁵⁸.

Paroksizmal Semptomlar ve Epilepsi

MS için niteleyici olarak gözlenen paroksizmal belirtiler; Paroksizmal tonik spazm, paroksizma duyuşsal ataklar, paroksizmal dizatri ve ataksi, hemifasiyal spazm, trigeminal nevraljidir. MS seyrinde epileptik nöbet görölme prevalansı %2,3 olarak bulunmuştur. Yani MS hastalarında genel popülasyona oranla 3-6 kat fazla risk bulunmaktadır. Epileptik nöbetlerin olası anatomik-patolojik temeli inflamasyon, ödem ve kortikal/jukstakortikal lezyonlara sekonder demiyelinizasyon olarak tahmin edilmektedir⁵⁹.

Yorgunluk ve Uyku Bozuklukları

Yorgunluk en sık görölün belirtilerden biridir. Hastaların %78'inde görölür. Yorgunluk hastalığın kendisine bağı olabilir ya da depresyon, noktüri ve spazmlara bağı uyku düzensizliğı gibi ikincil nedenler sonucu gelişebilir^{32,60}. Dinlendirici olmayan uyku, MS hastalarının sık yakınmalarındandır. Birçok çalışmada hastaların yarıdan fazlasının yetersiz uykudan yakındıkları bildirilmiştir. Uyku bozuklukları normal popülasyondan 3 kat daha fazladır⁵¹. Narkolepsi, huzursuz bacaklar sendromu, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ve REM uyku davranış bozukluğu semptomlarının hepsi lezyonların yerleşimi ile ilişkilendirilmiştir⁶¹.

Serebellar Semptomlar

Serebellar bozukluklar, MS hastalarının yaşam kalitesini en çok bozan belirtilerendir. Serebellum veya yolları hastaların yaklaşık yarısında etkilenir. Serebellar tremor, ataksi, nistagmus, dizartri, ataksi ve titubasyon MS'in sık görülen serebellar bulgularındandır⁶⁰. Şiddetli vakalarda ayakta duramama (astazi), şiddetli intansiyonel tremor nedeniyle ellerini kullanamama ve anlaşılmaz konuşmalar görülebilir¹⁹.

Mesane, Barsak ve Seksüel Bozukluklar

Mesane işlev bozuklukları hastaların %75'inde, hastalık süresi 10 yılı geçen hastaların ise %96'sında saptanır⁵¹. Genellikle medulla spinalis tutulumuna bağlı olmakla birlikte, medial frontal lob ve pontin lezyonlar da mesane işlev bozukluklarına yol açabilir. Bu bozukluklar; idrar depolama (detrisör kas hiperaktif, sfinkter hipoaktif), boşaltım (detrisör kas hipoaktif, sfinkter hiperaktif) veya her iki fonksiyonun birlikte bozukluğu (detrisör-sfinkter dissinerjisi) şeklinde olabilir. Erken dönemde hastaların yaklaşık %45'inde bağırsak problemleri görülmektedir. Ancak hastalık ilerledikçe bu oran %68'e çıkmaktadır. Kabızlık başta olmak üzere, fekal inkontinans, diyare sık görülen bağırsak problemleridir⁶². Seksüel bozukluklar MS hastalarında yaygın bir şekilde görülmektedir. Erkeklerde en sık erektile disfonksiyon ve libido azalması görülürken; kadınlarda libido azalması ve kuruluk önemli bir problemdir⁶³.

Baş Ağrısı

Baş ağrısı MS hastalarının %58'inde görülebilen yaygın bir sorundur⁶⁴. Bu hasta grubunda insidans genel nüfustan daha yüksektir ve migren benzeri, küme tipi yada gerilim tipi baş ağrısı olarak bildirilebilir⁶⁵.

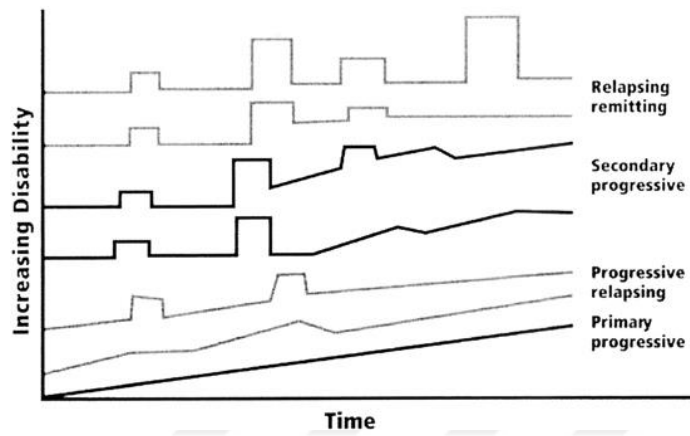
2.1.7 MULTİPLE SKLEROZ KLİNİK TİPLERİ

Temel MS fenotipleri relapsing ve progresif olarak sayılabilir⁶⁶. Hastalığın en karakteristik klinik seyri, akut veya subakut başlangıçlı semptomların, günler-haftalar içinde zirve yaptığı ve sonrasında bu semptomların kısmi veya tamamen düzeldiği, relaps ve remisyonla giden formudur ve hastaların %85'i bu gruptadır. Atak sıklığı hastalığın ilk yıllarında sıkken, ilerleyen yıllarda atak sıklığı azalır ve genellikle progresif sürece (sekonder

progresif MS) geçilir. Hastaların %10-15'inde ise, hastalık başlangıcından itibaren ilerlerleyici formda (primer progresif MS) seyrederek.

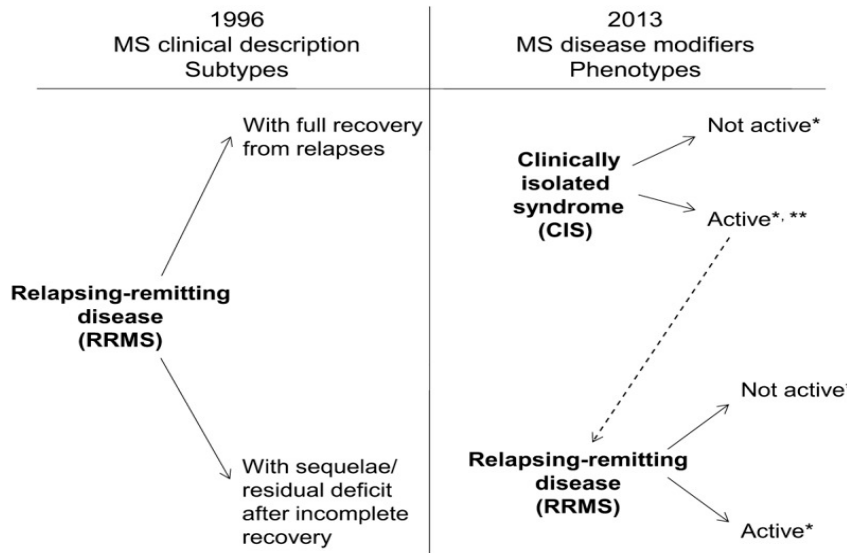
1996'da Lublin başkanlığında toplanan komite hastalığın patern ve seyrini gruplandırmak amacıyla tanımlamalar öne sürdüler⁶⁷ (Şekil 1).

- Relaps-remisyonla giden Multipl Skleroz
- Sekonder progresif Multipl Skleroz
- Primer progresif Multipl Skleroz
- Progresif relapsla giden Multipl Skleroz: Relapsların arasında progresyon devam eden hastalar bu grup altında toplandı.



Şekil 1 MS klinik tipleri⁶⁷.

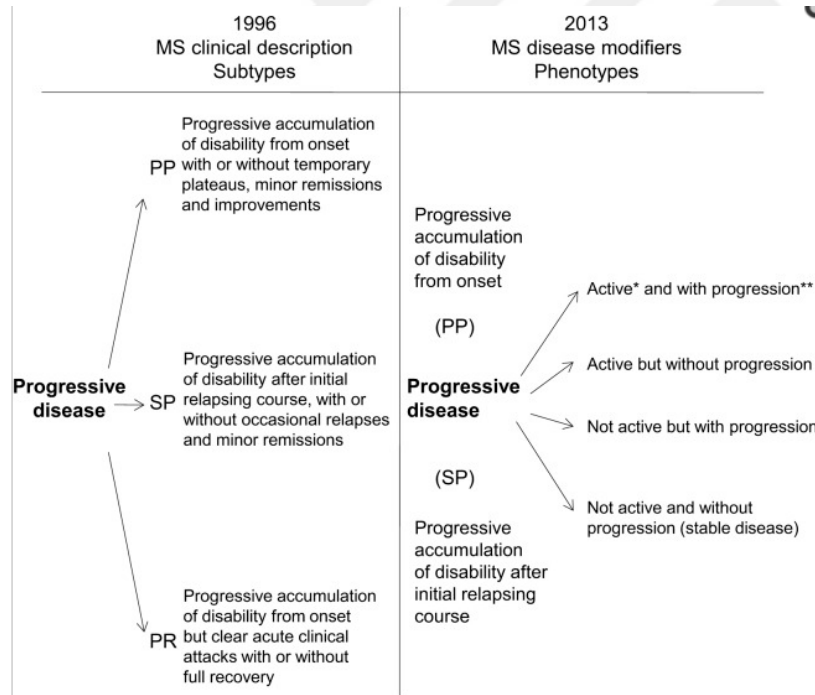
2013'te Komite bu sınıflandırmayı güncelledi ve modifiye etti. Bu revizyonda klinik tip aktif ve progresif olarak ikiye ayrıldı. Aktivite, akut relaps, MRG(manyetik rezonans görüntüleme)'de yeni/genişleyen T2 lezyon veya kontrast tutan lezyon varlığı olarak tanımlandı. Buna göre belirli bir süreçte atak geçiren veya MRG'de yeni lezyonu olan hastalar aktif RRMS olarak adlandırıldı. PPMS ve SPMS hastalar da belirli bir süre içinde progresse olan ve olmayan olarak alt kategorilere ayrıldı. Buna göre progresif hastalarda aktif/inaktif ve progresif olan/olmayan olarak isimlendirildi⁶⁶.(Şekil 2 ve Şekil 3) Bu revizyonla klinik süreç daha iyi tanımlandı. Önceki sınıflamada olan progresif relapsing MS formunun, yeni revizyonda ayrı bir kategori olmaktan çok aktif hastalık aktivitesinin olduğu progresif tip olduğu düşünüldü.



The 1996 vs 2013 multiple sclerosis phenotype descriptions for relapsing disease

*Activity determined by clinical relapses and/or MRI activity (contrast-enhancing lesions; new or unequivocally enlarging T2 lesions assessed at least annually); if assessments are not available, activity is "indeterminate." **CIS, if subsequently clinically active and fulfilling current multiple sclerosis (MS) diagnostic criteria, becomes relapsing-remitting MS (RRMS).

Şekil 2. MS modifiye fenotipleri- relapsing form⁶⁶



The 1996 vs 2013 multiple sclerosis phenotype descriptions for progressive disease

*Activity determined by clinical relapses assessed at least annually and/or MRI activity (contrast-enhancing lesions; new and unequivocally enlarging T2 lesions). **Progression measured by clinical evaluation, assessed at least annually. If assessments are not available, activity and progression are "indeterminate." MS = multiple sclerosis; PP = primary progressive; PR = progressive relapsing; SP = secondary progressive.

Şekil 3. MS modifiye fenotipleri – progresif form⁶⁶

Hastaların klinik takibinde hekimler arası ortak dil ve standardizasyon sağlamak amacıyla yaygın kullanılan ölçek, Kurtzke genişletilmiş yeti yitimi durumu ölçeği (Kurtzke expanded disability status scale; EDSS) dir. Normal bulgu 0, MS'e bağlı ölüm 10 olarak numaralandırılır. EDSS 4'ün üzerinde, ambulasyona göre değerlendirme yapılır⁶⁸.

Klinik İzole Sendrom (KİS)

KİS, MS'in demiyelinizan inflamatuvar seyri ile uyumlu olan ancak henüz MS tanı kriterlerini karşılamayan ilk ataktır. Tanı için gerekli olan SSS'de alansal ve zamansal dağılım kriterlerini karşılayan MRG lezyonları yoktur. KİS'te hastanın daha önceki demiyelinizan öyküsü ile ilgili hiçbir kanıt yoktur⁶⁶. Klinik olarak optik nörit, transvers myelit, beyin sapı, serebellum ve serebral lezyona bağlı ortaya çıkabilir. KİS hastalarından oluşan geniş bir veri tabanının gözden geçirilmesinde, bu hastaların %21'inin optik nörit ile, %46'sının uzun traktus belirti ve bulguları ile, %10'unun beyin sapı sendromu, %23'ünün ise multifokal bozukluklarla karşımıza geldiği görülür⁶⁹. MS olgularının %85'i KİS ile başvurmakla birlikte bu olguların %50-80'inde kranial MRG patolojik olarak saptanmıştır. MRG lezyonu olan KİS hastaları için uzun dönemde (>10 yıl) MS gelişme riski %60'ın üzerindedir^{70,71}.MRG lezyonu olmayan KİS hastaları için uzun dönemde MS gelişme riski yaklaşık %20 bulunmuştur⁷². MS dışında bir nedenle çekilen kranial MRG'de demiyelinizan lezyonların saptandığı grup ise radyolojik izole sendrom (RİS) tanısını almaktadır⁷³.

Relapsing Remitting MS (RRMS)

MS'in en sık görülen klinik formu olup başlangıçta hastaların %80-85'inde rastlanır. Tam yada kısmi sekelli olarak iyileşen ataklarla karakterize formdur. Ataklar arasında progresyon gözlenmez. Ataklar sonrası oluşan rezidü nörolojik defisitlerin kümülatif birikimi sonucu özürllülük artabilir. Atak sıklığı değişkenlik göstermekle birlikte yıllık atak oranı bazı çalışmalarda 0.1-0.85 arasında değişmektedir⁷⁴. Ataklar genellikle subakut seyirli başlangıç gösterirken iyileşme süresi birkaç haftadan birkaç aya kadar uzayabilir. Ataklar 24 saatten uzun olmalı ve iki atak arasında en az 1 ay olmalıdır⁷⁵⁻⁷⁷.İnflamasyonun hakim olduğu bu dönemde MRG'de gadolinium tutan plakların görülmesi bunun en iyi göstergesidir. Bu dönemde az da olsa beyin atrofisi ve akson kaybı mevcuttur. birçok RRMS hastası, hastalığın ilerleyen dönemlerinde SPMS formuna dönmektedir⁷⁸.

Sekonder Progresif MS (SPMS)

RRMS olgularının yarısından fazlası 25 yıllık takiplerde ara ara relapsların ve minör remisyonların eşlik ettiği veya etmediği ataksız progresyon ile prezente bu klinik forma dönüşürler. RRMS'in SPMS'e dönüşeceğini gösteren bir kriter ne yazık ki yoktur. SPMS tanısı genellikle retrospektif olarak konulmaktadır⁶⁶. RRMS'den SPMS'e dönüşüm genellikle hastalık başladıktan sonraki 10-20 yıl içinde olmaktadır⁷⁹. SPMS başlangıç yaşı 30-40 arasında olup kadınlarda 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Ataklardan bağımsız olarak özürllükte artış olup EDSS'nin 6'ya çıkma süresi bu klinik formun başlangıcından itibaren ortalama 5-5,5 yıldır. İnflamasyonun geri planda olmasına bağlı MRG'de kontrastlanma az ancak plak yükü oldukça fazladır. Beyin volümü nörodejenerasyona sekonder oldukça azalır.

Primer Progresif MS (PPMS)

Olguların%10-15'inde görülen bu formda başlangıçtan itibaren atak olmaksızın klinikte hastalığın başlangıcından beri sinsi bir kötüleşme vardır. Bu formun tanısı hastalığın kliniği ve seyri ile konulur, RRMS ile PPMS'i ayıracak bir MRG bulgusu yoktur. En yaygın klinik bulgusu paraparezi ve tam seviyelendirilemeyen duysal bulguları içeren spinal kord sendromudur⁸⁰. Progresif serebellar bozukluk ve progresif kognitif bozukluk bu tabloda sık görülür. MRG'de halkasal lezyonlar görülebilir⁸¹. Bu grup hastalar RRMS hastalarına göre daha geç başlangıçlı, daha yüksek rezidüel dizabilite oranı olan ve daha kötü prognozlu hastalardır. EDSS 6'ya ulaşma hızı ortalama 4,5 yıldır. 40 yaş üzerinde başlamakla birlikte kadın ve erkekte eşit oranda görülür. Bu form diğer MS tiplerinde farklı bir patogeneze sahip olup bilinen mevcut tedavilere dirençlidir^{82,83}.

Relapsing Progresif MS (RPMS)

MS olgularının %5'ini oluşturan bu tabloda başlangıçtan itibaren Primer Progresif MS'e (PPMS) benzer şekilde progresif fonksiyonel bir kötüleşme mevcuttur. Bu sebeple ilk atağa kadar PPMS'den ayırt edilemez. Ataklar olguların %50'sinde ilk 10 yıl içinde başlangıç göstermekle birlikte ataklar sık aralıklarla meydana gelmez ve ataklar arasında progresyon mevcuttur^{84,85}. Ataklar tam iyileşme göstermez. EDSS 6'ya ulaşma süresi kısa olup ortalama 8-10 yıldır ve mortalitenin en yüksek olduğu klinik tiptir⁷⁵.

Benign MS

RRMS'in alt tipi olarak değerlendirilebilir. Başlangıçta hafif duysal ve motor belirtiler, optik nörit ile ortaya çıkan ve tam iyileşme ile seyreden, 10-15 yıllık izlemde EDSS skoru 3'ün altında olan hastalar benign MS olarak adlandırılır⁸⁶.

2.1.8 TANI

Bugün MS ile uğraşan tüm araştırmacılar ve klinisyenler Charcot'nun klinik-patolojik tanımının halen altın standart olduğunu kabul ederler. Şöyle ki: "MS, santral sinir sisteminin multifokal (alansal dağılım) özellik gösteren tekrarlayan ataklar veya progresif gidiş ile (zamansal dağılım) seyreden inflamatuvar ve demyelinizan ve otoimmün hastalıktır". Schumacher (1965) ve Poser'in (1983) katkılarından sonra, günümüzde geçerli tanı kriterleri McDonald kriterleridir. İlk olarak 2001 yılında oluşturulmuş, 2005 ve 2010 yıllarında revize edilmiştir⁸⁷⁻⁸⁹.

Tablo 1: Revize McDonald tanı kriterleri 2010 ⁸⁹

Klinik Atak	Klinik bulgusu olan lezyon	Tanı için ek bulgu
≥2	≥2	İlave tetkik gerektirmez
≥2	1	Alanda yayılım: MRG ile SSS'de 4 bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal kord) en az 2'sinde 1 ya da daha fazla T2 lezyonu ya da yeni bir klinik atak
1	≥2	Zamanda yayılım: Herhangi bir zamanda çekilen MRG'da asemptomatik kontrast tutan ve tutmayan lezyonların bir arada bulunması ya da ilk MRG'ı takiben süresine bakılmaksızın çekilen takip MRG'da yeni bir T2 lezyonu ve/veya kontrastlanan lezyon(lar) ya da yeni bir klinik atak

1	1	Alanda yayılım: MRG ile SSS'de 4 bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal kord) en az 2'sinde 1 ya da daha fazla T2 lezyonu ya da yeni bir klinik atak ve Zamanda yayılım: Herhangi bir zamanda çekilen MRG'da asemptompatik kontrast tutan ve tutmayan lezyonların bir arada bulunması ya da ilk MRG'ı takiben süresine bakılmaksızın çekilen takip MRG'da yeni bir T2 lezyonu ve/veya kontrastlanan lezyon(lar) ya da yeni bir klinik atak
PPMS tanısı için; Başlangıçtan itibaren MS'i düşündüren en az 1 yıldır progresif seyir		Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı 1. MRG ile SSS'de üç bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal) en az 1'inde ≥ 1 T2 lezyonu 2. Spinal kord MRG'de ≥ 2 fokal T2 lezyon 3. Pozitif BOS

Buna göre SSS; Periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord olmak üzere 4 bölgeye ayrıldı ve mekânda yayılım için MRG'de bu 4 bölgenin en az 2'sinde en az bir T2 hiperintens lezyonun var olması gerekmektedir. Hastada spinal kord veya infratentoryel tutulumla uyumlu bir klinik tabloyu karşılayacak lezyon varsa, bu lezyonlar mekanda yayılım içine alınmamaktadır. Zamanda yayılım için ise herhangi bir zamanda çekilen MRG'de asemptompatik kontrast tutan ve tutmayan lezyonların bir arada bulunması ya da ilk MRG'ı takiben süresine bakılmaksızın çekilen takip MRG'da yeni bir T2 lezyonu ve/veya kontrastlanan lezyon veya lezyonların görülmesi gerekmektedir. Nörogörüntülemelerde en sık karşılaşılan güçlük, MR görüntülemesindeki tipik MS lezyonlarının ayırt edilebilmesidir. Mc Donald ölçütlerinde tariflenen lezyonların boyutlarının ($3\text{ mm} <$) ve yerinin (infratentoryal, jukstakortikal, periventriküler, spinal) yanında lezyon morfolojisi (ovoid, yuvarlak) de önemlidir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

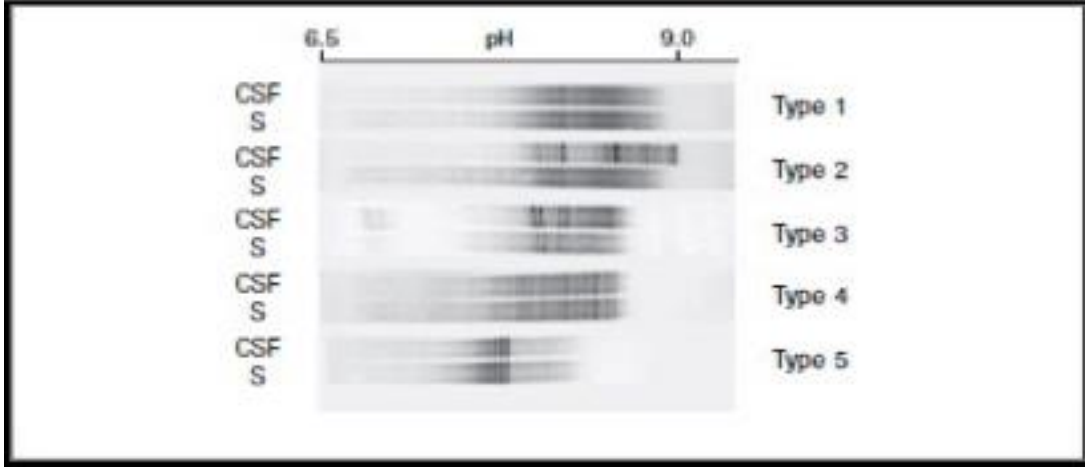
MS ön tanısı olan hastada ilk seçilmesi gereken testtir⁹⁰. MS lezyonlarının yerleştiği lokalizasyonları tespit ederek alanda yayılımı gösterme, klinik olarak stabil olgularda dahi takip görüntülemelerde eski ve yeni lezyonları saptayarak zamanda yayılımı gösterme yanı

sıra tedaviye alınan yanıtın izlenmesi için kullanılmaktadır.^{67,91}. Kraniyal MRG’de en sık periventriküler, sagittal kesitlerde korpus kallosuma dik, ovoid yapıda, çapı 3 mm’den büyük beyaz cevher lezyonları saptanmaktadır. Ek olarak korpus kallosum, sentrum semiovale, subkortikal bölge, beyinsapı, U lifleri, optik sinir lezyonları yine en sık tutulan alanlardır. Lezyonlar ilerlemiş olgularda ventrikül çevresinde birleşme eğilimi gösterir. MRG’de MS hastalığına özgü tutulum; açık halka şeklinde kontrast tutulumu olması, sagittal kesitlerde görülen korpus kallozum üzerinde parmaklı çıkıntılar şeklinde uzanan Dawson parmaklar ve tipik yerleşim yerlerinde 3mm’den büyük ovoid lezyonlar sayılabilir⁹⁰. Lezyonlar T2 ağırlıklı ve proton dansitesindeki görüntülemelerde hiperintens , T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens izlenirler. T1 ağırlıklı görüntülemelerdeki hipointens lezyonların varlığı, demyelinizasyonun yanında aksonal kaybı gösterirler. Kara delik (black hole) olarak adlandırılan ve progresif MS hastalarında ve supratentorial beyaz cevherde daha sık saptanan bu lezyonlar, kötü prognoz işaretidir⁴⁶. BOS sinyalini baskılayan FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) görüntüler periventriküler ve jukstakortikal lezyonları ayırt etmede, T2 ve proton dansite görüntüleri ise arka fossa lezyonlarını göstermede daha üstündür. KBB’nin hasar gördüğü alanlarda bir paramanyetik ajan olan gadolinium T1 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensitesine neden olur⁹². Gadolinium tutan lezyonlar akut inflamasyonun ve proinflatuar T hücre infiltrasyonuna izin veren bozulmuş KBB’nin patolojik kanıtıdır. KBB ortalama 8 haftada iyileşme gösterir⁹³. KBB’nin bozulmasına sekonder gelişen vazojenik ödem takip eden 4-8 hastada çözülür. Buna bağlı olarak kontrast tutumu 6-12 hafta kadar sürebilir. Spinal Kord MRG’sinde ise genellikle servikal ve torakal medulla spinalis segmentlerinde yerleşimli ve daha çok kordun lateral ve posterior kolonunu tutan, 2 vertebra boyundan küçük, belirgin ödem etkisi olmayan simetrik ya da yama tarzında lezyonlar dikkati çekmektedir. Kortikal lezyonlar ve kortikal atrofi MS’de kognitif disfonksiyonun bağımsız öngörücüleri olarak düşünülmektedir ve MS’de derin gri madde atrofisi kognitif gerileme ile ilişkilidir^{94,95}. Hastalığın erken döneminde beyin atrofisinin gelişmesi daha sonraki 5 yıl içinde kognitif bozukluğun gelişeceğinin göstergesi olarak kabul edilmiştir⁹⁶.

2.1.9 BEYİN OMURİLİK SIVISI (BOS) ANALİZİ

Görüntüleme tekniklerinde gelişmelere karşın BOS analizi, hastalığın inflamatuvar karakterini belirlemede, MS’e çok benzeyen inflamatuvar hastalıklardan ayırımında ve MS tanısının doğrulanmasında yerini ve önemini korur. Klinik ve MRG bulguları yeterli olan hastalarda BOS bakışı şart olmamakla birlikte; tanı sürecinde arada kalınan durumlarda faydalı

bir incelemedir. MS'de BOS renksiz, berrak ve basıncı normaldir. Hastaların %50- 60'ında BOS'daki hücre sayısı 5-35 hücre/mm³dür. Bu hücrelerin %90'ı aktive lenfosit, <%5 PNL(polimorf nüveli lökosit)'dir. Hücre sayısının 50 hücre/mm³'den yüksek olması MS'de beklenen bir bulgu değildir. Buna karşın akut dissemine ensefelomyelit gibi demyelinizasyonla seyreden başka hastalıklarda çok sayıda hücre bulunabilir. Hastaların çoğunda BOS proteini normal iken, %50 kadar hastada BOS'da total protein hafif yüksek (50-70 mg/dl) saptanmaktadır. Spinal kordda ekspansiyon varsa total protein yüksektir (>100 mg/dl). Protein düzeyi değerlendirilmesinde, albumin tayini daha çok tercih edilir, çünkü albumin SSS'de üretilmez ve bu nedenle kan beyin bariyerinin bozulmasını daha iyi gösterir, total protein içeriğindeki diğer immünglobülinler SSS'de de sentezlenebilir. BOS glukoz ve laktat düzeyi normaldir. MS'de tek ve en sabit laboratuvar bulgusu BOS'da artmış oligoklonal IgG'dir⁹⁷. Kliniği MS ile uyumlu hastaların yaklaşık %95'inde OKB pozitif saptanmaktadır⁹⁸. Ayrıca MS olmayan hastaların %8'inde de BOS'da OKB pozitif saptanabilmekte ve genellikle altta yatan kronik SSS enfeksiyonları, nöropatiler ve viral enfeksiyonlar bulunmaktadır⁹⁹. BOS'a geçen IgG ve intratekal sentezlenen IgG daima patolojik kabul edilir. İntratekal sentezlenen IgG, olasılıkla MS plakları içindeki perivasküler mesafedeki B lenfositlerden ya da meninkslerdeki B lenfosit foliküllerinden kaynaklanır. IgG sentez artışı %70-90 olguda saptanır. İntratekal IgG sentezi 2 ayrı yöntemle belirlenir. Birincisi kalitatif yöntem olan oligoklonal bant(OKB) bakışı , ikincisi ise kantitatif yöntem olan IgG indeksi tayinidir. Normal IgG seviyesi, total protein veya albüminin yüzde olarak oranı ile belirlenir (total protein için <%11, albümin için <%27) ve IgG indeksi bulunur. IgG indeksi OKB'ye göre daha nesnel bir formülasyon olmakla birlikte IgG indeksin üst sınırı konusunda literatürde görüş birliği yoktur ve 0.67, 0.69, 0.70, 0.73, 0.74, 0.85 gibi farklı IgG indeks değerlerine rastlanır. Uluslar arası uzlaşma raporları Oligoklonal bant ölçümü için kalitatif olarak izoelektrik Fokusleme (IEF) yöntemi ve seçici olarak da agaroz kullanılması önerilir¹⁰⁰. İntratekal ve sistemik IgG sentezini ayırt edebilmek için eşlenmiş BOS ve serum örnekleri birlikte incelenir. Beş tip patern tanımlanmıştır. Sadece 2. ve 3. patern intratekal IgG sentezini işaret eder (89). Patern 4 ve 5 ise çoğunlukla birlikte değerlendirilir ve her iki paternde sistemik antikor üretimini destekler. Tanı amaçlı kullanımda BOS'da bandların sayısı ≥ 2 olduğunda OKB pozitif olarak değerlendirilir¹⁰¹.(Şekil 4)



Şekil 4. Elektroforez’de bant ayrımı

MS’de spesifik olan tip 2 paterndir. Klinik olarak kesin MS tanısı alan hastaların %85-90’inde OKB pozitifdir^{27,101}. MS’de OKB pozitif olduktan sonra ömür boyu pozitif kalır. OKB negative olan MS hastalarının yarısında tanıdan sonraki 4 yıl içinde pozitifleşir. MS’de OKB paternlerine göre yapılan değerlendirmede genel olarak patern 2’nin %90 oranında, patern 3’ün %1 oranında pozitif bulunduğu, ancak klinik alt grup açısından yapılan çalışmalarda patern 3 pozitifliğinin primer progresif MS’de %64, sekonder progresif MS’de %10-18 oranında rastlandığı bildirilir. BOS ‘da OKB testi, yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü ile MS tanısı yanında klinik izole sendromda MS geliştirme riskinin değerlendirilmesinde de önerilir¹⁰². BOS’da oligoklonal IgG bantlarının varlığı MS hastaların yaklaşık %90’ında ilk olarak gelişen KİS’den sonra MS’e dönüşümün erken aşamada öngörülmesi açısından yüksek düzeyde özgül ve duyarlı kabul edilir¹⁰³. Intratekal oligoklonal IgG sentezi (patern 2 ya da patern 3) özellikle MS tanısında yardımcı olsa da kronik SSS inflamasyonunun genel özelliğidir. Viral ensefalit, nörobruselloz, nörosifiliz gibi enfeksiyöz hastalıklar, subakut sklerozan panensefalit (SSPE), sarkoidoz, Guillain Barre sendromu, sistemik lupus eritamatozus, Behçet hastalığı, Sjögren sendromu, kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati ve paraneoplastik sendromlar gibi SSS’yi etkileyen başka durumlarda da oligoklonal IgG pozitif saptanabilir. Akut dissemine ensefalomyelit(ADEM)’in, OKB negatifliği ile MS’den ayrıldığı bildirilir¹⁰³. Çok sayıda bant (10 ya da daha çok) yalnızca MS’te görülür^{101,103}. SSPE’de OKB’lerin çoğu sebep olan kızamık virüsüne karşı oluşan antikorları yansıtır. Ancak MS’de henüz hastalığa spesifik herhangi bir antijene karşı antikor tanımlanamamıştır. MS’de beyin omurilik sıvısında patognomik bulgu olmamasına karşın,

bazı bulguların varlığı MS tanısında kuşkuya yol açar. Bunlar, OKB'nin yokluğu ya da kaybolması, normal intratekal IgG ürünlenmesi, hücre sayısının >50 WBC/mm³ olması ve BOS protein >100 mg/dl olmasıdır.

2.1.10 OLİGOKLONAL BANTLARIN MULTİPL SKLEROZ TANISI, PROGNOZU VE HASTALIK AKTİVİTESİ İZLEMİNDEKİ YERİ

Hastalığın tanısı, kliniğin zamanda ve mekanda yayılım kriterlerini karşılaması durumunda herhangi bir laboratuvar incelemesi gerektirmemektedir. Ancak, atipik klinik ile başvuran , yaşı ve MR görüntülemeleri hastalık ile tipik olarak uymayan hastalarda laboratuvar incelemeleri gerekmede ve bazı Avrupa ülkelerinde BOS analizi rutin olarak kullanılmaktadır. Oligoklonal bant varlığı; hastalık açısından yüksek bir negatif prediktör olsa da düşük seviyede pozitif prediktif özelliğe sahip olup, bu özelliği sebebi ile sensitif olmasına rağmen hastalık açısından tanısal özellik taşımamaktadır. OKB varlığının hastalık prognozu üzerinde etkisi olabileceğini gösteren, OKB pozitif veya negatif olanlarda hastalığın daha iyi veya kötü seyirli ilerlediğini bildiren yayınlar olmakla birlikte , OKB varlığı / yokluğu durumlarında hastalık seyrinin değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Benzer şekilde hastalığın tedavisinde kullanılan immunomodülatör ilaçların etkisini takip etmekte OKB'ların rolünü göstermeye yönelik çalışmalarda tedaviye olan klinik yanıtla OKB'ların sayısı veya paternindeki kalitatif değişiklik arasında herhangi bir korelasyon bulunmadığı görülmüştür. Ancak bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ege Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniğinde 2007 ile 2017 yılları arasında takip edilen, BOS'ta oligoklonal bant varlığı araştırılmış, RRMS tanılı veya 5 yıllık izlem içerisinde RRMS'e dönüşüm göstermiş klinik izole sendrom tanılı, düzenli kayıtları tutulmuş arşivlenmiş hastalar dosyaları taranarak dahil edildi. Bu amaçla 588 hastanın verileri tarandı. Lomber ponksiyon yapılarak BOS bakısı yapıldığı saptanan 160 hastadan 9 tanesi primer progresif hastalık formunda olması , 5 tanesi düzenli EDSS verileri hesaplanmamış olması , 74 tanesi ise 5 yıllık takip süresini tamamlayamamış olması sebebiyle çalışmaya dahil edilmedi. 18-55 yaş grubu aralığında, ayrıntılı olarak ayırıcı tanısı yapılan, revize Mc Donald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış veya klinik izole sendrom kriterlerini karşılayan, en az 5 yıllık takipte olup, düzenli (3-6 ay aralıklarla) poliklinik takipleri ve düzenli kayıtları tutulan ve bazal ve 5. Yılda özürlülük dereceleri belirlenmiş olan 70 sayıda hasta çalışmaya alındı. Geriye dönük 5 yıllık verileri taranarak oligoklonal bant varlığına bakılan hastalar, OKB-pozitif MS ve OKB-negatif MS olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun demografik, bazal klinik ve kraniyal ve/veya spinal magnetik rezonans görüntülemelerindeki radyolojik özellikleri, OKB belirlenmesi için lomber ponksiyon işleminin yapıldığı tarih sonrasındaki 5 yıllık izlem süresi içerisindeki, 5 yıldan uzun süreli izlemi olan hastalarda son yıllarındaki hastalık aktiviteleri tarandı. Başlangıç, 5.yıl ve izlemlerin son yılındaki klinik özürlülük dereceleri, hastaların rutin poliklinik takipleri sırasında hesaplanan ve dosyalarında mevcut olan EDSS verileri dikkate alınarak değerlendirildi.

Tablo 2: Çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri	Çalışmaya alınmama kriterleri
-----------------------------	-------------------------------

aktivite varlığı baz alınarak aktif ve inaktif olarak belirlendi. 5 yıldan uzun süreli takibi olan hastalar için de, hastalık süreleri belirtilerek, aynı şekilde hastalık aktiviteleri son 1 yıl içerisindeki klinik ve MRG'deki (yeni veya büyüyen T2 lezyon/ kontrast tutan lezyon) aktivite varlığı baz alınarak aktif ve inaktif olarak değerlendirildi.

BOS'ta oligoklonal bant varlığının değerlendirilmesi için standardizasyonu sağlamak amacıyla, duyarlılığı diğer yöntemlere göre yüksek olan ve kalitatif olarak değerlendirmeye olanak sağlayan izoelektrik fokusleme yönteminin kullanıldığı sonuçlar kabul edildi. Bununla birlikte hastanemiz klinik biyokimya laboratuvarlarında BOS analizleri yapılan hastaların, BOS protein seviyeleri(mg/dl) ve Ig G indeksleri değerlendirildi.



4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analiz için SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows, Version 21.0) programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, median, min-mak oran ve frekans değerleri ele alınmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov testi ile kontrol edilmiştir. Niceliksel verilerin analizinde bağımsız örneklem t test kullanılmıştır. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare koşulları sağlanmadığında Fischer-exact test kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda bağımsız örneklem t testi, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda Mann-Whitney test kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında $p \leq 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı; $p > 0,05$ istatistiksel anlamsız olarak kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Demografik Veriler

-Cinsiyet ve Başvuru yaşı

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 50 kadın (%71.4) ve 20 erkekten (%28.6) oluşan 70 RRMS tanılı hasta dahil edildi. Kadın hastaların 33'ünde (%66), erkek hastaların 18'inde (%90) OKB pozitif. Toplamda 70 hastanın 51'inin (%72.9) OKB pozitif, 19'unun (%27.1) OKB negatif olduğu görüldü. Hastaların lomber ponksiyon yapıldığındaki yaş ortalaması (başvuru yaşı) OKB pozitif grupta 33.3 ± 9.7 (18-55) iken, OKB negatif grupta 30.74 ± 9.6 (18-52) idi. Lomber ponksiyon yapıldığındaki yaş ile OKB değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken; cinsiyet ve OKB değişkenleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, OKB pozitiflik oranının erkek hastalarda fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Pearson Chi-Square testi sonucunda p değeri < 0.05).

Tablo 3: Cinsiyete göre dağılım

Cinsiyet (%)	OKB negatif	OKB pozitif
Kadın	17 (%34)	33 (%66)
Erkek	2 (%10)	18 (%90)
Toplam	19 (%27.1)	51 (%72.9)

Tablo 4: Başvuru yaşına göre dağılım

Başvuru yaşı*	OKB negatif	OKB pozitif
Ortalama$\pm$SD	30.74 ± 9.6	33.31 ± 9.7
Median	31	32
Min.	18	18
Maks.	52	55

(*lomber ponksiyon yapıldığındaki yaş)

-Ek hastalık ve Ailesel MS varlığı

Komorbid hastalıklar; özellikle sistemik bağışıklık bozukluğu hastalıkları açısından değerlendirilen hastaların 12'sinde ek hastalık mevcut olup; bu hastalıklar osteoporoz, diyabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, hipotiroidi, epilepsi, migren, meme ca, alerjik

astım, kist hidatikten oluşmaktaydı. OKB pozitif grupta hastaların %17.6 (9)'sında , OKB negatif grupta ise %15.8 (3) 'inde ek hastalık varlığı saptandı. OKB pozitif gruptan 1 hasta, OKB negatif gruptan 1 hastada olmak üzere toplamda 2 hastada ailesel MS varlığı olduğu görüldü. Ek hastalık ve ailesel MS varlığı ile OKB değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (Pearson Chi-Square testi sonucunda p değeri>0.05)

Tablo 5: Ek hastalık ve Ailesel MS varlığına göre dağılım

	OKB negatif	OKB pozitif	P değeri
Ek hastalık varlığı (%)	3 (%15.8)	9 (%17.6)	>0.05
Ailesel MS varlığı (%)	1 (%5.3)	1 (%2.0)	>0.05

Klinik Veriler

-İlk Atak Yaşı ve OKB bakısı öncesi hastalık süreleri

Hastaların ilk atak yaşlarına bakıldığında ise OKB pozitif grupta 31.6 ± 9.1 (15-51), OKB negatif grupta ise 28.5 ± 8.4 (15-45) idi. İlk atak yaşı ile OKB değişkenleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tablo 6: İlk atak yaşına ilişkin veriler

İlk atak yaşı	OKB negatif	OKB pozitif
Ortalama±SD	28.5 ± 8.4	31.6 ± 9.1
Median	28	30
Min.	15	15
Maks.	45	51

OKB bakısı öncesi ortalama hastalık süreleri, hastaların klinik olarak tariflediği ilk atak yılları hastalık başlangıcı kabul edilerek hesaplandı. 38 hastaya hastalığının ilk yılında (0-12 ay) , 5 hastaya 2. yılında (12-24 ay) , 7 hastaya 3. yılında (24-36 ay) , 5 hastaya 4. yılında (36-48 ay) , 4 hastaya 5. yılında (48-60 ay) , 4 hastaya 6. yılında (60-72 ay), 1 hastaya 7. yılında (72-84 ay) , 5 hastaya 8. yılında (84-96 ay) , 1 hastaya ise 10. yılında (108-120 ay) LP ile BOS'ta OKB bakısı yapıldığı görüldü. Hastalığının ilk yılında LP yapılarak OKB bakısı yapılan hastaların %76.3 (29)'ünde OKB pozitifliği saptanırken, hastalığın birinci yılından sonra OKB bakısı yapılan hastaların %68.2(28)'inde OKB pozitif saptandı.

OKB bakısı öncesi hastalık süreleri ile OKB değişkenleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı sonuç elde edilmedi. (Pearson Chi-Square testi sonucunda p değeri>0.05)

-OKB Bakısı Öncesi Atak Sayısı

Başvuru öncesi atak sayısı 1 olan 31 hasta, 2 olan 28 hasta , 3 olan 7 hasta , 4 olan 4 hastanın var olduğu görüldü. Başvuru öncesi atak sayısı ile OKB değişkenleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. (Pearson Chi-Square testi sonucunda p değeri>0.05)

Tablo 7: Başvuru öncesi atak sayısına göre dağılım

Başvuru öncesi atak sayısı	OKB negatif	OKB pozitif
1	6 (%31.6)	25 (%49.0)
2	8 (%42.1)	20 (%39.2)
3	2 (%10.5)	5 (%9.8)
4	3 (%15.8)	1 (%2.0)

-İlk atak özellikleri

Hastaların ilk atak özelliklerine bakıldığında sensöriyel sistem tutuluğu ile başvuran/ öyküsü tarifleyen 29 (%41.4) , motor sistem tutuluğu ile başvuran/ öyküsü tarifleyen 17 (%24.3), vizüel sistem tutuluğu ile başvuran/ öyküsü tarifleyen 13 (%18.6), beyin sapı tutuluğu ile başvuran/ öyküsü tarifleyen 25(%34.5) ve serebellar sistem tutuluğu ile başvuran/ öyküsü tarifleyen 1 (%1.4) hasta vardı. Hastaların 33(%47.1)'ünde ilk atak özellikleri monofokal özellik gösterirken, geri kalan 37 (%52.9) hastada ilk atak multifokal özellik göstermekteydi. İlk atağın özelliği ve monofokal/multifokal olma durumu ile OKB değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. (Pearson Chi-Square testi sonucu p değeri>0.05)

Tablo 8: İlk atak özellikleri

Atak Özellikleri	Hasta sayısı(%)	OKB negatif	OKB pozitif	P değeri
Sensöriyel Sistem	29 (%41.4)	6 (%31.6)	23 (%45.2)	>0.05
Motor Sistem	17 (%24.3)	4 (%21.1)	13 (%25.6)	>0.05
Vizüel sistem	13 (%18.6)	6 (%31.6)	7 (%13.7)	>0.05
Beyinsapı tutuluşu	25 (%34.5)	7 (%36.3)	18 (%35.4)	>0.05
Serebellar sistem	1 (%1.4)	0	1 (%2)	>0.05

Tablo 9: İlk atağın monofokal/ multifokal özelliğine göre dağılımı

	OKB negatif	OKB pozitif
Monofokal	7 (%36.8)	26 (%51)
Multifokal	12 (%63.2)	25 (%49)

-İlk atakta IVMP kullanımı ve klinik düzelme

İlk ataklarında IVMP tedavisi alan hastaların sayısı 27(%38.6) iken, 43(%61.4) hastanın IVMP tedavisi almadığı görüldü. OKB pozitif hasta grubunda IVMP tedavisi alan hasta oranı %35.3(18) iken, OKB negatif hasta grubunda hastaların %47.4 (9)'ünün IVMP tedavisi aldığı görüldü. Hastaların ilk atak sonrası klinik olarak düzelme oranlarına bakıldığında 3 (%4.3) hastada herhangi bir düzelmenin görülmediği, 12(%17.1) hastada kısmi bir düzelmenin görüldüğü, 55 (%78.6) hastada ise tam/ tama yakın düzelmenin görüldüğü saptandı. İlk atakta IVMP tedavi verilmesi ve klinik düzelme verileri ile OKB değişkenleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı. (Pearson Chi-Square testi sonucu p değeri>0.05)

Tablo 10: İlk atak sonrası klinik düzelme verileri

Klinik düzelme durumu	OKB negatif	OKB pozitif
Düzelme yok	1 (%5.3)	2 (%3.9)
Kısmi düzelme	1 (%5.3)	11 (%21.6)
Tam/Tama yakın düzelme	17 (%89.5)	38 (%74.5)

-OKB Bakısı Sırasında KİS Tanılı Hastalar

Çalışmaya alınan ve izlemde klinik atak ve MRG aktivitesi sonrasında McDonald 2010 kriterlerine göre RRMS tanısı alan hastaların 19 (%27.1) tanesinin ilk başvuru anında klinik izole sendrom kriterlerini karşıladıkları görüldü. Bu hastaların 17 (%89.5) 'sinde OKB pozitif. Başlangıçta KİS kriterlerini karşılayan hastalar ile doğrudan RRMS kliniği ile başvuran hastalar arasında OKB değişkenleri ile olan ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı. (Pearson Chi-Square testi sonucu p değeri>0.05)

Tablo 11: OKB bakısı sırasında KİS-RRMS olma durumu

	OKB negatif	OKB pozitif
KİS	2 (%10.5)	17 (%89.5)
RRMS	17 (%33.3)	34 (%66.7)

BOS verileri

Toplamda 59 hastanın BOS protein düzeyi verilerinin mevcut olduğu görüldü. BOS protein değerleri (mg/dl) tüm hastalar için ortalama 28.3 ± 9.4 (27.8-52.0) mg/dl iken, OKB negatif grupta ortalama 26.1 ± 9.5 (25.1-46.0) mg/dl ve OKB pozitif grupta ortalama 29.2 ± 9.4 (28.5-52.0) mg/dl olarak bulundu. Hastaların Ig G indeksleri ise tüm hastaların %70(49) inde mevcuttu. Ig G indeksi ≤ 0.7 olan 17(%34.7) , >0.7 olan 32(%65.3) hasta olduğu görüldü. Ig G indeksi yüksekliği ile OKB değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (Pearson Chi-Square testi sonucunda p değeri>0.05)

Tablo 12: BOS protein düzeyi ve Ig G indeksi verileri

	OKB negatif	OKB pozitif
BOS protein değeri (mg/dl) $\pm$SD	26.1 ± 9.5	29.2 ± 9.4
Ig G indeksi ≤ 0.7 (%)	4 (%36.4)	13 (%34.2)
>0.7 (%)	7 (%63.6)	25 (%65.8)

Bazal MRG Özellikleri

-T1-hipointens lezyon varlığı

Hastaların lomber ponksiyon tetkiklerinin yapıldığı tarih dikkate alınarak en fazla 3 ay içinde ve en az 1.5 Tesla ile çekilmiş mevcut bazal MR görüntülemelerindeki T1 hipointens lezyon varlığı değerlendirildiğinde toplamda hastaların %28.6(20)'inde lezyon varken; veriler her iki grup için değerlendirildiğinde OKB pozitif hastaların %29.4(15), OKB negatiflerin ise %26.3(5) 'ünde T1 hipointens lezyon varlığı saptandı. MR görüntülemelerindeki T1 lezyon varlığı ile OKB değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (Pearson Chi-Square testi sonucunda p değeri>0.05)

-T2-hiperintens lezyon sayısı

Hastaların bazal MR görüntülemelerindeki T2 hiperintens lezyon sayıları; 1-2 lezyon, 3-8 lezyon ve >9 lezyon olarak kategorize edildi. T2 lezyon sayıları ve OKB değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (Pearson Chi-Square testi sonucunda p değeri>0.05)

-Kontrast tutulumu olan lezyon varlığı

Bazal MR görüntülemelerindeki T1 kontrastlı sekanslarda kontrast tutan lezyon varlığı değerlendirildiğinde OKB negatif hasta grubunda hastaların %68.4(13)'ünde, OKB pozitif grupta ise hastaların %39.2(20)'inde kontrast tutan lezyon varlığı görüldü. OKB değişkenleri ile kontrast tutan lezyon varlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptandı. (Pearson Chi-Square testi sonucunda p değeri<0.05)

-Kortikal lezyon varlığı

Hastaların bazal MR görüntülemelerindeki kortikal lezyon varlığına bakıldığında OKB negatif hastaların %31.6(6) , OKB pozitif hastaların %33.3(17) 'ünde kortikal lezyon saptandı. Ancak OKB değişkenleri ve MR görüntülemelerinde kortikal lezyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. (Pearson Chi-Square testi sonucunda p değeri>0.05)

Tablo 13: Bazal MRG verileri

Bazal MRG		OKB negatif	OKB pozitif	P değeri
T1 hipointens lezyon varlığı	Yok	14 (%73.7)	36 (%70.6)	>0.05
(%)	Var	5 (%26.3)	15 (%29.4)	
T2 hiperintens lezyon sayısı	1-2 lezyon	2 (%10.5)	6 (%11.8)	>0.05
(%)	3-8 lezyon	11 (%57.9)	26 (%51)	
	> 9 lezyon	6 (%31.6)	19 (%37.3)	
MR Kontrast tutan lezyon varlığı (%)	Yok	6 (%31.6)	31 (%60.8)	<0.05*
	Var	13 (%68.4)	20 (%39.2)	
MR Kortikal lezyon varlığı (%)	Yok	13 (%68.4)	34 (%66.7)	>0.05
	Var	6 (%31.4)	17 (%33.3)	

(*Pearson Chi-Square testi sonucunda p değeri: 0.029)

Prognostik veriler

-İzlemin 5. Yılındaki toplam atak sayısı

Beşinci yıl sonundaki ortalama atak sayısı OKB pozitif grupta 2 (1-7), OKB negatif grupta ise 3 (1-7) olarak belirlendi. Her iki grup arasında 5. Yıl sonundaki ortalama atak sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı . (Mann- Whitney U testine göre p değeri>0.05)

Tablo 14: Beşinci yıl sonundaki atak sayısı

Beşinci Yıl Sonundaki Atak Sayısı	OKB negatif	OKB pozitif
Median	3	2
Min.	1	1
Max.	7	7

-Son yıl hastalık süresi

İzlemin son yılındaki hastalık süreleri, hastaların belirttikleri ilk atak tarihlerinden itibaren yıl olarak hesaplandı. Hastaların tümünde ortalama hastalık süresi 8.04 ± 3.65 , OKB negatif grupta 9.78 ± 5.31 ve OKB pozitif grupta ise 7.39 ± 2.57 idi.

Tablo 15: İzlemin son yılındaki hastalık süreleri

	OKB negatif	OKB pozitif
Ortalama hastalık süresi $\pm$ SD (yıl)	9.78 ± 5.31	7.39 ± 2.57
Min.	5	5
Maks.	23	14

-Bazal , 5. Yıl ve son ziyaret EDSS verileri

Hastaların başvuru sırasındaki bazal EDSS'leri her iki grup için değerlendirildiğinde OKB negatif grupta ortalama 1.57 ± 1.51 , OKB pozitif grupta ortalama 1.25 ± 1.33 saptandı. İzlemlerinin 5. Yılındaki EDSS'leri ise OKB negatif grupta ortalama 2.10 ± 1.48 , OKB pozitif grupta 2.00 ± 1.51 olarak saptandı. Hastaların son ziyaret EDSS'lerine bakıldığında OKB negatif grupta ortalama 2.78 ± 1.62 , OKB pozitif grupta 2.21 ± 1.49 olarak saptandı. Başvuru EDSS, 5. Yıl EDSS ve son ziyaret EDSS'leri ile OKB değişkenleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 16: EDSS verileri

	OKB negatif	OKB pozitif	P değeri
Bazal EDSS $\pm$ SD	1.57 ± 1.51	1.25 ± 1.33	>0.05
Beşinci yıl EDSS $\pm$ SD	2.10 ± 1.48	2.00 ± 1.51	>0.05
Son ziyaret EDSS $\pm$ SD	2.78 ± 1.62	2.21 ± 1.49	>0.05

-Beşinci yıl ve son yıl hastalık aktivitesi

İzlemlerin 5. Yılındaki hastalık aktivitesi OKB negatif grupta hastaların %68.4 (13) 'ünde inaktif, %31.6(6)'sında aktif olarak saptanırken; OKB pozitif grupta hastaların %68.6 (35)'sında inaktif, %31.4 (16) 'ünde aktif olarak saptandı. Son yıl hastalık aktivitesi ise OKB negatif grupta hastaların %57.9 (11)'unda inaktif , %42.1(8)'inde aktif; OKB pozitif grupta

hastaların %78.4(40)'ünde inaktif, %21.6(11)'inde aktif olarak saptandı. Beşinci yıl hastalık aktivitesi ve son yıl hastalık aktivitesine ilişkin veriler ile OKB değişkenleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Pearson Chi-Square testi sonucunda p değeri>0.05)

Tablo 17: Beşinci yıl ve son yıl hastalık aktivitesi verileri

		OKB negatif	OKB pozitif	P değeri
Beşinci yıl hastalık aktivitesi (%)	İnaktif	13 (%68.4)	35 (%68.6)	>0.05
	Aktif	6 (%31.6)	16 (%31.4)	
Son yıl hastalık aktivitesi (%)	İnaktif	11 (%57.9)	40 (%78.4)	>0.05
	Aktif	8 (%42.1)	11 (%21.6)	

6. TARTIŞMA

Multiple skleroz genç erişkinlerde nörolojik özürllüğün en önemli nedenlerinden biri olup, santral sinir sisteminin kronik, otoimmün seyirli inflamatuvar bir hastalığıdır. Farklı klinik alt tiplere sahip olan bu hastalık tüm dünyada yaklaşık 2 milyon insanı etkilemektedir^{5,6}. Hastalık daha çok ataklar ve remisyonlarla giden (Relapsing-Remitting MS) tipten zamanla sekonder progresif faza geçiş yapıp belirgin özürllük ve kognitif yıkıma yol açmaktadır. MS hastalarının beyin omurilik sıvısında(BOS) saptanan immunglobulin G (IgG/Oligoklonal bant) hastalığın tanısında kullanılan en önemli biyobelirteçtir. Oligoklonal bantlar(OKB) hastaların santral sinir sistemlerinde anormal bir hümmoral immun yanıtın bulunduğunu gösterirler. Klinik kesin MS hastalarının %95'inde OKB pozitifdir⁹⁸. MS hastalarında hastalık progresyonuna etki eden birçok faktör gösterilmiştir. İyi prognostik belirteçler olarak kadın cinsiyet, erken başlangıç yaşı(<40 yaş), erken dönemde az relaps, sensöriyel başlangıç tanımlanmıştır. Literatürde oligoklonal bant varlığının RRMS de prognoz üzerine olumlu veya olumsuz etkisini bildiren farklı çalışma sonuçları bulunmaktadır.

Çalışmamızda klinik seyirleri RRMS olan ve en az 5 yıllık düzenli verileri bulunan 51 OKB pozitif ve 19 OKB negatif MS hastası prognostik verilerini değerlendirmek üzere karşılaştırıldı. OKB bakısı yapılmış 5 yıllık verileri olmayan ve düzenli izlemleri olmayan 80'e yakın hasta çalışmaya dahil edilmediğinden MS hastalarımızda OKB pozitifliği ve negatifliği yüzdesi gerçek insidans değerlerini yansıtmamaktadır. MS hastalarında OKB pozitifliği oranı açısından literatüre baktığımızda ise; Dobson ve arkadaşlarının yaptığı 12253 hastanın dahil edildiği meta-analizde ise OKB pozitifliği tüm hastaların %87.7'sinde görülürken, KİS tanıli hastalarda %68.6 oranlarda pozitiflik bildirilmiştir⁹⁸. Siritho ve Freedman'ın retrospektif olarak 451 hastayı değerlendirdiği çalışmada OKB pozitifliği %89.4, benzer şekilde Tourtellotte ve arkadaşları ile Link ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da klinik kesin MS tanıli hastalarda OKB pozitifliği %90-95 gibi yüksek oranlarda saptanırken; Fukuzawa ve arkadaşlarının 57 japon hastada yaptığı çalışmada %56.1 gibi daha düşük oranlarda OKB pozitifliği bildirilmiştir^{105,106,107,108}. Lourenco ve arkadaşlarının 1120 MS hastasını değerlendirdiği çalışmada ise OKB pozitiflik oranının daha düşük olarak %72.5 olduğu görülmüştür¹⁰⁹. Çok merkezli web-tabanlı sonuçların değerlendirildiği %82'sini RRMS seyirli grubun oluşturduğu 4481 hastadan elde edilen verilere göre OKB pozitiflik oranı %80 saptanırken, içerisinde Türkiye'den Trabzon iline de ait verilerde pozitiflik %51 gibi düşük oranlarda bildirilmiştir¹¹⁰. Yine Türkiye'ye ait verileri içeren İdman ve

arkadaşlarının 210 hastayı dahil ettiği çalışmalarında ise OKB pozitiflik oranı %85.6 olarak bildirilmiştir¹¹¹. OKB prevalansı verileri arasındaki bu farklılığa enlemin ve HLADRB1 varlığının etkili olabileceği farklı çalışmalarda bildirilmiştir^{110,112}. Bununla birlikte OKB saptanması için kullanılan yöntemler arası farklılık da prevalans değişkenliğine katkı sağlayan bir faktör olabilir. Paolina ve arkadaşlarının 44 KİS tanılı hastanın verilerinden elde edilen çalışmada OKB pozitiflik oranı %59.1 olarak bildirilirken, Portekizli hastaların değerlendirildiği bir başka çalışmada RRMS grubu ile benzer şekilde KİS grubunda OKB pozitifliği %81.8 gibi yüksek oran bildirilmiştir^{113,114}.

Literatüre bakıldığında OKB negatifliğinin iyi prognozla ilişkilendirildiği çalışmalar^{110,113,115-123} ile OKB pozitif grupta daha az özürlülük ve daha iyi prognoz varlığını gösteren¹¹¹ çalışmaların yanı sıra, OKB varlığının veya yokluğunun özürlülük ve prognoz açısından anlamlı bir fark göstermediği çalışmalar da bildirilmiştir^{105,106, 124-126}.

Siritho ve Freedman'ın 451 hastayı retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmada OKB negatif ve pozitif grup için, EDSS, progresyon indeksi, relaps sayısı ve yıllık relaps oranları arasında fark olmadığı bildirilmiştir¹⁰⁵. Fukuzawa ve arkadaşlarının yaş, cinsiyet ve hastalık süresi olarak eşleştirilmemiş OKB negatif ve pozitif hasta gruplarının var olduğu çalışmalarında, LP sırasındaki EDSS verileri arasında anlamlı fark saptanmamıştır¹⁰⁶. Mesaros ve arkadaşları tarafından yaş, hastalık süresi ve aktivitelerinin uyumlu olduğu 22 OKB negatif ve 22 OKB pozitif hastanın karşılaştırıldığı çalışmada iki grup arasında ortalama EDSS ve progresyon oranları arasında belirgin fark saptanmamıştır¹²⁶. Koch ve arkadaşlarının 143 hastayı değerlendirdiği çalışmada ise OKB varlığı veya oligoklonal bant sayısının, klinik kötüleşme gösterenler ve klinik olarak stabil seyirli hasta arasında fark göstermediği gibi; RRMS klinik tipinde olup SPMS'e dönüşüm gösterenler ile göstermeyenler arasında da farklı olmadığı gösterilmiştir¹²⁴.

Stendhal-Brodin ve arkadaşlarının 105 hastayı değerlendirdikleri çalışmada hastalar özürlülük derecelerine göre ikiye ayrılmış ve OKB negatif grubun özürlülük durumunun daha iyi olduğu gösterilmiştir¹¹⁵. Zeman ve arkadaşlarının 12 hastadan oluşan OKB negatif gruba yaş, cinsiyet, hastalık süresi bakımından uyumlu OKB pozitif hastaları karşılaştırdığı çalışmalarında, OKB negatif grup daha iyi prognozlu olarak saptanırken, durumun OKB pozitif hasta grubunda SPMS hastaların sayıca fazla olması ile ilişkili olabileceği de bildirilmiştir¹¹⁶. Seksen hastanın prospektif olarak değerlendirildiği Balnyte ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hem başlangıç EDSS, hem de son vizit EDSS verileri OKB pozitif

grupta daha yüksek saptanmış ve OKB pozitif grupta ortalama relaps oranının daha yüksek olduğu görülmüştür¹¹⁸. Joseph ve arkadaşlarının İngiltere'deki verileri dökümente ederek yaptıkları kohort çalışmasında OKB negatif grupta belirgin olarak özürölölük derecesinin daha iyi olduğu bildirilmiştir¹¹⁹. Çoğunluğunu RRMS seyirli hastaların oluşturduğu çok merkezli 4481 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmanın sonucunda ise; OKB negatif grubun başlangıç EDSS'lerinin daha düşük olduğu, zaman içerisinde daha az EDSS kötüleşmesi gösterdikleri ve EDSS 6 skoruna ulaşma sürelerinin daha uzun olduğu bildirilmiştir¹¹⁰. Doksan iki Portekizli hastanın değerlendirildiği Jose Sa ve arkadaşlarının yapmış olduğu %65 RRMS ve %24'ünü KİS tanıli hastaların oluşturduğu çalışmada, RRMS grubunda OKB negatif hastaların daha düşük progresyon indeksine sahip olduğu gösterilmiştir¹¹³. Oligoklonal bant varlığı yanı sıra oligoklonal bant sayısının prognoz üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlayan Avarasala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OKB yokluğu veya daha az sayıda bant varlığı iyi prognozla ilişkilendirilmiştir¹²³.

Ülkemizde yapılmış olan ve OKB varlığının prognoz üzerindeki etkilerini değerlendiren İdman ve arkadaşlarının 210 hastayı dahil ettikleri prospektif çalışmalarında ise her iki grup arasında relaps oranları arasında fark görülmezken; relaps sırasında görülen EDSS ile 5. Yıl sonundaki EDSS verilerinin OKB negatif grupta daha yüksek olduğu saptanmış, OKB pozitif grup daha iyi prognozlu olarak bildirilmiştir¹¹¹. İsveçli 1505 hasta grubunda yapılan ve hastaların özürölölüklerinin MSSS (Multiple Sclerosis Severity Score) üzerinden değerlendirildiği bir başka çalışmada da OKB negatif grupta özürölölük oranları biraz daha fazla görülürken, verinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir¹²⁵.

OKB pozitifliğinin prognostik değerinin değerlendirildiği çalışmamızda MS hastalarının başvuru sırasındaki bazal EDSS, 5. Yıl EDSS ve son vizit EDSS verilerine bakıldığında OKB negatif grupta İdman ve arkadaşlarının verilerine benzer şekilde EDSS değerleri daha yüksek olma eğilimindeyken ; veriler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi¹¹¹. Çalışmamızda beşinci yıl hastalık aktiviteleri OKB negatif ve pozitif grupta %68.4 ve %68.6 gibi benzer oranlarda inaktif seyir gösterirken; son yıl hastalık aktiviteleri inaktif seyir bakımından OKB pozitif grupta biraz daha fazla oranda görüldü. Benzer şekilde hastalığın beşinci yılındaki toplam atak sayılarına bakıldığında OKB negatif grupta OKB pozitif gruba göre ortalama atak sayısı fazla saptanırken; veriler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmedi. Sonuç olarak MS hastalarımızda OKB negatifliği daha kötü prognostik verilere sahip olma eğilimi göstermiş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Manyetik rezonans görüntüleme, hastalığın tanısında kullanılan bir yöntem olmasının yanı sıra hastaların izlemlerinde, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Lublin ve arkadaşlarının klinik gidişi tanımlamaya yönelik yayınladıkları 2013 revizyonunda ise, klasik MS fenotiplerinin hastalık aktivitesini tanımlamakta yetersiz kaldıkları bildirilmiş ve özellikle relapslarla seyirli formlarda relaps varlığındaki klinik değerlendirme ile hastalara rutin olarak yıllık MRG takibi yapılması önerilmiştir. MRG 'de saptanan kontrast tutulumu olan lezyon , yeni T2 hiperintens lezyon veya büyüyen T2 hiperintens lezyon varlığı aktif hastalık göstergesi olarak bildirilmiştir⁶⁶. Klasik olarak bilinen T2 hiperintens, T1 hipointens ve gadolinyum tutan lezyonların dışında; kortikal lezyonların da özellikle kognitif disfonksiyonda hastalık progresyonu ile ilişkili bağımsız bir öngördürücü özellik taşımaları nedeni ile son yıllarda üzerinde durulduğunu görmekteyiz. MRG MS ile ilgili patolojiyi de yansıtabilmektedir ve bu patolojinin intratekal İG sentezi ile ilişkisi pek çok çalışmanın konusu olmuştur. Lezyon yükünün intratekal inflamasyon göstergeleriyle birlikte OKB varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. Çoğunluğunu OKB negatif grup lehine verilerin oluşturduğu çalışmalardan, Annunziata ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada OKB pozitif grupta bazal MRG'de T2 hiperintens lezyon sayısı daha fazla olarak bildirilmiştir¹¹⁷. Benzer şekilde Siritho ve Freedman da çalışmalarında OKB pozitif hastaların başlangıçta daha fazla MR yüküne sahip olduğunu saptamışlardır¹⁰⁵. Bu verileri destekler nitelikte OKB negatif hastalarda daha az plak yükü olduğunu, intratekal Ig G sentezinin MRG'de var olan plak volümü ile korele olduğunu bildiren çalışmalar da bildirilmiştir^{108,127}. Ferreira ve arkadaşlarının çalışmasında 28 OKB negatif ve 35 OKB pozitifliği gösteren hasta karşılaştırılmış, OKB negatif grupta daha az oranda global ve bölgesel beyin atrofisi olduğu bildirilirken; OKB pozitif grupta bazal ganglion, diensefalon, serebellum ve hipokampusta daha düşük gri madde volümü ile özellikle T1-hipointens lezyonların daha fazla sayıda olduğu gösterilmiştir¹²⁸. Her iki grubun karşılaştırılmasına ek olarak sağlıklı kontrol grubunun da dahil edildiği, 20 OKB negatif, 25 OKB pozitif hasta ve 15 sağlıklı kontrolden oluşan bir başka çalışmada ise OKB pozitif grupta hastalığın erken dönemlerinde hem OKB negatif hem de sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla beyaz madde atrofisi olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada OKB negatif ve sağlıklı kontrol grubu arasında beyaz madde atrofisi bakımından fark bildirilmemiştir¹²⁹.

Kortikal lezyonların fiziksel ve kognitif özüllülük açısından yüksek prognostik değere sahip olduğu bildirilmiştir¹³⁰. OKB ile olan ilişkilerine bakıldığında, Calabrese ve arkadaşlarının çalışmasında OKB varlığının beyaz cevher lezyonlarından çok kortikal

lezyonların varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹³¹. Hastalığın erken dönemlerinde İntratekal Ig G sentezinin ve kortikal lezyon varlığının hastalık aktivitesi ile ilişkisini değerlendiren Calabrese ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında ise; intratekal Ig G sentezi erken evrelerdeki kortikal lezyon varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada intratekal Ig g sentezi ve kortikal lezyon varlığının KİS tanılı hastalarda KKMS' e erken dönüşüm açısından yüksek prediktif değer taşıdığı bildirilirken; aynı zamanda OKB pozitif grupta T2 hiperintens beyaz madde lezyon volümünün istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu gösterilmiştir¹²¹. Tintore ve arkadaşlarının çalışmasında OKB pozitifliği ve MRG' deki lezyon yükü KİS tanılı hastalarda KKMS' e dönüşüm açısından birbirlerinden bağımsız iki prediktör faktör olarak bildirilmiştir¹³².

Bu çalışmalar dışında MRG lezyon özellikleri ile OKB varlığının korelasyon göstermediği çalışmalar da bulunmaktadır^{106,116,125}. Zeman ve arkadaşları OKB negatif grupta daha az total MR lezyonu görürken, bu verinin istatistiksel anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Aynı zamanda her iki grupta gadolinyum tutan lezyon sayısının az olduğunu ve periventriküler lezyonların ise benzer olduğunu bildirmişlerdir¹¹⁶. Bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde Fukuzawa arkadaşları da OKB negatif ve pozitif grup arasında T2 hiperintens lezyon yükü, şekli ve dağılımının farklılık göstermediğini saptamışlardır¹⁰⁶. Imrell ve arkadaşlarının İsveçli MS hastalarında yaptığı çalışmada OKB negatif grupta saptanan MRG lezyon pozitiflik oranının OKB pozitif gruptan farklı olmadığını gösterilmiştir¹²⁵.

Çalışmamızda da MS hastalarımızın lomber ponksiyon ile BOS OKB incelemesi yapıldığı tarih dikkate alınarak en fazla 3 ay içinde çekilen MRG'leri değerlendirilmiş ve OKB pozitif ve negatif grup lezyon özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. T1 hipointens lezyon varlığı, T2 hiperintens lezyon sayıları ve kortikal lezyon varlığı OKB negatif ve pozitif gruplarda benzer oranlarda saptanmıştır. Sonuçlarımız MRG lezyon özellikleri ile intratekal IG sentezi arasında ilişki saptamayan çalışmaları destekler niteliktedir^{106,116,125}. Ancak kontrast tutan lezyon varlığının OKB negatif grupta (%68.4) OKB pozitif gruba (%39.2) oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (p değeri<0.05) fazla olduğu görülmüştür. Zeman ve arkadaşları ise çalışmamızın aksine kontrast tutulumu ve OKB varlığı arasında ilişki bulamamışlardır¹¹⁶. Kontrast tutan lezyonlar bilindiği gibi aktif plak varlığına işaret etmekte olup, hastalık aktivitesinin de belirlenmesinde olumsuz bir faktör olarak değerlendirilmektedir. İstatistiki anlamlılığa ulaşmamasına rağmen OKB negatifliğinin olumsuz prognostik özellikler gösterme eğilimi dikkate alınırsa bazal MRG'de kontrast tutma özelliği ile ilişkili olması olumsuz bir prognostik belirteç olarak anlamlı bulunmuştur.

Erken hastalık başlangıç yaşı, özellikle <40 yaş altı başlangıç, hastalık seyri için iyi prognostik özellik taşımaktadır¹³³. Bu sebeple OKB varlığının hastalık başlangıç yaşı ile olan ilişkisi de çalışmalarda değerlendirilmiştir. OKB varlığı ile ilk atak yaşı ve özelliklerini değerlendiren çalışmalara bakıldığında Lechner-Scott ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli 4481 hastanın dahil edildiği, 3170 RRMS ve 392 KİS tanılı hastadan oluşan grupta, ilk atak yaşı OKB negatif grupta 32.8(±11.5), OKB pozitif grupta ise 31.0(±10.1) olarak saptanırken, OKB pozitif gruptaki daha düşük başlangıç yaşı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur¹¹⁰. Imrell ve arkadaşları tarafından 1505 hastanın dahil edildiği çalışmada OKB negatif grupta ortalama başlangıç yaşı daha yüksek saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır¹²⁵. Fukazawa ve arkadaşlarının yapmış olduğu 57 hastanın dahil edildiği çalışmada ise OKB negatif grupta yaş ortalaması 27.5(±12.1), OKB pozitif grupta ise 24.5(±7.2) olarak belirtilmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir¹⁰⁶. İdman ve arkadaşlarının yaptığı 210 hastanın dahil edildiği çalışmada da yine benzer şekilde hastalık başlangıç yaşı ile OKB değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır¹¹¹. Romero ve arkadaşlarının yapmış olduğu 264 hastanın dahil edildiği çalışmada OKB pozitif grupta ortalama başlangıç yaşı 30.01, OKB negatif grupta ise 31.41 olarak saptanmış ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır¹³⁴. Çalışmamız ise bazal ve prognostik verileri tam olan hastalar dahil edildiği için negatif ve pozitif hastaları tam temsil etmemekle birlikte, hastalık başlangıç yaşları açısından değerlendirildi. Çalışmamızda OKB pozitif grupta ortalama başlangıç yaşı (31.6), OKB negatif gruba göre (28.5) görece yüksek saptanırken, veriler arasından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Annunziata ve arkadaşlarının 209 hastayı dahil ettiği çalışmalarında OKB negatif hasta grubunda vizüel bulgularla başlangıç daha fazla görülürken, sensöryel bulgulu başlangıcın daha az oranda görüldüğü bildirilmiştir¹¹⁷. Bir başka çalışmada OKB pozitif grupta beyinsapı semptomları ile başlangıcın ön planda olduğu gösterilmiştir¹²⁶. Çalışmamızda ise hastaların tamamında başlangıçta sensöryel bulgular hakim iken, OKB negatif grupta sensöryel , vizüel sistem ve beyinsapı tutuluğu ile başlangıç benzer oranlarda görüldü. İlk atağın monofokal/multifokal olma durumuna bakıldığında ise OKB değişkenleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Costa ve arkadaşlarının çalışmasında KİS tanılı hastalar değerlendirilmiş ve KKMS'e dönüşüm gösteren hastaların daha fazla sayıda oligoklonal bant sayısına sahip oldukları ve daha fazla oranda multifokal semptomla başlangıç gösterme eğiliminde oldukları bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada monofokal/ multifokal

semptomla başlangıcın doğrudan OKB varlığı ile ilişkisi değerlendirilmemiştir¹³⁵. Çalışmamızda ilk ataktan sonra klinik düzelme durumu(düzelme yok/ kısmi düzelme/ tam-tama yakın düzelme) değerlendirildi. OKB negatif ve pozitif grupta hastalarının büyük çoğunluğunun(%89.5 ve %74.5) tam veya tama yakın düzelme gösterdiği görüldü. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastalık seyri üzerinde etkili faktörlere bakıldığında kadın cinsiyetin de olumlu bir faktör olduğu gösterilmiştir¹³³. Annunziata ve arkadaşları tarafından kadın/erkek oranları arasında fark olmadığını bildirilmiştir¹¹⁷. Benzer şekilde, Ferreira ve arkadaşlarının çalışmasında da OKB negatif ve pozitif grup arasında yaş ve cinsiyet farkı saptanmamıştır¹²⁸. Farklı çalışmalarda kadın cinsiyetin hem OKB negatif hem OKB pozitif grupta daha fazla olduğu; ancak sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir^{105,106,118}. Imrell ve arkadaşlarının çalışmasında OKB negatif grubun kadın cinsiyeti hakimiyeti yönünden OKB pozitif grupla benzer özellikler taşıdığı gösterilmiştir¹²⁵. Bu verilerden farklı olarak Mesaros ve arkadaşlarının 22 OKB negatif ve 22 OKB pozitif hastayı karşılaştırdığı çalışmalarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde OKB pozitif grupta erkek cinsiyeti hakimiyeti gösterilirken; Pirttila ve arkadaşlarının çalışmasında OKB negatif hastalarda erkek cinsiyet hakimiyeti gösterilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda OKB negatif grupta ortalama yaşın daha yüksek olduğu ve ilk atağın daha ileri yaşta görüldüğü bildirilmiştir^{126,136}. Bizim çalışmamızda değerlendirdiğimiz seçilmiş hasta grubunda, OKB pozitif ve negatif grupta kadın cinsiyet hakimiyeti görülürken; OKB pozitifliğinin erkeklerde görülme oranının yüksek olması istatistiksel anlamlı bulundu. Ancak hasta grubumuzun seçilmiş hastalardan oluşması nedeniyle bu veri popülasyonu yansıtmamaktadır.

Çalışmamızda lomber ponksiyon yapıldığındaki yaş, OKB pozitif grupta ılımlı olarak daha ileri iken, sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ek hastalık ve ailesel MS varlığı verileri iki grup arasında fark göstermedi. Ayrıca hastalarda ilk ataktan sonraki 1 yıl içerisinde OKB bakısı yapılanlar ile 1 yıldan sonra OKB bakısı yapılanlar arasında OKB pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı. Başvuru öncesi atak sayısı ile OKB değişkenleri arasında ilişkiye bakıldığında her iki grupta başvuru öncesi atak sayısının çoğunlukta 1 veya 2 olduğu görülürken, sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Jose Sa ve arkadaşlarının Portekizli hastalarda yaptığı çalışmada, lomber ponksiyon yapıldığındaki yaş bizim verilerimizden farklı olarak OKB negatif grupta daha ileri olarak bulunmuştur¹¹³. OKB bakısı yapıldığındaki hastalık sürelerinin her iki grupta benzer olduğunu bildiren çalışmalarını sıra; OKB pozitif grupta daha uzun hastalık süresini

gösteren çalışmalar mevcuttur^{105,106,117,128}. Livrea ve arkadaşlarının 100 MS hastasını dahil ettiği çalışmalarında yüksek Ig G indeksi ve daha az sayıda belirgin olarak görülen oligoklonal bant Ig G fraksiyonları daha kısa süreli hastalık süresi ve daha az aktif hastalıkla ilişkilendirilmiştir¹²⁰. Ailesel MS varlığı ile OKB değişkenleri arasındaki ilişki açısından Siritho ve Freedman'ın çalışmasında da anlamlı fark görülmemiştir¹⁰⁵.

Artmış Ig G indeksi de oligoklonal bantların varlığı gibi hastalığın tanı sürecinde kullanılan paraklinik değerlendirmeler arasında yer almaktadır^{87,137}. Bu bağlamda OKB varlığının prognoz üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmaların yanı sıra Ig G indeksi ile de benzer çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Çalışmalara bakıldığında çoğunluğunu OKB pozitifliğinin yüksek Ig G indeksi ile korele olduğu yayınlar oluşturmaktadır^{105,115,118}. Bunlardan Stendhal ve arkadaşlarının çalışmasında hastalık seyri malign olanlarda Ig G indekslerinin yüksek, benign seyirli hastalığı olanlarda ise Ig G indeksinin normal olduğu bildirilmiştir. Ancak çok nadir de olsa malign seyirli olup Ig G indeksi normal olan hasta saptanmıştır¹¹⁵. Siritho ve Freedman'ın bazal MR T2 hiperintens lezyon yükünün OKB pozitif grupta yüksek olduğu çalışmalarında, OKB negatif grupta Ig G indeksinin daha düşük olduğu bildirilmiştir¹⁰⁵. Balnyte ve arkadaşlarının çalışmasında ise OKB varlığı, yüksek Ig G indeksi ile ilişkilendirilirken; aynı zamanda bu hastalarda daha fazla hastalık alevlenmesi ve daha ağır özürlülük saptanmıştır¹¹⁸. Başka bir çalışmada yine Ig G yüksekliği daha ağır özürlülükle ilişkilendirilmiştir¹³⁸. Bizim çalışmamızda her iki grupta Ig G indeksinin yüksek olma eğiliminde olduğu görüldü; ancak veriler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Bilindiği gibi BOS protein seviyesi MS hastalarının çoğunda normal seviyelerdedir. Bizim çalışmamızda da BOS protein seviyesinin de bütün hastalarda ortalama 28.3 ± 9.4 (mg/dl) olduğu, hastaların %6.7 sinde protein seviyelerinin ılımlı arttığı görüldü. OKB negatif ve pozitif grup için ayrı ayrı bakıldığında ise her iki grupta ortalama protein seviyelerinin benzer olduğu görüldü. Lourenco ve arkadaşlarının 1120 MS hastasını dahil ettikleri çalışmada OKB pozitifliğinin, artmış protein ve BOS Ig G seviyeleri ve PPMS formu ile ilişkili olduğu saptanırken, hastalık progresyonu üzerine etkisi gösterilmemiştir¹⁰⁹.

Sonuç olarak intratekal Ig G sentezinin kalitatif göstergesi olan BOS OKB pozitifliği (Tip 2) nin en az 5 yıl sonrasındaki hastalık klinik ve MRG aktivitesine ve klinik özürlülük derecesine etkisinin değerlendirildiği bu çalışmamızda, OKB pozitifliğinin olumlu prognostik özellikler gösterme eğilimine karşın anlamlı bir prognostik değer olmadığı ortaya konulmuştur. Bu sonuçlar OKB'nin klinik izole sendromdan klinik kesin MS'e dönüşüm

riskinin kuvvetli belirleyicisi olma özelliğine ve yeni MS tanı kriterlerindeki yerine gölge düşürmez. Intratekal Ig sentezin tedaviden bağımsız uzun dönemde hastalık klinik ve MRG aktivitesi ve özürlülüğe etkisinin değerlendirildiği farklı toplum ve büyük serilerde çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. SONUÇ

Çalışmamızda OKB varlığının hastalık prognozu üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla OKB negatif ve pozitif grup hastalar arasında demografik veriler, bazal klinik özellikler, MRG'lerindeki radyolojik özellikler ve ilk özürlülük verileri ile izlemlerinin 5. yılındaki ve son yıllarındaki özürlülük dereceleri ve hastalık aktiviteleri karşılaştırılmıştır. Bakılan tüm parametreler içerisinde, sadece OKB negatif grupta bazal MRG'lerinde kontrast tutan lezyon varlığının OKB pozitif gruba göre fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızda OKB negatifliği, olumsuz bir prognostik faktör olma özelliği taşıyor gibi görünse de; literatürde OKB'nin prognostik değeri hakkındaki çalışmalar birbiri ile çelişmektedir. Hastalık patogenezinde hem T hem B hücre aracılı farklı immunpatogenetik süreçlerin yer alması bu çelişkili duruma neden olabilecek önemli bir etken gibi görünmektedir. Bunun yanı sıra çalışmaların farklı dizaynlara sahip olmaları, farklı popülasyonlarda ve farklı hasta sayıları ile yapılmış olmaları ise diğer muhtemel etkenler olarak düşünülmektedir. Prognostik verilerin dışında hastalığın tanı aşamasındaki OKB pozitifliğinin önemi yeni tanı kriterlerinde yeniden vurgulanmıştır. Bir çok çalışmada KİS'ten klinik kesin MS'e dönüşümü belirlemede OKB varlığı, kuvvetli bir öngördürücü olarak bildirilmiş olup, bu bağlamda OKB varlığının değerlendirilmesi önemini korumaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Altıntaş A. Multipl Sklerozun immunopatogenezi ve patolojisi. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics. 2009;2(2): 1-8.
2. Terzi DM, Onar DM. Multipl Sklerozda Klinik ve Demografik Özellikler. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2009;21 (4).
3. Yüceyar N, Arıcı Ş, Kısabay A, Kocaman AS. Araştırma Yazısı Multipl Skleroz'da Doğal Seyir ve Klinik Prognostik Özellikler. Journal of Neurological Sciences [Turkish]. 24 (2):11.
4. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. Neuron. 2006;52 (1):61-76.
5. Rotstein Z, Hazan R, Barak Y, Achiron A. Perspectives in multiple sclerosis health care: Special focus on the costs of multiple sclerosis. Autoimmunity reviews. 2006;5 (8):511-6.
6. Navikas V, Link H. Review: Cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. J Neurosci Res 1996;45:322-333.
7. McAlpine D, Compston A. McAlpine's multiple sclerosis: Elsevier Health Sciences; 2005.
8. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008;372:1502-17.
9. Rowland LP. Merritt's Neurology. In: Multiple Sclerosis. 10th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000:773-92.
10. Kurtzke JF. MS epidemiology world wide. One view of current status. Acta Neurol Scand Suppl 1995;161:23-33.
11. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in Clinical Practice 5th Edition(Tan E, Özdamar SE. Çev Ed.) İçerisinde, Ankara: Veri Medikal Yayıncılık. 2008;1583-1613.
12. Aeron EM, Fred DL, Patricia KC. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. First ed. London: Taylor & Francis Group. 2003:103-29.
13. McDonald WI, Noseworthy JH. Multiple Sclerosis 2. In: Roland Martin, Claudia F. Lucchinetti, W. Brück (eds). Immunology, Pathology and Pathogenesis. 1st editon. Philadelphia: Butterworth-Heinemann 2003:33-113.
14. Brahic M. Multiple sclerosis and viruses. Ann Neurol 2010;68:6.
15. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. Ann Neurol 2006; 59:499.

16. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Annals of neurology*. 2007;61 (4):288-99.
17. Turan ÖF. 2002. Multiple Skleroz. *Klinik Nöroloji*. Nobel & Güneş Tıp Kitabevleri. 171-196.
18. Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of Multiple Sclerosis: A Critical Overview. *Can. J. Neurol. Sci.* 1993; 20: 17-29.
19. Lublin FD, Miller AE, Korne A. Multiple Skleroz ve SSS'nin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. Walter G. Bradley RBD, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic. *Neurology in Clinical Practice: Veri Medikal Yayıncılık*; 2008. pp. 1583-1613.
20. Mirza M. Multiple Sklerozun Etiyoloji ve Epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2002;24:40-7.
21. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part 2: Noninfectious factors. *Ann Neurol* 2007; 61:504.
22. Franklin GM, Nelson L. Environmental risk factors in multiple sclerosis: causes, triggers, and patient autonomy. *Neurology* 2003; 61:1032.
23. Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N, Compston DA. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996; 119: 449-55.
24. Ebers GC, Sadovnick AD, Dyment DA, Yee IM, Willer CJ, Risch N. Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *Lancet* 2004; 363: 1773-74.
25. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 Oct 28;100(22):12877-82.
26. Kantarci OH, de Andrade M, Weinshenker BG. Identifying disease modifying genes in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2002;123:144-59.
27. Sadiq AS, Multiple Skleroz Rowland LP, Baslo B, Gurses C (eds) *Merritts Neurology*. (11th ed) Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2008, pp. 941-67.
28. Barcellos LF, Oksenberg JR, Begovic AB, et al. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *Am J Hum Genet* 2003; 72:710-16.
29. Marrosu MG, Murru R, Murru MR, et al. Dissection of the HLA association with multiple sclerosis in the founder isolated population of Sardinia. *Hum Mol Genet* 2001; 10:2907-16.
30. Mrass P, Weninger W. Immune cell migration as a means to control immune privilege: lessons from the CNS and tumors. *Immunol Rev* 2006; 213:195-212.

31. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain pathology*. 2007;17:210-8.
32. Karabudak R. Mutipl Skleroz Karabudak R (ed), Temel ve Klinik Nöroimmünoloji 2013: 177-475.
33. Man S, Ubogu EE, Ransohoff RM. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain Pathol* 2007; 17(2):243-50.
34. Correale J, Villa A. The blood-brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting. *Autoimmunity* 2007; 40(2):148-60.
35. Dittel BN. CD4 T cells: Balancing the coming and going autoimmune mediated inflammation in the CNS. *Brain Behav Immun* 2008; 22(4):421-30.
36. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000;123(Pt 6):1174-83.
37. Racke MK. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell targeted therapies. *Curr Opin Neurol* 2008; 21(suppl 1) : 9-18.
38. Cross AH, Stark JL. Humoral immunity in multiple sclerosis and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunol Res* 2005; 32 (1-3): 85-97.
39. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauter B, Rodriguez M, Lassmann H, A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions: a study of 113 cases. *Brain* 1999; 122: 2279-95.
40. Werner P, Pitt D, Raine CS, Multiple sclerosis: altered glutamate homeostasis in lesions correlates with oligodendrocyte and axonal damage. *Ann Neurol* 2001; 50: 169-80.
41. Pittock SJ, Lucchinetti CF. The pathology of MS. New insights and potential clinical applications. *The Neurologist* 2007; 13(2): 45-56.
42. Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain* 2006;129(Pt 12):3165-72.
43. Bjatmar C, Kinkel RP, Kidd G et al. Axonal loss in normal appearing white matter in patients with acute MS. *Neurology*. 2001;57: 1248-125.
44. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of neurology*. 2000;47:707-17.
45. Bradley WG. *Neurology in clinical practice: principles of diagnosis and management*: Taylor & Francis; 2012p.1284-1313.
46. Fred D. Lublin, Aaron E. Miller. Mutipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. In: Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel,

Joseph Jankovic Neurology in Clinical Practice Türkçe. 5. Baskı. Ankara, Veri Medikal Yayıncılık, 2008: 1583-1613.

47. McDonnell GV. Clinical features of multiple sclerosis. In Oger Joel, ed. Multiple sclerosis for the Practicing Neurologist. 1 st ed. Vancouver: World Federation Of Neurology; 2009.p. 7-18.

48. Clanet M. MS Forum. The symptoms of multiple sclerosis and their Management proceddings of the MS Forum - Modern Management Workshop 1994.

49. Al-Araji AH, Oger J. Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. Mult scler 2005;11(4): 398-402.

50. Turan, ÖF. Multiple Skleroz: Klinik Özellikler ve Seyir. [dü.] R Karabudak ve D Güç. Temel ve Klinik Nöroimmünoloji. Ankara : Ada Basın Yayın Ltd Şti., Cilt 17, 2013, s. 223-8.

51. Eraksoy, M, Bulut, S ve Alp, R. Multipl Skleroz. [dü.] M Emre. Nöroloji Temel Kitabı. Ankara : Güneş Tıp Kitapevleri, 2013, s. 1112-36.

52. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. N Engl J Med 2006; 354:1273.

53. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2011;24(3):244–249.

54. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2008;7(12):1139–51

55. Benedict RH, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2011;7(6):332–42.

56. Rovaris M, Riccitelli G, Judica E, Possa F, Caputo D, Ghezzi A, et al. Cognitive impairment and structural brain damage in benign multiple sclerosis. Neurology. 2008;71(19):1521–6.

57. Johansson S, Gottberg K, Kierkegaard M, Ytterberg C. Variations in and predictors of the occurrence of depressive symptoms and mood symptoms in multiple sclerosis: a longitudinal two-year study. BMC Neurol. 2016 Mar 5;16(1):32. doi: 10.1186/s12883-016-0551-1.

58. White CP, White MB, Russell CS. Invisible and visible symptoms of multiple sclerosis: which are more predictive of health distress? J Neurosci Nurs 2008; 40:85.

59. Poser CM, Brinar VV. Epilepsy and multiple sclerosis. Epilepsy Behav. 2003;4:6–12. doi: 10.1016/S1525-5050(02)00646-7.

60. Cavit B. Multipl Sklerozda Klinik Bulgular ve Semptomlar. Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics. 2009;2:9-15.

61. Lunde H, Bjorvatn B, Myhr KM, Bø L. Clinical assessment and management of sleep disorders in multiple sclerosis: a literature review. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2013;127:24-30.
62. Nortvedt MW, Riise T, Frugard J, Mohn J, Bakke A, Skar AB, Nyland H, Glad SB and Myhr KM. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: 106112
63. Stenager E, Stenager EN, Jensen K. Sexual function in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Ital J Neurol sci* 1996;17(1): 67-9.
64. D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, et al. (2004) Prevalance of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia* 24(11):980-4.
65. Gee JR, Chang J, Dublin AB, Vijayan N (2005). The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache* 45(6):670-7.
66. Lublin, F D, Reingold, S C ve Cohen, J A. Defining the clinical course of multiple sclerosis: *Neurology*, Cilt 46, The 2013 revisions. 2014, s. 907-11.
67. Lublin, F D; Reingold, S C;. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, Cilt 46, 1996, s. 907-11.
68. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52.
69. Miller, DH, Weinshenker, BG ve Filippi, M. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*, Cilt 14, 2008, s. 1157-74.
70. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012; 11:157.
71. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120 (Pt 11):2059.
72. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131:808.
73. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009; 72:800.
74. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RS, Herndon RM et al. Intramuscular interferon beta 1-a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996;39: 285-394.
75. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Epidemiology and genetics. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. 2 ed. London: Martin Dunitz. 2003: 31-33.

76. Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 2006: 183-272.
77. Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study on progressive relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: A reevaluation. *Brain*. 1999; 122: 1941-1950.
78. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl:S6-11.
79. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9:260-74.
80. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:1100.
81. Khaleeli Z, Ciccarelli O, Mizskiel K, et al. Lesion enhancement diminishes with time in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16:317.
82. McDonald I. The symptoms and signs of multiple sclerosis. Compston A (Ed). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone Elsevier. 2006; 287-346.
83. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple sclerosis in clinical practice. *Martin Dunitz* 2003;1-14: 31-53.
84. Revel M. Interferon- β in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. 2003;100:49-62.
85. Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. 2006;110: 35-56.
86. O'Connor P. Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology* 2002;59: (Suppl 3):1-33.
87. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121-127.
88. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58:840.
89. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69:292.
90. Filippi M, Rocca MA. MR imaging of multiple sclerosis. *Radiology* 2011; 259:659.

91. İdiman E, Turan ÖF. Demiyelinizan hastalıklar. Oğul E (editör). Klinik Nöroloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel & Güneş. 2002: 159-85.
92. Grossman RI, Yousem DM. Neuroradiology, 2nd edn. Mosby: Philadelphia. 2003.
93. Lublin FD. The incomplete nature of multiple sclerosis relapse resolution. J Neurol Sci. 2007; 256(Suppl. 1):14-S18.
94. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple Sclerosis. Arch. Neurol. 2009; 66: 1144-1150.
95. Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. Neurology. 2007; 69: 1213-1223.
96. Pelletier J, Suchet L, Witjas T, et al. A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapse-remitting multiple sclerosis. Arch Neurol. 2001;58:105-11.
97. Paty DW, Noseworthy JH, Ebers GC. Diagnosis of multiple sclerosis. In: Paty DW, Ebers GC, eds. Multiple Sclerosis. Philadelphia, Pa:FA Davis Co; 1988. p.48-134.
98. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84:909.
99. Giesser BS. Diagnosis of multiple sclerosis. Neurol Clin 2011; 29:381.
100. Freedman, MS, Thompson, EJ ve Deisenhammer, F. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. Arch Neurol., Cilt 62, 6, Jun 2005, s. 865-70.
101. Hauser, S L, Waubant, E ve Arnold, D L. B-cell depletion with rituximab in relapsing remitting multiple sclerosis. N Eng J Med, Cilt 358, 7, Feb 2008, s. 676-88.
102. Villar, LM, Early differential diagnosis of multiple sclerosis using a new oligoclonal band test. Arch Neurol. Cilt 62, 4, Apr 2005, s. 574-7.
103. Link, H ve Huang, YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. J Neuroimmunol, Cilt 180, 2006, s. 17-28.
104. Villar, LM, CSF oligoclonal band patterns reveal disease heterogeneity in multiple sclerosis. J Neuroimmunol., Cilt 211, 2009, s. 101-4.
105. Siritho S, Freedman MS. The prognostic significance of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences 279 (2009) 21–25.

106. Fukazawa T, Kikuchi S, et al. The significance of oligoclonal bands in multiple sclerosis in Japan: Relevance of immunogenetic backgrounds. *Journal of the Neurological Sciences* 158 (1998) 209–214.
107. Tourtellotte WW. The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. In: Bruyn G, ed. *Handbook of clinical neurology*. Vol 3(47). Demyelinating diseases. Amsterdam: Elsevier, 1985:79-130.
108. Link H. The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. In: Swash M, Oxbury J, eds. *Clinical neurology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991:1128-38.
109. Lourenco P, Shirani A, Saeedi J, Oger J, Schreiber WE, Tremlett H. Oligoclonal bands and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis: associations with disease course and progression. *Mult Scler*. 2013 Apr;19(5):577-84.
110. Lechner-Scott J, Spencer B, Malmanche T, Attia J, Fitzgerald M, Trojano M, Grand'Maison F, Antonio C Gomez J, Izquierdo G, Duquette P, Girard M, Grammond P, Oreja-Guevara C, Hupperts R, Bergamaschi R, Boz C, Giuliani G, Van Pesch V, Luliano G, Fiol M, Cristiano E, Verheul F, Laura Saladino M, Slee M, Barnett M, Deri N, Flechter S, Vella N, Shaw C, Herbert J, Moore F, Petkovska-Boskova T, Jokubaitis V, Butzkueven H. The frequency of CSF oligoclonal banding in multiple sclerosis increases latitude. *Multiple Sclerosis Journal* 2012;18(7): 974–982.
111. İdiman E, Özakbaş S, Doğan Y, Kösehasanoğulları G. The significance of oligoclonal bands in multiple sclerosis: Relevance of demographic and clinical features, and immunogenetic backgrounds. *Journal of Neuroimmunology* 212(2009): 121-124.
112. Wu JS, Qui W, Castley A et al. Presence of CSF oligoclonal bands (OCB) is associated with the HLA-DRB 1 genotype in a Western Australian multiple sclerosis cohort. *J Neurol Sci* 2010; 288: 63–67.
113. Jose Sa M, Sequeira L, Edite Rio M, Thompson EJ. Oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid of portuguese patients with multiple sclerosis: Negative results indicate benign disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(2-B):375-379.
114. Paolino E, Fainardi E, Ruppi P, Tola MR, Govoni V, Casetta I, et al. A prospective study on the predictive value of CSF oligoclonal bands and MRI in acute isolated neurological syndromes for subsequent progression to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:572–5.
115. Stendahl-Brodin L, Link H. Relation between benign course of multiple sclerosis and low-grade humoral immune response in cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:102–5.
116. Zeman AZJ, Kidd D, McLean BN, Kelly MA, Francis DA, Miller DH, et al. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:27–30.

117. Annunziata P, Giorgio A, et al. Absence of cerebrospinal fluid oligoclonal bands is associated with delayed disability progression in relapsing-remitting MS patients treated with interferon-beta. *Journal of the Neurological Sciences* 244 (2006) 97 – 102.
118. Balnytė R, Rastenytė D, Ulozienė I, et al. The Significance of HLA DRB1*1501 and Oligoclonal Bands in Multiple Sclerosis: Clinical Features and Disability. *Medicina (Kaunas)* 2011;47(7):368-73.
119. Joseph FG, Hirst CL, Pickersgill TP, Ben-Shlomo Y, Robertson NP, Scolding NJ. CSF oligoclonal band status informs prognosis in multiple sclerosis: a case control study of 100 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Mar;80(3):292-6.
120. Livrea P, Simone IL, Trojano M, Pisicchio L, Logroscino G, Rosato A. Cerebrospinal Fluid(CSF) parametres and clinical course of multiple sclerosis. *Riv Neurol*. 1987 May-Jun;57(3):189-96.
121. Calabrese M, Federle L, Bernardi V, et al. The association of intrathecal immunoglobulin synthesis and cortical lesions predicts disease activity in clinically isolated syndrome and early relapsing–remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 18(2) 174–180.
122. Amato MP, Ponziani G. A prospective study of prognosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2000;21(suppl):831-838.
123. Avasarala JR, Cross AH, Trotter JL. Oligoclonal band number as a marker for prognosis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58:2044-2045.
124. Koch M, Heersema D, Mostert J, Teelken A, De Keyser J. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands and progression of disability in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2007;14:797-800.
125. Imrell K, Landtblom AM, Hillert J, Masterman T. Multiple sclerosis with and without CSF bands: clinically indistinguishable but immunogenetically distinct. *Neurology* 2006 Sep 26;67(6):1062-4.
126. Mesáros S, Drulović J, Levic Z. Clinical characteristics and neurophysiologic findings in patients with multiple sclerosis without oligoclonal IgG in cerebrospinal fluid. *Srp Arh Celok Lek*. 2003 Mar-Apr;131(3-4):122-6.
127. Baumhefner RW, Tourtellotte WW, Syndulko K. Quantitative multiple sclerosis plaque assessment with magnetic resonance imaging. Its correlation with clinical parametres, evoked potentials, and intra-blood-brain barrier IgG synthesis. *Arch Neurol* 1990;47:19-26.
128. Ferreira D, Voevodskaya O, Imrell K. Multiple sclerosis patients lacking oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid have less global and regional brain atrophy. *Journal of Neuroimmunology* 274 (2014) 149–154.

129. Fenu G, Loreface L, Sechi V, Loi L, Contu F, Cabras F, Coqhe G, Frau J, Secci MA, Melis C, Schirru L, Costa G, Melas V, Arru M, Barracciu MA, Marroscu MG, Cocco E. Brain volume in early MS patients with and without IgG oligoclonal bands in CSF. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Nov 8;19:55-58.
130. Calabrese M, Rocca MA, Atzori M, et al. A 3-year magnetic resonance imaging study of cortical lesions in relapseonset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67: 376–383.
131. Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, et al. Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007; 64: 1416–1422.
132. Tintore M, Rovira A, Rio J et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis *Neurology* 2008; 70: 1079–1083.
133. Swanton J, Fernando K, Miller D. Early prognosis of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:371-91.
134. Romero-Pinel L, Martínez-Yélamos S, Bau L, et al. Association of HLA-DRB1*15 allele and CSF oligoclonal bands in a Spanish multiple sclerosis cohort. *Eur J Neurol* 2011.
135. Costa GD, Passerini G, Messina MJ, Moiola L, Rogedher M, Colombo B, Locatelli M, Comi G, Furlan R, Martinelli V. Clinical significance of the number of oligoclonal bands in patients with clinically isolated syndromes. *Journal of Neuroimmunology* 289(2015):62-67.
136. Pirtila T, Nurmikko T. CSF oligoclonal bands, MRI, and the diagnosis of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1995 Dec;92(6):468-71.
137. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231.
138. Olsson JE, Link H, Müller R. Immunglobulin abnormalities in multiple sclerosis. Relation to clinical paraetres: disability, duration anda ge of onset. *J Neurol Sci*. 1976 Feb;27(2):233-45.