

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI

KLİNİK İZOLE SENDROM VE KLİNİK OLARAK KESİN
MULTİPL SKLEROZ'DA OTOİMMÜN
OTOANTİKORLARIN
KLİNİK, MRG, BOS VE UYARILMIŞ POTANSİYELLER
İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. İRFAN KENAN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. E. BELGİN KOÇER

ANKARA
MAYIS 2014

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI

KLİNİK İZOLE SENDROM VE KLİNİK OLARAK KESİN
MULTİPL SKLEROZ'DA OTOİMMÜN
OTOANTİKORLARIN
KLİNİK, MRG, BOS VE UYARILMIŞ POTANSİYELLER
İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. İRFAN KENAN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. E. BELGİN KOÇER

ANKARA
MAYIS 2014

ÖNSÖZ

Her zaman benim yanımda olan ve beni yalnız bırakmayan, çok sevdiğim aileme,

Tez danışmanım olarak Doç. Dr. Belgin Koçer'e,

Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayşe Bora Tokçaeer olmak üzere tüm değerli hocalarıma ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmam boyunca çok büyük katkıları olan, her zor ve sıkıntılı anımda benim yanımda olan değerli dostum Dr. H. Evren Boran'a,

Ve son olarak Nöroloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

Teşekkür ederim.

Dr. İrfan Kenan

ANKARA

Mayıs 2014

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	vi
TABLolar.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tarihçe.....	5
2.2. Epidemiyoloji	6
2.3. Genetik	8
2.4. Patoloji	9
2.5. Patogenez	12
2.6. Multipl Skleroz Tanı Kriterleri.....	16
2.7. Klinik Bulgular	23
2.7.1. Duyusal semptomlar.....	24
2.7.2. Motor semptomlar	25
2.7.3. Görsel semptomlar.....	25
2.7.4. Serebeller semptomlar	26
2.7.5. Beyin sapı semptomları.....	26
2.7.6. Kognitif ve psikiyatrik bozukluklar.....	27
2.7.7. Fatig ve uyku bozuklukları.....	28
2.7.8. Mesane, barsak ve cinsel işlev bozuklukları.....	28

2.8. MS Spektrumu	29
2.8.1 Aseptomatik MS.....	29
2.8.2. Akut Disemine Ensefalomyelit (ADEM)	29
2.8.3 Klinik izole sendromlar	30
2.8.4 Nöromiyelitis Optika	31
2.8.5 Marburg hastalığı	32
2.8.6 Tümeaktif MS.....	33
2.8.7 Balo'nun konsantrik sklerozu.....	33
2.8.8 Schilder Hastalığı	34
2.9. MS'te Laboratuvar İncelemeleri	34
2.9.1. Kan testleri	35
2.9.2. BOS analizi	35
2.9.2.1 Genel BOS incelemeleri:.....	36
2.9.2.2 MS tanısına Özel testler:	36
2.9.3. Radyolojik incelemeler	40
2.9.4.Uyarılmış potansiyeller	43
2.9.5. Ürokinamik testler	45
2.9.6. Nörokognitif testler	45
2.10. Ayırıcı Tanılar.....	46
2.10.1. Genetik hastalıklar.....	46
2.10.2. Enfeksiyon hastalıkları.....	48
2.10.3. İnflamatuvar hastalıklar	49
2.10.4. Metabolik hastalıklar.....	51

2.10.5. Neoplastik süreçler.....	52
2.10.6. Vasküler hastalıklar	52
2.11. Seyir ve Prognoz	53
2.12. MS Tedavisi.....	59
2.12.1. Atak tedavisi.....	59
2.12.2. Uzun dönem tedavisi.....	60
2.12.2.1 İmmunmodulator Tedaviler	61
2.12.2.1.1 İnterferon beta 1b	62
2.12.2.1.2 İnterferon Beta-1a.....	63
2.12.2.1.3 Glatiramer acetate (GA)	65
2.12.2.1.4 Natalizumab	65
2.12.2.1.5 Fingolimod.....	66
2.12.2.2 İmmunsupresif tedaviler	67
2.12.2.2.1 Azatiopürin	68
2.12.2.2.2 Mitoksantron	68
2.12.2.2.3 Siklofosamid	69
2.12.2.2.4 Metotreksat	70
2.12.3. Destekleyici yaklaşım ve tedaviler.....	70
2.12.3.1 Semptomatik tedavi	71
2.12.3.1.1 Spastisite tedavisi	71
2.12.3.1.2 Üriner sfinkter disfonksiyonun tedavisi	71
2.12.3.1.3 Cinsel sorunların tedavisi	72

2.12.3.1.4 Paroksizmal ağrılar, kasılmalar ve epileptik nöbetlerin tedavisi	72
2.12.3.1.5 Fatigue tedavisi	72
2.12.3.1.6 Tremor tedavisi	73
2.12.3.1.7 Depresyon tedavisi	73
2.12.3.2 Rehabilitasyon	73
2.13 Otoimmün Otoantikörler	73
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	78
3.1. İstatistiksel Analiz	82
4. BULGULAR	83
5. TARTIŞMA	96
6. SONUÇLAR.....	104
7. KAYNAKLAR.....	107
8. ÖZET.....	133
9. ABSTRACT	135
10. ÖZGEÇMİŞ	137

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anijotensin konverting enzim
ACTH	: Adrenokortikotrofik hormon
ADEM	: Akut dissemine ensefalomyelit
AFAS	: Antifosfolipid antikor sendromu
aFL	: Antifosfolipit antikor
ANA	: Anti nükleer antikor
ANCA	: Anti nötrofil stoplazmik antikor
Anti-dsDNA	: Çift sarmal DNA'ya karşı oluşmuş antikor
Anti-Sm	: Anti-Smith antikor
APP	: Amiloid öncü protein
BAEP	: İşitsel uyarılmış potansiyel
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CADASIL	: Subkortikal enfarkt ve lökoensefalopati ile giden serebral otozomal dominant arteriopati
c-ANCA	: Sitoplazmik anti nötrofil stoplazmik antikor
CSS	: Churg-Strauss Sendromu
EAE	: Deneyisel alerjik ensefalomyelit
EBV	: Epstein-Barr Virus
EDSS	: Genişletilmiş özürlülük durum ölçeği
GA	: Glatiramer Asetat
Gd	: Gadolinium

HHV6	: Human Herpes Virus 6
HLA	: İnsan lökosit antijen
HSP	: Herediter spastik parapleji
IFN	: İnterferon
IMT	: İmmün modulator tedavi
INO	: İnternükleer oftalmopleji
IV	: İntravenöz
IVIG	: İntravenöz İmmunglobulin
İON	: İskemik optik nöropati
JCV	: John Cunningham Virus
KBB	: Kan beyin bariyeri
KİS	: Klinik izole sendrom
MAG	: Miyelinle ilişkili glikoprotein
MBP	: Myelin temel protein
MELAS	: Laktik asidoz ve inme ile giden mitokondriyal ensefalopati
MERRF	: Düzensiz kırmızı liflerin eşlik ettiği myoklonik epilepsi
MOG	: Myelin oligodendrosit glikoprotein
mpo	: Myeloperoksidaz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	: Manyetik rezonans spektroskopisi
MS	: Multipl Skleroz
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MTI	: Magnetizasyon Transfer Görüntüleme

NAA	: N-Asetil Aspartat
NAWM	: Normal görünümlü beyaz cevher
NMO	: Nöromyelitis optika
NO	: Nitröz oksit
OKB	: Oligoklonal bant
ON	: Optik nörit
PAN	: Poliarteritis nodosa
p-ANCA	: Perinükleer anti nötrofil stoplazmik antikor
PML	: Progresif multifokal ensefalopati
PPMS	: Primer progresif multipl skleroz
PR-3	: Proteinaz-3
PTT	: Protrombin zamanı
RPMS	: Ataklı progresif multipl skleroz
RRMS	: Relapsing remitting multipl skleroz
S1P	: Sfingozin-1-fosfat
SEP	: Somatosensoryel uyarılmış potansiyeller
SLE	: Sistemik lupus eritamatozus
SPMS	: Sekonder progresif multipl skleroz
SS	: Sjögren Sendromu
TAK	: Temiz aralıklı katater
TAPMS	: Tek atak progresif multipl skleroz
UP	: Uyarılmış potansiyeller
VEP	: Görsel uyarılmış potansiyeller

WG : Wegener granulomatozisi

β 2-GPI : β 2-glikoprotein-I

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 1. Poser Kriterleri	18
Tablo 2. McDonald 2001 kriterleri	19
Tablo 3. Demografik bilgiler ve hastalık özellikleri	84
Tablo 4. Otoimmün antikor pozitiflikleri	85
Tablo 5. KİS grubu hastalarında otoimmün antikorlara göre hasta özellikleri....	86
Tablo 6. MS grubu hastalarında otoimmün antikorlara göre hasta özellikleri....	87
Tablo 7. MS grubu hastalarında otoimmün antikorlara göre klinik prezentasyon.....	88
Tablo 8. MS ve KİS hastalarında otoimmün antikorlara göre OKB tipi.....	89
Tablo 9. MS hastalarında beyin MRG’ında antikor durumuna göre bazal ve zaman dağılımı içindeki lezyon sayısı	90
Tablo 10. KİS hastalarında beyin MRG’ında antikor durumuna göre bazal ve zaman dağılımı içindeki lezyon sayısı	92
Tablo 11. MS hastalarında otoimmün antikor durumuna göre BAEP bulguları .	93
Tablo 12. MS hastalarında otoimmün antikor durumuna göre SEP bulguları.....	93
Tablo 13. MS hastalarında otoimmün antikor durumuna göre VEP bulguları.....	94
Tablo 14. KİS hastalarında otoimmün antikor durumuna göre BAEP bulguları..	94
Tablo 15. KİS hastalarında otoimmün antikor durumuna göre SEP bulguları.....	95

Tablo 16. KİS hastalarında otoimmün antikor durumuna göre VEP bulguları....95

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sistemi (MSS)'nin; inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve astrogliozis ile karakterize, ön planda beyaz cevherin tutulduğu, korteks ve derin gri cevherinde etkilenebildiği fokal inflamatuvar-demiyelinizan plaklarla karakterize kronik bir hastalıktır (1). MS'in etyopatogenezi net bilinmemekle birlikte, birçok otoimmün mekanizmanın demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanmaya yol açtığı çalışmalarla gösterilmiştir (2).

MS gelişmiş toplumlarda, genç erişkin popülasyonda özürlülüğe en fazla yol açan nörolojik hastalıktır. Kadınlar erkeklere göre iki kat daha fazla etkilenmektedir (3). Başlangıç yaşı, hastaların çoğunda, 20 ile 40 arasındadır. Hastalık, beyaz ırkta siyah ve sarı ırka göre daha fazla görülmektedir (4). Genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörler de önem taşımaktadır. Çevresel etkenlerin otoimmün mekanizmaları tetikleyerek hastalığın başlamasında ve atakların oluşmasında rol oynadığı kabul edilmektedir.

Histopatolojik olarak, fokal inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon ve reaktif astrogliozis görülmektedir. Ön plandaki sürecin inflamasyon olduğu uzun yıllardır bilinse de, erken evrede dahi aksonal kaybın başladığı gösterilmiştir (5).

Klinik olarak, tutulan merkezi sinir sistemi bölgesine göre birçok farklı semptom görülebilir. Görme bozuklukları ve somatosensoriel bulgular sıklıkla görülmekle birlikte hastalığın süresi, alt gruplar ve lezyon yerine bağlı olarak

ekstremitte güçsüzlükleri, serebellar bulgular, kranial sinir tutulumları, psikiyatrik, kognitif, otonom ve sfinkter bulguları görülebilir.

Hastalığın 3 alt tipi tanımlanmıştır. Bunlar, relapsing remitting MS (RRMS), sekonder progresif MS (SPMS) ve primer progresif MS (PPMS) (6). Hastalığın en sık görülen alt tipi (%85) nörolojik kötüleşme ve bunları takip eden tam veya kısmi iyileşme süreçlerini sessiz dönemlerin takip ettiği RRMS tipidir.

Çok sayıda kohort çalışmasında, bir çok hastada hastalığın uzun vadede iyi prognoz ile seyrettiği gösterilmiştir. Yapılan ilaç çalışmaları sonucunda, özürüllüğün engellenmesi için uzun süreli immunmodulator tedavilere olabildiğince erken başlanması önerilmektedir (7). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları MS'i düşündüren klinik izole sendrom hastalarının interferon tedavisi kullanması önerilmektedir (8).

MS tanısında, 2000'li yılların başlarından itibaren McDonald tanı kriterleri kullanılmaya başlanılmıştır. MS tanısı için lezyonların zamanda ve mekanda yayılımlarının objektif olarak gösterilmesi gerekliliği vurgulanmıştır. Yardımcı tanı yöntemleri olarak MRG, beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri, uyarılmış potansiyeller (UP) yer almaktadır. BOS bulguları ise Oligoklonal bant (OKB) varlığı, artmış IgG indeksi ve milimetreküpte 50'den az mononükleer hücre varlığıdır (9).

MS hastalığı ayırıcı tanısında, merkezi sinir sistemini tutan genetik, enfeksiyöz, inflamatuvar, metabolik ve neoplastik hastalıklar akla gelmelidir. Ayırıcı tanıda akla gelen bazı hastalıklarda, özellikle otoimmün hastalıklarda, otoimmün otoantikor varlığı mevcuttur. MS'de CD4+ T hücrelerinin MSS içinde

inflamasyonla sonlanan immün reaksiyonun düzenlenmesi ve sürdürülmesinde temel rolü oynadığı kabul edilmektedir. MS hastalığında da otoimmün antikor varlığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (10- 14).

MS hastalarında diğ r nörolojik hastalıklar ile karşılaştırılan çalışmalarda çeşitli otoreaktif antikorların (antitroid, parietal hücre, mitokondrial antikorlar ve antinükleer antikor (ANA) daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir (15-19). MS hastalarının %20-26'sında ANA (11, 16, 18, 20), %2-7 arasında anti-SSA (18, 182) ve %2'sinde antikardiyolipin antikor (ACA) (20) pozitif saptanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde antifosfolipid antikor (APLA) pozitifliği yaklaşık %6-9 arasında görülürken, MS hastalarında APLA pozitifliği %5-20 arasında saptanmıştır (17,18, 21-24).

Bu çalışmada, 2010-2013 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Multiple Skleroz polikliniğe başvuran, klinik izole sendrom, relapsing-remitting ve sekonder progresif multipl skleroz olgularında otoimmün otoantikorların klinik, beyin ve spinal magnetik rezonans g r nt leme, beyin omurilik sıvısında oligoklonal band varlığı ve IgG indeks yüksekliliği, görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), posterior tibial somatosensoryel uyarılmış potansiyeller (SEP) ve işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP) anormalliliği ile ilişkisini incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sistemi (MSS)'nin; inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve astrogliazis ile karakterize, ön planda beyaz cevherin tutulduğu, korteks ve derin gri cevherinde etkilenebildiği fokal inflamatuvar-demiyelinizan plaklarla karakterize kronik bir hastalıktır (1). MS'in etyopatogenezi net bilinmemekle birlikte, bir çok otoimmün mekanizmanın demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanmaya yol açtığı çalışmalarla gösterilmiştir (2).

Klinik ve patolojik tanımlama Charcot tarafından 1868'de yapılmıştır (25). MS, genç erişkinlerde en sık özürüllüğe yol açan nörolojik hastalık olup, görülme sıklığı yüzbinde 5 ila 200 arasındadır (26). Hastalık 20 ila 40 yaşları arasında sık görülmekte olup kadınlarda erkeklere oranla daha sıktır (3).

Hastalığın karakteristik özelliği olan plaklar, merkezi sinir sisteminde tuttukları yere göre, çeşitli nörolojik tablolara neden olur. Görme bozuklukları ve duyuşsal bulgularla sıklıkla karşılaşılma ile birlikte, hastalığın süresi, alt gruplar ve lezyon yerine bağılı olarak ekstremite güçsüzlükleri, serebellar bulguları kranial sinir tutulumları, psikiyatrik, kognitif, otonom ve sfinkter bulgulara yol açabilir (25).

Yakın zamanlara kadar hastalığın ön planda beyaz cevherin inflamatuvar demiyelinizan tutulumu ile ilgili olduğu iddia edilse de yakın zamandaki çalışmalarda, hastalığın patogeneğinde inflamasyonla eş zamanlı olarak aksonal kayıp ve nörodejenerasyonun varlığı gösterilmiştir (1,26).

Hastalığın son dönemlerde patofizyolojik olarak daha iyi anlaşılmasıyla birlikte tek bir MS hastalığı mı yoksa bir hastalıklar grubu mu olduğu sorusu akla gelmekte olup bu değişimin sonucunda “MS spektrumu” kavramı daha çok tartışılmaya başlanmıştır (27). Bu spektrum içerisinde kabul edilen Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), Nöromiyelitis optika (NMO) gibi klinik tablolarında da farklı hastalıklar olabileceği öne sürülmektedir (27).

Yakın zamana kadar dört seyir tipi tanımlanmış olmakla birlikte özellikle 2010 yılında gözden geçirilen tanı kriterlerinde bu alt tipler üçe düşürülmüştür (28). Bunlar sırasıyla relapsing remitting MS (RRMS), sekonder progresif MS (SPMS), ve primer progresif MS (PPMS)’dir (6). Hastalığın en sık görülen alt tipi (%85) nörolojik kötüleşme ve bunları takip eden tam veya kısmi iyileşme süreçlerini sessiz dönemlerin takip ettiği RRMS tipidir. Hastalığın seyri sadece alt tipleri arasında değil, aynı alt tipteki hastalar arasında da farklılık göstermektedir.

2.1 Tarihçe

MS hastalığı ile ilgili ilk bildiri 1824’te Charles prosper Ollivier d’Angers tarafından yayınlanmıştır. Daha sonra hastalık 1838’de Robert Carswell, 1842’de Curveilhier’in patolojik anatomi çizimlerinde gözlenmiştir (29). 1849’da Freidrich Theodore von Freichs, yaşayan bir hastada klinik tanıyı koyup, kendiliğinden düzelmeyi tariflemiştir. İlk sistematik tanımlamaları 1868 yılında yapan kişi Fransız nörolog Jean Martin Charcot’dur (29).

Otoimmunizasyon yöntemleriyle, kronik veya ataklarla seyreden allerjik ensefalomyeliti [experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)] modelleri

geliştirilmiştir. Bu modeller hastalığın genetik olarak yatkın bireylerde otoimmün cevaba bağlı olarak geliştiği hipotezinin oluşmasını sağlamıştır. Yine bu modeller sayesinde hastalığın hücresel düzeyde patogeneze dair daha iyi bir anlayış sağlanmış olup potansiyel tedavilerin geliştirilmesi ve denenmesini sağlamıştır. 1948 yılında Evlin Kabat tarafından MS hastalarının beyin omurilik sıvılarının elektroforezi sonucu birden fazla ondan az protein bantlarının varlığı saptanmış olup bunların tekal aralığa aktif olarak sentezlenen immün globulin sınıfı proteinler olduğu anlaşılmıştır. Bu sayede hastalığın inflamatuvar yönüne dikkat çekmiştir (30).

2.2 Epidemiyoloji

MS genç erişkinlerde ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Başlangıç yaşı hastaların yaklaşık %65'inde 20 ila 40 arasındadır. Prevalans çalışmalarında kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha sık rastlandığı gösterilmiştir. 16 yaşından önce hastalığın başlaması halinde erken başlangıçlı MS'den söz edilebilir. Bu grupta ortalama başlangıç yaşı 10-13 arasındadır (31). Elli yaş sonrasında hastalık insidansı azalmakla birlikte altmış yaşından sonra bile başlayan hastalar bildirilmektedir. Bu hastaların geç tanı alıp almadıkları da tartışmalıdır (32).

MS'in coğrafi dağılımı da dikkat çekmektedir. Ekvatora yakın sıcak bölgelerde hemen hemen hiç görülmeyen hastalık, ekvator kuşağından uzaklaştıkça artan sıklıkta görülmektedir. Akdeniz havzası ülkelerinden İtalya ve İspanya'da yüz binde 50 ila 60 kişide hastalık görülürken bu oran Almanya'da yüz binde 80'e İngiltere ve İskandinav ülkelerinde yüz binde 100 ila 120'ye,

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin kuzeyi ve Kanada'da yüzbinde 200'e çıkmaktadır (33). Ülkemizde yapılan iki çalışmada MS prevalansı Edirne kent merkezinde yüzbinde 34, İstanbul ili Maltepe ilçesinde yüzbinde 101 olarak bulunmuştur (34,35). İki çalışma arasındaki farkın belirgin olmakla birlikte MS'li hasta sayısının yaklaşık otuzbin civarında olduğu tahmin edilmektedir.

Hastalığın kesin nedeni bugünkü verilerle tam olarak bilinmese de mevcut bilgiler genetik olarak yatkın bireylerin çevresel bir etkene maruziyetle tetiklenerek hastalığa yakalandığı yönündedir.

Hastalığın, aynı coğrafyada yaşasalar bile, değişik etnik gruplarda çarpıcı düzeyde farklı prevalansı olduğunu gösterilmiştir. Beyaz ırkta daha fazla görülen hastalığın, Afrika'da yaşayan siyahlarda nadir olarak görüldüğü, ABD'de yaşayan siyahlarda ise beyazların yarısı kadar görüldüğü saptanmıştır (36).

Klinik özellikler de ırk ve etnik gruba göre farklılık göstermekte olup uzak doğu ve Asya ülkelerinde hastalık daha çok optik sinirle birlikte medulla spinalis'i tutarken Avrupa ve ABD'de bu klinik seyir nadirdir (36).

Prevalansın, farklı coğrafyadaki değişkenliği, çalışmaların göçmenler üzerine odaklanmasına neden olmuştur. Bu çalışmalar, genetik faktörler sabitken, çevresel faktörlerin, MS riskine etkilerini göstermektedir. Bu çalışmaların ulaştığı bir diğer sonuç ise göç yaşının önemidir. Yüksek riskli bölgelerde doğan bireyler 15 yaşından önce düşük riskli bölgelere göç eder ve burada yerleşirlerse, MS gelişimi açısından taşıdıkları risk azalmaktadır. Tersine, 15 yaşından önce yüksek riskli bir bölgeye göç ederlerse MS gelişme riski artar.

Araştırmacılar viral veya bakteriyel enfeksiyonların, toksinlerin, güneş ışığına maruziyetin, beslenme alışkanlıklarının ve iklim farklılıklarının MS gelişiminde veya hastalığın şiddetinde önemli olabileceğini öne sürmüşlerdir ve MS'in nedeni olarak tek bir çevresel neden ortaya konamamıştır.

Bazı viral enfeksiyonlar insanlarda ve hayvanlarda merkezi sinir sisteminde demiyelinizasyona sebep olabilir. Bazı viral enfeksiyonlardan sonra da MS atağı sıklığında artış görülmektedir.

2.3 Genetik

MS'li hastaların genetik özelliklerini anlamak, hastalığın erken teşhis edilmesi ve risk gruplarını belirlemekte de önemlidir. Genetik yatkınlığı olanlarda, çevresel etkenlere bağlı olarak otoimmunitenin ortaya çıktığı kabul gören bir yaklaşımdır. Genetiğin önemi ilk olarak epidemiyoloji çalışmalarında ortaya konmuştur. Hastalığın beyaz ırkta daha sık görülmesi ve MS'li hastaların akrabalarında hastalığın genel popülasyona göre daha sık görülmesi genetiğin önemini göstermiştir. Genel popülasyonda oran %0.015 iken aynı ailede birden fazla MS'li olması durumunda etkilenmemiş bireylerin hastalığa yakalanma riski %1- 4 olarak saptanmıştır. Ayrıca, tek yumurta ikizlerinde konkordans %26 saptanmışken ayrı yumurta ikizlerinde bu oran %2.4 olarak saptanmıştır (37).

Günümüzde genetik araştırmalarla ortaya konulabilmiş tek belirteç 6. kromozomun kısa kolundaki HLADRDQ bölgesi içinde veya çevresinde olan genlerdir (37–39). Ancak tüm insan lökosit antijeni (HLA) çalışmalarında olduğu gibi, belirli bir HLA haplotipini taşımak MS hastalığının gelişimi için şart

olmadığı gibi tek başına yeterli bulunmamıştır. Ancak çalışmalarda DR15 haplotipinin kadın cinsiyet ve hastalık başlangıç yaşı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (40). Bazı çalışmalarda, DR3 haplotipi ile RRMS ve DR4 haplotipi ile PPMS arasında ilişki olduğunu gösterilse de, bu ilişki başka çalışmalarda doğrulanmamıştır. PPMS’de DQB1 haplotipi suçlanmış olsa da başka çalışmalarda bu veri doğrulanmamıştır. MS hastalarında sıklıkla HLADR2, DR3, B7, A3, DR15, DQ6, DW2 birlikteliği görülür (37). Çalışmalarda sıklıkla HLA bölgesi çalışılmış olsa da MS için özgün bir genetik bölge belirlenememiştir.

Son dönemde Avrupa ve Amerika’da yapılan 11 tüm genom linkage taramaların hiç birisi HLA dışında bir aday lokus bulamamıştır. Bu nedenle MS’de genetik mekanizmalarla birlikte nükleotid dizilimlerinin etkilenmediği ancak kuşaktan kuşağa aktarılabilen epigenetik mekanizmaların da rol oynayabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Tek yumurta ikizlerindeki düşük konkordans oranı da bu hipotezi desteklemektedir (41).

2.4 Patoloji

1830’lu yıllarda Jean Cruveilhier ve Robert Carswell tarafından resmedilen iki vaka bilinen ilk MS lezyonlarıdır (4). Cruveilhier tarafından tariflenen vakada 54 yaşında bir kadın hastanın beyninde düzensiz renk değişimleri gösteren bölgeler izlenmektedir. Carswell ise paraparetik bir hastanın otopsisinde Cruveilhier’inkilere benzer bulgular saptanmıştır. Klinik ve patolojiyi birleştiren kişi Charcot’tur. Aksonların göreceli olarak korunduğu bir inflamasyon

sürecinden bahsedilse de belirli bir dereceye kadar akson hasarının varlığından da bahsetmiştir (38).

Son zamana kadar MS'in patolojisinin inflamasyon hakimiyetinde olduğu düşünülse de son yıllarda inflamasyonla birlikte aksonal kaybın da patolojide rol oynadığı gösterilmiştir (1). İnflamasyon perivenüler ağırlıklı olup, ön planda hücrel immun reaksiyon karakterindedir. Baskın hücreler ise lenfosit ve makrofajlardır.

MS'in karakteristik patolojik değişikliği olan fokal demiyelinizasyon plağın yaşına göre farklılık göstermektedir. Plaklar sıklıkla periventriküler bölgede lokalize olup özellikle serebral hemisferlerde bulunurlar ve beyaz cevherin herhangi bir bölgesinde olabilir. Korteksin gri cevherine ve serebrum ile serebellumun derin gri cevher yapılarına kadar uzanabilirler. Ayrıca, beyin sapı, serebellum, spinal kord ve optik sinirlerde de plaklar saptanabilir.

Lucchinetti ve arkadaşları biyopsi ve otopsi örneklerine dayanarak mevcut patolojik bulguları dört farklı gruba ayırmıştır. Tanımlanan dört paternden I ve II, ikisinde de aktif demiyelinizasyonun T hücreleri ve makrofajlarla ilişkili olması, plakların keskin sınırlı olması ve periventriküler yerleşimli olmasıyla birbirine benzemektedir. Bu iki paternde de tüm myelin antijenlerinin yıkımı ve remiyelinizasyon vardır. Aktif lezyonların içinde değişik derecelerde oligodendrosit kaybı görülürken inaktif lezyonlarda ise fazla sayıda oligodendrosit varlığı dikkat çekmektedir (42,43). Patern III'de gözlenen inflamasyonda lenfositler, makrofajlar ve mikroglialar mevcuttur. İmmünglobulin veya kompleman birikimleri izlenmez. Demiyelinizasyon perivasküler değildir.

Konsantrik demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon alanları izlenebilir. En belirgin özelliklerinden biri ise, diğer miyelin antijenleri korunmuşken miyelin ilişkili glikoprotein (MAG)'in spesifik olarak yıkılmasıdır. Ayrıca aktif lezyonlarda oligodendrosit sayısının azlığı ile inaktif lezyonlarda oligodendrositlerin yokluğu, bu hücrelerin apoptozuna işaret etmektedir (42,43). Patern IV'de ise T hücrelerin ve makrofajların oluşturduğu inflamatuvar yanıt izlenmektedir. Ancak immün globulin veya kompleman birikimi yoktur. Lezyon sınırlarında demiyelinizasyon ve oligodendrosit ölümüne ait bulgular olmakla birlikte apoptoz lehine bulgu yoktur. Tüm miyelin proteinlerinin eşit düzeyde kaybı söz konusudur. Aktif ve inaktif lezyonlarda belirgin oligodendrosit kaybı mevcuttur (42,44).

Yukarıdaki paternlerden en sık patern II görülmekte olup bunu sırasıyla patern III, patern I ve patern IV izlemektedir. Patern I ve II özellikle akut MS formlarında izlenmekte iken patern IV sadece primer progresif MS hastalarında gözlenmektedir (42,44).

Uzun yıllar aksonların göreceli olarak korunduğu demiyelinizan bir hastalık olarak düşünülen MS'te akson kaybının zaman içinde gelişen özürllükte büyük rol oynadığı saptanmıştır. Aktif demiyelinizasyon sırasında aksonal hasar gelişiminin yanı sıra lezyonlarda aksonal transeksiyon varlığı ve inaktif dönemde de yavaş ilerleyici karakterde aksonal yıkım olduğu gösterilmiştir (44).

Hastalık patolojisinde inflamatuvar süreç kadar mitokondrial disfonksiyon, nitrik oksit, kalsiyum ve serbest oksijen radikallerinde rolü gösterilmiştir (45).

Aksonal yıkımın yanı sıra, radyolojik olarak normal görünümlü beyaz cevherde (NAWM) hastalık sürecinin aktif olduğu gösterilmiştir. NAWM'de

diffüz T hücre infiltrasyonu, gliosis, mikroglial aktivasyon, diffüz aksonal hasar ve nöronal dejenerasyon süreçleri gösterilmiştir (42).

Moleküler çalışmalar bu bölgelerde MAG düzeyinde azalma, fosfolipaz A2 düzeylerinde değişiklikler, mikroglial aktivasyon, ve aksonlarda anormal amiloid öncü protein (APP) birikimi ve nörofilamentlerde defosforilasyonda artış göstermektedir (46).

2.5 Patogenez

MS lezyonunu oluşturan inflamatuvar reaksiyonu başlatan faktör yada faktörler net bilinmemektedir. Merkezi sinir sistemi dışında viral partiküllerle ya da peptitlerle çapraz reaksiyon sonucu nöral antijenlere karşı gelişen otoimmün reaksiyonun rolü olduğu düşünülmektedir. MS’de CD4+ T hücrelerinin MSS içinde inflamasyonla sonlanan immün reaksiyonun düzenlenmesi ve sürdürülmesinde temel rolü oynadığı kabul edilmektedir. İnflamasyona öncülük etme fonksiyonlarının yanında CD4+ T hücrelerinin bir alt grubu olan düzenleyici CD4+ T hücreler, inflamasyonun önlenmesi ve azaltılmasında önemli rol oynamaktadır. MS’te T hücrelerinin nasıl otoreaktif hale geldiği ve inflamasyonun zaman içinde neden tekrar ettiği tam bilinmemektedir (47).

Otoreaktif, miyelin-spesifik CD4+ T hücrelerinin MS’deki rolü araştırılmış olmasına rağmen patogenezdaki rolleri hala aydınlatılamamıştır. MS’li hastaların beyin omurilik sıvılarında ve serumlarında miyelin spesifik T hücreleri izole edilebilmektedir. Ancak bu hücreler sağlıklı kişilerde de bulunabilmektedir (48).

CD8+ T hücrelerinin de hastalığın patogeneziindeki rolü ortaya konmaya başlanmıştır. Deneysel otoimmün ensafalomyelit modellerinde CD8+ T hücrelerinin hastalığın şiddeti ve patolojisi üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (49). CD8+ T hücrelerin sayısı MS'li hastaların beyin dokusunda CD4+ T hücrelerinden daha yüksek bulunmuştur. Yine bu hücrelerin ve makrofajların sayısının MS lezyonlarında aksonal hasarın yoğunluğu ile körele olduğu saptanmıştır (50). Çoğalmış CD8+ T hücre klonları hastaların hem beyin omurilik sıvılarında hem de periferik kanlarında bulunmaktadır.

Son yıllarda MS'de oluşan inflamatuvar demiyelinizan tabloyu kontrol altına alabilecek immun mekanizmalar üzerinde çalışılmaktadır. Günümüzde düzenleyici T hücreler üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Bu hücreler yüzeylerinde CD4, CD25 ve foxp3 expresse eden hücrelerdir. EAE'de bu hücreler hem lenfoid organlar hem de MSS'deki inflamasyonda rol oynamaktadır (51). Deneysel otoimmün ensafalomyelitte bu hücrelerin otoimmüniteye karşı doğal koruyucu olarak rol alırken, hastalığın spontan remisyonuna katkıda bulundukları gözlenmiştir. Ancak MS'li hastalarda ne kanda ne de beyin omurilik sıvısında bu hücrelerle ilişkili kantitatif bir defekt gösterilememiştir (52).

İnterlökin 6, 12, 4 ve 10 gibi sitokinler, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar aktivitenin göstergeleri olup MS'e özgün olmayan bu belirteçler çeşitli durumlarda dalgalanma gösterebilirler (53).

PPMS'de sürekli olan immun hasarlanma remiyelinizasyona engel olup özürlülük artışına neden olmaktadır. Ana mekanizmanın ise yüksek Anti-GM3 antikor seviyesinin remiyelinizasyonu engellemesi olduğu düşünülmektedir (54).

MS'li hastaların MSS parankimleri ve BOS'larında B lenfositler, plazma hücreleri ve immunglobulinlerin varlığı bilinmektedir (55). Intratekal oligoklonal immunglobulinler MS'li hastaların %80'inden fazlasında saptanmıştır (56). Hayvan modelleri ve insan çalışmalarında B hücrelerinin antijeni tanıyıp T hücrelerine sunduğu, sitokin sentezi ve antikor sentezlenmesi yolu ile demiyelinizasyona, doku hasarına ve remiyelinizasyona yol açtığı gösterilmiştir (57).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hastaların meningeal dokularında ektopik lenfoid foliküller saptanmış olup bu foliküllerin içinde psödogerminal merkezlerin varlığı gösterilmiştir (58). Bu psödogerminal merkezleri oluşturan hücrelerin proliferasyonunda CD20+ B lenfositler, T lenfositler, plazma hücreleri ve dentritik hücreler olduğu saptanmıştır. Bu ektopik lenfoid foliküllerin humoral immun mekanizmalarla hastalığın zaman içinde tekrarlayan ataklarla devam etmesine neden olduğu düşünülmektedir. Ektopik foliküllerin özellikle serebral sulkuslardaki subaraknoid mesafede lokalize oldukları ve agresif kortikal patoloji ile ilişkili oldukları bildirilmiştir (59).

Son zamanlarda, CXCL13 MS'de merkezi sinir sistemindeki B hücre foliküllerinin göstergesi olarak kullanılmaya başlanmıştır. CXCL13 seviyeleri B lenfositler, plazmositler ve T hücrelerinin varlığı ile ilişkilidir. Ayrıca, CXCL12 BOS'da T ve B lenfositlerinin plazmositlere bağlanmasını sağlamaktadır. Hastaların BOS ve parenkimal dokularında bu kemokinlerin yüksek düzeylerde saptanması B hücre foliküllerinin MS'i tetiklediği hipotezini desteklemektedir (53).

Patolojik incelemelerdeki, özellikle oligodendrositlerdeki değişikliklerin süreci başlatan tetikleyici mekanizma olabileceğini düşündürmektedir. Oligodendrosit gibi nöral hücrelerdeki değişiklikleri başlatan mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte, edinsel ve yapısal bir çok bozukluğun etkili olabileceği öne sürülmektedir. Hastalığın seyrinde gelişen özörlölüğün immün cevap sonucu oluşan hasarlanma ile onarım süreçleri arasındaki dengenin hasarlanma lehine bozulması sonucu geliştiği düşünölmektedir (60).

İmmünsüpresif tedavilerin olumlu etkileri göz önüne alındığında, doğrudan enfeksiyona yönelmiş nöronal sitotoksik hasarın hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünölmemektedir. Edinilmiş enfeksiyonların MS patogenezinde oynadığı rolü açıklamaya çalışan diğer mekanizmalar ise moleküler taklit, Epstein Barr virus (EBV) ile infekte olmuş B lenfositlerin sistemik immün yanıtındaki özelliklerinde bozulma ve glial hücrelerin immün profillerinin değişmesidir. MS’de EBV enfeksiyonunun otoimmunitayı tetiklediği öne sürölmüşse de toplumda EBV seropozitivitesinin yaklaşık %90 civarında olduğu göz önüne alındığında bu iddia halen kesin olarak ispatlanamamıştır. EBV’ye karşı BOS’da yapılan reaktivite çalışmalarında MS’li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunamamıştır (53).

MS lezyonlarında Human Herpes Virus 6 (HHV6) ve retro virüslerin saptanması, merkezi sinir sisteminin persistan viral enfeksiyonuna bağlı gelişen inflamasyonun rolü olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. HHV6’nın otoimmunitayı başlattığı düşünölmesine rağmen BOS’da bu virüse karşı oluşmuş antikorlar saptanamamıştır (53). MS lezyonlarında izlenen inflamatuvar yanıtın

hastalığın patogenezinin temelini mi oluşturduğu yoksa hastalığa ikincil olarak mı geliştiği halen tartışılmaktadır.

2.6 Multipl Skleroz Tanı Kriterleri

Günümüzde MS tanısı öykü ve nörolojik muayene bulgularına dayanılarak konulmakta ve yardımcı tanı yöntemleri ile desteklenmektedir. MS tanısı için önerilen tanı kriterleri ilk olarak 1965 yılında Schumacher tarafından belirlenmiştir ve günümüzde de kullanılmakta olan tanı kriterlerinin temel prensiplerini içermektedir. Schumacher tanı kriterlerinde hastalık 10 ila 50 yaşları arasında görülen ataklı veya progresif bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Ataklar en az 24 saat sürmeli ve ataklar arasında en az 1 ay süre olmalıdır. Schumacher tanı kriterleri, özü itibarıyla halen geçerli olan klinik bulgular ve laboratuvar bulgularının zamanda ve mekanda yayılımı prensiplerine dayanmaktadır. Schumacher tanı kriterlerinde yardımcı tanı kriterleri yer almamakla birlikte olası diğer tanıların dışlanması gerektiği vurgulanmıştır (61).

Schumacher Kriterleri:

1. Başlangıç yaşı 10-50 arasındadır.
2. Semptomlar tanı koydurucu özellik taşımaz, tanı koymak için santral sinir sistemine ait objektif nörolojik bulgular gereklidir.
3. Nörolojik bulgular 2 ya da daha fazla bölgeye ait olmalıdır.
4. En az 1 ay arayla ortaya çıkan ve en az 24 saat süren 2 ya da daha fazla atak geçirilmiş olmalıdır (Bu anamnez bilgisi de olabilir, muayene atak sırasında yapılmış da olabilir) veya en az 6 aydır devam eden nörolojik kötüleşme vardır.

5. Tanı bir nörolog tarafından konulmalıdır.

6. Tablo başka bir nörolojik hastalık ile daha iyi açıklanabilir olmamalıdır.

Schumacher kriterlerinde tarif edilen atak süresi 24 saat ve 2 atak arasındaki minimum süre 30 gündür.

1983 yılında Poser ve arkadaşları tanı kriterlerine klinik parametrelerin yanı sıra radyolojik, elektrofizyolojik, beyin omurilik sıvısı incelemeleri gibi yardımcı tanı yöntemlerinin de eklenmesini önermişlerdir. Poser kriterlerinde hastalık tanısında kesin MS ve olası MS kategorileri ön görülmüş ve bu kategoriler de klinik ve laboratuvar destekli tanı grupları olmak üzerine kendi içlerinde ikiye ayrılmışlardır. Yaş aralığı üst sınır 59'a yükseltilmiş ve L'hermitte fenomeni ile paroksizmal yakınmalar da 24 saatten kısa olmalarına rağmen atak tanımına dahil edilmiştir. Atak tanısının öz geçmişe dayanabileceği kabul edilmiş, klinik veriler ise nörolojik muayenede gerekli görülmüştür. Laboratuvar destekli tanı için BOS analizinde oligoklonal bant pozitifliği ya da intratekal globulin sentezinde artışın gösterilmesi gerektiği kabul edilmiştir(Tablo 1) (62).

Tablo 1. Poser Kriterleri

Poser kriterlerine göre MS klasifikasyonu (1983)	
KESİN MS	OLASI MS
Klinik olarak kesin MS	Klinik olarak olası MS
A1: İki atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu.	C1: İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu.
A2: İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve başka bir lezyona ait paraklinik bulgu	C2: Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu
	C3: Bir atak, bir ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve başka bir lezyona ait paraklinik bulgu
Laboratuvar destekli kesin MS	Laboratuvar destekli olası MS
B1: İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu veya paraklinik bulgu ve bir BOS bulgusu	D1: İki atak ve BOS bulgusu
B2: Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu	
B3: Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu, bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu	

Not: Paraklinik bulgu: MRG veya norofizyolojik testlerle tespit edilen anormal bulgu **Bos bulgusu:** Ig G indeksi artışı veya Oligoklonal bant varlığı

2000 yılında MS tanısı için uluslararası bir panel toplanmış olup, klinik uygulamada ve araştırma protokollerinde kullanmak üzere yeni tanı kriterleri önerilmiş, ve McDonald kriterleri olarak kabul edilmiştir(Tablo 2). Panelde MS tanısı için lezyonların zamanda ve mekanda yayılımlarının objektif olarak gösterilmesi gerekliliği vurgulanmıştır. Yardımcı tanı yöntemleri olarak MRG, BOS incelemeleri, uyarılmış potansiyeller (UP) yer almıştır. MS tanısı ile uyumlu

BOS bulguları olarak OKB varlığı, artmış IgG indeksi ve milimetreküpte 50'den az mononükleer hücre varlığı kabul edilmiştir (9).

Tablo 2. McDonald 2001 kriterleri

Klinik Bilgi	MS tanısı için ek bilgi
≥ 2 atak, ≥2 lezyona ait objektif klinik yanıt	-Gerekmiyor
≥ 2 atak, ≥1 lezyona ait objektif klinik yanıt	-Alanda yayılım (MRG ile) veya -MRG'de ≥2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS veya -Farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle
1 atak, ≥2 lezyona ait objektif klinik yanıt	-Zamanda yayılım (MRG ile) veya -İkinci klinik atağı bekle
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik yanıt (Klinik izole sendrom)	-Alanda yayılım (MRG ile) veya -MRG'de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS veya -Zamanda yayılım (MRG ile) Veya -İkinci klinik atağı bekle

Hastalığın birden fazla bölgeyi tutması yani, mekanda yayılım kriterleri için Barkhof ve Tintore'nin çalışmalarından çıkan sonuçlar kullanılmaktadır. Bu çalışmaların MS'de MRG'nin tanı testi olarak kullanılmasıyla ortaya çıkan duyarlılık ve özgüllük diğer MRG çalışmalarına göre daha yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmalara göre, çapı 3mm'den daha büyük lezyonlar, aşağıdaki 4 özellikten 3'ünü göstermesi halinde hastalığın mekanda dağılımını göstermektedir (63).

1.Kontrast tutan tek lezyon ya da T2 ağırlıklı sekansda hiperintens 9 lezyon,

2.En az 1 infratentoriyel lezyon,

3.En az 1 juktakortikal lezyon,

4.En az 3 periventriküler lezyon.

Ayrıca bir spinal lezyon bir beyin lezyonunun yerine geçebilir.

Hastalığın tekrarlayıcı özelliği (zamanda yayılımı) ise şu şekilde ortaya konabilir:

1. Atak başlangıcından en az 3 ay sonra çekilmiş bir MRG'de kontrast tutan lezyon varlığı. Bu lezyonun atak sırasında tutulan bölgede bulunmaması gereklidir. Kontrast tutan lezyon yoksa 3 ay sonra bir MRG incelemesi daha yapılmalıdır. Bu MRG'de yeni bir T2 hiperintens lezyon ya da kontrast tutulumu gösteren lezyon varlığı da hastalığın zamanda dağılımını gösterir.

2. Atak başlangıcından sonraki 3 ay içinde yapılan MRG incelemesi varsa ikinci bir MRG incelemesine gerek duyulur. Bu MRG yapıldığında atak başlangıcından en az 3 ay geçmiş olmalıdır. Bu MRG'de kontrast tutan lezyon

varlığı yeterlidir. Kontrast tutan lezyon yoksa 3 ay sonra bir MRG daha yapılır. Bu MRG’de ya yeni bir T2 hiperintens lezyon ya da kontrast tutan lezyon olmalıdır.

MS’i düşündüren progresif nörolojik tabloda ise, primer progresif multipl skleroz tanısı koymak için gerekli koşullar şunlardır;

1-BOS da OKB pozitifliği ya da IgG indeksi artışı gereklidir.

2-Hastalığın birden fazla bölgeyi tuttuğu gösterilmelidir. MRG ile gösterilebilir; 9 ya da daha fazla hiperintens T2 veya 2 ya da daha fazla spinal kord lezyonu veya 4-8 kraniyal lezyon ve 1 spinal lezyon veya 4-8 kraniyal lezyon ve pozitif VEP veya pozitif VEP, 4 den az kraniyal lezyon ve 1 spinal kord lezyonu gereklidir.

3-Hastalığın tekrarladığı (zamanda yayılımı) gösterilmelidir.

- MRG ile gösterilebilir (zamanda yayılım kriterleri)
- Nörolojik progresyonun 1 yıl devam ettiği gösterilmelidir.

2001’de yayınlanan orjinal McDonald kriterlerinden sonra, kriterlerin kullanımıyla ilgili değerlendirmeler yapmak, kullanım kolaylıkları getirmek üzere yeni komiteler toplanmış ve McDonald kriterlerine 2005 ve 2010 revizyonları yapılmıştır.

2005 kriterleri aşağıdaki gibidir (64);

• İlk atak başlangıcından en az 3 ay sonra çekilen MRG’de kontrast tutan bir lezyon görülmeli

Veya

- İlk atağın başlangıcından en az 1 ay sonra çekilen MRG’de yeni bir T2 lezyonu görülmelidir. İki atak başlangıcı arasındaki süre en az 1 ay olduğuna göre, 1 ay sonraki MRG’de yeni bir T2 lezyonu da tekrarlayıcı özelliği radyolojik olarak karşılayabilir.

- MRG’de mekanda yayılmaya karşılık gelen kriterlere spinal lezyonlar ile ilgili eklemeler yapılmıştır. Buna göre;

1. Bir spinal kord lezyonu bir infratentoriyel lezyona karşılık gelir.
2. Bir spinal kord lezyonu total kraniyal T2 hiperintens lezyon sayısına eklenebilir.
3. Kontrast tutan bir spinal kord lezyonu kontrast tutan bir kraniyal lezyona karşılık gelir.

Primer progresif multipl skleroz kriterleri şöyle düzenlenmiştir;

- 1 yıllık nörolojik progresyon (retrospektif ya da prospektif olarak belirlenmiş)

ve

- 3 kriterlerden 2’si

- I. Pozitif kraniyal MRG (9 T2 hiper lezyon veya 4 ya da daha fazla T2 ve pozitif VEP)

- II. Pozitif spinal kord MRG’i (2 fokal T2 hiper lezyon)

- III. Pozitif beyin omurilik sıvısı

2007 yılında Swanton ve arkadaşları tarafından Barkhof/Tintore kriterlerinin erken tanıda %49 duyarlılık ve MS’e kesin dönüşümde %70 özgül

bulunması üzerine yeni MRG kriterleri önerilmiştir. Bu çalışmalarda 2 veya daha fazla karakteristik lokalizasyonda (periventriküler, juktakortikal, posterior fossa, spinal kord) en az 1 lezyonun, alansal dağılım kriterlerinin, bazal görüntülemelerin zamanına bakılmaksızın yapılan MRG incelemede saptanan yeni T2 lezyonunun ise zamansal dağılım kriterlerini karşıladığı önerilmektedir (65).

2010 McDonald kriterlerinde ise 2005 kriterlerine göre duyarlılığı arttırmak amaçlanmıştır. Daha önce kontrast tutulumu önemli bir mekanda dağılım kriteriyken yeni kriterlerde ilk MRG incelemesinin zamanına bakılmaksızın yapılan yeni incelemede 4 bölgenin herhangi birinde klinik ile ilişkisiz yeni bir T2 lezyonun saptanması mekanda dağılım kriterini doldurmaktadır. Aynı şekilde zamanda dağılım kriterlerinde de ilk MRG incelemesinin zamanın önemini yitirmiştir. İlk MRG incelemesi ne zaman olursa olsun yeni bir T2 hiperintens ya da gadolinium tutulumu gösteren lezyonun varlığı ya da eş zamanlı asemptomatik kontrast tutan ve tutmayan lezyonların varlığının saptanması zamanda dağılım kriterini doldurmaktadır (28).

2.7 Klinik Bulgular

MS'de görülen inflamasyon, serebral hemisferler, spinal kord, veya optik sinirin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir ve hastalığın klinik prezentasyonu farklı spektrumda olabilir. Her türlü nörolojik semptom ya da bulgu MS'in ilk semptomu veya belirtisi olabilir. Çoğu hastada belirtiler günler içinde artar ve daha sonra 2 ila 6 hafta içerisinde düzelir. Bu düzelme tam olabileceği gibi bazen

sekel kalabilir (66). Ancak hastalık için karakteristik olan ve hastalığın erken dönemlerinde görülme eğilimleri olan semptomlar ve bulgular bilinmektedir.

2.7.1 Duyusal Semptomlar

MS hastalarında en sık görülen semptom (tüm hastalık süresince %90) duyusal yakınmalardır. Bu yakınmalar, genellikle vücudun bir bölgesinde uyuşukluk, rahatsız edici duyular, yanma ya da karıncalanma şeklinde olabilir. Bu yakınmalar bir dermatom boyunca gövdede bant şeklinde olabileceği gibi, bir ya da daha fazla ekstremitayı tutabilir, veya belirli bir dermatoma ya da duyusal homonkulusa uyum göstermeksizin atipik lokalizasyonlarda da olabilir. MS’de hem pozitif duyusal semptomlar (allodini, dizestezi) hem de negatif duyusal semptomlar (hipoestezi, anestezi) görülebilir.

L’hermitte işareti MS hastalığı seyri boyunca sık görülen duyusal şikayetlerdendir. Boyunun fleksiyona gelmesiyle gelişen ekstremiteler boyunca yayılan elektriklenme hissi olarak tanımlanır ve servikal medulla spinalisin posterior kolonunun tutulumuna bağlı geliştiği düşünülmektedir (67).

Sıklıkla hastalar ağrı da tarif edebilirler. Ağrı çoğu zaman kroniktir ama akut veya gelip geçici ağrılar da görülebilir. Ağrılar, geceleri daha belirgindir ve ısı değişimlerinden etkilenir (68).

MS seyrinde görülen primer ağrılar arasında trigeminal nevralji başta gelir. Bilateral trigeminal nevralji MS için patognomonik olarak kabul edilmektedir. Trigeminal nevralji, V. Kranial sinirin nukleusundaki lezyona veya beyin sapındaki liflerin tutulumuna bağlı gelişir (69).

İlerlemiş olgularda, spastisiteye bağlı sekonder ağrı da görülebilir.

2.7.2 Motor semptomlar

Motor semptomlar, en sık görülen erken belirtilerdendir. Motor tutulum refleks canlılığı ya da Babinski bulgusu gibi hafif olabilirken, spastik paraparezi gibi ağır da olabilir. Hastalar, motor semptomları güçsüzlük şeklinde tarif edebilecekleri gibi ağırlaşma, çabuk yorulma, beceriksizlik olarakta tanımlayabilirler. Alt ekstremitelerdeki kuvvetsizlik üst ekstremitelere göre daha sıktır. Hastaların çoğunda Babinski işareti, klonus gibi patolojik bulgular saptanabilir (70).

İlerleyen dönemde hastaların yaklaşık %70'inde spastisite saptanır. Tipik olarak alt ekstremitelerde üste oranla daha belirgindir. Atak dönemlerinde, stresle, günün değişik saatlerinde ve enfeksiyon durumlarında belirginleşir. Spastisite nedeniyle fleksiyon kontraktürleri gelişebilir. Spastisite bazen ağrıya da sebep olarak günlük yaşam aktivitelerini ve uyku düzenini etkileyebilir (66,71).

2.7.3 Görsel Semptomlar

Göz hareketleri ile şiddeti artan göz arkası ağrı ile birlikte optik nöropati MS'in en sık başlangıç bulgularındandır. Sıklıkla tek taraflıdır. Klinik olarak optik nörit atağı geçirmeyen hastalarda bile ilerleyen dönemlerde optik sinir tutulumu görülebilir. Muayenede, renkli görmede bozulmadan, total vizyon kaybına kadar olabilen vizyon kusurları ile santral veya parasantral skotomlar görülebilir. Erken

dönemde görülen optik nörit atakları sıklıkla tam veya tama yakın düzelirler (72, 73).

Hastalar egzersiz yaptıklarında veya sıcağa maruz kaldıklarında görme kaybında artma tarifleyebilirler. Bu olay “Uhthoff fenomeni” olarak adlandırılmaktadır. Vücut ısısının düşmesiyle birlikte şikayetlerde azalma izlenir. Optik sinir demiyelinizasyonunda gözlenen bir diğer fenomen de “Pulfrich” etkisidir. Düz çizgide ilerleyen cisimler eliptik bir yörüngede hareket ediyormuş gibi algılanır. Bir optik sinirdeki iletinin diğerine göre yavaş olmasına bağlıdır.

2.7.4 Serebellar semptomlar

Hastalık seyri boyunca serebellar semptomlar hastaların yaklaşık %50’sinde görülmektedir. Serebellar bozukluklar, hastaların yaşam kalitesini bozan semptomlardandır. Serebellum vermisinin tutulumu ile yürüyüş ataksisi, serebellar hemisfer tutulumu ile ipsilateral ekstremitate ataksisi görülür. Diğer serebellar bulgulara intansiyonel tremor, dismetri, disdiadokokinezi, serebellar tipte dizartri hastalık seyrinde görülebilecek bulgulardandır (74).

2.7.5 Beyin sapı semptomları

MS’te beyin sapı sendromlarından en sık olarak göz hareket bozuklukları görülür. Nistagmus sıklıkla görülür. En sık, bakışla uyarılan, horizontal sıçrayıcı nistagmus saptanır. Genellikle bu nistagmus asemptomatiktir. Görsel ve serebellar bozukluğu olan hastalarda pandüler nistagmus da görülebilir.

İnternükleer oftalmopleji (İNO), MS hastalığının seyrinde görülen en karakteristik bulgulardan birisidir. İNO, ipsilateral medial longitudinal fasikül lezyonuna bağlı olarak adduksiyon kısıtlılığı ve abduksiyondaki gözde nistagmus görülmesidir. Tek ya da çift taraflı olabilir. Genç bir hastada iki yanlı İNO varlığının MS açısından hemen hemen patognomonik olduğu söylenebilir. Ayrıca, İNO'ya göre daha nadir olmakla birlikte “birbuçuk sendromu” da MS hastalarında görülebilir (75). İki yanlı kortikospinal yolların tutulumuna bağlı gelişen psödobulber paralizi de MS'de görülebilen beyin sapı semptomları arasındadır. İşitsel bozukluklar seyrek olmakla birlikte vertigo MS hastalarında sıklıkla görülebilir.

2.7.6 Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar

MS hastalarının yaklaşık %60'ında kognitif bozulmalar görülür. İleri evre hastalarda demans izlenebilir. Kognitif performansın özürlülük durumu ile korelasyonu zayıftır. Nöropsikolojik muayenede hastalarda dikkat, konsantrasyon, hafıza ve problem çözmede bozukluklar saptanabilir. Bu nöropsikolojik paternden özellikle subkortikal lezyonların sorumlu olduğu düşünülmektedir (76).

Depresyon, MS hastalarında son derece sıktır ve yaşam boyu prevelansı %50 civarındadır. Hastalığın yapısal etkisi de depresyonun ortaya çıkmasında rol oynar. Genellikle çok ağır değildir ve tedaviye iyi yanıt verir. MS hastalarında psikotik ataklar da görülebilir (76).

2.7.7 Fatig ve uyku bozuklukları

Patolojik yorgunluk hali olarak tanımlanan fatig, MS hastalarında en sık görülen (%84) yakınmalardandır. Fatig bazı hastalar için en önemli semptomdur ve hastanın yaşam kalitesini etkilemektedir. Fatig, özellikle ataklar sırasında daha belirgin olmakla birlikte tek başına atak belirtisi de olabilir. Yorgunluk sıcakta, nemli havada ve öğleden sonra daha belirgindir (77).

Son zamandaki çalışmalarda MS hastalarında uyku bozukluklarının da sık görüldüğü saptanmıştır. Normal popülasyona göre MS'li hastalarda uyku bozuklukları 3 kat daha fazladır (78).

2.7.8 Mesane, barsak ve cinsel işlev bozuklukları

MS hastalarında yaşam kalitesinde önemli bozukluğa neden olan faktörlerde biri de üriner disfonksiyondur. Hastalığın başlangıç yıllarında hastalarda üriner disfonksiyon görülme oranı %5 iken hastalık ilerledikçe, hastaların %80'inde çeşitli derecelerde üriner disfonksiyon görülmektedir. Üriner disfonksiyon sıklıkla yetişememe şeklinde idrar kaçırma, sık idrar yapma, damlama şeklinde idrar yapma şeklindedir. Detrusor-eksternal sfinkter dissinerjisi görüldüğü zaman idrar retansiyonu ortaya çıkabilir. Bu durum üriner enfeksiyon riskini arttırabilir.

Barsak işlev bozukluğu üriner disfonksiyona oranla daha seyrek görülmektedir ve genellikle konstipasyon şeklindedir. Bu durum otonomik disfonksiyon ve hareketlerde yavaşlamaya bağlı olarak gelişmektedir (79).

Seksüel disfonksiyon MS hastalarında sık görülmektedir. Bu, nörolojik tutulumla bağılı olabileceğı gibi psikiyatrik nedenli de olabilir. Özellikle üriner disfonksiyonu olan hastalarda cinsel işlev bozukluğu daha sık görülmektedir (80).

2.8 MS Spektrumu

MS beyaz cevher tutulumu ile seyreden, inflamatuvar karakterdeki hastalıklardan en sık olanıdır. Bu karakterde olan ve MS'i taklit edebilen başka hastalıklar da vardır. Günümüzde MS spektrumunun bir parçası olarak kabul edilen bu hastalıklardan bazıları MS varyantları iken bazıları MS ile önemli farklılıklar göstermektedir (27).

2.8.1 Asemptomatik MS

MS'le ilgili klinik özellik olmamasına rağmen çekilen kranial MRG'nde MS ile uyumlu görüntüleme özelliklerinin saptanması "Asemptomatik MS" kavramını gündeme getirmiştir (81). Öte yandan birinde klinik olarak MS tanısı konmuş olan monozigot ikizlerden semptomsuz olanlarında da % 20 oranında MRG'de MS lezyonları ile karşılaşıldığı bilinmektedir. MS'li kişilerin semptomu olmayan birinci derece yakınlarında BOS'ta OKB saptanması veya uyarılmış potansiyellerin latans uzaması şeklinde patolojik alınması MS'in klinik bulgu vermeden de var olabileceğini göstermektedir (82).

2.8.2 Akut Disemine Ensefalomyelit (ADEM)

ADEM merkezi sinir sisteminde enfeksiyon veya aşılama gibi tetikleyici bir olayı takiben gelişen immün kaynaklı beyin hasarıdır. Post enfeksiyöz ensefalit veya post enfeksiyöz ensefalomyelit olarak da bilinir. Hastalar genellikle tek atak geçirirler. ADEM öncesi en üst solunum yolları enfeksiyonları görülür. Sıklık itibari ile enfeksiyonları aşılannmalar izlemektedir. Bazı klinik özellikleri ile MS'den ayrılır. Monofazik seyir, ani başlangıç, olguların çoğunda tetikleyici olayın bulunması, cinsiyet farkının olmaması ensefalopati ile beraber multifokal tutulum ile atipik prezantasyonlarla MS'den ayrılır. %20'lere varan mortalite gözlenir. Bilateral kontrast tutan yer yer kitle etkisi gösteren bazal gangliayı da içeren MRG lezyonları ile MS'den ayrılır. BOS'ta ılımlı düzeyde pleositoza rastlanır. ADEM özellikle çocuklarda ve gençlerde görülür. Bilinç değişiklikleri, ataksi, kranial sinir felçleri, hemiparezi veya nöbetler ile prezente olabilir. ADEM için etkinliği kanıtlanmış bir tedavi protokolü yoktur. Kortikosteroidler ilk basamak tedavi olarak kullanılır.

2.8.3 Klinik izole sendromlar

MS'in ilk atağı veya idiopatik olarak görülebilen merkezi sinir sistemindeki tek bölgeyi etkileyen demiyelinizan sendromlara klinik izole sendromlar (KİS) denmektedir. Tipik olarak optik nörit, transvers miyelit veya beyin sapı sendromlarıdır. Bu grup olgularda hastalık MS'in habercisi olabileceği gibi monofazik de kalabilir. MRG ve BOS bulguları normal ise MS gelişme riski düşüktür. İsveç'te yapılan optik nörit (ON) atağı geçiren hastaların uzun süreli

takiplerinde 15 yıllık takipte MS gelişme riski %40 olarak bulunmuştur. BOS'ta pozitif bulgu saptananlar %49 riskli iken BOS negatif saptananlarda risk %23 idi. Tekrarlayan ON atakları MS gelişme riskini arttırmış olduğu saptanmıştır (83).

Champs (The Controlled High Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study), Etoms (Early Treatment of MS) ve ONTT (Kuzey Amerika Optik Nörit Çalışması) çalışmalarında ikinci atak geçirme oranları sırasıyla %38, %45 ve %17 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda başlama biçim multifokal olanların MS'e dönüşüm riskinin fazla olduğu bildirilmiştir. (84-86).

2.8.4 Nöromiyelitis Optika

Nöromiyelitis optika (NMO), optik nöropati ve miyelit ile karakterizedir. Bu tablolar da, MS'de sık görülmekte olup, NMO daha akut, bazen fulminant ve daha ağır seyredebilir. Kranial MRG'de MS düşündürülen bulgular olmamalıdır. Spinal MRG'de ise 3-4 segmentten daha uzun, geniş lezyonlar görülmektedir. BOS'ta pleositoz (>50 lökosit/mm³) ve genellikle OKB negatif bulunur. Monofazik ya da relapsing formda olabilir. Monofazik formda; ünilateral veya bilateral optik nöropati ve tek bir miyelit atağı olur ve başka atak izlenmez (87). Optik nöropati genellikle bilateraldir ve ünilateral olgular da görülebilir. Semptomlar her zaman akut, genellikle ağır ve retrobulber ağrı ile ya da ağrısız olabilir. Optik nevritle aynı anda ya da aylar ya da yıllar içinde miyelit tablosu gelişebilir. Miyelit; en az 3 omurilik segmentini tutar ve oldukça ağır seyreder, mortalitesi ve morbiditesi yüksektir. Parapleji ya da kuadripleji görülebilir.

Başlangıç genellikle 30-40 yaş arasındadır. Monofazik olgular daha genç (30 yaş) olup, bu olgularda prognoz daha iyidir (88).

Beyin MRG, optik sinirler dışında genellikle normal bulunur. Akut evrede optik sinir ve kiazmada kontrast tutuluşu izlenmektedir. Akut miyelit atağı sırasında spinal MRG'de 3 ya da daha fazla segmentte ödem, kontrast tutuluşu ile karakterize olan T2 signal artışı görülmektedir. Bu özelliği ile MS'den ayrılmaktadır. Akut evreden sonra ise omuriliğin santral kesiminde atrofi görülür. BOS incelemesi tanıya yardımcıdır. Akut miyelit tablosunda BOS'ta genellikle lökositoz ($>50/mm^3$) izlenmekte olup MS'te daha nadirdir. OKB; MS olgularının %65-85'inde pozitif olmasına karşın, NMO olgularında %15-35 arasında pozitif olur. Öte yandan NMO olgularında, aquaporin 4 antijenine karşı oluşan NMO antikorlarının saptanması, NMO tanısında 76% duyarlı ve 94% özgül bir veri olarak bildirilmektedir (89). Atak tedavisinde pulse metilprednisolon uygulanır. Ayrıca plazmaferez, intravenöz immunglobulin (IVIg), immunsuppresifler de kullanılabilir.

2.8.5 Marburg hastalığı

Marburg hastalığı son derece nadir görülen, akut yerleşimli ve hızlı fulminan seyirli ölümle sonuçlanan bir MS varyantıdır. Genellikle hızlı seyirlidir ve beyin sapı tutulumuna bağlı ölüm ile seyredebilir. MS tanısı olan nadir olgularda bildirilmiş olmakla beraber hastalık genellikle bilinen nörolojik hastalığı olmayan genç erişkinlerde görülmektedir. Patolojik olarak yaygın

demiyelinizasyon, aksonal yıkım, ödem, makrofaj infiltrasyonu saptanmaktadır (90).

2.8.6 Tümefaktif MS

MS ile uyumlu tipik beyaz cevher lezyonları üç milimetreden büyük (>3mm) ancak çok azı 2 santimetreden büyüktür. Tümör benzeri demiyelinizan lezyonlar MS seyri sırasında görülebileceği gibi ilk MS atağı olarak ya da izole olarak da görülebirlirler. Olguların çoğu monofazik seyretmekle birlikte tekrarlayan olgular da bildirilmiştir. Bu olgular radyolojik olarak açık halka şeklinde kontrast tutulumu, çevresel ödem, kitle etkisi ile tümör ve apseleri taklit edebilirler. Kesin tanı için patolojik inceleme gerekli olabilir. Tedavide ilk seçenek olarak steroid uygulamaları yer almaktadır. Dirençli olgularda plazmaferezin yararlı olduğu bildirilmektedir.

2.8.7 Balo'nun konsantrik sklerozu

Balo'nun konsantrik sklerozu son derece seyrek görülen akut başlangıçlı, fulminan seyirli bir MS varyantıdır. Hastalık haftalar, aylar içinde hızla ilerler ve sıklıkla intrakranial basınç artışı ve herniasyona bağlı ölümle seyreder. Olguların çoğu 20-50 yaş arasındadır. Sıklıkla artmış kafa içi basıncı bulguları ve serebeller sendrom izlenir. Tanı MRG incelemesinde halkasal lezyonlar görülmesi ile doğrulanmaktadır. Lezyonlar genellikle korteks ile sınırlıdır. BOS analizinde oligoklonal bandlar ve intratekal immunglobulin sentezi saptanabilir. Patolojik olarak karakteristik olan sağlam miyelin bandları ile ayrılmış konsantrik

demiyelinizasyon bandları görülür. Tedavide ilk tercih steroidlerdir, yanıt vermeyen olgularda plazmaferez denenebilir (91).

2.8.8 Schilder Hastalığı

Miyelinoklastik Diffuz Skleroz olarak da bilinen bu hastalık çocukluk çağında görülen, simetrik, bilateral oldukça geniş hemisferik lezyonlarla karakterize son derece seyrek görülen bir MS varyantıdır. Başlangıçta sıklıkla görme bozuklukları, nöbetler ve kafa içi basınç artışına ait semptomlar görülür. Lezyonlar ön planda demiyelinizan karakterdedir fakat aksonal yıkım da görülebilir. Bazı patoloji incelemelerinde aktif lezyon bölgesine kıyasla demiyelinizasyon bölgelerinde yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu saptanması, inflamatuvar sürecin demiyelinizasyona ikincil olduğunu düşündürmektedir. Tedavide genellikle steroidler kullanılır (92).

2.9 MS'te Laboratuvar İncelemeleri

MS tanısı öncelikle klinik bir tanı olup gerek ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıkları dışlamak, gerekse tanıyı desteklemek amacıyla laboratuvar incelemelerinden yararlanılır. Radyolojik incelemeler, BOS analizi, serum analizleri ve elektrofizyolojik incelemeler olarak sıralamak mümkündür. Bu incelemelerden özellikle radyolojik ve laboratuvar incelemeleri gerek tanıdaki rolleri gerekse hastalık monitorizasyonundaki rolleri nedeniyle MS pratiğinde büyük önem taşırlar.

2.9.1 Kan testleri

Günümüzde serum parametreleri ile MS tanısını doğrulamak mümkün değildir. Ancak kan testleri ayırıcı tanıda yer alan çeşitli hastalıkları dışlamakta yardımcıdır. Günlük pratikte MS olguları için kullanılan kan testlerinin başında diğer hastalıkları dışlamak amacıyla kullanılan vaskülit belirteçleri, endokrin incelemeler, vitamin düzeyleri, çeşitli spesifik antikorlar ve genetik mutasyon araştırmalarından da faydalanılabilir.

2.9.2 BOS analizi

BOS analizi gerek diğer ayırıcı tanıları dışlamak gerekse MS tanısını desteklemek amacıyla MS inceleme algoritmasında önemli bir yer almaktadır ve tanı kriterlerinde geçen bulgulardan biridir. Tanıdaki rolü yanı sıra çeşitli çalışmalarda hastalık seyri konusunda bilgi verebildiği de gösterilmiştir. McDonald tanı kriterlerinin revizyonunu takiben paraklinik veriler arasında geçen BOS analizi bulgularının standardizasyonu ve netleştirilmesi amacıyla bir konsensüs bildirisi yayınlanmıştır (93,94).

MS pratiğinde gerçekleştirilen BOS analizleri şu başlıklar altında toplanabilir:

A-Genel BOS İncelemeleri:

1. Hücre sayımı,
2. Biyokimya parametreleri (Protein ve şeker)

B- MS tanısına özel testler

1. Oligoklonal bantlar
2. IgG indeksi
3. Diğer BOS incelemeleri

2.9.2.1 Genel BOS incelemeleri

BOS numunesi; MS'i taklit edebilecek MSS'ni etkilemiş sistemik inflamatuvar bir durumu ya da vaskülit, MSS sınırlı inflamatuvar enfeksiyöz süreçlerin ayırımında yardımcı olacaktır.

1-Hücre sayısı: MS'de BOS'da hücre sayısı %50-60 hastada, $5-35 \times 10^6/L$ hücredir. Hücre sayısının $50 \times 10^6/L$ 'den fazla olması MS için alışıldık bir durum değildir. Bu hücrelerin %90'ı lenfositlerdir.

2-Biyokimyasal parametreler: BOS proteinlerinin yalnızca %20'si intratekal sentezlenir ve MS'lilerin %50'sinde BOS'da total protein hafif yükselmiştir. Düşük veya yüksek protein düzeyleri de enfeksiyona işaret eden veriler olarak değerlendirilirler. Laktik asidoz ve inme ile giden mitokondriyal ensefalopati (MELAS) ayırıcı tanısı için BOS laktat düzeyi rol göstericidir. Sarkoidoz ayırıcı tanısı için BOS anjiyotensin konverting enzim (ACE) düzeyinden faydalanılabilir (95).

2.9.2.2 MS tanısına Özel Testler

1-Oligoklonal Bantlar: Herhangi bir patojene spesifik değildir. OKB araştırılması MS tanısında sık kullanılan bir BOS analiz parametresi olup, MSS de

B hücreleri klonları tarafından sentezlenen IgG grubu antikorların ekspresyonunu gösterir. OKB incelemesi için uluslararası standartlara göre izoelektrik odaklama yönteminin, seçici olarak agaroz jelde kullanılması önerilmektedir. Bu yöntemin en yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir. Bu yöntem; incelenen sıvıdaki proteinlerin elektriksel özelliklerine göre ayrılmasına dayanır. MSS'ne sınırlı IgG sentezi artışını gösterebilmek için serum örneği ile eş zamanlı olarak çalışılması gerektirir. Garoz jelde izoelektrik odaklama sonrasında immun blotlama metodu ile OKB incelemesinde sonuçlar uluslararası standartlarına uygun olarak 5 patern içinde değerlendirilir (96).

Patern 1: BOS ve serum örneklerinde bant yok

Patern 2: BOS'da izole bantlar, serumda bant yok (MS'de sık)

Patern 3: BOS'da izole bantlar yanı sıra, BOS ve serumda eş bantlar

Patern 4: BOS ve serumda aynı bantlar

Patern 5: BOS ve serumda monoklonal bantlar

Bu paternlerden Patern 1 normal bulgu iken, Patern 2 ve 3 intratekal IgG sentezini, Patern 4 ise intratekal olmayan sistemik IgG sentezini göstermektedir. Patern 5 ise paraproteinemi varlığını gösterir.

Klinik kesin MS olgularında %80'inin OKB pozitifdir. MS'de tanı duyarlılığı %96,2 özgüllüğü %92,5'tir. BOS'da OKB varlığının hastalık belirteci özellikleri de incelenmiş ve klinik izole sendrom ile prezente olanların OKB incelemesi pozitif ise MS gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (97,98). OKB'nin pozitifliği aktif inflamasyon olanlarda fazladır ve MRG'de

kontrast tutulumu ile uyumludur (99). Nörosifiliste, Lyme hastalığında ve SSPE’de OKB pozitif olabilmektedir (53).

2- IgG indeksi: IgG indeksi MS gelişiminde ve seyrinde önemli rol sahibi olduğu düşünülen kan beyin bariyeri disfonksiyonunu ve intratekal IgG sentezini göstermeye yönelik bir testtir. IgG indeksini hesaplamak amacıyla serum ve BOS albumin ve IgG değerleri oranlanır. Bu amaçla kullanılmak için genel kabul gören formülasyon şu şekildedir.

$$\text{IgG indeksi: } \frac{\text{BOS IgG} \times \text{Serum Albümin}}{\text{BOS Albümin} \times \text{Serum IgG}}$$

OKB sayısı ile IgG indeksi arasındaki güçlü ilişki iyi bilinmektedir. OKB negatif olgularda IgG indeksi nadiren yüksektir. Yapılan çalışmalar bu formülasyon ile OKB incelemesi pozitif sonuçlanacak olgularının %75’nin saptanabildiğini göstermiştir (97).

Yeni çalışmalarda intratekal IgG sentezi ile prognoz arasındaki ilişki doğrulanamamaktadır. Bant sayısı ile hastalık prognozu arasında da bir ilişki saptanmamıştır (100). Yüksek IgG indeksi ile erken özürlülük arasında ilişki saptanamamıştır (101). Ayrıca OKB negatifliğinin de prognoz için prediktör olmadığı bildirilmiştir (102).

3-Diğer BOS incelemeleri: MS tanısını koymak için kullanılabilecek kesin bir laboratuvar metodu olmadığı gibi hastalığın prognozu hakkında bilgi verecek

benzer bir belirteç de henüz mevcut değildir. Biyolojik belirteçler kanda ve serumda incelenmektedir (53). Çeşitli çalışmalarda farklı belirteçlerin prognostik rolü incelenmiştir. Miyelin oligodendriosit glikoprotein (MOG), miyelin temel protein (MBP), miyelin ilişkili glikoprotein (MAG) hastalık biyobelirteçleri olarak araştırılmaktadır. Bu antikorlar insanda MS lezyonlarında saptanmaktadır, fakat iddia edildiği gibi KİS'in RRMS'e dönüşünde prediktif değerleri ispatlanamamıştır. Serumda saptanan MBP, MOG, MAG antikorlarının duyarlılığı ve özgünlüğü çok düşüktür. Yüksek MBP düzeyleri demiyelinizasyonun göstergesi olmasına rağmen prognoz üzerine bir değeri yoktur; çünkü MBP yüksekliği akut ve hızlı gelişen demiyelinizasyonla artmakta ve remiyelinizasyon ile özürllülüğün şiddeti hakkında bilgi verememektedir (53).

Progresyon ile ilgili belirteçler aksonal yıkımın MS'de özürllülüğün gelişimindeki rolü anlaşıldıktan sonra daha da önem kazanmışlardır (103). Bu grupta araştırılmakta olan belirteçler genellikle akson yıkımı sonucu BOS'da açığa çıkan aksonal komponentler veya nörodejenerasyon belirteçleridir. S100b, tau proteini, 14-3-3 proteini, nörofilamentler bu amaçla incelenen moleküllerdir (53,104-106). Aksonlarda eksprese edilen tau proteini progresif başlangıçlı MS hastalarının BOS'larında artmış olarak saptanmaktadır (107).

Nitröz Oksit (NO); PPMS'te, spesifik olmayarak kan-beyin bariyerinin yıkılımı, demiyelinizasyon, akson kaybı ve oligodendriosit hasarıyla ilişkilidir (99). Spinal korda yönelik herhangi bir biomarker günümüzde bulunmamaktadır (53).

2.9.3 Radyolojik incelemeler

Radyolojik incelemeler günümüz laboratuvar incelemeleri arasında gerek tanı gerekse hastalık seyri için en iyi bilgi veren yöntemdir. Girişim gerektirmemesi, güvenli oluşu, tekrarlanabilirliği, uygulanabilirliği açısından en önemli avantajlarıdır. MS'te MRG 3 temel bilgiyi sağlamaktadır:

- 1- Demiyelinizan lezyonların santral sinir sistemi boyunca yerleştiği alanlar (Alanda yayılım kriteri)
- 2- Tekrarlayan zamanlarda MRG incelemelerinde lezyonların zamansal değişimi (Zamanda dağılım kriteri)
- 3- Klinik Görünümü taklit eden olası farklı nedenlerin ayırıcı tanısında destek. (ayırıcı tanı kriterleri)

MRG günümüzde MS tanısı için en sık kullanılan testtir. Beyin MRG incelemesinde tipik MS görüntüsü multipl, yuvarlak veya oval, ventriküllere dik yerleşim gösteren T2 hiperintens lezyonlardır. T1 hipointens lezyonlar görülebilir ancak sayıca T2 ağırlıklı çekimlerde görülen lezyon miktarı her zaman daha fazladır. Yeni gelişen lezyonların çoğu 4-6 hafta süresince kontrast tutulumu göstermektedir. Beyin MRG ile birlikte spinal MRG incelemesi de hastalık hakkında bilgi verir. Spinal kord incelemesinde görülen lezyon yükünün kranial incelemeye göre daha az olmasına rağmen, beyin MRG'de yaşa bağlı görülen beyaz cevher değişikliklerinin spinal MRG'de görülmemesi nedeniyle özgüllüğü

yüksektir. Günümüzde MS’de MRG incelemelerinin standardizasyonu için standart bir protokol önerilmiştir.

MS’te Beyin MRG Lezyonlarının Özellikleri

- Lezyon Sayısı ≥ 4
- Lezyon Hacmi > 3 mm $\varnothing$
- Lezyon Lokalizasyonu: Çoğunluğu beyaz cevherde, asimmetrik, korpus kallosum tutulumu, periventriküler, infratentoryal lezyonlar, jukstakortikal lezyonlar,
- Lezyon şekli: ovoid ve ventriküle dik
- Kontrast tutan lezyonlar: Bir veya daha fazla kontrast tutulumu gösteren lezyonlar

MS’te Spinal MRG Lezyonlarının Özellikleri

- Lezyon Uzunluğu ≤ 2 vertebra korpusu
- Lezyon Alanı Sagital alanın ≤ 50 si (≤ 15 mm)
- Lezyon Lokalizasyonu Servikal, Torakal, Dorsal
- Lezyon Şekli asimmetrik, multipl
- Lateral / dorsal $>$ anterior lokalizasyon
- Ödem ve kontrast tutulumu akut lezyonlarda,
- Fokal ve diffüz atrofi

MS’de çekilirken standart protokol

-Beyin MRG: Sagital FLAIR

Aksiyal T2, FLAIR

Aksiyal T1

Kontrast verilerek aksiyal ve koronal T1 çekimleri

Kontrastlı inceleme (0,1 mmol/kg gadolinium (Gd) 30 sn içinde verildikten en az 5-10 dakika sonra)

-Spinal MRG: Sagital T2 ve T1

Kontrastlı inceleme (0,1 mmol/kg Gd 30 sn içinde verildikten en az 5-10 dk sonra)

MRG çalışmaları hastalığın erken döneminde ve klinik tablosu hafif olan hastalarda bile serebral atrofi geliştiğini göstermiştir (108). Magnetizasyon Transfer Görüntüleme (MTI) metodunun gelişmesi ve MS araştırmalarında kullanılmaya başlaması ile hastalık seyrinde ve patogenezinde aksonal yıkım sürecinin önemi gösterilmiştir (109). Manyetik rezonans spektroskopi (MRS) ve MTI ile yapılan çalışmalar klasik MRG ile normal görülen beyaz cevherde de hastalık sürecinin aktif olarak sürdüğünü göstermiştir. Hastalığın erken dönemlerinde kontrast tutan lezyonların, inflamasyonun ve relapsların ön planda olduğunu, zaman içinde kontrast tutulumu ve inflamasyonun yerini aksonal yıkımın ve atrofının aldığını da MR çalışmaları göstermiştir (110,111).

MRS çalışmalarında incelenen parametrelerden biri olan N-Asetil Aspartat (NAA), nöronlardaki metabolik aktivitenin göstergesidir. NAA seviyesi nöron kaybını tahmin etmekte kullanılmaktadır (53). PPMS'te NAWM'deki NAA oranı kontrol grubuna göre belirgin derecede düşüktür. Bu akson kaybının PPMS'te önemli bir özellik olduğunu düşündürmektedir. MRS'te kreatin, gliozisin belirteci olup PPMS'te RRMS'e göre daha yüksek oranda bulunmaktadır (53, 99).

MRG günümüz inceleme yöntemleri arasında hastalık gelişimi açısından en güçlü belirteçtir. KİS ile başvuran hastaların %65'inde serebral lezyonlar saptanır. 50 yaş altında açıklanamayan beyaz cevher lezyonları olan hastalarda MS gelişme riski yüksektir. İlk atağında MRG ile beyaz cevher lezyonu görülen hastaların ilk 1 yıl içerisinde %30'u, 5 yıl içerisinde %50'si, 10 yıl içerisinde %80'i MS'ye dönüşmektedir. İlk atakta MRG bulguları normal olan olguların 14 yıllık takiplerinde sadece %19'u MS'e dönüşmektedir. Lezyon yükü ayrıca klinik özrürlölük gelişimi içinde belirteçtir. MSS atrofisi özrürlölükle ilişkili en iyi gösterilmiş MRG parametrelerinden biridir. Spinal kord atrofisi hem genişletilmiş özrürlölük durum ölçeğı (EDSS) hem de hastalık süresi ile yakın ilişkilidir. Serebral atrofideki artış da klinik özrürlölükte artış ile korrelasyon göstermektedir (112).

2.9.4 Uyarılmış potansiyeller

Elektrofizyolojik incelemeler; bireylerin sistem bazında fonksiyonların değerlendirilmesini sağlar. Lezyonların mekanda dağılımını göstermekte yardımcı olabileceğı gibi, subjektif yakınmaların dokümanate edilmesini de sağlar. Tanı

kriterlerine göre MRG ve OKB pozitif olması halinde elektrofizyolojik incelemelerin yapılması zorunlu değildir.

Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP), bir gözün görme alanına verilen uyarının oksipital korteks üzerinden kayıtlanması esasına dayanır. Uyarın değişen, dama taşı şeklindeki siyah-beyaz karelerden oluşur. Ekran göz arası 1 metredir ve uyarı süresince kişinin ekran ortasındaki bir noktaya bakması istenir. Uyum göstermeyenlerde ve çocuklarda flaş uyarı da verilebilir. Dama taşı uyarımı ile negatif iki dalga (N70, N135) ve pozitif (P100) dalga potansiyeli gözlenir. Dalgaların latans ve amplitüdları yaş ve cinsiyete göre değiştiği için her laboratuvarın kendi normal değerlerini oluşturması önerilir (113). Demiyelinizasyon durumlarında dalga formu çok fazla etkilenmez iken latans belirgin olarak gecikir. Aksonal bir lezyonda ise latans etkilenmez iken amplitüdde ciddi düşme saptanır. Pratik olarak iki taraf amplitüdları oranlanır. VEP patoloji için duyarlı olmakla birlikte özgül değildir (114). VEP testi PPMS’te vizüel semptomlar olmasa bile bilgi vericidir (115).

İşitsel Uyarılmış Potansiyel (BAEP), bir kulağa işitsel uyarın verilmesinin ardından temporal korkeks üzerinden yanıtın kayıtlanması esasına dayanır. Uyarın incelenen kulakta kısa süreli kare dalga şeklinde klik uyarıdır. Diğer kulağa ise eş zamanlı maskeleme uyarısı verilir. Koklear sinir, koklear nükleus, trapezoidal cisimcik ve süperior olivar nükleus, lateral lemniskus aracılı yolun değerlendirmesini sağlar (116). BAEP duyarlı bir yöntem olmakla beraber özgül değildir. Klinikte beyin sapı tutulumu ile giden hastalıklarda duyarlılığı yüksektir (117).

Somatosensoryel Uyarılmış Potansiyel (SEP), duysal sinir ya da mikst sinirin periferde uyarılması ve yanıtların primer duysal kortekse kadar olan yol üzerinden kayıtlanması esasına dayanır. Uyarı için duysal ya da motor eşiğin hafif üzerinde 0,1-0,2 ms süreli dalga elektrik uyarısı verilir. Üstte median sinir, altta fibuler veya tibial sinir uyarımı ile sırasıyla periferik sinir, spinal kord, fasikulus kuneatus-gracilis, medial lemniskus ve duysal korteks yanıtları kaydedilir. Elde edilen latanslar ve amplitüdler iki taraf arasında karşılaştırılır (118).

2.9.5 Ürodinamik testler

Ürodinamik testler özellikle semptomlara yönelik değerlendirmede rol oynar. Mevcut spinal kord lezyonlarına bağlı ürolojik semptomları olan hastalarda gerek uygun tedavinin planlanmasında gerekse tedaviye yanıtı değerlendirmede ürolojik testler önemli rol oynar (79).

2.9.6 Nörokognitif testler

Kognitif yakınmalar RRMS olgularının yaklaşık yarısında görülür, hastalarda işlevselliği ve yaşam kalitesini en çok etkileyen semptomlardandır. Son zamandaki çalışmalarda asetilkolin esterase inhibitörlerinin MS seyrinde gelişen kognitif yakınmalarda olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (119). Hastalarda kognitif düzeyin belirlenmesinde, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde ve tedavi yanıtlarının izlenmesinde nöropsikolojik testler önem sahibidir (120).

2.10 Ayırıcı Tanılar

2.10.1 Genetik hastalıklar

MS'e genetik bir eğilim olduğu bilinmektedir. Ayrıca ailevi olgular da bildirilmiştir. Aile öyküsü olması ayırıcı tanıda genetik hastalıkları akla getirmelidir.

Hereditör spastik paraplejiler (HSP); Saf ve komplike HSP olmak üzere ikiye ayrılır. otozomal kalıtmıdır. Erken ya da 35 yaş sonrası başlayabilir ve genellikle yavaş ilerleyici spastisite ile prezente olması nedeniyle MS ile karışabilir. Duyusal zaafın olmaması MS ile klinik ayırırda yardımcıdır. Geç başlayan olgularda sfinkter kusuru görülebilir. MRG ve BOS bulguları genellikle normaldir (121).

Hereditör ataksilerin; En sık görülen ve iyi bilinen form Friedreich ataksisi olup, puberte döneminde başlar. Progresif ataksi, derin tendon refleksi kaybı, ekstensör plantar yanıtlar, dizatri, derin duyu bozukluğu, skolyoz, pes kavus, kardiyomyopati, diyabetes mellitus, optik atrofi ile karakterizedir. MRG'de serebellar, beyin sapı, spinal kord atrofiği görülür. BOS normaldir. Hereditör ataksiler, klinik özellikleri ile progresif MS olguları ile karışabilir (122).

Krabbe hastalığı (Globoid hücre lökodistrofisi), otozomal resesif geçişli, galaktoserebrosidaz aktivitesinde azalma (arilsülfataz A eksikliği) ile ortaya çıkan, çoğunlukla çocuklarda görülen, nadiren genç erişkinlerde de izlenebilen lizozomal depo hastalığıdır. Klinikte progresif entellektüel bozulma, piramidal, ekstrapiramidal, serebellar bulgular, görme bozukluğu, epilepsi ve periferik

nöropati görülür. BOS normal olup, MRG'de özellikle periventriküler bölgede ve diğer beyaz cevherde değişiklikler izlenebileceği gibi normal de olabilir (123).

Mitokondriyal hastalıklar, Leber'in hereditör optik atrofisi, Leigh hastalığı, Kearns-Sayre sendromu, MELAS, düzensiz kırmızı liflerin eşlik ettiği myoklonik epilepsi (MERRF) gibi mitokondriyal hastalıklar da MS ile karışabilir. MELAS, inme benzeri epizodlarda MS atakları ile karışabilecek geçici fokal nörolojik defisitler görülür. Leber'in hereditör optik atrofisinde akut veya subakut görme kaybı ve optik atrofi görülebilir. Ataksi, motor ve duysal zaaf, spastisite, distoni eşlik edebilir. Vitamin E ve B12 eksiklikleri pareteziler, vibrasyon duyusunda bozulma, ataksi ile prezente olarak MS ile benzerlik gösterebilir. Kognitif semptomlar, ataksi, görme ve işitme bozuklukları ile prezente olan adrenolökodistrofi, progresif miyelopati ve polinöropati ile prezente olan adrenomiyelodistrofi de MS ile ayırıcı tanıda yer alır.

Fabry Hastalığı, sekse bağlı geçiş gösteren, lizozomal enzimlerden alfa-galaktosidaz A eksikliğine bağlı gelişen bir glikosfingolipit metabolizması hastalığıdır. Nörolojik bulgular multifokal küçük damar hastalığına bağlı olarak gelişmektedir. Periferik sinirlerde de lipid birikimi olur ve nöropati bulguları belirginleşir. En sık ve erken dönemde olguların el ve ayaklarında yanma ve ağrıların görülmesi tipiktir. Optik sinir genellikle etkilenmez. MRG'de periventriküler, posterior beyaz cevherdeki lezyonlar tipiktir. Kesin tanı, idrar, plazma, lökosit ya da fibroblastlarda alfa-galaktosidaz A düşükliğünün gösterilmesi ile olur.

2.10.2 İnfeksiyon hastalıkları

Lyme hastalığı, özellikle Kuzey Amerika ve Avrupa gibi endemik bölgelerde, kene ısırığı ile ortaya çıkan, borrelia burgdorferi infeksiyonudur. Hastalığın 3 evresi bilinir. Genellikle nörolojik bulgular II. evrede görülür. Baş ağrısı, ense sertliği gibi meningeal bulgular, optik nevrit ve genellikle bilateral fasiyal paralizi gibi kranial sinir tutuluşları, transvers miyelit, serebellar ataksi görülebilir. Seyir kronik progresif olabileceği gibi relapsing formda da olabilir. III. evre infeksiyonun başlangıcından aylar sonra görülür ve ensefalomiyelopati ile karakterizedir. MRG'de vaskülit ve demiyelinizasyonla ilişkili, yaygın beyaz cevher tutuluşu bulguları izlenir. BOS'da lenfositoz, protein artışı yanında OKB (+) olabilir. Nöroborreliozis kesin tanısı BOS'da borrelia burgdorferi antikorlarının varlığı ile olur.

Progresif multifokal lökoensefalopati, immün sistemi baskılanmış kişilerde (kanser, tedavi, kronik hastalık vs) ortaya çıkan, MSS'in papovavirüs infeksiyonu olduğu kabul edilir. Nörolojik olarak, subakut ya da kronik seyirli hemipleji, disfazi, hemianopi, nöbetler, bilişsel işlevlerde bozukluk görülür. MRG'de geniş, asimetrik, kitle etkisi olmayan ve genellikle kontrast tutmayan beyaz cevher lezyonu vardır.

Whipple hastalığı, Tropheryma whipplii infeksiyonudur. Gastrointestinal tutuluş ile malabsorbsiyona neden olur ve MSS tutuluşu daha seyrektrir. Okülomotor miyoritmi, çene ve yüzde ritmik miyoklonik hareketler, demans, akinetik rijid sendrom ile karakterize olabilir. MRG normal olabileceği gibi, serebellum ve beyin sapında beyaz ve gri maddede multifokal, homojen ve halka

şeklinde lezyonlar ve yaygın atrofi görülebilir. Lezyonlar yer kaplayıcı özellikte de olabilirler. BOS'ta pleositoz, protein artışı ve OKB (+) bulunabilir.

Nörobruselloz, Brusellada sinir sistemi tutuluşu seyrek olmakta olup, menenjit, kranial sinir tutulumları, periferik nöropati, meningoansefalit, meningomiyelit, optik nevrit ve beyin absesi gelişebilir. BOS'ta enfeksiyon bulguları elde edilir. Kesin tanı BOS ya da serumda serolojik olarak brucella antikorlarının varlığı ya da mikroorganizmanın gösterilmesi ile konur.

Subakut sklerozan panensefalit, MSS'nin kronik kızamık enfeksiyonu olup, çocukluk çağında subakut ve progresif mental yıkım, periyodik miyoklonik jerkler ile karakterize olur. MRG'de beyaz cevherde yaygın lezyonlar ve atrofi görülür. BOS'ta kızamık antikorları saptanır

2.10.3 İnflamatuar hastalıklar

Behçet Hastalığı, Behçet hastalığındaki santral sinir sistemi tutuluşu genellikle MS'e benzerlik göstermese de, bazı durumlarda ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Hemen hemen her türlü nörolojik semptom görülebilir. Behçet hastalığının tanı kriterleri tekrarlayan oral aft ve genital ülser, üveit, cilt lezyonları ve pozitif paterji testinden 2'sinin varlığı olarak belirlenmiştir. En sık beyin sapı, daha sonra sırasıyla omurilik ve hemisfer lezyonları ve meningoansefalit görülür. Özellikle omurilik ve beyin sapı tutuluşu bulguları MS ile karışır. BOS'ta pleositoz sıktır ve OKB nadiren (+) olur. MRG'de çoğunlukla orta beyinde olmak üzere, beyin sapı, talamus ve internal kapsülde yaygın, asimetrik beyaz cevher lezyonları görülür. Lezyonlar geniş, ödemli ve akut evrede kontrast tutar. Prognoz

erken evrede iyi iken, sık atakların görülmesi ile kalıcı nörolojik bulgular izlenir. Başlangıçta serebellar bulguların varlığı prognozu olumsuz etkiler (124).

Primer Sjögren Sendromu, Keratokonjunktivitis sikka, kserostomi ve diğer konnektif doku hastalıkları (romatoid artrit) ile birlikte olan , genellikle orta yaşta görülen nadir bir hastalıktır. Kuru göz, kuru ağız, pozitif Schimmer test, anti-SSA ve SSB pozitifliği, histopatoloji ve saliva sintigrafisi pozitifliği tanı kriterleri arasındadır. Olgularda nörolojik olarak; periferik nöropati ya da trigeminal nöropati, relapsing–remitting formda INO, serebellar bulgular ve spinal kord tutuluğu görülebilir (125).

Primer Santral Sinir Sistemi Vaskülit, sistemik vaskülit bulguları olmadan sadece SSS tutuluğu ile seyreder ve relapsing-remitting özellikleri ile MS'e benzerlik gösterebilir. Optik nöropati, akut ya da kronik miyelopati ve beyinsapı tutuluğu bulguları olan olgular MS'e benzerlik gösterir. Baş ağrısı, uyku hali, meningizm, nöbet ve inme-benzeri özellikleri ile MS'den ayrılır. MRG'de beyaz ve gri maddede, kontrast tutan, multifokal, noktasal özellikte lezyonlar görülür ve bu lezyonlar aylarca devam edebilir. BOS'ta mononükleer pleositoz, protein artışı ve OKB(+) olur. Serebral anjiyografide küçük damarlarda segmental daralma izlenmektedir. Kesin tanı beyin ya da meninks biyopsisi ile konur (125).

Sekonder SSS vaskülit, Sistemik vaskülitin bir gösterisi olarak ortaya çıkar. Poliarteritis nodoza (PAN), Churg-Strauss sendromu (CSS) (eozinofili ve akciğer tutuluğu), Wegener granülomatozu (WG) (böbrek, akciğer ve sinüs tutulumu siktir) ile birlikte olabilir. Bu olgularda mononöropati multipleks, simetrik polinöropati tipiktir ve bu yönüyle MS'ten ayrılır. Ayrıca geçici iskemik

ataklar ve inmeler görülebilir. Wegener granüloatoziste orbital tutuluşla birlikte oküomotor felçler ve görsel semptomlar izlenir. PAN, CSS ve WG'da anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) (+) bulunur. Ayrıca kalsinosis, Reynaud fenomeni, disfaji, sklerodaktili ve telenjektaziler ile karakterize olan sistemik sklerozis ile MS pek karışmaz. Ancak nörolojik olarak çoğunlukla periferik sinir sistemi tutuluşu olmakla birlikte, MSS'i tutuluşu olursa MS atakları ile karıştırılabilir. Susac sendromu, ensefalopati, retinal tutulum ve sensori-nöral sağırılık ile karakterize olup beyin, retina ve kokleada mikroanjiopatik değişiklikler olmaktadır. Genellikle genç kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Genellikle monofazik ve kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. MRG'de beyaz ve gri maddede multiple lezyonlar görülür. Santral korpus kallozum lezyonlarının sık bulunması nedeniyle MS ile ayırıcı tanıda ele alınır (125).

2.10.4 Metabolik hastalıklar

Metabolik hastalıklardan özellikle vitamin B12 ve vitamin E eksiklikleri MS'i taklit edebilir. Vitamin B12 eksikliği klinik olarak subakut kombine dejenerasyon, optik nöropati, periferik nöropati ve kognitif semptomlarla ortaya çıkabilir. Subakut kombine dejenerasyona bağlı pareteziler, vibrasyon ve pozisyon duyusunda bozulma, spastik paraparezi görülebilir. Folat eksikliğine bağlı olarak da subakut kombine dejenerasyon görülebilir. Vitamin E eksikliği polinöropati ile beraber spinoserebellar sendroma yol açarak MS'i taklit edebilir.

2.10.5 Neoplastik süreçler

Neoplastik süreçlerden özellikle merkezi sinir sistemi lenfoması gerek multifokal nörolojik defisitlere sebep olabilmesi, gerekse radyolojik görünümü ile MS ile karışabilir.

Primer Serebral Lenfoma, Primer serebral lenfoma, immün sistem bozukluğu olan kişilerde, soliter ya da multifokal lezyonlar şeklinde görülür. Bu lezyonlar küçük çaplı olabildikleri gibi büyük çaplı ve yer kaplayıcı nitelikte de olabilirler ve çoğu zaman beyaz cevherde bulunurlar ve periventriküler yerleşim sıktır. Bu özelliği ile demyelinizan hastalığa benzer. Kesin tanı için biyopsi gereklidir.

2.10.6 Vasküler hastalıklar

CADASIL (Subkortikal enfarkt ve lökoensefalopati ile giden serebral otozomal dominan arteriopati), CADASIL, geçici iskemik atak, inme, migren ve aile öyküsü olan, vasküler risk faktörü olmayan genç erişkinlerde MRG'de subkortikal beyaz cevherde multifokal ve simetrik, bazen yaygın lezyonlar gösteren bir sendromdur. MRG bulguları genellikle presemptomatik evrede de vardır ve özellikle anterior temporal beyaz cevher ve eksternal kapsüllerin tutuluşu tipiktir. Özellikle MRG bulguları demyelinizan hastalık ile karıştırılabilir. Bu olgularda BOS'ta OKB bulunmaz ve kesin tanı genetik test ile konur (126).

Antifosfolipid Antikor Sendromu, Kardiolipine karşı oluşmuş olan antikorlarla belirli olan antifosfolipid antikor sendromu (AFAS), primer ya da sekonder olabilir ve SLE ile yakın ilişkisi bilinir. Venöz ve arteryal tromboza

neden olur. Nörolojik olarak, sıklıkla auralı migren, karotid ve vertebral sisteme ait geçici iskemik ataklar, inme, nöbet ve bellek bozukluğu semptomları görülebilir. İskemik optik nöropati (İON) ve transvers miyelit de ortaya çıkabilir ve demiyelinizan hastalık ile karışabilir. MRG bulguları da MS ile karıştırılabilir. Özellikle ani başlayan nörolojik semptomları olan genç olgularda spontan düşük öyküsünün varlığı ile öncelikle AFAS akla gelmelidir. Laboratuarda; trombositopeni, özellikle SLE ile birlikte olan olgularda anti nükleer antikor (ANA) (+), uzamış protrombin zamanı (PTT), lupus antikuagulan (+) saptanır. En spesifik bulgu antifosfolipit antikorlarının (IgG, IgM) gösterilmesidir. MRG’de anterior ve posterior sulama alanında, beyaz cevherde lokalize olan özellikle periventriküler olmaktan çok subkortikal loklizasyonlu, multiple küçük damar infarktlarına rastlanır (125).

2.11 Seyir ve Prognoz

MS’in doğal seyri oldukça geniş bir spektrumdadır. MS seyri ve prognozu bireyler arasında son derece değişiklik gösterir. 1996 yılında Lublin ve Reingold çalışmalarında hastalık seyrini dört alt grupta incelemiş ve bu alt grupları ayrıntılı olarak tanımlamışlardır. Günümüzde halen hastalık klinik seyir alt gruplandırmasında Lublin ve Reingold’un çalışması temel alınmakla birlikte ataklı progresif alt grubun primer progresif grubunun içinde yer aldığı kabul görmektedir. Lublin ve Reingold’un orjinal grupları aşağıdaki gibidir:

1- Relapsing remitting MS (RRMS)

2- Primer progresif MS (PPMS)

3- Relapsing progresif MS (RPMS)

4- Sekonder progresif MS (SPMS)

Relapsing remitting MS (RRMS): Atak ve remisyon dönemleriyle giden MS olgularını kapsamaktadır. Ataklardan kalan sekellerin birikimi ile özürlülük ilerleyebilir, ancak ataklar haricinde özürlülükte bir ilerleme söz konusu değildir. Ataklar, 24 saati aşan, sıklıkla günler, haftalar süren ve tam ya da kısmi iyileşme ile sonuçlanan akut ya da subakut başlangıçlı bir ya da birden fazla nörolojik işlev kaybının görüldüğü epizodlardır. Ataklar arasında en az bir ay süre olmalıdır. MS hastalarının yaklaşık %80'i RRMS olgularıdır.

Primer progresif MS (PPMS): Başlangıçtan itibaren özürlülüğün ilerleyici seyir gösterdiği MS olgularını kapsar. MS olgularının yaklaşık %15'i progresif başlangıçlıdır, bunların 1/3'ünde seyir sırasında 1 ya da daha fazla klinik atak gözlenmektedir. Dolayısıyla MS grubunun sadece %10'u kesin PPMS tanısını içermektedir (115,127). Atak geçirmenin prognoz üzerine bir etkisi olmadığı saptanmıştır (83). Hastalık tipik olarak sinsi başlangıçlıdır ve tedricen ilerler; bazen platolar ya da geçici hafif iyileşme dönemleri görülebilir (128). PPMS hastalarında hastalık başlangıç yaşı tipik olarak daha ileridir ve kadın erkek oranı eşittir. PPMS en sık piramidal disfonksiyonun geliştiği bir tablodur. En sık gözlenen klinik sendrom da kronik progresif miyelopatidir. Sfinkter problemler ve seksüel disfonksiyon diğer formlara göre daha belirgindir. Özürlülük 8-12 yıl içerisinde ilerleyerek kişiyi giderek daha bağımlı hale getirir. Bu sürenin sonunda göreceli bir stabilizasyon evresinden söz edilebilir. Diğer formlarla

karşılaştırıldığında MRG incelemelerinde lezyon yükü daha azdır. Başlangıçtaki atakların sessiz ve dikkate alınmadığı bu sebepten semptomların geç başladığı düşünülmektedir (129). Son yıllarda tek atak progresif hastaları PPMS grubunun alt grubu olarak incelenmeye başlamıştır (130).

Relapsing progresif MS (RPMS): Olguların son derece az bir kısmı arada düzelmeler olmadan ataklarla beraber kronik ilerleyici seyir gösterir ve ataklı progresif MS (RPMS) olarak adlandırılır. Hastalar tıpkı RRMS hastaları gibi ataklar ile karakterizedir ancak RPMS hastalarında ataklar sonrasında düzelme görülmez ve başlangıçtan itibaren ataklar arasında ilerleme görülür. Bu tür gidiş aslında SPMS ve PPMS profilinin değişik versiyonu olarak değerlendirilebilir (3,128). Başlangıçtan itibaren progresif seyrinden dolayı PPMS'in alt grubu olduğu düşünülmektedir (130).

Sekonder progresif MS (SPMS): Zaman içerisinde (10-19 yıl) RRMS olgularının yaklaşık %50-60'ı zaman içinde klinik tablonun tedrici kötüleşme gösterdiği sekonder progresif MS'e dönüşüm gösterir. Sekonder progresif faza geçiş sıklıkla tedrici bir süreçtir. Bu aşamadaki hastalar için transisyonel MS terimi kullanılmaktadır. SPMS seyri sırasında hastalarda ataklar olabilir ya da olmayabilir ancak klinik tabloda progresif kötüleşme oluşur (128).

Hastalık süreci içerisinde klinik ve/veya radyolojik olarak hastalığın ilerlediğini ya da stabil seyrettiğini vurgulamak için aktif ya da inaktif terimleri kullanılmaktadır. Aktif MS'te hastalık sürecinin klinik ya da radyolojik olarak devam ettiği gözlenir. İnaktif MS'te ise klinik ve radyolojik olarak sessizlik söz konusudur (131).

Hastalığın seyrine göre benign ve malign terimleri de kullanılmaktadır. Benign varyantta az sayıda atak söz konusudur. Ataklar arasında uzun süreli stabil dönemleri vardır. Olgular yıllar boyunca çok az özürlülük geliştirirler. Tanımlamalar değişken olmakla birlikte benign MS ilk 10 yıl içerisinde EDSS skoru 3 ve altında olan vakalar için kullanılan bir terimdir. Aslında benign MS sonuçta retrospektif bir tanıdır. Akut, polisemptomatik başlangıçlı hızla ciddi özürlülük düzeyine ulaşan olgularda malign MS terimi kullanılır (36).

Tipik bir MS olgusunda ilk atak tamamen ya da tama yakın düzelme gösterir ve sonraki atağa kadar sessiz seyreder. Sonraki atağın zamanı hastalar arasında değişiklik gösterir. Tipik ataklar saatler, günler içerisinde gelişme gösterirler. Semptomlar bir hafta içinde kaybolabileceği gibi düzelmeleri ayları da bulabilir. Klinik atakların en iyi radyolojik karşılığı olarak kabul edilen MRG’de kontrast tutulumu atak sonrasında 4-6 hafta kadar devam edebilir (131).

Optik nörit, beyin sapı tutulumuna bağlı şikayetler ve duysal şikayetler erken yaşta başlayan MS olgularında daha yüksek oranlarda iken, motor semptom başlangıçları daha geç yaşlarda başlayan MS olgularında ön plandadır (132).

Pek çok kısıtlılığa rağmen MS uzmanları tarafından özürlülük düzeyinin gerek klinik gerekse izlemde popüler olarak kullanılan ölçek Krutzke tarafından geliştirilen EDSS, MS hastalarında nörolojik tabloyu değerlendirmek için kullanılan özürlülük skalasıdır. Bu 10 puanlık bir skaladır ve genellikle 3 ve 3’ün altı puan alan hastalar minimal özürlülük sahibi olarak kabul edilirler (133).

EDSS Ölçeği:

0. Normal nörolojik bulgular

1. Özürlölük yok ve minimal anormal muayene bulgusu

2. Yalnızca bir işlev sisteminde minimal özürlölük

3. Yardımsız yürüyebilir, fakat bir işlev sisteminde orta derecede özürlölük mevcuttur

4. En az 500 metre yardımsız yürüyebilir, fakat bir işlev sisteminde şiddetli derecede özürlölük mevcuttur

5. En az 200 metre yardımsız yürüyebilir, fakat özürlölük işini tam olarak yapmasını engelleyecek kadar şiddetlidir

6. 100 metre yürümek için dinlenme olsun olmasın baston, koltuk değneği ya da diğer yardımlara gereksinim duyar

7. Yardımla 5 metreden fazla yürüyemez, tekerlekli sandalyeyi kullanabilir ve yardımsız gidebilir

8. Tekerlekli sandalyeye bağımlı, gitmek için yardıma gereksinim duyar, kollar işlevseldir

9. Çaresiz ve yatağa bağımlı, kollar işlevsel değil, fakat yiyebilir ve konuşabilir

10. MS nedeniyle ölüm (133).

Erken başlangıç, kadın cinsiyeti, optik nörit veya duyuşal semptomlarla prezentasyon, atak sonrasında minimal özürlölük kalması ve ataklar arasında uzun süreli stabil görölmesi iyi prognoz ile ilişkilidir. Erkek hasta, progresif başlangıç, başlangıç semptomu motor, serebeller, sfinkter oluşum, başlangıç yaşının ileri

oluşu, ilk 5 yıldaki özürlülük skorunun fazla oluşu, EDSS 3'e kısa geliş kötü prognoz belirtileridir. MRG'de beyaz cevher atrofisi, hipointens lezyon sayısı, erken dönemde lezyon yükü prognoz tayininde kullanılmaya başlanmıştır.

Bazı faktörlerin MS’i kötüleştirdiği bilinmektedir. Bunlardan viral enfeksiyonlar en iyi bilinenlerdir. Enfeksiyonların interferon gama sentezini artırarak antijen sentezini artırdığı ve kötüleşmeye yol açtığı düşünülmektedir. Diğer faktörlerden birisi de vücut ısısı artışıdır. Bu nedenle ateşli durumlarda geçici kötüleşmeler görülebilir. Bu kötüleşme ısı düşürüldüğünde hızla düzelme eğilimindedir.

Gebelik süresinde MS'in iyi seyrettiği ve atak sayısının azaldığını, bu koruyucu etkinin üçüncü trimestirde daha belirgin olduğunu saptamıştır. Ancak post partum dönemde artmış atak sıklığı görüldüğü bildirilmektedir. MS'in hamilelik, doğum ve bebeğin sağlığı üzerinde olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir (134).

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde MS'e özgü komplikasyonlar nedeniyle ölüm oranı artar. MS hastalarında yaklaşık %50'sinin ölüm nedeni MS'e ikincil gelişen komplikasyonlardır. Pnömoni ve sepsis bunun en sık görülen nedenlerinin başında gelir. Hastalığın başından ölüme kadar geçen süre yaklaşık 30-35 yıldır. Erkeklerde, geç yaşta başlayan olgularda ve PPMS olgularında yaşam süresi daha kısadır (135).

2.12 MS Tedavisi

MS hastalarının büyük bir kısmında hastalık seyrinde atak olarak adlandırılan akut / subakut nörolojik kötüleşme epizodları olur. Ataklar özellikle hastalığın erken dönemlerinde tam veya tama yakın düzelme gösterirken, hastalık ilerledikçe ataklar sonrası düzelme giderek azalmaya ve kalıcı defisitler ortaya çıkmaya başlar. Bu dönemde nörolojik kötüleşme nedeniyle hastanın fonksiyonelliği ve yaşam kalitesi bozulurken, tekrarlayan ataklar kalıcı özürllülüğün gelişiminde rol oynar. Ayrıca RRMS olgularının yarıdan fazlası tekrarlayan ataklar sonrasında hastalık seyrinin bir noktasında SPMS'e dönüşüm gösterir ve progresif döneme geçer. MS tedavisinde iki temel hedef vardır. Atak dönemlerinde hastalığın alevlenmesini baskılamak ve koruyucu tedaviler ile atak sıklığını ve özürllülük gelişimini azaltmaya sağlamaktır.

2.12.1 Atak tedavisi

Akut atak tedavisinde kortikostreoidler yer almaktadır. Metilprednizolon doğal bir kortikosteroid olan hidrokortizonun kimyasal modifiye edilmiş sentetik halidir. Dokulara yayılımı fazladır, oral biyoyararlanımı yüksektir ve kan beyin bariyerini geçebilir. MS akut atak tedavisinde intravenöz (i.v.) ve oral yollardan kullanılmaktadır. İ.V. uygulama MSS'de hızla yüksek miktarlara ulaşım sağlarken oral uygulamada ilk geçiş etkisi nedeniyle emilimde azalma saptanabilir. Metilprednizolon orta etki süreli glukokortikoiddir ve dolaşımda 12-36 saat kalır (136). Çeşitli merkezlerde 5 ile 10 gün arasında puls steroid tedavisi uygulanmaktadır.

Adrenokortikotrofik hormon da MS hastalarında kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda adrenokortikotrofik hormon (ACTH)'ın MS ataklarında etkinliğinin plaseboya göre üstünlüğü gösterilmiştir (136). ACTH ve metilprednizolon tedavisine yanıt alınamayan hastalarda plazmaferez kullanımı da mevcuttur (137).

İntravenöz immünglobulinlerin RRMS hastalarında atak ve nüks sayısını azaltmada faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ancak, tedaviye yanıtlar kadar tedavi protokolleri de çalışmalar arasında belirgin farklılık göstermekte ve IVIg'nin hastalık etkinliği ile progresyon üzerine etkisi tartışmalı olarak devam etmektedir. RRMS'de IVIg'in atak, disabilite ve MRG üzerine yararlı etkileri olduğu düşünülmektedir, fakat bu çalışmaların çoğu az sayıda olgu içermektedir. Fakat bu yararlı etkiler immunmodülatör ilaçlarla alınan yanıtlardan oldukça az olduğundan IVIg'i bu tedavilerle karşılaştırmak güçtür. Ayrıca MS hastalarında IVIg için ideal bir doz henüz belirlenememiştir. SPMS'de ise etkili bulunmamıştır. Günümüzde birçok tedavi yaklaşımı yanında IVIg tedavisinin etkinliği son derece sınırlı kalmaktadır (138).

2.12.2 Uzun dönem tedavisi

MS'in ilerlemesi/seyri üzerinde etkili olan uzun dönem tedaviler iki ana başlık altında toplanmaktadır.

A- İmmunmodulator tedaviler:

İnterferonlar (İnterferon β -1a, İnterferon β -1b)

Glatiramer asetat

Natalizumab

Fingolimod

B- İmmunsupressif tedaviler:

Mitoxantrone

Siklofosamid

Azatiyopürin

Metotreksat

2.12.2.1 İmmunmodulator Tedaviler

MS seyrini yavaşlatan, özürlülüğü geciktiren tedavilerdir. 1990 yılların başından itibaren interferonlar ve glatiramer asetat (GA) gibi hastalık seyrini değiştirebilen uzun süreli koruyucu tedavileri uygulamaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda immünmodulator tedaviler (IMT)'lerin özellikle ataklarla seyreden MS olgularında etkili olduğunu, atak sayısını, MRG lezyon oranını azalttığını ve özürlülüğü geciktirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle IMT'nin MS olgularında erken dönemde başlanması görüşü ağırlık kazanmıştır. Atak sıklığını ve MRG'de yeni lezyonların gelişimini azaltması nedeniyle interferon (INF) beta ve GA, hastalık seyrini değiştiren ilk basamak tedaviler olarak kabul edilmektedir. Ataksız seyreden primer progresif MS olgularında INF'lar ve GA'nın faydalı olduklarına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (139).

INFβ-1b rekombinant DNA tekniğiyle üretilen liyofilize bir proteindir. INFβ-1b'in antiviral, anti-enflamatuvar, anti-proliferatif ve immünmodulator etkileri olduğu bilinmektedir. INF'lar etkilerini birden çok mekanizma ile

göstermektedir. IFN'lar MS immünopatolojisinde hem santral hem de periferik olarak değişik düzeylerde etkili olur. Etkileri transmembran interferon reseptörlerinin aktivasyonu yoluylaadır. IFN'lar böylece hücrel kaskad başlatarak anti-proliferatif, immünomodulator ve antiviral etki gösterirler. IFN β antijen presente eden proteinlerin ekspresyonunu değiştirerek T hücre aktivasyonunu azaltır. Pro-enflamator Th1 hücrelerinin, anti-enflamator Th2 hücrelerine dönüşümünü uyarır. Böylece proenflamator sitokinlerin azalmasını, antienflamator sitokinlerin ekspresyonunu sağlar. Enflamasyon alanında diğer immün hücrelerinde azalmasına yol açarak enflamasyonu azaltır. IFN β 'lar, trofik kemokinlerin ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonuna etki ederek, Th1 hücrelerinin damar endoteline yapışmasını ve MSS'e girmesini engellerler (139,140).

GA MS'te immünomodulator etki gösteren polipeptid yapıda sentetik bir immünomodulator vardır. Antijene spesifik süpresör T hücrelerinin indüksiyonu, antijen sunumunun inhibisyonu, CD4 Thücrelerinden Th1'den Th2'ye geçişin sağlanması gibi immünolojik etki göstermektedir Deneysel modellerde hastalık aktivitesini bastırdığı ya da seyrini modifiye ettiği gösterilmiştir (141).

2.12.2.1.1 İnterferon Beta 1b

Subkutan olarak uygulanan interferon betanın (IFN- β) etkinliğini gösteren ilk çalışma çift kör plasebo kontrollü Kuzey Amerika İnterferon beta-1 β çalışmasıdır. Çalışmaya RRMS tanılı, EDSS skoru 5'in altında ve son 2 yıl içinde 2'den fazla atak geçirmiş olan hastalar alınmıştır. 2 yılın sonunda çalışmanın

sonuçlarına göre 8 mIU IFN alan hastaların yıllık atak sayısı plaseboya göre üçte bir oranında azalmıştır. Atak sayısında azalma şiddetli atak geçirenlerde %50'dir. Ataksız takip edilen hasta yüzdesinde de IFN yönünde anlamlı bir farklılık mevcuttur. İlk atağa kadar geçen ortalama süre anlamlı derecede uzamış olup, plasebo ile karşılaştırıldığında 8 mIU grubunda neredeyse iki kat daha uzundur. IFN 8 mIU ile tedavi edilen grupta MRG aktivitesi plaseboya göre %80 azalmıştır. T2 ağırlıklı görüntülerle ölçülen MRG lezyon yükü tedavi grubunun 2. yılında anlamlı derecede daha azdır. Çalışma sürecinde yer alan tüm hastaların MRG verileri IFN tedavisinden dramatik bir yanıt alınmaya devam edildiğini göstermiştir (142).

IFN- β -1b SPMS hastalarında da denenmiştir. Avrupa'da 1998 'de yapılan çok merkezli, çift kör randomize bir klinik çalışmada IFN ile tedavi edilen grupta progresyonda %22 azalma gözlenmiş bu da benzer özürlülük düzeyine ulaşmada 12 aylık bir gecikme sağlamıştır. Tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelme (EDSS 7 ve üzeri) de 9 ay gecikmiştir. IFN ile tedavi edilen hastaların nüks sıklığı ve gadolinyum tutan lezyonlarla ölçülen MRG aktivitesi de anlamlı derecede azalmıştır (143).

2.12.2.1.2 İnterferon Beta-1a

IFN- β -1a 'nın etkinliğini araştıran bir çalışma RRMS tanılı olan, son 3 yıl içinde en az 2 atak geçirmiş ve EDSS skoru 1-3,5 arasındaki 301 hastayı içermektedir. Hastalara haftada bir kez intramusküler 6 mIU IFN (30 mikrogram) veya plasebo uygulanmıştır. 6 ay içinde EDSS ile kanıtlanmış en az bir puanlık

kötüleşme araştırılmıştır. IFN alan hastaların %22'sinde, plasebo alan hastaların %35'inde EDSS skorlarında kötüleşme gözlenmiştir. Özellikle 2 yıl boyunca sürekli tedavi almış hastalarda ise yıllık nöks sıklığında anlamlı bir azalma gözlenmiştir. MRG'de hastalık aktivitesinin bir göstergesi olan yıllık gadolinyum tutan lezyon sayısında anlamlı derecede bir azalma söz konusudur (144).

Çok merkezli, plasebo kontrollü bir başka IFN- β -1a çalışması da PRISMS çalışmasıdır. RRMS tanılı ve EDSS skorları 0-5 arasındaki 560 hasta, plasebo, 6 mIU (22 mcg) IFN- β -1a veya 12 mIU (44 mcg) IFN- β -1a kollarına randomize edilmiştir. Uygulanan bu çalışmada, nöks sıklığının azaltılması (22 mcg ve 44 mcg grupları için, sırasıyla, %27 ve %33), relapssız hastaların yüzdesi, ilk nökse kadar geçen süre, orta ve ağır derecedeki atakların sayısı, steroid kullanımı ve hastaneye yatış açısından her iki tedavi grubundaki hastalar da plasebo grubundan daha iyi sonuçlar vermişlerdir. Gruplarda yapılan MRG analizleri IFN ile tedavi edilen hastaların hastalık aktivitesi ve lezyon yükünün azaldığını göstermiştir. Her ne kadar yüksek doz grubunun değerleri daha iyi olsa da her iki doz grubu arasında anlamlı derecede bir farklılık söz konusu değildir. Bu çalışmanın 2 yıl süren ve tamamen kör olarak yapılan kısmının ardından plasebo grubu da 22mcg veya 44 mcg gruplarına randomize edilerek 2 yıl daha izlenmişlerdir. 4 yılın sonunda IFN etkinliğinin devam ettiği kanıtlanmış ve yüksek dozların daha iyi sonuç verdiğini düşündüren kanıtlara ulaşılmıştır. En önemlisi de IFN'a baştan beri başlamış (4 yıl) grupların 2 yıl plasebo ardından 2 yıl IFN alan gruba göre çok daha iyi sonuçlara ulaşmış olması olup, bu bulgular tanı sonrasında en erken sürede tedaviye başlanması gerektiği görüşünü desteklemektedir (7).

2.12.2.1.3 Glatiramer asetat (GA)

RRMS'nin uzun vadeli tedavisinde kabul görmüş bir diğer ajan, günlük subkutan glatiramer asetatıdır. Çalışmalarda GA grubunda nüks sıklığında %75'lik bir azalma gözlenmiştir. RRMS hastalarda glatiramer asetat klinik veya radyolojik olarak atak sıklığını azaltır. Glatiramer asetat ile tedavi, radyolojik olarak MRG'de T2 lezyonların azalmasını ve olasılıkla hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir. GA ile tedavi edilen hastalarda gözlenen nüks hızı anlamlı derecede azalmış olup %33 düzeyinde gerilemiştir (145). Veriler yeterli olmamakla birlikte progresif hastalarda da yararlı etkileri görülebildiği düşünülmektedir (146).

2.12.2.1.4 Natalizumab

Bir monoklonal antikor olan natalizumab, multipl sklerozun aktif tekrarlayan tiplerinin tedavisinde monoterapi olarak kabul kullanılmaktadır. Bu antikor, lökosit yüzeyindeki $\alpha 4$ integrini hedefler. Natalizumabın hedefi santral sinir sisteminde otoreaktif lökosit birikimini engellemektir. T-hücre transmigrasyonunu ve B-hücre proliferasyonu üzeri olası etkileri bulunmaktadır.

RRMS'da Natalizumabın güvenlik ve etkinliğini araştıran çalışmada; son 6 ay içinde herhangi bir immünoterapi almamış 942 MS hastasına monoterapi olarak natalizumab (28 aya kadar her 28 günde bir 300 mg intravenöz natalizumab veya plasebo) uygulanmıştır. Tedavi alan hastaların %96'sında gadolinyum tutan yeni lezyon gözlenmezken, plasebo grubunda bu sayı %68'dir. 1 ve 2. yıldan sonra nüks sıklığı yaklaşık 2/3 azalmış olup natalizumab hastalık ilerlemesini

anlamalı derecede geciktirmiştir (147). RRMS'da İnterferon- β -1a ile beraber Natalizumab verilmesinin güvenlik ve etkinliği bir çalışmada araştırılmıştır. Natalizumab-interferon- β -1a kombinasyonunu tek başına interferon- β -1a ile karşılaştırmıştır. Fakat 2 hastada John Cunningham virüs'ün (JCV) neden olduğu progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gelişmesi sebebiyle çalışma durdurulmuştur. Araştırmalar sonucunda Natalizumabın MS'te diğer immünomodulatorlerle hastalık aktivitesinin durdurulamadığı olgularda monoterapi olarak tekrar kullanılmaya başlanmıştır (148).

Avrupa'da interferon- β ile yeterli tedaviye rağmen yüksek hastalık aktivitesi devam eden ya da daha başlangıçta hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda monoterapi tedavi olarak natalizumabın kullanımı onaylanmıştır.

Multipl skleroz tedavisinde natalizumabın keşfi yeni bir immunolojik bakış açısı getirmiştir. Güvenlik profilinde soru işaretleri olan bu ilaçta PML gelişiminin JCV seropozitivitesi ve daha önceki immunsupresif ajan kullanımıyla ilişkili olduğu ortaya konmuştur (149). Halen JCV seropozitif hastalar daha önce immunsupresif tedavi almamışlarsa 24 aya kadar güvenle Natalizumab tedavisi alabilmektedir. Seronegatif hastaların ise 6 ayda bir JCV antikoru açısından tekrar kan testlerinin yapılması önerilmektedir (150).

2.12.2.1.5 Fingolimod

Uzun süreli tedaviler içerisinde en son onay alan ilaç olan Fingolimod, sfingozin-1 fosfat (S1P) reseptör agonistidir. Yeni bir ilaç grubundan olan bu molekül, ayrıca RRMS tedavisinde onay alan ilk oral tedavidir. S1P reseptörü

lenfositlerde ve merkezi sinir sisteminde oligodendrositlerde bol miktarda eksprese edilmektedir. Periferik lenf nodlarındaki S1P reseptörlerine geri dönüşümsüz olarak bağlanan fingolimod lenfositlerin lenf nodlarından çıkışını engelleyerek kan sayımına da yansıyan relatif bir lökopeniye sebep olmaktadır. Ancak bu lökopeni aynı zamanda tedavi etkinliğini takip amacıyla da kullanılmaktadır (151). Diğer organlarda da yaygın bir şekilde bulunan S1P reseptörlerinin blokajı özellikle ilk dozda bradikardi gelişmesine neden olabilmektedir. İlacın etkinliğinin plasebo ve IFN- β -1a ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, her iki gruba göre atak sıklığını yarıdan fazla azalttığı gösterilmiştir (152).

2.12.2.2 İmmunsupressif tedaviler

Multipl Skleroz hastalarında immunsupressif tedaviler 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmakla birlikte yan etki profilleri nedeniyle günümüzde yerini immunomodülatör ilaçlara bırakmıştır. Ancak bu tedaviler immunomodülatör tedavilere yeterli yanıt alınamayan hastalarda, sık atak geçiren RRMS'de, ataklı ilerleyici veya agresif gidişli MS'da ve SPMS'da kullanılmaktadırlar. Klinik ve MRG ile hastalığın sık atak ve sık lezyon ile seyrettiği, sekeller bıraktığı ve progresif forma dönüşme eğilimi gösteren olgularda daha güçlü anti-inflamatuar etkinin sağlanabilmesi amacıyla immunsupressif tedaviler düşünülmelidir.

2.12.2.2.1 Azatiopürin

Azatiopürin, pürin analogu olan geniş spektrumlu bir immunsupressiftir. Nükleik asit metabolizmasını engelleyip hücre proliferasyonunu etkileyerek immün sistemde non-spesifik depresyona neden olur. T lenfositler üzerine daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca B lenfositlerin fonksiyonlarını zayıflatır ve Ig sentezini azaltır. İnflamatuvar cevabın hücresel komponentinin inhibisyonunu sağlar. RRMS ve SPMS hastalarında nüks sıklığını azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte, özürülük derecesi üzerine etkisi net değildir. Tedavi dozu 2-3mg/kg/gün (150-200mg/gün) şeklindedir. Tedaviye 50mg/gün şeklinde başlanarak haftada birkez 50 mg artırılarak hedef doza çıkılmaktadır. Etkinin görülmesi 2- 12 ay arasındadır.

Hastalarda miyelotoksisite, hepatotoksisite, diyare, bulantı, karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Tedavi başladıktan sonra sık aralıklarla tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri bakılmalıdır. Hastalarda azatiopürin kullanımı 10 yıldan uzun süreyi aşmamalıdır. 10 yıldan uzun süredir azatiopürin kullananlarda kullanım süresi ile kümülatif dozun 600g üzerinde olması malignite riskini artırmaktadır (153).

2.12.2.2.2 Mitoksantron

1980 yılından bu yana MS tedavisinde kullanılmaktadır ve bazı ülkelerde sekonder progresif ve hızlı seyirli MS olgularında kullanım onayı almıştır. SPMS için ABD’de FDA onayı almış tek immunsupressiftir. Hızlı kötüleşme gösteren RRMS, SPMS veya PRMS hastalarında kullanımı önerilmektedir. PPMS

olgularda kullanımına yönelik bir öneri yoktur. Temel immunomodulator etkisini T ve B hücreleri üzerinden gerçekleştirir ve MS’da TNF α , IL-2, IL-2R- β 1, IL-10 ve IFN- γ düzeylerini azaltarak selektif immun supresif etki gösterir.

Mitoksantron 2 yıldan kısa bir süre toplam doz 120-140mg/m² aşmayacak şekilde 12 mg/m² dozunda 6 ay süre ile ayda bir indüksiyon tedavisi şeklinde, 2 yıl süre ile 3 aylık aralarla veya ilk 6 ay 6 haftada bir sonrasında 2 aylık aralarla toplam 4 kez şeklinde uygulanabilmektedir. Mitoksantron tedavi etkinliğinin görülmesi 1-2 ay ile en geç 6-12 ay arasında değişmektedir.

Faz II ve III çalışmalarına göre RRMS hastalarda Mitoksantron atak ve MRG’de yeni lezyon sayısını azaltmaktadır. Bununla birlikte bu tedavi yaklaşımı birtakım ciddi riskleri de beraberinde getirmektedir. Mitoksantron tedavisi altındaki hastalar kardiyak miyopati, kardiyak ejeksiyon fraksiyonunda düşüş ve konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak toksisite yanısıra akut lösemi riski taşırlar. Ancak immunomodulator tedavilere yeterli yanıt alınamadığında, sık ataklı veya RPMS olgularında, agresif olgularda ve SPMS olgularında tek başına veya ek tedavi olarak kullanılabilir (154,155).

2.12.2.2.3 Siklofosfamid

Alkilleyici tipte etkili bir immünosüpressiftir. DNA sentez ve fonksiyonlarını engeller. Özellikle prolifere hücreler üzerine etkilidir. Hem T hem de B lenfositler üzerine etkilidir. Fakat B lenfositler üzerine etkileri daha belirgindir. MS tedavisinde kullanılan ilk immünosüpressif ilaçtır. Hastalık süresi kısa olan sık ataklı ve hastalığın hızlı progrese olduğu RRMS ve SPMS olgularda

kullanılmaktadır. Siklofosfamid pulse tedavi şeklinde 800mg/m² dozla başlanarak lökopeni ortaya çıkana kadar (2000mm³) doz artırılır ve sonrasında 4 haftada bir devam edilir. Bunun yanı sıra tek başına veya IV metilprednizolon tedavisi ile birlikte 12-24 ay boyunca ayda 1 kez iv 1000mg veya indüksiyon tedavisi şeklinde 1., 2., 4., 6. ve 8. günlerde 600mg/m² dozunda verilebilir. Etkisinin ortaya çıkması haftalar sürebilir. Yan etkileri; alopesi, hemorajik sistit, miyokardit, pulmoner fibrozis, infertilite ve malignitedir (156).

2.12.2.2.4 Metotreksat

Metotreksat, dihidrofolat redüktaz inhibitörü bir immunsupressiftir. Başlangıçta romatoid artrit hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarda kullanılan Metotreksat 1996 yılında MS olgularında 7,5 mg haftalık oral doz şeklinde denenmiştir. Metotreksat sık ataklı veya hızlı seyirli RRMS ve SPMS olgularında kullanımı uygun bulunmuştur. Progresif MS olgularında hastalık seyri üzerine olumlu etkileri mevcuttur. Hastalarda üst ekstremitte fonksiyonlarında az da olsa yarar sağlanmış olmakla birlikte ambulasyon üzerine etkisi gözlenmemiştir. Haftalık oral 10-20mg veya 0,4-0,8mg/kg İV dozlarda kullanılmaktadır. İlacın uzun süre kullanımı sonucunda pulmoner fibroz, hepatik fibroz, siroz, kemik iliği depresyonu riski akılda tutulmalıdır (157).

2.12.3 Destekleyici yaklaşım ve tedaviler

MS tanısı ile karşılaşan genç insanların bu tanıyı kabullenmeleri kimi zaman kolay olmamaktadır. MS tanısı konulan kişileri bilgilendirmek ve

hastalığın bilinen olumsuzlukları kadar, iyi huylu seyretme olasılığı da vurgulanmalıdır. Gerektiği takdirde psikiyatrik destek veya psikolojik danışma hizmetleri de devreye sokulmalıdır.

2.12.3.1 Semptomatik Tedavi

2.12.3.1.1 Spastisite Tedavisi

Bazı hastalarda özellikle alt ekstremitelerde spastisite gelişmekte ve hastanın yaşamını ciddi şekilde kısıtlayan nedenlerden biri olabilmektedir. Bu hastalarda medikal tedavi olarak öncelikle baklofen ve/veya tizanidine kullanılmakta, ayrıca fizyoterapi ve diğer tedavilere yanıt alınamayan ağır spastisite olgularında intratekal baklofen pompası kullanılmaktadır. Fokal spastisite durumunda botulinum toksin uygulamaları denenebilmektedir.

2.12.3.1.2 Üriner Sfinkter Disfonksiyonun Tedavisi

Nadir olmayarak ürolojik konsültasyon, idrar kültür ve antibiyogramı ve ürodinamik incelemeler esas sorunu açığa çıkartmak açısından gereklidir. Nitekim mesanenin hiperaktif ya da hipoaktif olması veya sfinkter-detrussor dissinerjisinin saptanması uygun tedavi seçimini sağlayacaktır. Böylece sık idrara giden veya yetiştiremeyenlerde periferik etkili anti-kolinerjik etkili ilaçların (oxybutynin, probantine, imipramin, vb) kullanımı gündeme gelirken, retansiyonu olanlarda bethanecol gibi kolinerjik ajanlar ve/veya dissinerjik mesanesi olanlarda olduğu gibi aralıklı kendiliğinden temiz aralıklı kateter (TAK) uygulamaları söz konusu olacaktır. Genellikle bu hastalarda bir idrar antiseptiği de seçilmektedir. Son

zamanlarda hiperaktif mesanenin tedavisinde mesaneye botulinum toksin enjeksiyonları da kullanılmaktadır.

2.12.3.1.3 Cinsel Sorunların Tedavisi

MS’li kişilerin bir bölümünde cinsel disfonksiyon gelişmektedir. Erkeklerde erektil disfonksiyon, kadınlarda kuruluk önemli sorunlar olarak sayılmaktadır. Semptomatik tedavide sildenafil ve benzerleri, kadınlarda lubrikanlar yararlı sonuçlar verebilmektedir.

2.12.3.1.4 Paroksizmal Ağrılar, Kasılmalar ve Epileptik Nöbetlerin Tedavisi

Son zamanlarda nöro-protektif olarak gündeme gelen lamotrijin ve topiramet, ayrıca gabapentin, sodium valproate veya levatiracetam MS’te ortaya çıkan paroksizmal durumların tedavisinde yararlı sonuç sağlayabilir.

2.12.3.1.5 Fatigue Tedavisi

MS'lilerin önemli bir kısmında depresyon veya güç kaybı ile ilişkisiz ve gün içinde dalgalanmalar gösteren aşırı bir halsizlik hissi ya da fiziksel aktiviteyi takiben hemen ortaya çıkan aşırı bir yorgunluk halidir. “Fatigue” olarak adlandırılan bu semptomun tedavisinde hastaların yaklaşık % 60-70’inde kısmen de olsa iyi sonuç alınabilen Amantadin, ayrıca diğer seçenekler olarak narkolepsi ilacı olarak bilinen modafinil, düşük doz aspirin ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri de sayılabilir.

2.12.3.1.6 Tremor Tedavisi

MS tremoru tedaviye en dirençli semptomlardan biri olup, gabapentin, klonazepam, karbamazepin, izoniazid, pirasetam, propranolol gibi ilaçlar denenebilir, ancak yararlı ve kalıcı bir sonuç alınabilmesi nadirdir. Buna karşılık stereotaksik talamotomi ve daha yeni olarak talamik elektrostimulasyon ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir.

2.12.3.1.7 Depresyon Tedavisi

Depresyon varlığında selektif seratonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri gruplarındaki antidepresanlar öncelikli olarak seçilmektedir. Özellikle kognitif veya motor defisiti olan hastalarda antikolinergik yan etkili antidepresanlar bu belirtileri ağırlaştırabileceklerinden dolayı öncelik taşımazlar. Patolojik ağlama/gülme durumlarında da selektif seratonin geri alım inhibitörleri ilk düşünülmelidir (158,159).

2.12.3.2 Rehabilitasyon

MS'e bağlı çeşitli nörolojik defisitler gelişen hastalarda rehabilitasyon uygulamaları ve özürlü yaşamı kolaylaştıracak tekniklerin öğretilmesi büyük önem taşımaktadır.

2.13 Otoimmün Otoantikorlar

Otoimmünite, immün tolerans mekanizmalarının biri veya birkaçının bozulması sonucunda immün sistemin kendi vücut dokularını antikorlar veya T

lenfositler aracılığı ile yıkıma uğratmasıdır. Otoimmün hastalıklar, organa özgül (Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, otoimmün hepatit, primer otoimmün kolanjit, tip 1 diabetes mellitus v.b), sistemik otoimmün hastalıklar (Sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz, mikst bağ dokusu hastalığı, polimiyozit/dermatomyozit, romatoid artrit, Sjögren sendromu vb.) olarak geniş bir spektrum göstermektedir. Otoimmün hastalığın mekanizmasından bağımsız olarak bu hastalıklarda otoantikorlar mevcuttur (160).

Antinükleer antikorlar (ANA) sitoplazmik ve nükleoler self antijenlere karşı gelişmiş olan otoantikorlardır. ANA'lar otoimmün kökenli bağ doku hastalıkları için tanısal ve prognostik öneme sahiptir ancak başka inflamatuvar kökenli hastalıklarda ve yaşlılarda da olabilir. Klinik şüphe yoksa artmış ANA seviyesinin ANA pozitif hastalıklardaki pozitif prediktif değeri %4 gibi düşük bir seviyededir (161). ANA'lar, organ spesifik otoimmün hastalıklarda, sistemik otoimmün hastalıklarda ve bazı enfeksiyonlarda pozitif olabilir (162,163).

Çift sarmal DNA'ya karşı oluşmuş antikorlar (Anti-dsDNA) SLE için spesifiktir. SLE'li hastaların yaklaşık %60-83'ünde bu antikor saptanmaktadır. Anti-ds DNA titrelerinin takibi aynı zamanda hastalık aktivasyonun belirlenmesinde rol oynamaktadır (164).

Anti-Smith (Anti-Sm) antikorları SLE hastalarının %5-30'unda saptanır. Anti-Sm antikorları SLE için oldukça spesifik olduğundan tanı kriterleri içerisinde yer alır (165) ancak takip için uygun bir test değildir.

Anti-SSA ve anti-SSB antikorları Sjögren sendromlu (SS) hastalarda sık saptanan antikorlardır. Primer Sjögren sendrom hastalarında anti-SSA antikorları

%70-97, anti-SSB antikorları ise %70-95 oranında pozitif saptanmaktadır (166). SLE birlikte olan SS/SLE, subakut kutanöz lupus, neonatal lupus ve primer bilyer sirozda da anti-SSA antikorları bulunabilir (167). SLE'li hastaların %10-60'ında anti-SSA, %15'inde anti-SSB saptanabilir (168).

Antikardiyolipin antikorlar genellikle kardiyolipine karşı gelişmekle birlikte, fosfatidilserin, fosfatidilinositol, fosfatidilgliserol, beta-2 glikoprotein-I, protrombin veya annexin V gibi antijenlere karşı da reaksiyon gösterebilir. Antikardiyolipin antikorlarının IgG, IgA ve IgM olmak üzere 3 izotipi bulunmaktadır. Sammaritano ve arkadaşları antikardiyolipin antikorların IgG izotipinin diğer izotiplere göre daha yüksek tromboz riski ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (169). Antifosfolipid sendromunda antikardiyolipin antikorlarının her üç izotipi de pozitif olabilir. Antifosfolipid antikorların her üç izotipi de ELİSA yöntemiyle saptanır (170).

Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA); nötrofillerin granüllerindeki ve periferik kandaki monositlerin peroksidaz pozitif lizozomlarındaki proteinlere karşı oluşan otoantikorlar grubudur. Genellikle IgG tipinde antikorlardır. ANCA pozitifliğine küçük boy damar vaskülitlerinde rastlanır; mikroskobik polianjitis, Wegener granülomatozu ve Churg-Strauss sendromu ANCA pozitif vaskülit grubunu oluşturmaktadırlar. ANCA sitoplazmadaki yerleşim yerine göre perinükleer (p-ANCA) veya sitoplazmik (c-ANCA) olarak isimlendirilir. C-ANCA daha çok nötrofillerin azürofilik granüllerinde bulunan bir serin proteaz olan proteinaz 3 (PR-3) antijenine karşı gelişir ve sitoplazmik granüler bir immünfloresan boyanma paterni göstermektedir. P-ANCA ise birçok antijene

karşı oluşabilir (myeloperoksidaz, laktoferrin, elastaz, katepsin G, alfa enolaz, betaglukuronidaz, lizozim), fakat en önemlisi myeloperoksidaza (mpo-ANCA) karşı olanıdır ve perinükleer ya da nükleer boyanma paterni sergilemektedir (171). Churg-Strauss sendromu, mikroskobik polianjitis, idiyopatik kresentik glomerulonefrit hastalarının çoğunda p-ANCA ve mpo-ANCA pozitif saptanmaktadır. Wegener granülomatozisli hastaların ise yaklaşık %90'ı pr3-ANCA ve c-ANCA pozitif saptanmaktadır.

Antifosfolipit antikorları (aFL), fosfolipid-bağlayıcı plazma proteinlerine karşı oluşan otoantikorlardır ve aFL'nın en önemli hedef antijeni bir fosfolipid-bağlayıcı plazma proteini olan β 2-glikoprotein-I (β 2-GPI)'dir. β 2-GPI'nin tüm fonksiyonları net bilinmemekte olup doğal antikoagülan özelliği bulunmaktadır. Protrombin, trombomodulin, yüksek molekül ağırlıklı kininojen, düşük molekül ağırlıklı kininojen, antitrombin III, protein C, protein S, anneksin I ve V gibi diğer fosfolipid-bağlayıcı plazma proteinleri de hedef antijen olarak Antifosfolipid sendromu (AFAS)'nın etyopatogenezinde rol oynayabilir. Fosfolipid-bağlayıcı plazma proteinleri negatif yüklü fosfolipidlere (kardiolipin, fosfatidilgliserol, fosfatidilgliserin, fosfatidilinositol) ve nötral fosfolipidlere (fosfatidiletanolamin, fosfatidilkolin) bağlanmaktadır. İn vivo ortamda bu proteinlerin en sık bağlandığı fosfolipid, fosfatidilserin'dir. Antijenleri β 2-GPI benzeri peptid içeren çevresel ajanlara doğal olarak maruz kalma sonucunda, moleküler benzerlik yoluyla, duyarlı bireylerde aFL oluşumu tetiklendiği düşünülmektedir. Hayvan araştırma modellerinde, viral peptidlerle (172), bakteriyel peptidlerle (173) ve heterolog β 2-GPI (174) ile immünizasyon poliklonal aFL'yi ve AFAS ile ilişkili

klirik bulguları tetikleemektedir. Yapılan çalışmalarda, aFL'nin tromboz için risk faktörü olduğunu gösterse de (175), patojenik mekanizmanın tüm detayları bilinmemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Multiple Skleroz polikliniğine 2010-2013 yılları arasında başvuran hastalardan, klinik izole sendrom ve kesin multiple skleroz tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 80 hasta dahil edilmiştir. 2005 McDonald kriterlerine göre MS tanısını karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri, kliniği, EDSS skorları, otoimmün antikorları, beyin ve spinal MRG incelemesi, BOS ve uyarılmış potansiyel verileri kaydedilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, klinik izole sendrom ve klinik olarak kesin multipl skleroz tanılı olarak 2'ye ayrılarak incelendi. Klinik olarak kesin multiple skleroz tanısı alan hastalar ise kendi içinde relapsing-remitting MS, sekonder progresif MS ve olarak gruplandırılarak incelendi.

Hastaların kliniği, klinik izole sendrom hastalarında optik nörit, beyin sapı, spinal kord(servikal kord motor ve duyuşal,torakal kord motor ve duyuşal) veya motor sistem(fokal motor,fokal duyuşal) tutulum olarak, MS hastalarında ise optik nörit, beyin sapı, serebellar, spinal kord(servikal kord motor ve duyuşal,torakal kord motor ve duyuşal) ve motor sistem(fokal motor,fokal duyuşal) olarak sınıflandırıldı.

Hastaların polikliniğe başvuru sırasında Krutzke tarafından geliştirilen Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) skorları 0-10 arasında puan verilerek kaydedildi.

Otoimmün otoantikörler, ilk başvuru anında ayırıcı tanı amacıyla gönderilmekte olup, anti-nükleer antikor (ANA), anti-dsDNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (p ve c-ANCA), anti-kardiolipin ve antifosfatidilserin IgG ve IgM antikor değerleri kaydedildi. Otoimmün antikorlar, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji laboratuvarında çalışılmıştır. ANA, indirek immünfloresan yöntemi ile, diğer otoantikörler ise ELİSA yöntemi ile çalışılmıştır. Tüm otoantikör değerleri pozitif ve negatif olarak ayrı ayrı kaydedildi.

BOS incelemesinde, oligoklonal bant ve IgG indeksi kaydedildi. İzoelektrik foküsleme yöntemi ile çalışıldı. Oligoklonal bant varlığı, Tip 1(BOS ve serum örneklerinde bant yok), Tip 2: BOS’da izole bantlar, serumda bant yok (MS’de sık), Tip 3: BOS’da izole bantlar yanı sıra, BOS ve serumda eş bantlar varlığı, Tip 4: BOS ve serumda aynı bantlar varlığı, Tip 5: BOS ve serumda monoklonal bantlar varlığı olarak kaydedilmiştir. Tip 1 negatif olarak kabul edilirken, diğer tipler pozitif olarak kabul edilmiştir. IgG indeksi, $\text{IgG indeksi} = (\text{BOS IgG} / \text{Serum IgG}) / (\text{BOS albümin} / \text{Serum albümin})$ formülü ile hesaplanarak, 0,2-0,6 arasında değerler normal kabul edilmiş olup, 0,6’nın üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmiştir.

MRG incelemeleri 3 Tesla MR cihazında beyin, servikal ve torakal spinal kord, T1, T2 ve FLAIR sekanslarda aksiyel ve sagittal kesitleri alınarak uzman radyolog tarafından değerlendirilmiştir. Demyelinizan plak sayısı beyinde ve spinal kordda sayılmıştır. Beyinde plak sayısı 5’in altında, 5-9 arası, 10-19 arası ve 20 üzeri olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Servikal ve torakal spinal kord için

lezyon varlığı veya yokluğu olarak 2 gruba ayrıldı. Ayrıca hastalardaki kr MRG incelemeleri, tanı anında, 6. ayda ve 2. yılda olmak üzere incelendi.

Uyarılmış potansiyellerde ise, vizuel uyarılmış potansiyel (VEP), işitsel uyarılmış potansiyel (BAEP) ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyel (SEP) olarak incelendi. Hastaların uyarılmış potansiyelleri tanı anında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Klinik Elektrofizyoloji Bölümü EMG Laboratuvarında yapılmıştır.

VEP, Oz bölgesine aktif, Fz bölgesine referans iğne elektrot, sağ üst ekstremiteye toprak elektrot yerleştirilerek 8x8 dama tahtasına bir gözün kapatılması ile tek gözle bakılarak yapılmaktadır. Görsel uyarı 1 Hz frekansında verilmektedir. 200 uyarının ortalaması alınmaktadır. Tek gözden en az 2 tane kayıt edilmektedir. Elde edilen verilerden sağ ve sol P100 dalga latansları, dalga formu ve interoküler latans değerleri incelenmiştir. Laboratuvarımızda kullanılan normal değerler referans olarak alınmıştır. Elde edilen verilerden P100 dalga latansının 120 ms'den uzun olması, dalga formunun dispers olması ve interoküler latansın 10 ms'den uzun olması anormal kabul edilmiştir.

SEP, hasta yüzüstü pozisyonda sedyede yatarken yapılmaktadır. Medial malleol posteriorundan posterior tibial sinir uyartılmaktadır. Kontralateral primer somatosensoryel kortekse denk gelen bölgeye aktif, Fz'ye ise referans iğne elektrod, sağ üst ekstremiteye toprak elektrot yerleştirilerek kayıt alınmaktadır. Uyarı şiddeti 0.1 msn süreyle, 3 Hz frekansta ayak 1. Parmak plantar fleksiyonu oluşana (motor hareket gözlenene) kadar arttırılmaktadır. Motor hareket

gözlendikten sonra hastaya 500 uyarı verilerek kayıt yapılmakta olup, sağ ve sol sistemlerden en az 2 kayıt alınmaktadır. Böylece sağ ve sol posterior tibial SEP sistemi değerlendirilmektedir. SEP sistemi değerlendirilmesinde laboratuvarımızda kullanılan normal değerler referans olarak alınmıştır. P1 ve P2 dalgasının latansları ve amplitüdlere değerlendirilmiştir. P1 dalgası latansının 43,35 milisaniye ve P2 dalga latansının ise 63,45 milisaniye üzerinde olması anormal olarak kabul edilmiştir.

BAEP, hasta sırtüstü yatar pozisyonunda sedyede yatarken yapılmaktadır. Mastoid üzerine aktif, Fz'ye ise referans iğne elektrot, sağ üst ekstremiteye toprak elektrot yerleştirilerek kulaklık yardımı ile bir kulağa klik sesi verilerek, diğer kulağa ise maskeleme sesi verilerek yapılmaktadır. 1000 uyarının ortalaması alınmaktadır. Her bir sistem için en az 2 kayıt yapılmaktadır. Elde verilerde, I. , III., V. Dalga latansı, I-III, III-V, I-V intermik latanslar ve V. Dalga amplitüdünün I. Dalga amplitüdüne oranı değerlendirilmektedir. Laboratuvarımızda kullanılan normal değerler referans olarak alınmıştır. I. Dalga latansının 2,21 milisaniyeden, III. Dalga latansının 4,47 milisaniyeden, V. Dalga latansının 6,34 milisaniyeden, I-III intermik latansın 2,69 milisaniyeden, III-V intermik latansın 2,35 milisaniyeden, I-V intermik latansın 4,62 milisaniyeden uzun olması ve V.dalga amplitüdünün I. Dalga amplitüdüne oranının 1'den küçük olması anormal olarak kabul edilmiştir.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmalarda elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, Ortanca) yanısıra kategorik verilerin kullanılmasında Ki-kare ve Fisher Exact testi kullanıldı. İki grup arası niceliksel verilerin karşılaştırılmasında bağımsız t testi ve Mann Whitney U testi, ikiden fazla gruplara arası niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ANOVA ve Kruskal Wallis kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Multiple Skleroz polikliniğine 2010-2013 yılları arasında başvuran hastalardan, klinik izole sendrom ve kesin multiple skleroz tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 80 hasta dahil edildi ve verileri analiz edildi. 80 hastanın 24'ü (%30) klinik izole sendrom, 56'sı (%70) kesin MS tanısı olan hastalardı. MS hastalarının ise 56'sı RRMS, 4'ü SPMS'di. Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın 14'ü (%17,5) erkek, 66'sı (%82,5) kadındı. KİS olan 24 hastanın 1'i (%4,2) erkek, 23'ü (%95,8) kadındı. Kesin MS tanısı alan hastaların ise 13'ü (%23,2) erkek, 43'ü (%76,8) kadındı. Kesin MS tanısı alan hastaların alt gruplarına bakıldığında, RRMS'in 40'ı (%76,9), SPMS'in ise 3'ü (%75) kadındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $34,5 \pm 9,1$ (21-55 yaş arası) olarak saptandı. KİS tanısı alanların ortalama yaşı $29,83 \pm 6,96$, kesin MS tanısı alan hastaların ise $36,3 \pm 9,3$ saptandı ($p=0,011$). RRMS grubunda, $35,92 \pm 8,89$ iken, SPMS grubunda ise $41 \pm 14,49$ 'du. Hastalık süresi, KİS tanısı alanlarda ortalama 3,5 ay (0,5-24 ay arası), MS tanısı alanlarda ise 5 ay (1-18 ay arası) saptandı ($p<0,001$). RRMS grubunda hastalık süresi ortalama 5,1 ayken, SPMS grubunda 9 aydı. EDSS skoru değerlendirildiğinde ise KİS tanısı alanlarda 2 (2-3,5) iken MS tanısı alanlarda 3,5 (1,5-5,5) saptandı($p<0,001$). MS hastalarının alt gruplarına bakıldığında, RRMS grubunda, ortalama 3,3 iken, SPMS grubunda ise 5,25'di. KIS grubunda %83, MS grubunda ise %70 hastada, IgG indeksi artmıştı. Demografik bilgiler Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Demografik bilgiler ve hastalık özellikleri

	KİS (n=24,%30)	RRMS (n=52,%65)	SPMS (n=4, %5)	P
Kadın	23 (%95.8)	40 (%76.9)	3 (%75.0)	P=0,083
Yaş	29,83±6,96	35,92±8,89	41±14,49	P=0,011
Hastalık Süresi	3,5±5,45	5,05±3,33	9±6,37	P=0,000
EDSS	2,16±0,38	3,32±0,72	5,25±0,28	P=0.000

KİS: Klinik izole sendrom, RRMS: relapsing remitting MS, SPMS: sekonder progresif MS, EDSS: Genişletilmiş özürlülük durum ölçeği

Otoantikor pozitifliği sonuçlarına bakıldığında, KİS hastalarının 13'ünde (%54,2), MS hastalarının ise 22'sinde (%39,2) pozitif saptandı. Her iki grupta da en fazla ANA pozitifliği görüldü. Otoantikor pozitif olan hastalardan, KİS grubunda 10 hastanın, MS grubunda ise 16 hastanın ANA pozitifliği mevcuttu. ANA, Anti-SSA, p ve c-ANCA, Antikardiyolipin IgG ve IgM, Antifosfolipinlerin IgM ve IgG pozitiflikleri incelendiğinde, KİS ve MS tanısı alan hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. KİS grubunda 3, MS tanısı alan hasta grubunda 4 hastada birden fazla otoimmün antikor pozitifliği mevcuttu (Tablo4).

Tablo 4. Otoimmün antikor pozitiflikleri

OİAb +	KİS, n=13 (%54,2)	MS, n=22 (%39,2)	P
ANA	10 (%12,5)	16 (%20)	0,252
Anti-SSA	1 (%1.2)	3(%3,8)	1
p ve c-ANCA	1 (%1.2)	1 (%1.2)	0,532
Antikardiyolipin IgM ve IgG	2 (%2,5)	3(%3,8)	0,633
	1 (%1.2)	1 (%1.2)	0,513
Antifosfolipidlerin IgM ve IgG	1 (%1.2)	1 (%1.2)	0,513
	0	1 (%1,2)	1
Birden fazla	3(%3,8)	4 (%5)	0,423

OİAb: Otoimmün antikor, KİS: klinik izole sendrom, MS: multiple skleroz

Otoantikor pozitif ve negatif olan KİS hastaları karşılaştırıldığında, hastalık süresi pozitif olanda anlamlı derecede artarken ($p=0,030$), klinik prezentasyonda, her iki grupta en sık optik nörit olduğu saptandı. (Tablo 5).

Tablo 5. KİS grubu hastalarında otoimmün antikorlara göre hasta özellikleri

KİS OLAN HASTALARDA	OİAb + (n=12)	OİAb – (n=12)	P
Kadın	12 (%100)	11 (%91,1)	1
Yaş	30,76±6,72	25,8±6,14	,954
Hastalık Süresi	4,92±6,96	2,8±2,94	,030
EDSS	2,07±0,18	2,1±0,22	,122
Klinik Prezantasyon			
FD	1 (%8,3)	0,0%	,385
BS	2 (%16,7)	1 (%8,3)	
FM	1 (%8,3)	0,0%	
ON	8 (%66,7)	11(%91,7)	
BOS			
IgG indeks yüksekliği	0,99±0,51	0,816±0,43	,093
OKB varlığı	8 (%72,7)	5 (%71,4)	1

KİS: Klinik izole sendrom, EDSS: Genişletilmiş özürlülük durum ölçeği, FD:

Fokal duyuşal semptom, BS: Beyin sapı semptomu, FM: Fokal motor, ON: optik nörit, OKB: oligoklonal bant

Otoantikor pozitif ve negatif olan MS hastaları karşılaştırılığında, BOS incelemesinde IgG indeksi , EDSS skorları incelendiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. MS grubu hastalarında otoimmün antikorlara göre hasta özellikleri

	OİAb + n= 22 (n=%39,3)	OİAb – n= 34 (n=%60,7)	P
Kadın	18 (%81,8)	25 (%73,5)	p=0,473
Yaş	35,31±10,31	36,91±8,69	p=0,536
Hastalık Süresi	4,86±2,93	5,64±4,11	p=0.443
Alt tipi			p= 1
RR MS	21 (%95,5)	31 (%91,2)	
SP MS	1 (%4,5)	3 (%8,8)	
EDSS	3,38±0,84	3,51±0,87	p=0.589
BOS			p=0.234
IgG indeksi	1,04±0,63	0,87±0,55	

OİAb: Otoimmün antikor, RRMS: relapsing remitting MS, SPSMS: sekonder progresif MS, EDSS: Genişletilmiş özürölölük durum ölçeği

MS grubu hastaların klinik prezentasyonuna bakıldığında, otoimmün antikor pozitif olanlarda beyin sapı ve torakal kord motor duyusal semptomlar ve servikal kord motor duyusal semptomlar sıklıkla izlenirken, otoimmün otoantikor negatif olanlarda, servikal ve torakal kord motor duyusal semptomlar sıklıkla izlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Tablo 7’de MS grubu hastalarındaki klinik prezentasyon gösterilmiştir.

Tablo 7. MS grubu hastalarında otoimmün antikorlara göre klinik prezentasyon

MS KLİNİK	Oiab +	Oiab -	p
BS	2 (%9,1)	1 (%2,9)	0,372
BS, TKD	1 (%4,5)	0	
BS,FD	0	2 (%5,9)	
BS,FM	0	1 (%2,9)	
BS,FMD	0	1 (%2,9)	
BS,SKM	0	2 (%5,9)	
BS,SKMD	1 (%4,5)	1 (%2,9)	
BS,TKMD	4 (%18,2)	2 (%5,9)	
FD	0	1 (%2,9)	
FD,BS	0	1 (%2,9)	
FD,TKMD	1 (%4,5)	0	
FM	3 (%13,6)	1 (%2,9)	
FMD	1 (%4,5)	2 (%5,9)	
ON, BS	0	1 (%2,9)	
ON, SKD	1 (%4,5)	0	
ON,BS	0	1 (%2,9)	
ON,FD	1 (%4,5)	0	
ON,SKM	1 (%4,5)	1 (%2,9)	
ON,TKMD	1 (%4,5)	2 (%5,9)	
SKM	0	2 (%5,9)	
SKMD	4 (%18,2)	4 (%11,8)	
SKMD,BS	0	1 (%2,9)	
STKM	0	1 (%2,9)	
TKM,BS	0	1 (%2,9)	
TKMD	1 (%4,5)	5 (%14,7)	

BS: Beyin sapı, FD: Fokal duyusal, FM: Fokal motor, FMD: Fokal motor duyusal, ON: optik nörit, SKD: servikal kord duyusal, SKM: servikal kord motor, SKMD: servikal kord motor duyusal, TKD: Torakal kord duyusal, TKM: Torakal kord motor, TKMD: torakal kord motor duyusal,

OKB tipi değeriendirildiğinde, hem MS hem de KİS grubunda otoimmün antikor pozitifliği ve negatifliği durumunda Tip 2 paternin sıklıkla mevcut olduğu saptandı (Tablo 8). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Tablo 8. MS ve KİS hastalarında otoimmün antikorlara göre OKB tipi

OKB tipi- MS	Oiab +	Oiab -	p
1	3 (%18,80)	5 (%20)	0,788
2	10 (%62,50)	15 (%60)	
3	3 (%18,80)	3 (%12)	
4	0	2 (%8,0)	
OKB tipi- KİS	Oiab +	Oiab -	p
1	1 (%9,1)	2 (%28,6)	0,675
2	6 (%54,5)	3 (%42,9)	
3	2 (%18,2)	2 (%28,6)	
4	2 (%18,2)	0	

OKB: Oligoklonal bant, MS: Multipl skleroz, KİS: klinik izole sendrom

MRG bulguları incelendiğinde MS tanısı alan hasta grubunda otoimmün antikor pozitifliği ve negatifliği durumunda da beyin MRG’de 20 üzeri lezyon sayısı en sık rastlanan bulguydu. Servikal MRG’de ise her iki grupta da %80 hastada plak varlığı mevcuttu. Tablo 9’da MS hastalarındaki MRG özellikleri verilmiştir.

Tablo 9. MS hastalarında Beyin MR’ında otoantikör durumuna göre bazal ve zaman dağılımı içindeki lezyon sayısı

	OİAb +	OİAb –	P
Lezyon Yerleşimi			
20 üzeri	11 (%50)	10 (%32,3)	P=0,283
10-20	2 (%9,1)	9 (%29,0)	
5 altında	2 (%9,1)	4 (%12,9)	
5-10	7 (%31,8)	8 (%25,8)	
6.AY artış varlığı	2 (%22,2)	2 (%28,6)	p=1
2 YIL artış varlığı	3 (%75)	6 (%46,2)	P=0,576
Servikal (plak varlığı)	17 (%81)	24 (%80)	p=1
Torakal (plak varlığı)	5 (%83,3)	12 (%66,7)	p=0,629

OİAb: Otoimmün antikor

KİS hastalarında MRG incelemesi analiz edildiğinde, otoimmün antikor varlığında, 6. ay ve 2. yıl kontrol MRG'lerine bakıldığında artma olmadığı saptandı. Torakal MRG'ler incelendiğinde ise otoimmün antikor pozitifliğinde hastaların %71,4'ünde, otoimmün antikor negatif hastaların %66,7'sinde plak varlığı saptandı.

Tablo 10. KİS hastalarında Beyin MR’ında otoantikor durumuna göre bazal ve zaman dağılımı içindeki lezyon sayısı

	OİAb +	OİAb –	P
20 üzeri	3 (%25)	2 (%16)	P=0,616
10-20	2 (%16,7)	2 (%16)	
5 altında	2 (%16,7)	5 (%40)	
5-10	5 (%41,7)	3 (%28)	
6.AY artış varlığı	0	2 (%50)	p=0,124
2 YIL artış varlığı	0	3 (%60)	P=0,571
Servikal (plak varlığı)	6 (%54,5)	7 (%58,3)	p=1
Torakal (plak varlığı)	5 (%71,4)	2 (%66,7)	p=1

OİAb: Otoimmün antikor

UP verileri analiz edildiğinde, MS hastalarında sol BAEP sisteminde otoimmün antikor pozitif olanların I-III interpike latansı, otoimmün antikor negatif olanlara göre anlamlı derecede uzadığı saptanmıştır (p=0,029). SEP ve BAEP

sistemi ortalama latanslarında normale göre uzama saptanmamış olup, VEP sisteminde ise otoimmün antikor pozitif olanlarda, sağda belirgin olmak üzere her iki VEP sisteminde uzama saptanmıştır. Tablo 11, 12, 13’de MS hastalarındaki UP değerleri verilmiştir.

Tablo 11. MS hastalarında otoimmün antikor durumuna göre BAEP bulguları

	Oiab+	Oiab-	p
Sağ I	1,51±0,16	1,5±0,11	0,800
Sağ III	3,61±0,37	3,6±0,13	0,145
Sağ V	5,42±0,32	5,51±0,25	0,276
Sağ I-III	2,15±0,28	2,02±0,29	0,940
Sağ III-V	1,77±0,22	1,917±0,19	0,029
Sağ I-V	3,92±0,31	3,94±0,37	0,882
Sağ V/I (>1 oranı)	16 (%94.1)	25 (%96.2)	1
Sol I	1,49±0,17	1,48±0,21	0,067
Sol III	3,6±0,16	3,68±0,18	0,143
Sol V	5,44±0,329	5,59±0,27	0,072
Sol I-III	2,12±0,14	2,084±0,3	0,785
Sol III-V	1,78±0,3	1,89±0,146	0,186
Sol I-VI	3,9±0,33	4,0064±0,32	0,343
Sol V/I (>1 oranı)	17 (%100)	24 (%96)	1

OİAb: Otoimmün antikor

Tablo 12. MS hastalarında otoimmün antikor durumuna göre SEP bulguları

	Oiab+	Oiab-	p
Sağ P1 dalga latansı	38,71±4,37	37,405±2,71	0,930
Sağ P2 dalga latansı	57,35±4,217	58,43±4,61	0,487
Sol P1 dalga latansı	39,03±5,08	38,602±2,46	0,736
Sol P2 dalga latansı	58,8±4,98	58,32±2,56	0,701

OİAb: Otoimmün antikor

Tablo 13. MS hastalarında otoimmün antikor durumuna göre VEP bulguları

	Oiab+	Oiab-	p
Sağ P100 dalga latansı	178,81±220,58	117,15±20,03	0,371
Sol P100 dalga latansı	124,68±29,93	112,73±20,32	0,165

OİAb: Otoimmün antikor

KİS hastalarında UP değerleri analiz edildiğinde, otoimmün antikor pozitif ve negatif olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Her üç inceleme ortalamaları normal sınırlarda saptandı. Tablo 14, 15, 16’da KİS hastalarında BAEP, SEP ve VEP değerleri verilmiştir.

Tablo 14. KİS hastalarında otoimmün antikor durumuna göre BAEP bulguları

	Oiab+	Oiab -	p
Sağ I	1,58±0,208	1,625±0,049	,513
Sağ III	3,58±0,139	3,705±0,12	,495
Sağ V	5,58±0,36	5,53±0,14	,467
Sağ I-III	2,0015±0,156	2,08±0,1045	,891
Sağ III-V	1,99±0,39	1,825±0,17	,530
Sağ I-V	3,9±0,41	3,905±0,11	,947
Sağ V/I (>1 oranı)	11 (%100)	10 (%90,9)	1
Sol I	1,56±0,06	1,61±0,09	,321
Sol III	3,63±0,18	3,86±0,15	,575
Sol V	5,547±0,32	5,6±0,08	,319
Sol I-III	2,08±0,15	2,275±0,2	,619
Sol III-V	1,98±0,24	1,745±0,13	,816
Sol I-VI	4,024±0,3	3,995±0,155	,644
Sol V/I (>1 oranı)	10 (%90,9)	11 (%100)	1

OİAb: Otoimmün antikor

Tablo 15. KİS hastalarında otoimmün antikor durumuna göre SEP bulguları

	Oiab+	Oiab -	p
Sağ P1 dalga latansı	36,49±1,888	37,035±1,924	,618
Sağ P2 dalga latansı	55,35±3,137	55,73±1,39	,724
Sol P1 dalga latansı	36,56±1,39	36,78±1,52	,879
Sol P2 dalga latansı	56,85±2,401	55,86±0,79	,675

OİAb: Otoimmün antikor

Tablo 16. KİS hastalarında otoimmün antikor durumuna göre VEP bulguları

	Oiab+	Oiab -	p
Sağ P100 dalga latansı	108,53±12,679	111,25±7,8	,392
Sol P100 dalga latansı	113,33±12,5	113±7,57	,724

OİAb: Otoimmün antikor

5. TARTIŞMA

Multipl skleroz (MS), birincil olarak genç erişkinleri etkileyen merkezi sinir sistemi (MSS)'nin demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyonla seyreden, genetik ve çevresel etmenlerin birlikte rol oynadığı kronik, inflamatuvar ve nörodegeneratif otoimmün bir hastalıktır (176). MS en sık görülen idiopatik demiyelinizan MSS hastalığı olup, genç erişkinlerde travmadan sonra en sık özürlülüğe yol açan etiyojodur. MS her yaşta görülebilir ancak en sık 20-40 yaş aralığında ve kadınlarda erkeklere oranla 2,5 kat daha fazla görülmektedir. Çalışmaya katılan hastaların %62,5'i kadın, %37,5'i erkekti ve ortalama yaş 34,5 (21-55 arası) saptandı.

MS lezyonları MSS'nin farklı alanlarında dağımık olarak ve sıklıkla optik sinirler, beyin sapı, spinal kord, serebellum ve periventriküler beyaz cevherde izlenmektedir. MS, esas olarak klinik bir tanıdır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi, nörofizyolojik testler ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yardımcı tanı yöntemleridir.

BOS analizi MS'deki inflamatuvar patogenezi biyopsi dışında gösterebilen en güvenilir ve kabul edilmiş tanısal yöntemdir. IgG indeksi MS hastalarının %70'inde artmış bulunurken, uygun yöntemler uygulandığında MS hastalarında %92-98 oranında oligoklonal bant (OKB) pozitifliği gösterilmektedir (177). Çalışmamızda, KIS grubunda %83, MS grubunda ise %70 hastada, IgG indeksi artmış, KIS hastalarında %72, MS hastalarının %75,6'sında oligoklonal bant pozitif saptandı. Bu bulgular literatürdeki çalışmalar ile uyumluydu. MS dışı diğer

nörolojik hastalıklarda OKB pozitifliği ise %3-18 aralığında bulunmuştur. MS’de OKB paternlerine göre yapılan değerlendirmede genel olarak patern 2’nin %90 oranında, patern 3’ün ise %1 oranında pozitif olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, KIS hastalarında en sık patern 2 (%50), MS hastalarında ise en sık patern 2 (%61) saptandı. Otoimmün antikor pozitif ve negatif olanlarda yine en sık patern 2 gözlemlendi.

BOS’da OKB testi, klinik izole sendromda (KİS) MS geliştirme riskinin değerlendirilmesinde önerilmektedir. BOS’da OKB varlığı, MS hastalarının yaklaşık %90’ında ilk olarak gelişen KİS atağından sonra MS’e dönüşümün erken aşamada öngörülmesi açısından yüksek düzeyde özgül ve duyarlı kabul edilmektedir (178).

MS’i taklit eden otoimmün hastalıklarda MRG incelemesi lokal lezyonları göstermede yararlı olup, bu hastalıkların MS’den ayırıcı tanısında daha az sensitiftir. Aynı şekilde IgG sentezi varlığı ve/veya OKB pozitifliği MS’in sistemik otoimmün hastalıklarından ayırıcı tanısında çok yararı olduğu söylenemez.

Horwitz ve arkadaşlarının görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) incelemesi kullanarak yaptıkları bir çalışmada, optik nöritte VEP - MRG ve BOS analizlerinin birbirleriyle korele olduğu gösterilmiştir. VEP ve MRG normal iken, BOS incelemesi de % 96 oranında normaldir (179). VEP incelemesindeki latans gecikmesinin Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) ve MRG’deki beyin atrofisi ile ilişkili olduğunu, sadece tanı koymada değil aynı zamanda progresyonu

göstermede de yeri olduğu gerçeğini göstermiştir (180). Primer progresif MS (PPMS) olgularında yapılan 1,5 yıllık bir başka takip çalışmasında da, EDSS progresyonu yok iken, P100 dalga latansı zaman içinde anlamlı derecede uzadığı gösterilmiştir (181). Somatosensoryel uyarılmış potansiyel (SEP) çalışması, klinik bulgular ile ilişkili olarak patolojiyi gösterebileceği gibi bir subklinik etkilenmeyi de gösterebilmektedir. Kesin MS tanılı olguların %60'ında SEP anormal iken, klinik ilişkili bir bulgu olmadan da %51 oranında anormal bulunmuştur. IgG indeksi değişimleri ile uyarılmış potansiyeller (UP) incelemeleri arasındaki ilişki varlığı sorgulanmış ve SEP ilişkisi göstermezken VEP ve işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP) latanslarının uzaması ilişkili bulunmuştur (182). MS olgularında prognoz belirleme açısından SEP incelemesinin yeri araştırıldığında, erken dönemde gözlenen motor uyarılmış potansiyeller (MEP) ve SEP inceleme anormalliklerinin 5 yıl sonraki EDSS değeri ile anlamlı bir ilişki içinde olduğu görülmüştür (183). BAEP patolojiyi ortaya koyma konusunda duyarlılığı en az olan incelemedir. Kesin MS tanılı olguların %32'sinde anormal iken, klinik ilişkili bir bulgu olmadan %21 oranında anormal bulunmuştur . Bu duruma karşın klinik beyin sapı tutulumu varlığında, MRG'ye göre daha duyarlı ya da lezyonu lokalize etmede MRG ile eşit duyarlılıkta olduğu saptanmıştır (184). Ataklarla seyreden MS olgularında IgG indeksi değişimleri ile VEP ve BAEP latanslarındaki uzama ilişkili iken (180), PPMS olgularının 1,5 yıllık bir izleminde P100 dalga latansında uzama gösterilmiş ancak BAEP latanslarında değişim olmadığı saptanmıştır (184). UP verileri analiz edildiğinde, MS hastalarında sol BAEP sisteminde otoimmün antikor pozitif olanların I-III interpike latansı, otoimmün

antikor negatif olanlara göre anlamlı derecede uzadığı saptanmıştır ($p=0,029$). SEP ve BAEP sistemi ortalama latanslarında normale göre uzama saptanmamış olup, VEP sisteminde ise otoimmün antikor pozitif olanlarda, sağda belirgin olmak üzere her iki VEP sisteminde uzama saptanmıştır. KİS hastalarında UP değerleri analiz edildiğinde, otoimmün antikor pozitif ve negatif olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Her üç inceleme ortalamaları normal sınırlarda saptandı.

UP yöntemlerinin hiç birisinin MS için spesifik olmadığı, etkilenmeyi sınırlı bir duyarlılık ile gösterdiği bilinmektedir. UP incelemelerinin beraber kullanımları (Multimodal inceleme) prognozun belirlenmesi (185) ve tedavi yanıtının ölçülebilir olmasını sağlayabildiği gösterilmiştir (186).

MS hastalarında diğer nörolojik hastalıklar ile karşılaştırılan çalışmalarda çeşitli otoreaktif antikorların (antitroid, parietal hücre, mitokondrial antikorlar ve antinükleer antikor (ANA) daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir (15-19). MS hastalarının %20-26'sında ANA (11, 16, 18, 20), %2-7 arasında anti-SSA (18, 20) ve %2'sinde antikardiyolipin antikor (ACA) (20) pozitif saptanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde antifosfolipid antikor (APLA) pozitifliği yaklaşık %6-9 arasında görülürken, MS hastalarında APLA pozitifliği %5-20 arasında saptanmıştır (17, 18, 21-24). Bizim alışmamızda, KİS hastalarının %54,2'nde, MS hastalarının ise %39,2 pozitif saptandı. Her iki grupta da en fazla ANA pozitifliği görüldü. KİS grubunda %41,6, MS grubunda ise %26 oranında pozitif bulundu. Anti-SS-A, KİS grubunda %4,1, MS grubunda %5,4, antikardiyoloipin antikoru, KİS grubunda, %12,5, MS grubunda %7,1 oranında, antifosfotidil serin antikoru ise

KİS grubunda, %4,1, MS grubunda, %3,6 oranında pozitif saptandı. Antifosfolipit antikorlarına bakıldığında ise KİS grubunda %17, MS grubunda %10,7 oranında pozitif saptandı. Bu bulgular literatür ile uyumluydu. KİS grubunda otoimmün antikorlar MS grubuna göre daha fazla izlense de anlamlı farklılık saptanmadı.

Garg ve arkadaşlarının çalışmasında klinik izole sendromda (KİS) antifosfolipid antikorları [antifosfatidiletanolamin (APE), fosfotidilserin (APS), antikardiyolipin (ACA)] pozitifliği geçici olmakla birlikte MS ve KİS hastalarının 2/3'ünde otoreaktif antikorlar [antinükleer antikor (ANA), antinötrofilik stoplazmik antikor (ANCA), anti-SSA, anti-SSB] pozitifdir. MS hastalarında antifosfolipid antikor pozitifliğinin MRG T2 lezyon volüm yüksekliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Relapsing remitting MS (RRMS) ile karşılaştırıldığında sekonder progresif MS (SPMS)'de ACA ve APE'nin daha yüksek olduğu saptanmıştır (187). Yine aynı çalışmada, sağlıklı kontrol grubu olmaması kısıtlılık olarak gösterilse de başka yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında MS hastalarında normal popülasyona göre APLA pozitifliğinin yaklaşık 7 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. KİS, RRMS'in remisyon döneminde ve SPMS'in progresif fazında otoreaktif antikor düzeylerinde herhangi anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. KİS'te çoğu APLA geçici olmakla birlikte, KİS ve MS'li hastaların 2/3'ünde otoreaktif antikor pozitifliği saptanmıştır (187). MS tanısı alan hasta grubunda otoimmün antikor pozitifliği ve negatifliği durumunda da beyin MRG'de 20 üzeri lezyon sayısı en sık rastlanan bulguydu. Servikal MRG'de ise her iki grupta da %80 hastada plak varlığı mevcuttu. KİS hastalarında otoimmün antikor pozitifliği ve negatifliği durumunda da sıklıkla

beyin MRG’de 5-10 arası plak izlenmekle birlikte, otoimmün antikor varlığında, 6. ay ve 2. yıl kontrol MRG’lerine bakıldığında artma olmadığı saptandı.

Beyin MRG’de izlenen T2 lezyonları, geri dönüşümlü demyelinizasyon, ödem, geri dönüşümü olmayan wallerian dejenerasyon gibi geniş spektrumda bir beyin patolojisini göstermekte olup, bu lezyonların otoantikorlarla ilişkisi lezyonların nedenini net yansıtmamaktadır. Tam mekanizma net aydınlatılamamıştır.

Antifosfolipit sendromunda (APLS)’de ve MS’de MRG lezyonları birbirine benzemekte olduğu sonucuna varılmıştır (17, 188, 189). Ancak Roussel ve arkadaşlarının çalışmasında, otoreaktif antikor pozitif olan MS hastalarında herhangi spesifik morfolojik MRG lezyonları görüntülenememiştir (18, 190). Rovaris ve Paran’nın çalışmasında MS hastalarında, APLS’de ve diğer sistemik immün aracılı otoimmün hastalıklara göre daha fazla MRG lezyon yükü saptanmıştır (191, 192). MS hastalarındaki APLA varlığı ile T2 sekanslarda lezyon yükünün ilişkili olduğu saptanmıştır (187). APLS ile MS karşılaştırıldığında MRG incelemelerinde beyin atrofisinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (191, 193).

Takahashi ve arkadaşları, otoreaktif antikor negatif olan MS hastalarda otoreaktif antikor pozitif olan hastalara göre MRG’de 3’den fazla periventriküler lezyonların anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır (194). Hastalığın erken evresindeki periventriküler plak formları subependimal venlerin çevresindeki lezyonlardır (195). Otoreaktif antikor pozitif MS olan hastalardaki otoimmün hücreler subependimal venlerdeki epitel hücrelere olan afinitesinden dolayı

otoreaktif antikor negatif MS'dekilere göre farklıdır. Bu farklılık, MS patogenezindeki heterojeniteye işaret edebilir.

B hücre aracılı merkezi sinir sistemi hasarlanmasında APLA pozitifliği muhtemel belirteç olarak rol oynayabileceği düşüncesi giderek artmaktadır. APLA varlığı, MS hastalarında muhtemelen artmış olarak devam eden B hücre aktivitesini yansıtmaktadır. APLA'nın rol oynadığı mekanizmalar ile vazospazmın tetiklediği (196), protrombotik mekanizmaların tetiklediği (193), myelin, myelin aracılı proteinlere ve beyin fosfolipidlerine karşı oluşan çapraz reaksiyonlar ile (17, 197) tetiklenen merkezi sinir sistemi hasarlamasına yol açabilir.

Ahn ve arkadaşları, B hücre patogenezinin hedef alan spesifik tedavi olan rituksimab kullanımı ile olan klinik remisyonun APLA antikorlarının düşüklüğü ile ilişkisini göstermiştir (198). Durelli ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise beta-interferon tedavisi alanlarda anlamlı olmasa da geçici olarak otoimmün antikorların arttığı saptanmıştır.

NMO ve MS ile birlikte görülen kollajen doku hastalıklarında interferon tedavisinin kontrendikasyonu dikkate alınması gereken bir durumdur. MS ile birlikte otoantikor özellikle SLE ilişkili otoantikorların pozitif olduğu durumda immün modüle edici tedaviye dikkatli karar verilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak KİS ve MS'de otoantikorların pozitifliği artmış immün aktivite ile açıklanmaktadır. Bu çalışmada otoimmün antikor pozitif ve negatif KİS ve MS hastalarında incelenen klinik, elektrofizyolojik ve MR parametrelerde

anlamalı farklılık olmaması, otoimmün antikorların bu iki hastalık arasında izlem ve prognoz olarak herhangi bir farklılık oluşturmadığı düşünülebilir.

6. SONUÇLAR

1. 80 hastanın 14'ü (%17,5) erkek, 66'sı (%82,5) kadındı. KİS olan 24 hastanın 1'i (%4,2) erkek, 23'ü (%95,8) kadındı. Kesin MS tanısı alan hastaların ise 13'ü (%23,2) erkek, 43'ü (%76,8) kadındı.
2. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $34,5 \pm 9,1$ (21-55 yaş arası) olarak saptandı. KİS tanısı alanların ortalama yaşı $29,83 \pm 6,96$, kesin MS tanısı alan hastaların ise $36,3 \pm 9,3$ saptandı ($p=0,011$).
3. Hastalık süresi, KİS tanısı alanlarda ortalama 3,5 ay (0,5-24 ay arası), MS tanısı alanlarda ise 5 ay (1-18 ay arası) saptandı ($p<0,001$). RRMS grubunda hastalık süresi ortalama 5,1 ayken, SPMS grubunda 9 aydı.
4. EDSS skoru değerlendirildiğinde ise KİS tanısı alanlarda 2 (2-3,5) iken MS tanısı alanlarda 3,5 (1,5-5,5) saptandı ($p<0,001$).
5. Otoantikor pozitifliği sonuçlarına bakıldığında, KIS hastalarının 13'ünde (%54,2), MS hastalarının ise 22'sinde (%39,2) pozitif saptandı. Her iki grupta da en fazla ANA pozitifliği görüldü.
6. ANA, Anti-SSA, p ve c-ANCA, Antikardiyolipin IgG ve IgM, Antifosfolipinlerin IgM ve IgG pozitiflikleri incelendiğinde, KİS ve MS tanısı alan hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.
7. Otoantikor pozitif ve negatif olan KIS hastaları karşılaştırıldığında, hastalık süresi pozitif olanda anlamlı derecede artarken ($p=0,030$), klinik prezentasyonda, her iki grupta en sık optik nörit olduğu saptandı.

8. Otoantikor pozitif ve negatif olan MS hastaları karşılaştırıldığında, BOS incelemesinde IgG indeksi, EDSS skorları incelendiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
9. OKB tipi değerlendirildiğinde, hem MS hem de KİS grubunda otoimmün antikor pozitifliği ve negatifliği durumunda Tip 2 paternin sıklıkla mevcut olduğu saptandı.
10. MRG bulguları incelendiğinde MS tanısı alan hasta grubunda otoimmün antikor pozitifliği ve negatifliği durumunda da beyin MRG’de 20 üzeri lezyon sayısı en sık rastlanan bulguydu. Servikal MRG’de ise her iki grupta da %80 hastada plak varlığı mevcuttu.
11. KİS hastalarında MRG incelemesi analiz edildiğinde, otoimmün antikor varlığında, 6. ay ve 2. yıl kontrol MRG’lerine bakıldığında artma olmadığı saptandı. Torakal MRG’ler incelendiğinde ise otoimmün antikor pozitifliğinde hastaların %71,4’ünde, otoimmün antikor negatif hastaların %66,7’sinde plak varlığı saptandı.
12. UP verileri analiz edildiğinde, MS hastalarında sol BAEP sisteminde otoimmün antikor pozitif olanların I-III interpik latansı, otoimmün antikor negatif olanlara göre anlamlı derecede uzadığı saptanmıştır ($p=0,029$). SEP ve BAEP sistemi ortalama latanslarında normale göre uzama saptanmamış olup, VEP sisteminde ise otoimmün antikor pozitif olanlarda, sağda belirgin olmak üzere her iki VEP sisteminde uzama saptanmıştır.

13. KİS hastalarında UP değerleri analiz edildiğinde, otoimmün antikor pozitif ve negatif olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Her üç inceleme ortalamaları normal sınırlarda saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)* 2007;17:210–8.
2. Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2008;274:45–7.
3. Vukusic S, Confavreux C. [Natural history of multiple sclerosis]. *Presse Médicale (Paris, France : 1983)* 2010;39:359–62.
4. Christian Confavreux, Hans Lassmann, Ian Mc Donald, David Miller, John Noseworthy, Kenneth Smith HW. *Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. n.d.
5. Stadelmann C. Multiple sclerosis as a neurodegenerative disease: pathology, mechanisms and therapeutic implications. *Current Opinion in Neurology* 2011;24:224–9.
6. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain : a Journal of Neurology* 2006;129:606–16.
7. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998;352:1498–504.
8. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH, et al. Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology* 2004;62:601–6.

9. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2001;50:121–7.
10. Archelos JJ, Storch MK, Hartung HP. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 47: 694-706.
11. Collard RC, Koehler RP, Mattson DH. Frequency and significance of antinuclear antibodies in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49: 857-861.
12. Jacob S, Zarei M, Kenton A, Allroggen H. Gluten sensitivity and neuromyelitis optica: two case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1028-30.
13. Reindl M, Khalil M, Berger T. Antibodies as biological markers for pathophysiological processes in MS. *J Neuroimmunol* 2006; 180: 50-62.
14. Salvatore S, Finazzi S, Ghezzi A, Tosi A, Barassi A, Luini C, Bettini B, Zibetti A, Nespoli L, Melzi d'Eril GV. Multiple sclerosis and celiac disease: is there an increased risk? *Mult Scler* 2004; 10: 711-712.
15. Colosimo, C., Pozzilli, C., Frontoni, M., Farina, D., Koudriavtseva, T., Gasperini, C., Salvetti, M., Valesini, G., 1997. No increase of serum autoantibodies during therapy with recombinant human interferon-beta1a in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 96, 372–374.
16. De Keyser, J., 1988. Autoimmunity in multiple sclerosis. *Neurology* 38, 371–374.
17. Karussis, D., Leker, R.R., Ashkenazi, A., Abramsky, O., 1998. A subgroup of multiple sclerosis patients with anticardiolipin antibodies and unusual clinical

- manifestations: do they represent a new nosological entity? *Ann. Neurol.* 44, 629–634.
18. Tourbah, A., Clapin, A., Gout, O., Fontaine, B., Liblau, R., Batteux, F., Stievenart, J.L., Weill, B., Lubetzki, C., Lyon-Caen, O., 1998. Systemic autoimmune features and multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Arch. Neurol.* 55, 517–521.
 19. Verdun, E., Isoardo, G., Oggero, A., Ferrero, B., Ghezzi, A., Montanari, E., Zaffaroni, M., Durelli, L., 2002. Autoantibodies in multiple sclerosis patients before and during IFN-beta 1b treatment: are they correlated with the occurrence of autoimmune diseases? *J. Interferon Cytokine Res.* 22, 245–255.
 20. de Andrés, C., Guillem, A., Rodríguez-Mahou, M., López Longo, F.J., 2001. Frequency and significance of anti-Ro (SS-A) antibodies in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol. Scand.* 104, 83–87.
 21. Fukazawa, T., Moriwaka, F., Mukai, M., Hamada, T., Koike, T., Tashiro, K., 1993. Anticardiolipin antibodies in Japanese patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 88, 184–189.
 22. Heinzlef, O., Weill, B., Johanet, C., Sazdovitch, V., Caillat-Zucman, S., Tournier-Lasserre, E., Roullet, E., 2002. Anticardiolipin antibodies in patients with multiple sclerosis do not represent a subgroup of patients according to clinical, familial, and biological characteristics. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 72, 647–649.
- Horsfield, M.A., Rovaris, M., Rocca, M.

23. McIntyre, J.A., Wagenknecht, D.R., Waxman, D.W., 2003. Frequency and specificities of antiphospholipid antibodies (aPL) in volunteer blood donors. *Immunobiology* 207, 59–63.
24. Vila, P., Hernandez, M.C., Lopez-Fernandez, M.F., Batlle, J., 1994. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb. Haemost.* 72, 209–213.
25. S.D. C. Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology* 1998;55:421–3.
26. Compston A. McAlpine's multiple sclerosis. 2005.
27. Siva A. The spectrum of multiple sclerosis and treatment decisions. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2006;108:333–8.
28. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen J a, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* 2011;69:292–302.
29. Murray TJ. Robert Carswell: the first illustrator of MS. *International MS Journal* 2009;16(3):98–101.
30. Kabat EA, Glusman M, Knaub V. Immunochemical estimation of albumin and gamma globulin in normal and pathological cerebrospinal fluid. *Federation Proceedings* 1948;7:306.
31. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502–17.
32. Polliack ML, Barak Y, Achiron A. Late-onset multiple sclerosis. *Journal of the American Geriatrics Society* 2001;49:168–71.
33. Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 2005;16:327–49.

34. Türk Börü U, Alp R, Sur H, Gül L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology* 2006;27:17–21.
35. Y. Ç., O. B., A. K. Edirne Şehir Merkezinde Multipl Skleroz Prevalansı Çalışması. 39. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2006.
36. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 1995;13:119–46.
37. Kantarci OH. Genetics and natural history of multiple sclerosis. *Seminars in Neurology* 2008;28:7–16.
38. Warren KG, Catz I, Johnson E, Mielke B. Anti-myelin basic protein and anti-proteolipid protein specific forms of multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 1994;35:280–9.
39. Hensiek AE, Sawcer SJ, Compston DAS. Searching for needles in haystacks-the genetics of multiple sclerosis and other common neurological diseases. *Brain Research Bulletin* 2003;61:229–34.
40. Imrell K, Greiner E, Hillert J, Masterman T. HLA-DRB1*15 and cerebrospinal-fluid-specific oligoclonal immunoglobulin G bands lower age at attainment of important disease milestones in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 2009;210:128–30.
41. Kürtüncü M, Tüzün E. Multiple sclerosis: could it be an epigenetic disease? *Medical Hypotheses* 2008;71:945–7.
42. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 2005;23:77–105..

43. Lucchinetti CF, Brück W, Lassmann H. Evidence for pathogenic heterogeneity in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2004;56:308.
44. Brück W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *Journal of Neurology* 2005;252 Suppl :v3–9.
45. Su KG, Banker G, Bourdette D, Forte M. Axonal degeneration in multiple sclerosis: the mitochondrial hypothesis. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2009;9:411–7.
46. Miller DH. Biomarkers and surrogate outcomes in neurodegenerative disease: lessons from multiple sclerosis. *NeuroRx : the Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2004;1:284–94.
47. Dittel BN. CD4 T cells: Balancing the coming and going of autoimmune-mediated inflammation in the CNS. *Brain, Behavior, and Immunity* 2008;22:421–30.
48. Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B, Hartung H-P. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology* 2006;2:201–11.
49. Jiang H, Zhang SI, Pernis B. Role of CD8+ T cells in murine experimental allergic encephalomyelitis. *Science (New York, NY)* 1992;256:1213–5.
50. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain : a Journal of Neurology* 2000;123 (Pt 6:1174–83.

51. Anderton SM, Liblau RS. Regulatory T cells in the control of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Current Opinion in Neurology* 2008;21:248–54.
52. Zozulya AL, Wiendl H. The role of regulatory T cells in multiple sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology* 2008;4:384–98.
53. Harris VK, Sadiq SA. Disease biomarkers in multiple sclerosis: potential for use in therapeutic decision making. *Molecular Diagnosis & Therapy* 2009;13:225–44.
54. Pender MP. The pathogenesis of primary progressive multiple sclerosis: antibody-mediated attack and no repair? *Journal of Clinical Neuroscience : Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2004;11:689–92.
55. Racke MK. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell-targeted therapies. *Current Opinion in Neurology* 2008;21 Suppl 1:S9–S18.
56. Cross AH, Stark JL. Humoral immunity in multiple sclerosis and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunologic Research* 2005;32:85–97.
57. Franciotta D, Salvetti M, Lolli F, Serafini B, Aloisi F. B cells and multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2008;7:852–8.
58. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)* 2004;14:164–74.

59. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain : a Journal of Neurology* 2007;130:1089–104.
60. Brück W, Lucchinetti C, Lassmann H. The pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England) 2002;8:93–7.
61. Schumacher GA. Multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1966;14:571–3.
62. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology* 1983;13:227–31.
63. Li DKB, Held U, Petkau J, Daumer M, Barkhof F, Fazekas F, et al. MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis: a plateauing relationship with clinical disability. *Neurology* 2006;66:1384–9.
64. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Annals of Neurology* 2005;58:840–6.
65. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurology* 2007;6:677–86.
66. Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. *Annual Review of Medicine* 2002;53:285–302.

67. Al-Araji AH, Oger J. Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England) 2005;11:398–402.
68. Moulin DE. Pain in multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 1989;7:321–31.
69. Gass A, Kitchen N, MacManus DG, Moseley IF, Hennerici MG, Miller DH. Trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis: lesion localization with magnetic resonance imaging. *Neurology* 1997;49:1142–4.
70. Garner DJP, Widrick JJ. Cross-bridge mechanisms of muscle weakness in multiple sclerosis. *Muscle & Nerve* 2003;27:456–64.
71. Noseworthy JH. Multiple sclerosis clinical trials: old and new challenges. *Seminars in Neurology* 1998;18:377–88.
72. Shams PN, Plant GT. Optic neuritis: a review. *International MS Journal / MS Forum* 2009;16:82–9.
73. Roodhooft JM. Ocular problems in early stages of multiple sclerosis. *Bulletin de La Société Belge D'ophtalmologie* 2009;65–8.
74. Waubant E, Tezenas du Montcel S, Jedynak C, Obadia M, Hosseini H, Damier P, et al. Multiple sclerosis tremor and the Stewart-Holmes manoeuvre. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society* 2003;18:948–52.
75. Keane JR. Internuclear ophthalmoplegia: unusual causes in 114 of 410 patients. *Archives of Neurology* 2005;62:714–7.
76. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Canadian Journal of Psychiatry Revue Canadienne de Psychiatrie* 2004;49:157–63.

77. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2000;343:938–52.
78. Kaynak H, Altıntaş A, Kaynak D, Uyanik O, Saip S, Ağaoğlu J, et al. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology : the Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 2006;13:1333–9.
79. Onal B, Siva A, Buldu I, Demirkesen O, Cetinel B. Voiding dysfunction due to multiple sclerosis: a large scale retrospective analysis. *International Braz j Urol : Official Journal of the Brazilian Society of Urology* n.d.;35:326–33.
80. Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2006;12:209–14.
81. Siva A, Saip S, Altintas A, Jacob A, Keegan BM, Kantarci OH. Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2009;15:918–27.
82. Haghighi S, Andersen O, Odén A, Rosengren L. Cerebrospinal fluid markers in MS patients and their healthy siblings. *Acta Neurologica Scandinavica* 2004;109:97–9.
83. Ebers GC. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004;10:8–15.

84. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2000;343:1430–8.
85. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576–82.
86. Beck RW, Chandler DL, Cole SR, Simon JH, Jacobs LD, Kinkel RP, et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Annals of Neurology* 2002;51:481–90.
87. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain : a Journal of Neurology* 2007;130:1235–43.
88. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology* 2007;6:805–15.
89. Misu T, Takahashi T, Nakashima I, Fujihara K, Itoyama Y. [Neuromyelitis optica and anti-aquaporin 4 antibody--distinct from multiple sclerosis]. *Rinsho Byori The Japanese Journal of Clinical Pathology* 2009;57:262–70.
90. Simon JH, Kleinschmidt-DeMasters BK. Variants of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clinics of North America* 2008;18:703–16, xi.
91. Pohl D, Rostasy K, Krone B, Hanefeld F. Baló's concentric sclerosis associated with primary human herpesvirus 6 infection. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2005;76:1723–5.

92. Bacigaluppi S, Polonara G, Zavanone ML, Campanella R, Branca V, Gaini SM, et al. Schilder's disease: non-invasive diagnosis? :A case report and review. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2009;30:421–30.
93. Tumani H, Hartung H-P, Hemmer B, Teunissen C, Deisenhammer F, Giovannoni G, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Neurobiology of Disease* 2009;35:117–27.
94. Tumani H, Teunissen C, Süßmuth S, Otto M, Ludolph AC, Brettschneider J. Cerebrospinal fluid biomarkers of neurodegeneration in chronic neurological diseases. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2008;8:479–94.
95. Sindic CJ, Van Antwerpen MP, Goffette S. The intrathecal humoral immune response: laboratory analysis and clinical relevance. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine : CCLM / FESCC* 2001;39:333–40.
96. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1994;57:897–902.
97. Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *Journal of Neuroimmunology* 2006;180:17–28.

98. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008;70:1079–83.
99. McDonnell G V, Hawkins SA. Primary progressive multiple sclerosis: increasing clarity but many unanswered questions. *Journal of the Neurological Sciences* 2002;199:1–15.
100. 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 : the Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 2007;14:797–800.
101. Rinker JR, Trinkaus K, Naismith RT, Cross AH. Higher IgG index found in African Americans versus Caucasians with multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69:68–72.
102. Siritho S, Freedman MS. The prognostic significance of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2009;279:21–5.
103. Lutterotti A, Berger T, Reindl M. Biological markers for multiple sclerosis. *Current Medicinal Chemistry* 2007;14:1956–65.
104. Awad A, Hemmer B, Hartung H-P, Kieseier B, Bennett JL, Stuve O. Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology* 2010;219:1–7.
105. Luque FA, Jaffe SL. Cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis. *International Review of Neurobiology* 2007;79:341–56.

106. Giovannoni G. Multiple sclerosis cerebrospinal fluid biomarkers. *Disease Markers* 2006;22:187–96.
107. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2007;6:903–12.
108. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1999;53:1698–704.
109. Van Walderveen MA, Lycklama A Nijeholt GJ, Adèr HJ, Jongen PJ, Polman CH, Castelijns JA, et al. Hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance imaging: relation to clinical characteristics in subgroups of patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 2001;58:76–81.
110. Barkhof F, Karas GB, van Walderveen MA. T1 hypointensities and axonal loss. *Neuroimaging Clinics of North America* 2000;10:739–52 ,ix.
111. Filippi M, Agosta F. Magnetic resonance techniques to quantify tissue damage, tissue repair, and functional cortical reorganization in multiple sclerosis. *Progress in Brain Research* 2009;175:465–82.
112. Fox NC, Jenkins R, Leary SM, Stevenson VL, Losseff NA, Crum WR, et al. Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology* 2000;54:807–12.
113. Celesia GG, Brigell MG. Recommended standards for pattern electroretinograms and visual evoked potentials. The International Federation

- of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Supplement 1999;52:53–67.
114. Rot U, Ledinek AH, Jazbec SS. Clinical, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and electrophysiological characteristics of the earliest multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2008;110:233–8.
 115. Wolinsky JS. The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2003;206:145–52.
 116. Robinson K, Rudge P. Abnormalities of the auditory evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Brain : a Journal of Neurology* 1977;100 Pt 1:19–40.
 117. Capra R, Mattioli F, Vignolo LA, Antonelli AR, Bonfioli F, Cappiello J, et al. Lesion detection in MS patients with and without clinical brainstem disorders: magnetic resonance imaging and brainstem auditory evoked potentials compared. *European Neurology* 1989;29:317–22.
 118. Mauguière F, Allison T, Babiloni C, Buchner H, Eisen AA, Goodin DS, et al. Somatosensory evoked potentials. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Supplement* 1999;52:79–90.
 119. Christodoulou C, MacAllister WS, McLinskey NA, Krupp LB. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option? *CNS Drugs* 2008;22:87–97.

120. Amato MP, Portaccio E, Zipoli V. Are there protective treatments for cognitive decline in MS? *Journal of the Neurological Sciences* 2006;245:183–6.
121. Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *Lancet Neurology* 2008;7:1127–38.
122. Paulson HL. The spinocerebellar ataxias. *Journal of Neuro-ophthalmology : the Official Journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* 2009;29:227–37.
123. Pastores GM. Krabbe disease: an overview. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2009;47 Suppl 1:S75–81.
124. Siva A, Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis. *Journal of Neurology* 2009;256:513–29.
125. Siva A. Vasculitis of the nervous system. *Journal of Neurology* 2001;248:451–68.
126. Mohr JP. CADASIL and white matter syndromes. *Annals of Neurology* 1998;44:715–6.
127. Confavreux C, Vukusic S. [The natural history of multiple sclerosis]. *La Revue Du Praticien* 2006;56:1313–20.
128. Lublin FD, Reingold SC. 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* 1996;46:907–11.
129. Kremenchutzky M. Primary progressive MS. *International MS Journal / MS Forum* 2003;10:89–95.
 130. Montalban X, Sastre-Garriga J, Filippi M, Khaleeli Z, Téllez N, Vellinga MM, et al. Primary progressive multiple sclerosis diagnostic criteria: a reappraisal. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England) 2009;15:1459–65.
 131. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology* 2002;59:S1–33.
 132. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain : a Journal of Neurology* 1989;112 (Pt 6:1419–28.
 133. Gaspari M, Roveda G, Scandellari C, Stecchi S. An expert system for the evaluation of EDSS in multiple sclerosis. *Artificial Intelligence in Medicine* 2002;25:187–210.
 134. Vukusic S, Confavreux C. [Multiple sclerosis and pregnancy]. *Revue Neurologique* 2006;162:299–309.
 135. Citterio A, Azan G, Bergamaschi R, Erbetta A, Cosi V. Multiple sclerosis: disability and mortality in a cohort of clinically diagnosed patients. *Neuroepidemiology* 1989;8:249–53.

136. Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *Journal of the Neurological Sciences* 1998;160:16–25.
137. Rodriguez M, Karnes WE, Bartleson JD, Pineda AA. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. *Neurology* 1993;43:1100–4.
138. Soelberg Sorensen P. Intravenous polyclonal human immunoglobulins in multiple sclerosis. *Neuro-degenerative Diseases* 2008;5:8–15.
139. Kieseier BC, Wiendl H, Leussink VI, Stüve O. Immunomodulatory treatment strategies in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2008;255 Suppl :15–21.
140. Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics* 2006;110:35–56.
141. Weber MS, Hohlfeld R, Zamvil SS. Mechanism of action of glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics : the Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2007;4:647–53.
142. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 [classical article]. *Neurology* 2001;57:S46–53.
143. Goodkin E. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *European*

Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998;352:1491–7.

144. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* 1997;49:358–63.
145. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. 1998 [classical article]. *Neurology* 2001;57:S46–53.
146. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Neurology* 2007;61:14–24.
147. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurology* 2009;8:254–60.
148. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *Journal of Neurology* 2009;256:405–15.

149. Derfuss T, Kuhle J, Lindberg R, Kappos L. Natalizumab therapy for multiple sclerosis. *Seminars in Neurology* 2013;33:26–36.
150. Sørensen PS, Bertolotto A, Edan G, Giovannoni G, Gold R, Havrdova E, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England) 2012;18:143–52.
151. Khoshnam M, Freedman MS. Disease-specific therapy of idiopathic inflammatory demyelinating disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2012;12:1113–24.
152. Singer BA. Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2013;13:589–602.
153. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online) 2007:CD003982.
154. Morrissey SP, Le Page E, Edan G. Mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *International MS Journal / MS Forum* 2005;12:74–87.
155. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online) 2013;5:CD002127.
156. Rinaldi L, Perini P, Calabrese M, Gallo P. Cyclophosphamide as second-line therapy in multiple sclerosis: benefits and risks. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2009;30 Suppl 2:S171–3.

157. Gray OM, McDonnell G V, Forbes RB. A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England) 2006;12:507–10.
158. Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2005;4:643–52.
159. Schwendimann RN. Treatment of symptoms in multiple sclerosis. *Neurological Research* 2006;28:306–15.
160. Davidson, A, Diamond, B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 2001; 345: 340.
161. Dinser R, Braun A, Jendro MC, Engel A. Increased titres of anti-nuclear antibodies do not predict the development of associated disease in the absence of initial suggestive signs and symptoms. *Scand J Rheumatol.* 2007; 36: 448-51.
162. Shoenfeld Y. Introduction to autoantibodies-the smoke and the fire. *Autoimmunity.* 2005; 38: 1-2.
163. Solomon, DH, Kavanaugh, AJ, Schur, PH. Evidence based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum.* 2002; 47: 434-44.
164. Hahn BH. Antibodies to DNA. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1359-68.
165. Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S. Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity.* 2005; 38: 47-54.
166. Franceschini F, Cavazzana I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity.* 2005; 38: 55-63.

167. Sheldon J. Laboratory testing in autoimmune rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004; 18: 249-69.
168. Reveille JD. Predictive value of autoantibodies for activity of systemic lupus erythematosus.
169. Sammaritano LR, Ng S, Sobel R, et al. Anticardiolipin IgG subclasses. Association of IgG2 with arterial and/or venous thrombosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1998.
170. Bermas BL, Schur PH. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome update: Mayıs 2010. [http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topickey=lupus/6249&selectedtitle=1%7e67&source=search result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topickey=lupus/6249&selectedtitle=1%7e67&source=search%20result). Erişim tarihi: 13.10.2010.
171. Kallenberg CG, Tervaert JW, van der Woude FJ, Goldschmeding R, von dem Borne AE, Weening JJ.: Autoimmunity to lysosomal enzymes: new clues to vasculitis and glomerulonephritis? *Immunol Today*. 1991; 12(2):61-4.
172. Gharavi AE, Pierangeli SS, Harris EN. Origin of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;7:551-63.
173. Blank M, Krause I, Fridkin M, et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2002;109:797-804.
174. Gharavi AE, Sammaritano LR, Wen J, et al. Induction of antiphospholipid antibodies by immunization with beta 2 glycoprotein I (apolipoprotein H). *J Clin Invest* 1992;90:1105-9.

175. Barbhaiya B, Erkan D. Primary thrombosis prophylaxis in antiphospholipid antibody-positive patients: where do we stand? *Curr Rheum Rep* 202011;13:59-69.
176. Trapp BD., Nave K. A. (2008). Multiple sclerosis: An immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci.* 31, 247-269.
177. Awad, A., Hemmer, B., Hartung, H. P., Kieseier, B., Bennett, J. L. & Stuve, O. (2010) Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 219, 1-7.
178. Bosca, I., Magraner, M. J., Coret, F., Alvarez-Cermenio, J. C., Simo-Castello, M., Villar, L. M. & Casanova, B. (2010) The risk of relapse after a clinically isolated syndrome is related to the pattern of oligoclonal bands. *J Neuroimmunol*, 226, 143-6.
179. Horwitz, H., Degn, M., Modvig, S., Larsson, H.B., Wanscher, B. ve Frederiksen, J.L. (2012) CSF abnormalities can be predicted by VEP and MRI pathology in the examination of optic neuritis. *J. Neurol.*
180. Weinstock-Guttman, B., Baier, M., Stockton, R., Weinstock, A., Justinger, T., Munschauer, F., Brownschidle, C., Williams, J., Fisher, E., Miller, D. ve Rudick, R. (2003) Pattern reversal visual evoked potentials as a measure of visual pathway pathology in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 9, 529-534.
181. Ko, K.F. (2010) The role of evoked potential and MR imaging in assessing multiple sclerosis: a comparative study. *Singapore Med. J.* 51, 716-720.

182. Irkeç, C., Nazlıel, B. ve Kocer, B. (2001) The correlation between cerebrospinal fluid findings and evoked potentials during an acute MS attack. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 41, 117-122.
183. Kallmann, B.A., Fackelmann, S., Toyka, K.V., Rieckmann, P. ve Reiners, K. (2006) Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 12, 58-65.
184. Sater, R.A., Rostami, A.M., Galetta, S., Farber, R.E. ve Bird, S.J. (1999) Serial evoked potential studies and MRI imaging in chronic progressive multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 171, 79-83.
185. Schlaeger, R., D'Souza, M., Schindler, C., Grize, L., Kappos, L. ve Fuhr, P. (2012a) Combined evoked potentials as markers and predictors of disability in early multiple sclerosis. *Clin. Neurophysiol.* 123, 406-410.
186. Schlaeger, R., D'Souza, M., Schindler, C., Grize, L., Dellas, S., Radue, E.W., Kappos, L. ve Fuhr, P. (2012b) Prediction of long-term disability in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 18, 31-38.
187. Garg N, Zivadinov R, Ramanathan M, Vasiliu I , Locke J, Watts K et al. Clinical and MRI correlates of autoreactive antibodies in multiple sclerosis patients. *Journal of Neuroimmunology* 187 (2007) 159–165
188. Molad, Y., Sidi, Y., Gornish, M., Lerner, M., Pinkhas, J., Weinberger, A., 1992. Lupus anticoagulant: correlation with magnetic resonance imaging of brain lesions. *J. Rheumatol.* 19, 556–561.

189. JW, I.J., Conti-Kelly, A.M., Greco, P., Abedi, M., Amos, M., Provenzale, J.M., Greco, T.P., 1999. Anti-phospholipid antibodies in patients with multiple sclerosis and MS-like illnesses: MS or APS? *Lupus* 8, 109–115.
190. Roussel, V., Yi, F., Jauberteau, M.O., Couderq, C., Lacombe, C., Michelet, V., Gil, R., Couratier, P., Vallat, J.M., Preud'homme, J.L., 2000. Prevalence and clinical significance of anti-phospholipid antibodies in multiple sclerosis: a study of 89 patients. *J. Autoimmun.* 14, 259–265.
191. Paran, D., Chapman, J., Korczyn, A.D., Elkayam, O., Hilkevich, O., Groozman, G.B., Levartovsky, D., Litinsky, I., Caspi, D., Segev, Y., Drory, V.E., 2006. Evoked potential studies in the antiphospholipid syndrome: differential diagnosis from multiple sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 65, 525–528.
192. Rovaris, M., Viti, B., Ciboddo, G., Gerevini, S., Capra, R., Iannucci, G., Comi, G., Filippi, M., 2000. Brain involvement in systemic immune mediated diseases: magnetic resonance and magnetisation transfer imaging study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 68, 170–177.
193. Cuadrado, M.J., Khamashta, M.A., 2000. The anti-phospholipid antibody syndrome (Hughes syndrome): therapeutic aspects. *Bailliere's Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 14, 151–163.
194. Takahashi K, Tanaka K. Clinical and magnetic resonance imaging features of multiple sclerosis with autoreactive antibodies in Ishikawa Prefecture, Japan. *Journal of Neuroimmunology* 250 (2012) 111–114
195. Adams, C.W., Abdulla, Y.H., Torres, E.M., Poston, R.N., 1987. Periventricular lesions in multiple sclerosis: their perivenous origin and

- relationship to granular ependymitis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1987, 13,141–13,152.
196. Atsumi, T., Khamashta, M.A., Haworth, R.S., Brooks, G., Amengual, O., Ichikawa, K., Koike, T., Hughes, G.R., 1998. Arterial disease and thrombosis in the antiphospholipid syndrome: a pathogenic role for endothelin 1. *Arthritis Rheum.* 41, 800–807.
197. Marullo, S., Clauvel, J.P., Intrator, L., Danon, F., Brouet, J.C., Oksenhendler, E., 1993. Lupoid sclerosis with antiphospholipid and antimyelin antibodies. *J. Rheumatol.* 20, 747–749.
198. Ahn, E.R., Lander, G., Bidot, C.J., Jy, W., Ahn, Y.S., 2005. Long-term remission from life-threatening hypercoagulable state associated with lupus anticoagulant (LA) following rituximab therapy. *Am. J. Hematol.* 78, 127–129

8. ÖZET

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sistemi (MSS)'nin; inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve astroglizis ile karakterize, ön planda beyaz cevherin tutulduğu, korteks ve derin gri cevherinde etkilenebildiği fokal inflamatuvar-demyelinizan plaklarla karakterize kronik bir hastalıktır. MS gelişmiş toplumlarda, genç erişkin popülasyonda özürlülüğe en fazla yol açan nörolojik hastalıktır. Yardımcı tanı yöntemleri olarak MRG (manyetik rezonans görüntüleme), beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri ve uyarılmış potansiyeller (UP) yer almaktadır. MS ayırıcı tanısında, merkezi sinir sistemini tutan genetik, enfeksiyöz, inflamatuvar, metabolik, otoimmün ve neoplastik hastalıklar akla gelmelidir.

Bu çalışmada, 2010-2013 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Multipl Skleroz polikliniğe başvuran, klinik izole sendrom, relapsing-remitting ve sekonder progresif multipl skleroz olgularında otoimmün otoantikorların klinik, beyin ve spinal magnetik rezonans görüntüleme, beyin omurilik sıvısında oligoklonal band varlığı ve IgG indeks yüksekliği, görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), posterior tibial somatosensoryel uyarılmış potansiyeller (SEP) ve işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP) anormallliği ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı. Beyin MR'da otoantikor durumuna göre bazal ve 6.ay ile 2.yılda lezyon sayıları karşılaştırıldı.

Bu çalışmada; KİS hastalarında MS hastalarına göre hastalık süresi daha kısa, EDSS skoru ise daha az saptandı (p;0.00). KİS hastalarının 13'ünde (%54,2), MS hastalarının ise 22'sinde (%39,2) otoantikorlar pozitif saptandı. Her iki grupta

da en fazla ANA pozitifliği görüldü ($p;0.252$). Otoimmün antikor pozitifliği ve negatifliği olan hastaların 6. ay ve 2. yıl kontrol MRG'lerine bakıldığında artma olmadığı saptandı (MS için $p;1-0.576$, KiS için $(0.124-0.571)$).Torakal ve servikal MRG'ler incelendiğinde ise anlamlı bir fark saptanmadı.($p>0.05$)

Otoimmün pozitif ve negatif KİS ve MS hastalarında incelenen klinik, elektrofizyolojik ve MR parametrelerinde anlamlı farklılık olmaması, otoimmün otoantikorların bu iki hastalık arasında prognoz ve izlem olarak herhangi bir farklılık oluşturmadığı düşünölebilir.

Anahtar Sözcükler: Multipl skleroz, Klinik İzole Sendrom, otoimmün otoantikorlar, manyetik rezonans görüntöleme

9. ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease that is characterized by inflammation, demyelinating, axonal loss and astrogliosis with a white matter involvement primarily, focal inflammatory-demyelinating plaques, which could affect cortex and deep gray matter.

MS is the most disabling neurological disorder in young adult populations in the developed countries. MRG (magnetic resonance imaging), cerebrospinal fluid (CSF) examinations and evoked potentials (EP) were used as supporting diagnostic methods. In differential diagnosis of MS, it should be taken into account genetic, infectious, inflammatory, metabolic, autoimmune and neuroplastic diseases retaining central nervous system.

In the present study, it was aimed to examine the relation of autoimmunoantibodies with the presence of oligoclonal band and IgG index increase visual evoked potentials (VEP), posterior tibial somatosensory evoked potentials (SEP) and auditory evoked potentials (BAEP) abnormality in clinical, brain and spinal magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid in the cases with clinical isolated syndrome, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis applying to Gazi University Medical Faculty Neurology Department between 2010-2013, In MRI, the numbers of lesions in relation to autoantibody at basal, 6th month and 2nd year were compared.

In this study, it was found that duration of the disease were shorter and EDSS score were lower in KIS patients comparing to MS patients ($p<0.00$). It was detected that in 13 of KIS patients (54,2%), in 22 of MS patients (39,2%)

autoantibodies were found as positive. In both groups mostly ANA positivity were detected ($p=0.252$). When the 6th month and 2nd year follow up MRG findings of patients with autoimmune positivity and negativity were examined, no increase were detected (for MS $p=1-0.576$, for KISp= $0.124-0.571$). In the examination of thoracic and cervical MRG, any significant differences were found ($p>0.05$).

Having not found any significant differences in electrophysiological and MRI parameters in KIS and MS patients with positive and negative autoimmune have shown that autoimmunoantibodies caused no differences between two disorders in terms of prognosis and follow up.

Key words: Multiple sclerosis, clinical isolated syndrome, autoimmuno autoantibodies, magnetic resonance imaging.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: İrfan

Soyadı: Kenan

Dogum Yeri ve Tarihi: Mut/1983

Egitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye dogru)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD (Arş. Gör. 2009-..)

Konya Meram Tıp Fakültesi (2001-2007)

Mut Çok Programlı Lisesi (1998-2001)

Cumhuriyet İlköğretim Okulu (1994-1997)

Barabanlı Köyü İlkokulu (1989-1994)

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Oldugu Bilimsel Kuruluslar: Türk Nöroloji Derneği

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayınları)

1. Nazliel B, Irkeç C, Batur Çağlayan HZ, Capraz Yıldırım I, Akkaya E, Kenan I. Correlation of cerebral blood flow velocities and Event-related Potentials in Patients with MS. J Neurol Neurophysiol. 2014, v5:i3.