T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ NÖROLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN MULTİPLE SKLEROZİS HASTALARININ GÖZLEMSEL KAYIT ÇALIŞMASI

Dr. Sena Destan BÜNÜL

Nöroloji Ana Bilim Dalı

Uzmanlık Tezi

2016

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ NÖROLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN MULTİPLE SKLEROZİS HASTALARININ GÖZLEMSEL KAYIT ÇALIŞMASI

Dr. Sena Destan BÜNÜL

Nöroloji Ana Bilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Hüsnü EFENDİ

Etik Kurul Onayı: KOU KAEK 2014/264

2016

İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR 4
2. ŞEKİLLER DİZİNİ 5
3. TABLOLAR DİZİNİ 6
4. GİRİŞ VE AMAÇ 8
5. GENEL BİLGİLER 9
5.1. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ 9
5.2. ETİYOLOJİ 11
5.3. PATOFİZYOLOJİ 17
5.4. HETEROJENİTE 20
5.5. KLİNİK 22
5.6. RADYOLOJİK İZOLE SENDROMDAN SEKONDER PROGRESİF MS'E HASTALIK SPEKTRUMU: 27
5.7. MS VARYANTLARI 34
5.8. MS İLE KARIŞABİLECEK SİSTEMİK HASTALIKLAR: 35
5.9. OLUMSUZ PROGNOSTİK FAKTÖRLER[72] 36
5.10. OLUMLU PROGNOSTİK FAKTÖRLER: 36
5.11. TANI: 37
3. GEREÇ VE YÖNTEM 43
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI: 43
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 43
4. BULGULAR: 44
4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER : 44
4.2. VERİLERİN BİRBİRİ İLE İLİŞKİSİ 48
5. TARTIŞMA 62
6. ÖZET 69
7. ABSTRACT 70
8. REFERANSLAR 71

1. KISALTMALAR

1,25(OH)2D	:	1,25 Dihidroksivitamin D
25(OH)D	:	25 Hidroksivitamin D
Ca	:	Kalsiyum
CMV	:	Sitomegalovirüs
EBV	:	Ebstein Barr Virüs
EDSS	:	Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği
FGF-23	:	Fibroblast Büyüme Faktör 23
HLA	:	İnsan Lökosit Antijen
IFN	:	İnterferon Gama,
IL	:	İnterlökin
INO	:	İntranükleer Oftalmopleji
iNOS	:	Nitrik Oksit Sentetaz
KBB	:	Kan-Beyin Bariyeri
KIS	:	Klinik İzole Sendrom
MAG	:	Miyelin Asosiye Glikoproteinin
MMP	:	Matrix Metalloproteinaz
MOG	:	Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein
MRG	:	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MS	:	Multiple Skleroz
NGAM	:	Normal Görünen Ak Madde
NMO	:	Nöromyelitis Optika
OKB	:	Oligoklonal Bant
ON	:	Optik Nörit
PP	:	Primer Progresif
PR	:	Progresif Relapsing
PTH	:	Parathormon
RIS	:	Radyolojik İzole Sendrom

RR	:	Relapsing Remitting
SEP	:	Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyeller
SP	:	Sekonder Progresif
SSS	:	Santral Sinir Sistemi
TIMP	:	Matrix Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri
TNF	:	Tümör Nekroz Faktör
UVB	:	Ultraviyole B
VEP	:	Vizüel Uyarılmış Potansiyeller
VitD	:	D Vitamini
VKI	:	Vücut Kitle İndeksi
VSV	:	Varisella Zoster Virüs

2. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	:	Semptomların Başlangıcının Yaşa Göre Dağılımı	9
Şekil 2	:	D Vitamini Metabolizması	13
Şekil 3	:	MS'de İmmunopatolojik Paternler	19
Şekil 4	:	Optik Nörit Tutulumunda Tanı Algoritması	29
Şekil 5	:	İzole Spinal Kord Sendromu Tutulumunda Tanı Algoritması	29
Şekil 6	:	İzole Beyin Sapı Tutulumunda Tanı Algoritması	30

3. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1	:	Multiple Skleroz Patolojik Alt Tipleri	20
Tablo 2	:	MS'de KIS'e Ait Bulguların Görülme Durumu	28
Tablo 3	:	2013 MS Fenotipik Tanımlar: RR Hastalık	32
Tablo 4	:	2013 MS Fenotipik Tanımlar: Progresif Hastalık	32
Tablo 5	:	MS İle Karışabilecek Sistemik Hastalıklar	34
Tablo 6	:	Tüm MS Popülasyonunu İçeren Çalışmalarda, Özürlülüğün Hızının Her Çalışmada Olmasa da Genellikle Yüksek Olduğu Belirtilmiş Klinik Özellikler:	35
Tablo 7	:	Az Sayıda Bazı Çalışmada Belirlenmiş Kimi Olumsuz Prognostik Faktörler:	35
Tablo 8	:	Olumlu Prognostik Faktörler	35
Tablo 9	:	Schumacher Tanı Kriterleri	36
Tablo 10	:	Poser Tanı Kriterleri	38
Tablo 11	:	Mcdonald Tanı Kriterleri 2001 ve 2005	38
Tablo 12	:	Alansal ve Zamansal Yayılım İle İlgili MRG Kriterleri	39
Tablo 13	:	McDonald Tanı Ölçütleri 2010	40
Tablo 14	:	Tüm Hastaların Cinsiyet Dağılımına Göre Yaş Ortalamaları	43
Tablo 15	:	Cinsiyet Dağılımına Göre Yaş Ortalamaları	43
Tablo 16	:	Cinsiyet Dağılımına Göre Tanı Yaşı ve Hastalık Süreleri	44
Tablo 17	:	İlk Atak Semptomunun Bağlı Olduğu Tutulum Bölgeleri	44
Tablo 18	:	Lezyon Bölgeleri	45
Tablo 19	:	T1 ve Kontrast Tutan Lezyonu Olan Hasta Sayıları	45
Tablo 20	:	T2 ve Servikal Lezyon Sayılarına Göre Hasta Sayıları	45
Tablo 21	:	MS Klinik Alt Tiplerine Göre Hasta Sayıları	46
Tablo 22	:	Tuz Tüketimine Göre Hasta Sayıları	46
Tablo 23	:	Sigara İçme Durumuna Göre Hasta Sayıları	46
Tablo 24	:	Aile Öyküsü Olup Olmamasına Hasta Sayıları	46
Tablo 25	:	Vitamin D, VKI, EDSS ve Relaps Sayısı Ortalamaları	47
Tablo 26	:	VitD, VKI ve EDSS Alt Gruplarındaki Hasta Sayıları	47
Tablo 27	:	İlk Atak Semptomuun Bağlı Olduğu Bölge ile VKI, EDSS, Relaps Sayısı, VitD İlişksi	48
Tablo 28	:	İlk Atak Semptomunun Bağlı Olduğu Bölge İle Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilere Ait P Değerleri	49

Tablo 29	:	Cinsiyete Göre İlk Atak Semptomunun Bağlı Olduğu Bölgeler	49
Tablo 30	:	T1 Lezyon – İlk Atak Semptomunun Bağlı Olduğu Bölge İlişkisi	50
Tablo 31	:	Servikal Lezyon Sayısı – İlk Atak Semptomunun Bağlı Olduğu Bölge İlişkisi	50
Tablo 32	:	Lezyon Bölgeleri İle Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilere Ait P Değerleri	50
Tablo 33	:	Lezyon Bölgesi İle VKI,EDSS,Relaps sayısı, VitD İlişkisi	51
Tablo 34	:	MS Klinik Alt Tipleri ile Lezyon Bölgesi İlişkisi	52
Tablo 35	:	Servikal Lezyon Sayısı – Diğer Bölgelerdeki Lezyonların İlişkisi	52
Tablo 36	:	T2 Lezyon Sayısı – Diğer Bölgelerdeki Lezyonların Yerleşimi İlişkisi	52
Tablo 37	:	T1 Lezyon – Diğer Bölgelerdeki Lezyonların Yerleşimi İlişkisi	53
Tablo 38	:	Tuz Tüketimi İle VKI,EDSS,Relaps sayısı, VitD İlişkisi	53
Tablo 39	:	Tuz Tüketimi İle Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilere Ait P Değerleri	54
Tablo 40	:	Cinsiyete göre Sigara İçme Durumu	55
Tablo 41	:	Sigara İle VKI,EDSS,Relaps sayısı, VitD İlişkisi	55
Tablo 42	:	Sigara İle Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilere Ait P Değerleri	55
Tablo 43	:	VitD İle Non-Parametrik Değişkenler Arasındaki İlişkilere Ait P Değerleri	56
Tablo 44	:	T2 Lezyon Sayısı VitD İlişkisi	57
Tablo 45	:	Servikal Lezyon Sayısı VitD İlişkisi	57
Tablo 46	:	Kategorik VitD İle Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilere Ait P Değerleri	57
Tablo 47	:	VKI İle Non-Parametrik Değişkenler Arasındaki İlişkilere Ait P Değerleri	58
Tablo 48	:	MS Klinik Alt Tipleri Grupları ile EDSS Grupları Kişi Yüzdeleri	59
Tablo 49	:	EDSS İle Non-Parametrik Değişkenler Arasındaki İlişkilere Ait P Değerleri	59
Tablo 50	:	EDSS Alt Grupları ve VitD Alt Gruplarındaki Kişi Yüzdeleri	60
Tablo 51	:	Servikal Lezyon Sayısı Grupları ve EDSS Grupları Kişi Yüzdeleri	60

4. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple skleroz santral sinir sisteminin kronik, inflamatuar demiyelinizasyonu ile karakterize genç erişkinlerde morbiditeye en çok yol açan nörolojik hastalıktır. Nedeni tam olarak ortaya konamamış olsa da tedavisi konusunda son yıllarda önemli gelişmeler sağlanmıştır. Oluşturulacak bir hasta bilgi bankası hem hastalığın nedenleri hem de tedavi seçenekleri açısından önemli katkılar sağlayacaktır.

Bu araştırmada multiple skleroz hastalarına ait demografik, çevresel, klinik ve radyolojik bulguların bilgisayar kaynaklı veri tabanına kayıtlanması verilerin ulusal ve uluslararası başka merkezlerin sonuçları ile birlikte değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır. Ayrıca bu çalışma sayesinde oluşacak verilerin ulusal ve uluslararası epidemiyolojik ve klinik çalışmalara katılım açısından önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

5. GENEL BİLGİLER

Multiple sklerozis (MS) inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize ak madde ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır.[1] Miyelin kılıfı, oligondendrositler ve daha az oranda akson ve sinir hücresinin kendisi hasarlanır.

İlk olarak 1868 yılında Jean-Charcot tarafından bildirilmiştir. İlk MS hastası olarak bilinen Hollandalı Aziz Lidwina, 1433 yılında bu hastalık sebebiyle hayatını kaybetmiştir. MS patolojisi ile ilgili ilk bilgiler 1838 yılında Carswell tarafından tanımlanmakla birlikte, MS'de patolojik ana süreçlerin inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson kaybı olduğuna Jean- Martin Charcot tarafından 1868 yılında dikkat çekilmiştir.[2]

Demiyelinizasyonun yanı sıra gelişen aksonal dejenerasyonun MS'de ortaya çıkan irreversible nörolojik disabilitenin temel nedeni olduğu artık bilinmektedir. Bu yönüyle MS; inflamatuar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.[1]

5.1. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

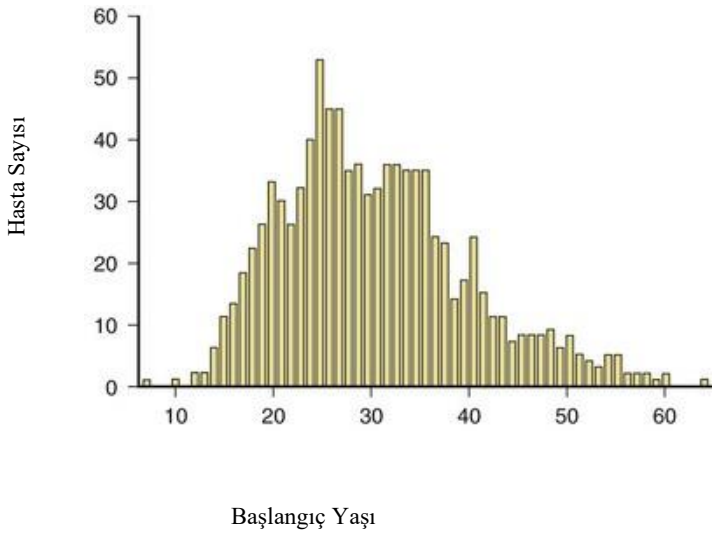
MS, farklı coğrafik dağılım gösteren bir hastalıktır. Beyaz ırk ve Avrupa kökenlilerde daha sık görülmesine karşın, Asya kökenlilerde ve siyah ırkta daha az görülmektedir. Prevelans, kutuplar dışında ekvatordan uzaklaşmakla orantılı bir şekilde artmaktadır. Bu durumun D vitamini eksikliği ile ilişkili olması muhtemeldir. MS için yüksek riskli bölgeler; kuzey ve orta Avrupa, Amerika'nın kuzeyi, Kanada, Avustralya'nın güneyi ve Yeni Zelanda'dır. Bu bölgelerdeki prevelans, 30/100.000' den fazladır.[3]

Ülkemizde MS epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar halen sürmektedir. Edirne şehir merkezinde yapılan çalışma sonucunda MS prevelans oranı 33.9/100000 olarak bulunmuştur.[4]

MS prevelansının düşük olduğu ülkelerden, yüksek olduğu ülkelere göç eden topluluklar üzerine birtakım epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Göç yaşı 15'in altında ise prevelans göç edilen ülkeye uymaktadır. 15 yaşından sonra göç edenlerde ise prevelans, terkedilen ülkeninki ile uyumludur. Bunun nedeninin, güneş ışığına maruz kalma, ısı ve nem değişiklikleri, beslenme alışkanlıkları, bakteriyel ya da viral enfeksiyöz ajanlar gibi çevresel faktörler ve genetik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu olabileceği düşünülmektedir.[5]

MS en sık 20-40 yaş arasında görülür. Nadiren 10 yaşından önce ve 60 yaş sonrası saptanır. Bildirilen en küçük olgu 13 aylıktır. Montreal Nöroloji Enstitüsü'nde 940 MS hastası ile yapılan bir çalışmada semptomların başlangıcının yaşlara göre dağılımı şekil 1'de gösterilmiştir.[6] Kadınlarda, erkeklere göre daha sıktır ve kadın-erkek oranı 2-3/1'dir. Daha ileri yaşlarda ortaya çıkan MS'de cinsiyet oranı eşitlenme eğilimindedir. Çocukluk çağı MS'i de yine kızlarda daha çok görülmektedir.[7]

Şekil 1: Semptomların Başlangıcının Yaşa Göre Dağılımı[8]



5.2. ETİYOLOJİ

MS etiyolojisi halen net olarak bilinmemekle beraber hastalığın, genetik yatkınlığı olan bireylerde, başta viral enfeksiyonlar olmak üzere çevresel faktörlerin katkısıyla, SSS'de gelişen otoimmün yanıt sonucu oluştuğu düşünülmektedir.[9]

5.2.1. Enfeksiyonlar

Mikrobiyal enfeksiyonlar üzerine uzun yıllardır spekülasyonlar yapılmasına rağmen, hastalık-enfeksiyon ilişkisini gösteren çok az kanıt ortaya konabilmiştir. Enfeksiyöz hastalıklar, MS gelişimi için immün sistem patolojsinin tetiğini çekmekle suçlanmaktadırlar.

Enfeksiyöz mononükleoz ile ilgili yapılmış 14 çalışmanın meta analizinde, enfeksiyon geçirenlerde MS ortaya çıkma riskinin arttığı ortaya konmuştur.[10] Kadınlarda yapılan prospektif bir vaka-kontrol çalışmasında, özellikle EBV Nükleer Antijen-2 olmak üzere, hastalığın başlangıcından önce EBV antikor titrelerinde önemli yükseklikler saptanmıştır.[11] Her ne kadar MS hastalarında EBV seropozitivitesi % 100'e yakınsa da, batı yarımkürede yetişkinler arasındaki seropozitiflik % 83-90 gibi yüksek bir oranda olması, hastalık- enfeksiyon ilişkisini ispatta güçlük yaratmaktadır. Semptomatik EBV enfeksiyonu olan ya da yüksek titrede antikor pozitifliği bulunan kişiler de MS gelişme riskinin arttığını gösteren çalışmalar ise hastalık ile olan ilişkisini desteklemektedir.[12, 13]

Sitomegalovirüs (CMV) ile ilgili yapılan ki çalışmada ise, CMV enfeksiyonunun MS için koruyucu olduğunu düşündüren veriler elde edilmiştir.[14, 15]

MS patogenezinde suçlanan bir diğer ajan Varisella Zoster Virüs (VSV) olmuştur. [16] MS akut atağı sırasında hastalardan alınan beyin omurilik sıvı örneklerinde hem viral partiküller hem de virüs DNA'sı saptanırken, remisyondaki

hastaların örneklerinde saptanmamıştır. Bu veriler VSV enfeksiyonunun atak tetiklenmesinde rolü olduğunu düşündürmektedir.[17]

5.2.2. Genetik

Hastalıktaki ailevi kümeleşme genetik faktörlerin rolünü desteklemektedir. Hastaların birinci derece akrabaları için risk %3-5, ikinci ve üçüncü derece akrabaları 5 için %1.5-2.5 olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde MS görülme riski %25.9, çift yumurta ikizlerinde %2.4 olarak saptanmıştır.[18] Multiple genlerin bu genetik yatkınlığı sağladığı düşünülmektedir.[19] 6. kromozomun kısa koluna yerleşen HLA DR, HLA DQ lokusuna yakın bir genin veya genlerin bu hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir. MS'de sıklıkla HLA DR2, DR3, B7, A3, DR15, DQ6, DW2 birlikteliği görülür. Türk toplumunda DQ2 ve DR14 antijenlerine sık rastlanmaktadır.[13, 20]

MS'in daha çok beyaz ırkta görülmesi, Asya kökenlilerde ve siyahlarda riskin daha düşük olması, ikizlerde konkordansın yüksek olması, birinci derece akrabalarda daha sık görülmesi, genetiği giderek önemli kılmaktadır. Irksal genetik yatkınlığı belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, Amerika'nın kuzeyinde risk yüksek olmasına rağmen, burada yaşayan Japonlar'da risk, MS riskinin düşük olduğu Japon Adalarındaki riskle aynı oranda saptanmıştır.[21] Ayrıca ikiz çalışmalarında konkordansın mono ve dizigotik ikizlerde farklı olması, MS'in poligenik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir.[22]

5.2.3. Diğer Etmenler

Bunların dışında MS etiyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda, obezite, kuyu suyu kullanımı, evcil hayvan besleme, travma, kaza veya ameliyat, kimyasal ajanlar,

organik çözücüler, aşılar, gebelik, d vitamini eksikliği, sigara içmek ve iklim koşulları gibi faktörler suçlanmıştır.[9]

Bu faktörlerden önlenebilir sebepler olması nedeniyle d vitamini eksikliği, sigara ve adölesan obezitesi son yıllarda üzerinde sıklıkla durulan konulardır.

5.2.3.1. D Vitamini

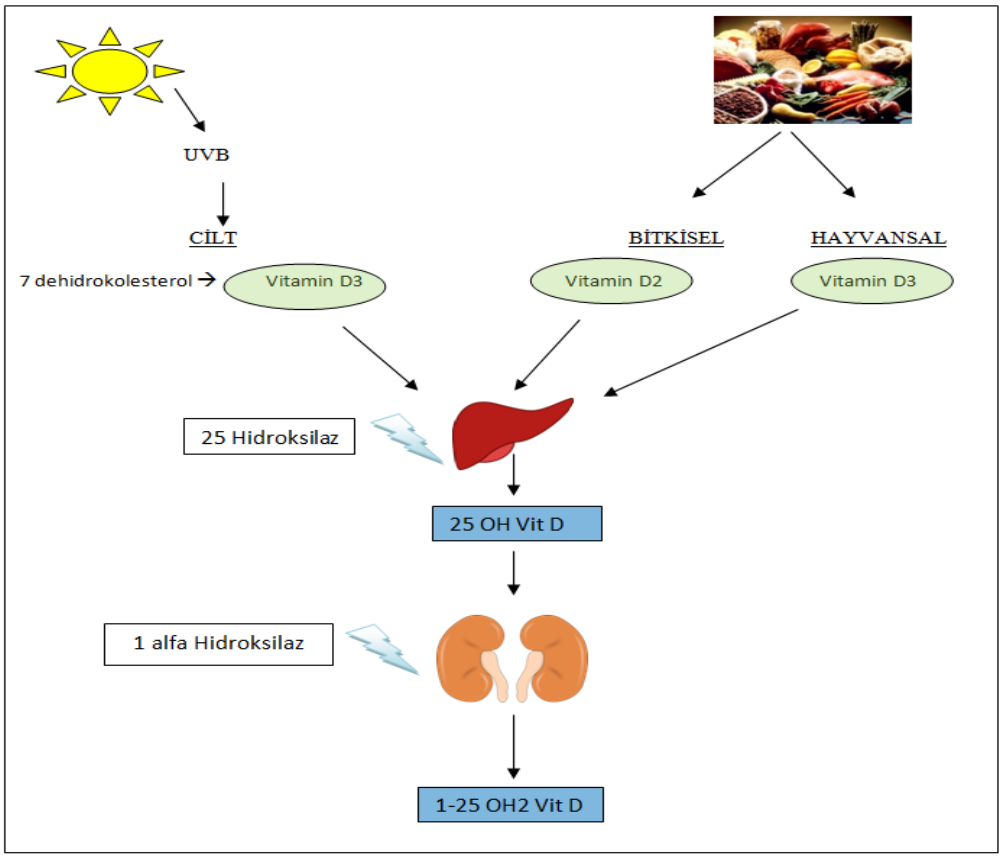
D vitamini; yağda eriyen vitaminler arasında yer almakta olup aynı zamanda endojen olarak uygun biyolojik ortamda sentezlenebildikleri için hormon ve hormon öncüleri olan bir grup steroldür. En önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinedir. Bununla birlikte son yıllarda, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve MS gibi otoimmun hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu bulunmuştur.[13, 23]

Başlıca D vitamini kaynağı; endojen olarak ultraviyole B (UVB) ışınlarının deride fotokimyasal olarak 7 dehidrokolesterolden vitamin D3 (kolekalsiferol) oluşturmasıdır. Güneş ışığına fazla maruz kalınmasıyla vitamin D3 inaktif ürünlerine çevrilmektedir. Diyetle D vitamini, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D2) ve hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D3) şeklinde alınabilmektedir. D vitamini en fazla balık, karaciğer ve yumurta sarısında bulunmaktadır. Diyetle alınan vitamin D2 ve D3 şilomikronlarla birleşerek lenfatik sistem aracılığı ile venöz dolaşıma taşınmaktadır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır.[24]

Deride yapılan veya diyetle alınan D vitamini biyolojik olarak aktif değildir. Önce karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH)D], daha sonra da böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimi ile biyolojik olarak aktif form olan ve kalsitriol olarak da bilinen 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)2D] dönüşmektedir (Şekil 2). 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. Bu enzimin düzenlenmesinde parathormon (PTH), kalsiyum (Ca), fosfor ve fibroblast growth faktör 23 (FGF 23) rol oynamaktadır. 1,25(OH)2D ince barsak, böbrek ve diğer dokularda

bulunan vitamin D reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. İnce barsaktan Ca absorbsiyonunu arttırarak, böbreklerden de Ca kaybını azaltarak genel fonksiyonu olan kan kalsiyum düzeyini korur. Ayrıca 1,25(OH)2D vitamininin, hücre proliferasyonu inhibe edici, terminal diferansiasyonu uyarıcı, anjiogenezi inhibe edici, insülin üretimini uyarıcı ve renin üretimini inhibe edici biyolojik etkileri mevcuttur.[25]

Şekil 2: D Vitamini Metabolizması



Son yıllarda MS patogenezi ve D vitamini ilişkisi üzerinde sıklıkla durulmaktadır. Özellikle güneş ışığına maruziyetin azaldığı ekvatordan uzak bölgelerde MS görülme sıklığının görece artmış olması bu ilişki ile ilgili çalışmalara ilham kaynağı olmuştur.

Hayvanlarda deneysel otoimmün ensafalomiyelit tedavisinde 1,25(OH)2D vitamininin hem anti inflamatuar etki gösterdiği hem de nöral hücreler üzerinde direk etki göstererek iyileşmeye katkı sağladığı ortaya konmuştur. Nöral kök hücreler D vitaminin

upregülasyonu ile yapısal olarak D vitamini reseptörü sentezlerler. D vitamini, nöral kök hücrelerin nöronlara ve oligodendrositlere, proliferasyon ve differansiasyonuna da olumlu etki eder. Nöral hücrelerin yaşaması ve differansiasyonu için gerekli olan nörotropik faktörler olan Nt-3, BDNF, GDNF, CNTF' nin D vitamini ile arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular D vitamininin deneysel ensefalomiyelit ve MS hastalarında remiyelinizan ve nöroprotektif etkilerinin olduğunu göstermektedir.[26]

132 MS hastası ile yapılan D vitamini ile ilişkili bir çalışmada, 58 remisyondaki relaps ve remisyonlarla giden (RR) hasta, 34 relaps durumundaki RR hasta, 40 primer progresif (PP) hasta ve 60 sağlıklı kontrol incelenmiştir. Hem 25(OH)D, hem de 1,25(OH)2D, RR hastalarda sağlıklı gönüllülere göre belirgin düşük saptanmıştır. RR hastalar arasında ise relaps halindekilerde remisyondakilere göre düşük saptanmıştır. Fakat ilginç olarak PP hastalar ile kontrol grubunun D vitamini seviyeleri benzer bulunmuştur.[27]

Çalışmalar her ne kadar D vitamini ve MS etyopatogenezi hakkında ipuçları verse de daha kapsamlı ve kontrollü çalışmalarla bu bağlantı üzerine daha fazla gidilmesi gerektiği aşikardır.

5.2.3.2. Sigara

Sigara kullanımı ve MS ilişkisi son yıllarda üzerinde durulan bir başka konudur. Yapılan birçok çalışmada sigara kullanımının MS riskini arttırdığı ortaya konmuştur. Sigaranın direk nörotoksin olduğu kadar, inflamasyonu tetikleyen immünmodülatör değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir. Manouchehrinia ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı bir çalışmada, sigara içenlerde içmeyenlere göre hastalığın seyrinin daha kötü olduğu gösterilmiştir.[28]

20626 hastanın incelendiği bir meta analizde sigaranın MS için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. Yine aynı çalışmada, sigara içen erkeklerde kadınlara göre; halen içenlerde sigarayı bırakanlara göre MS riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.[29]

2008 yılında İsveç'te yapılan bir çalışmada, bir tür nikotin metaboliti olan kotininin serum seviyeleri, MS hastalarında hastalık başlamasından önce alınan serum örneklerinde sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır.[30]

2011 yılında pasif içicilerle hiç içmeyenlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada da, pasif içimin bile MS riskini arttırdığı gösterilmiştir. [31]

Diğer risk faktörleri arasında sayılan EBV enfeksiyonu ve HLA gen patolojileri ile sigaranın ilişkisinin incelendiği Amerika, Avusturalya ve İsveç merkezli yürütülen bir çalışmada, yüksek titrede anti-EBNA antikoru taşıyan hastalarda MS gelişme riskinin sigara içenlerde yüksek olduğu bulunurken, HLA ile sigara arasında ciddi bir korelasyon bulunmamıştır.[32]

Pediatrik MS hastaları ile yapılan bir başka çalışmada, evde sigara içen ebeveyni bulunan çocuklarda MS gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. 10 yaşın üzerindeki çocuklarda riskin daha yüksek olması ise sigaraya maruziyet süresi ile ilişkilendirilmiştir.[33]

5.2.3.3. Obezite

Özellikle adölesan çağdaki obezitenin MS gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Munger ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada, hastalık başlamadan önce özellikle adölesan çağda vücut kitle indeksi (VKI) 30'un üzerinde olan kişilerde MS gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.[34] İsveç'te yapılan bir diğer çalışmada, 20 yaşında VKI'i 30'un üzerinde olan kişilerde MS gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.[35]

Bu çalışmalar ışığında obezite-MS ilişkisi üzerinde durulması gereken önemli bir başlık olmaktadır.

5.2.3.4. Tuz Tüketimi

Obezite gibi, kişinin diyet alışkanlığı ile ilgili bir özellik olan tuz tüketimi; otoimmünite-diyet ilişkisi incelenirken üzerinde durulan başka bir konudur. Tuz ve MS üzerine yapılan iki çalışmada, MS'in hayvan modeli olan deneysel otoimmün ensafalomiyelitli hayvanlarda, yüksek tuz tüketiminin patolojik T helper 17 yanıtını arttırarak, hastalık semptomlarını arttırdığı gösterilmiştir.[36, 37]

5.3. PATOFİZYOLOJİ

MS lezyonlarının temel özelliği, aksonun göreceli olarak korunduğu, miyelin kılıfının yıkımı ile seyreden demiyelinizasyondur. Demiyelinizasyonun yanı sıra gelişen aksonal dejenerasyonun, nörolojik disabilitenin temel nedeni olduğu bilinmektedir. Bu yönüyle MS; inflamutar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalıktır.[38] Akut ve kronik lezyonlarda; kan-beyin bariyeri (KBB) hasarı ve inflamutar hücre infiltrasyonu, oligodendrosit hasarı ve demiyelinizasyon, astrositoz, akson hasarı ve sınırlı remiyelinizasyon gibi olaylar gözükür[39]. Hastalık patogenezindeki yaygın görüş MS'in akut inflamatuvar lezyonlar ve KBB'nin yıkımıyla başladığı şeklindedir. [40]

5.3.1. Kan Beyin Bariyeri

KBB'deki bozulma ve inflamasyon, patojenik hücrelerin ve antikorların SSS'ne geçişini kolaylaştırır.[41] İmmun kökenli SSS inflamasyonu özgün morfolojik özelliklere sahip KBB nedeniyle periferik dokulardaki inflamasyondan farklıdır. İnflamatuar durumlarda T hücreleri KBB yıkımına yol açan ve beyin parankimi içine aktive lökosit girişini sağlayan kaskadı başlatırlar.[27] Kaskad ile birlikte bir seri migratuar ve kimyasal olaylar meydana gelir.Bu adımlarda rol oynayan faktörler sırasıyla; selektinler ve ligandları, kemokinler ve kemokin reseptörleri, integrinler ve hücre adezyon molekülleri, matrix metalloproteinazlar (MMP) ve bunların doku inhibitörleri (TIMP)'dir.[42] Kemokinler ve reseptörleri, lökositler ve diğer hücrelerin göçünde anahtar rol oynarlar.

Bu kemokin ve reseptörlerinin genetik polimorfizminin MS'e yatkınlık ve koruyuculuk anlamında önemli rolü olduğu düşünülmektedir.[43]

5.3.2. İmmün Hücreler

MS lezyonlarının immün histopatolojisi, beyin ve spinal kord'da ak maddenin T ve B lenfositlerince fokal infiltrasyonunu göstermektedir. Ancak, hedefteki temel antijenik yapının ne olduğu bilinmemektedir. Antijenik yapıların "self" ya da "non-self" yapılar mı oldukları da gösterilememiştir. İnflamatuar cevabın regülasyonu; pek çok hücresel elemanın rol aldığı kompleks bir fonksiyondur. MSS içinde reaktive olan T hücreleri, antijen sunan bir hücre (makrofaj ya da mikroglia) ile karşılaşır. Antijen sunan hücreler yüzeylerinde HLA Class II molekülü ve uygun kostimülatörler bulundurur. T hücre reseptörü, antijen ve HLA Class II moleküllerini içeren kompleks oluştuğu zaman, CD4 Th1 hücrelerini aktive ederler ve CD4 Th1 hücreleri; interferon (IFN) gama, tümör nekroz faktör (TNF) alfa, interlökin (IL)-1, IL-2, IL-12, IL-23 gibi proinflamatuar sitokinler üretir.Proinflamatuar sitokinlerin artışı ile nitrik oksit sentaz (iNOS) miktarında artış meydana geldiği saptanmıştır. NO ve serbest radikallerin sentezi ile sonuçlanan bu olay da MSS' de sitotoksik etkiye sahiptir[44]. Yapılan çalışmalarda MS hastalarının BOS ve serumlarında NO ve serbest radikal düzeyleri, kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. [45]

CD8 T hücrelerinin de MS patolojisinde önemli bir rol üstlendikleri anlaşılmış, MS plaklarında CD8 T hücrelerinin klonal ve oligoklonal olarak çoğaldıkları gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda CD8 T hücrelerinin, CD4 T hücrelerinden sayıca fazla oldukları gösterilmiştir ve bu bulgu sitotoksik T hücrelerinin inflamatuvar süreci yönettiğini düşündürmektedir.[46]

5.3.3. Aktif ve Kronik Multiple Skleroz Lezyonu

Aktif lezyonlar yoğun makrofaj infiltrasyonu gösterirler. Bu makrofajlar yıkılan miyelin artıklarını içerirler ve bütünlüğü bozulmuş olan miyelin kılıf ile sıkı ilişki içindedirler. Etkilenen alanlar miyelin boyamada soluk olarak görülürler.

Kronik inaktif lezyon keskin sınırlı ve hücreden fakirdir. Aktif miyelin yıkım bulgusu gözlenmez. Fibriler gliozis belirgindir. Kronik lezyonlarda remiyelinizasyon tam değildir ve plak kenarında sınırlı kalmıştır.[47]

5.3.4. Aksonal Patoloji

Hem kronik hem de erken dönemde MS lezyonlarında yaygın, akut aksonal hasarın varlığı gösterilmiştir. Akut aksonal hasar, normal görünen ak madde ve plak çevresindeki ak maddede de gözlenmektedir. Hasarlanmanın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın erken dönemlerinde inflamutuvar mediatörlerin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. CD8 T hücrelerinin sayısı ile aksonal hasarın korelasyon gösterdiği bilinmektedir.[47]

5.3.5. Normal Görünen Ak Madde

Hastalığın progresif dönemindeki hastalarda belirgin olmak üzere, fokal demiyelinizasyon yanı sıra, normal görünen ak maddede (NGAM) de diffüz-global hasar gözlenmektedir. Bu bulgu nöroradyolojik çalışmalarla da desteklenmektedir. Bu patolojinin temelinde özellikle CD8 olmak üzere T hücre infiltrasyonu, gliozis, mikroglial aktivasyon, diffüz aksonal kayıp ve sinir hücre dejenereasyonu yatmaktadır.[48, 49]

5.3.6. Gri Madde Patolojisi

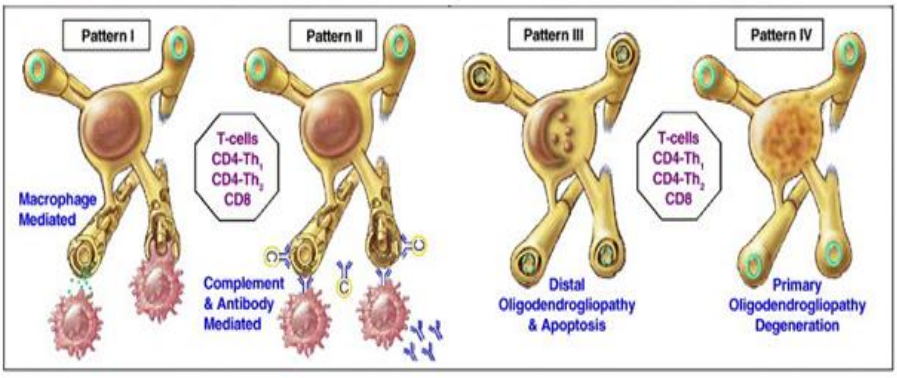
Yakın geçmişe kadar, MS klasik olarak bir ak madde hastalığı olarak tanımlanmaktaydı. Klinik bulguların çoğu ak madde tutulumu ile açıklanabilirken, özellikle kognitif etkilenme üzerine yapılan çalışmalarda gri madde tutulumu ile ilgili önemli bilgiler elde edilmiştir.[50-52]

Kortikal lezyonların ilk patolojik sınıflaması 1999 yılında yapılmıştır.[53]Daha sonra Peterson ve arkadaşları bu sınıflamayı sadeleştirmiş ve 3 tiple sınırlandırmışlardır.[54] Tip 1 lezyonlar ak maddeyle birlikte gri maddenin derin tabakalarını etkiler ve lökokortikal bileşkede yer alırlar. Tip 2 lezyonlar tamamıyla intrakortikal lezyonlardır ve pial veya subkortikal beyaz maddeye uzanım göstermezler. Tip 3 lezyonlar ise pial yüzeyden superfisyal kortikal tabakalara uzanım gösterirler. Bu sınflamaya daha sonra Bo ve arkadaşları dördüncü bir tip daha eklemişlerdir. Tip 4 korteksin tüm katmanlarının tutulu olduğu fakat beyaz maddenin etkilenmediği tip olarak tanımlanmıştır.[55] En sık görülen tip 3 lezyonlar olurken en az görülen ise tip 4 lezyonlardır.

5.4. HETEROJENİTE

Multipl skleroz; klinik, radyolojik ve tedavi cevapları açısından değerlendirildiğinde heterojen bir hastalık özelliğindedir. Lucchinetti ve ark. MS lezyonlarının nöropatolojik incelemesinde, demiyelinizasyonun immünopatolojik paternler bakımından farklılıkları olduğunu göstermişlerdir.[48]

Şekil 3: MS'de İmmunopatolojik Paternler



Tablo 1 : Multiple Skleroz Patolojik Alt Tipleri[8]

Patern	Tip 1	Tip 2	Tip 3	Tip 4
T hücre	+++	++	++	++
Makrofaj	++	++	++	+++
Kompleman / IgG	-	++	-	-
Demiyelinizasyon	Perivenöz	Perivenöz	Non- Perivenöz	Perivenöz
Oligo kaybı	Değişken	Değişken	Belirgin	Belirgin
Oligoapopitoz	-	-	++	-
Remiyelinizasyon	++	++	-	-
Sıklık	3	1	2	4

Patern 1: Makrofaj bağlantılı demiyelinizasyon olup; aktive makrofajların toksik ürünlerinin (TNF alfa ve nitrik oksit) etkisi ile miyelin yıkımının gerçekleştiği deneysel alerjik ensefalomiyelit modeline benzer.

Patern 2: Bu paterndeki lezyonlar miyelin oligodendrosit glikoproteine (MOG) karşı sensitize edilerek oluşturulan deneysel alerjik ensefalomiyelit modelinde görülür ve miyelin yıkımının olduğu bölgelerde immünglobulin ve aktive kompleman birikimi de olaya eşlik eder.

Patern 3: Lezyonlar makrofaj, aktive mikroglia ve T hücrelerinden oluşan inflamatuvar bir infiltrat içerir ve miyelin asosiye glikoproteinin (MAG) belirgin bir kaybı vardır. Bu paternde oligodendrositlerin kaybı ve minimal remiyelinizasyon tabloya eşlik eder.

Patern 4: Nadir görülen ve az sayıdaki primer progressif MS'lu hastada tanımlanan bu paternde lezyonlar makrofaj, aktive mikroglia ve T hücrelerinden oluşan inflamatuvar bir infiltrat içermektedir. MAG kaybı, immünglobulin veya kompleman birikimi ile ilgili bir bulgu saptanmaz. Lezyona komşu akmaddede "apoptotik olmayan oligodendrosit ölümü" bulguları gözlenir.

5.5. KLİNİK

Klinik olarak MS homojen bir hastalık olmayıp her hastada farklı seyretmektedir. Bu çeşitlilik hastalığın başlangıç yaşı ve şeklinde, progresyonunda, atak sıklığı ve şiddetinde görülmektedir. MS inflamasyonu beyin, spinal kord veya optik sinirin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Dolayısıyla MS, santral sinir sistemi ile ilişkili her semptoma yol açabilir. [22]

MS semptomları hastalığa bağlı oluşan demiyelinizasyon ile ilişkili olduğunda primer semptom adını alır. Primer semptomlar olarak, kuvvetsizlik, koordinasyon bozukluğu, uyuşma, yanma, karıncalanma sayılabilir.

Primer patolojiye direk bağlı olmadan ortaya çıkan semptomlara sekonder semptom adı verilir. Örneğin bazı hastalarda hareketsizliğe bağlı ortaya çıkan osteoporoz, kontraksiyon ve kas güçsüzlüğü sekonder semptom olarak kabul edilebilir.

MS, kronik bir hastalık olması ve kişinin bu durumu kabullenememesi de çeşitli psikolojik semptomlara yol açabildiği gibi, bu durum kendini öfke kontrol güçlüğü, evlilik problemleri, uyum sorunları gibi de kendini belli edebilmektedir. Bu semptomlar tersiyer semptom olarak kabul edilir.

MS'in başlangıç belirtileri hafif olabilir ve gözden kaçabilir. En sık görülen başlangıç semptomları duyusal belirtilerdir ve hastalık sürecinde belli bir zamanda ortaya çıkabilir. Sakatlığa yol açan en önemli fonksiyon bozuklulukları ise motor etkilenme nedeniyledir.

Aşağıda en sık görülen semptomlar özetlenmiştir.

5.5.1. Duyusal Belirtiler:

MS' in en sık görülen başlangıç belirtilerindendir ve hastaların çoğunda görülür. Hastalarda hem dizestezi, allodini gibi pozitif, hem de hipoestezi gibi negatif duyusal belirtiler görülebilir. Kalıcı duyu kusuru ise genellikle alt ekstremite distallerinde derin duyu kaybı şeklindedir. MS hastalarında görülen karakteristik bir duyusal bulgu "kullanışsız el" sendromudur. Hastaların üst ekstremitesinde seçici olarak proprioseptif duyu kaybı vardır. Genellikle spontan olarak iyileşir. [56]

Hastaların bir kısmında "Lhermitte Belirtisi" gözlenir. Boynun öne doğru eğilmesiyle ortaya çıkan elektrik deşarjı olarak tanımlanmıştır. Bu bulgu servikal posterior kolondaki plağın aksonu komprese etmesiyle ortaya çıkar. Diğer servikal patolojilerde de ortaya çıkabildiğinden patognomonik değildir. [57]

MS hastalarının üçte ikisi belirli dönemlerde ağrıdan yakınır. Ağrı hemen her zaman gece daha fazladır ve sıcaklık değişimlerinden etkilenir.[58]

Trigeminal nevralji MS hastalarında rölatif olarak nadirdir. Bilateral trigeminal nevralji MS için patognomonik kabul edilir.[59]

5.5.2. Motor Belirtiler:

İkinci sıklıkta görülen başlangıç semptomudur. Kortikospinal ve kortikobulber traktların tutulumu ile ortaya çıkar. Paraparezi, hemiparezi, quadriparezi yada monoparezi şeklinde görülebilir. Parezi ile birlikte spastisite, hiperrefleksi ve patolojik refleksler görülebilir.[22] En sık görülen motor belirti ekstremitelerde görülen kuvvet kaybıdır. Alt ekstremite üst ekstremiteye göre daha sık etkilenir. Muayenede kuvvet kayıpları saptanabildiği gibi, babinski pozitifliği, klonus gibi patolojik bulgular da çoğu kez silik olsa da saptanır. Hastalığın ilerleyen yıllarında %70 oranında spastisite saptanabilir.

Spastisitenin şiddeti relaps zamanlarında olduğu gibi, stresle ve günün değişik zamanlarında da değişiklik gösterebilir.[22]

5.5.3. Görme ile İlgili Belirtiler:

Hastaların %30' unda başlangıç belirtisi görme ile ilgilidir. Optik nörit, nistagmus, diplopi, oküler dismetri, internükleer oftalmopleji, afferent pupil defekti şeklinde görülebilir. En sık karşılaşılan tek gözde 1-2 gün içinde gelişen görme azalmasıdır. Göz hareketleri ile ağrı ve fotofobi eşlik edebilir. Görme keskinliğinin azalması, renk algılamasında bozulma, görme alanı testinde santral veya parasantral skotomlar görülebilir. Göz dibi muayenesi genellikle normaldir. Fakat bazen optik sinir başında şişmeyle beraber hemoroji ve eksüdalar görülebilir.

MS' e bağlı optik nöropatide "Uhthoff Fenomeni" görülebilir ancak optik sinir demiyelinizasyonuna spesifik değildir. Tipik olarak hastalar sıcak ve egzersizle görme kaybı tarifler fakat soğuma ile şikayetler düzelir. Optik sinir demiyelinizasyonunda görülen bir diğer fenomen de Pulfrich etkisidir. Düz çizgide ilerleyen cisimler eliptik olarak hareket ediyormuş gibi algılanır. Bu durum bir optik sinirde diğerine göre iletinin daha yavaş olmasına bağlanır.[58]

5.5.4. Göz Hareket Bozuklukları:

Nistagmus en sık görülen göz hareket bozukluğudur. Bir diğer bulguda çift görmedir. III., VI. Ve nadiren de IV. kraniyal sinirin etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. İpsilateral medial longitudinal fasikül lezyonunda addüksiyon kısıtlılığı ve abdüksiyondaki gözde dissosiye nistagmus olarak ortaya çıkan ve intranükleer oftalmopleji (INO) olarak adlandırılan belirti, özellikle genç yaşlarda ortaya çıkan MS'in kuvvetli bir belirtisidir.[60]

5.5.5. Serebellar Belirtiler:

Yaşam kalitesini en çok etkileyen semptomlardandır. Serebellar tremor, dizartri, ataksi, nistagmus ve titubasyon en sık rastlanan bulgulardır. Serebellar bulgular genellikle tam remisyona girmez. Erken başlayan serebellar ataksi kötü prognoz göstergesidir. [60]

5.5.6. Spinal Kord Belirtileri:

Her iki alt ekstremitede artmış tonusla beraber spastik paraparezi, artmış derin tendon refleksleri, iki taraflı ekstansör taban cildi yanıtı, mesane fonksiyon bozuklukları sık rastlanan spinal kord belirtileridir.[58]

5.5.7. Genitoüriner Sistem Belirtileri:

Sık idrara çıkma, idrar yapmaya başlamada zorluk, yetiştirememe, tam boşaltamama gibi şikayetler görülebilir. Her iki cinste de seksüel disfonksiyon görülebilir. Erkeklerde azalmış penil his nedeniyle ereksiyon sağlama ya da sürdürmede güçlük görülebilir. Kadınlarda ise vajinal lubrikasyon olmaması, vajinal his azalması görülebilir.

5.5.8. Kognitif Belirtiler:

Hastaların %50 sinde değişik derecelerde kognitif işlevlerde bozulma görülebilir. Sentrum semiovale, subkortikal yapılar ve periventriküler alanda yoğunlaşmış olan demyelinizan plakların, korteks ile subkortikal yapılar arasındaki bağlantıyı bozarak kognitif bozukluklara yol açtığı düşünülmektedir. Bu bozukluklar dil işlevlerinden çok dikkat, öğrenme, yürütücü işlevler ve yakın bellek bozukluğu şeklindedir. [61]

5.5.9. Psikiyatrik Belirtiler:

MS' de en sık görülen psikiyatrik bulgular depresyon ve bipolar affektif bozukluktur. Bunların dışında aşırı heyecan, aşırı yorgunluk, sosyal ilişkilerde disinhibisyon, kişilik değişiklikleri, somatik bozukluklar ve apati görülebilir.

5.5.10. Epilepsi:

MS' li hastalarda epilepsi prevelansı %2 ile %7.5 arasında değişir. Normal populasyonla karşılaştırıldığında epilepsi gelişme riskinin 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Nöbetler, kortikal ya da subkortikal lezyonlardan kaynaklanır.

5.5.11. Paroksismal Semptomlar:

MS hastalarında 1-2 saniye ile 1-2 dakika arası süren, gün içinde tekrarlayabilen nörolojik defisit atakları görülebilir. Sık görülmemekle birlikte MS için tipiktir. En sık görülenleri; trigeminal nevralji, hemifasiyal spazm, dizartri, diplopi, ataksi, paroksismal ağrı, dizestezi, kaşıntı ve ağrılı tonik spazmlardır. [56]

5.5.12. Yorgunluk:

Hastaların çoğunda merkezi yorgunluk vardır. Başlangıcı ani ve şiddetlidir. Yorgunluk, özellikle sıcaklıkla tetiklenir. Hastaların büyük çoğunluğu ısıya karşı oldukça hassastır. [56]

5.5.13. Ağrı:

MS hastalarında ağrılı kas spazmları, aralıklı vaya sürekli ekstremite ağrıları ya da omurga ağrılarına rastlanır. Primer ağrı genellikle alt ekstremitede olan dizestetik

ağrılardır. Ancak trunkal ya da üst ekstremite dizestezisi de olabilir. Trigeminal nevralji de MS hastalarında sık görülen ağrılı bir paroksismal semptomdur.

5.5.14. Konstipasyon ve Diyare:

Hastaların bir kısmında otonomik etkilenmeye bağlı konstipasyon veya diyare görülebilir. Konstipasyon nedenleri arasında pelvik duvar spastisitesi, gastrokolik refleks azalması, motilite azlığı ve kullanılan ilaçlar (antikolinerjikler, antidepresanlar, antispastisite ilaçlar) sayılabilir .[56]

5.6. RADYOLOJİK İZOLE SENDROMDAN SEKONDER PROGRESİF MS'E HASTALIK SPEKTRUMU:

MS, SSS'nin demiyelinizan bir hastalığıdır. Bu gruptaki hastalıklarla benzer özellikler taşısa da; başta klinik ve anamnez olmak üzere tanıyı desteklemek için kullanılan yardımcı tanı yöntemleri ile ayırıcı tanısı yapılabilmektedir. Bu yöntemler arasında en sık kullanılanı MRG' dir. Klinik özellikleri ve MRG bulguları birbirini destekleyen hastalarda tanıyı koymak ne kadar kolaysa, özellikle hastalığın henüz başında olan ve tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan hastalarda da bir o kadar zordur. Bu hastaların gerçek bir hasta olup olmadığını anlamak ve eğer öyleyse ayırıcı tanısını yapmak; erken tanı ve tedavi açısından özellik arz etmektedir. Daha sonra açıklanacak dört temel MS alt tipinden önce radyolojik izole sendrom (RIS) ve klinik izole sendrom (KIS) tanılarına açıklık getirmek gerekmektedir.

5.6.1. Radyolojik İzole Sendrom:

Hastalığın herhangi bir bulgu ve semptomu olmadan MRG'da rastlantısal olarak saptanan ve MS düşündürecek beyaz cevher lezyonların bulunmasına RIS adı verilir.[62]

RIS'e ait lezyonlar şu özellikleri taşımalıdır :[62]

a. Korpus kallozumu tutan ya da tutmayan ovoid, iyi sınırlı, homojen görünümlü odak
b. SSS' de yayılım açısından *Barkhoff kriterlerinin* en az 3'ünü karşılayan ve>3 mm T2 hiperintens lezyon

   Barkhoff Kriterleri:[63]

   1. ≥ 9 lezyon veya ≥1 gadalinyum tutan lezyon
   2. ≥3 periventriküler lezyon
   3. ≥1 jukstakortikal lezyon
   4. ≥1 infratentorial lezyon

c. SSS beyaz cevherde vasküler patolojiye uymayan lezyonlar.

RIS tanısını koyabilmek için lezyonların bu özelliklerine ilave olarak aşağıdaki destekleyici kriterler de karşılanmalıdır.[62]

- Öyküde nörolojik bozuklukla ilişkili düzelen klinik semptom olmaması.
- MRG bulgularının klinik, sosyal ya da işlevsel olarak bozukluğa neden olmaması.
- MRG bulgularının toksik maddeye maruz kalma, madde bağımlılığı ya da ilaç kullanımı ile ilişkili olmaması.
- Korpus kallozum tutulumu göstermeyen lökoareozis ya da diğer yaygın beyaz cevher patolojilerinin dışlanması.
- MRG bulgularını açıklayabilecek başka patolojilerin bulunmaması.

5.6.2. Klinik İzole Sendrom:

KIS; diğer alternatif tanıların yokluğunda; MS'i düşündüren, santral sinir sisteminde enflamasyon ve demiyelinizasyon ile giden bir klinik durumdur.[64] KIS; izole optik nörit (ON), izole parsiyel medulla spinalis, beyin sapı ya da supratentoriyel başlangıçlı ortaya çıkabildiği gibi polirejyonel de başlayabilir. MS, %85 oranında KIS

şeklinde başlar ve KIS'ten sonra MS'e dönüşüm riskini belirlemek, MS'te erken tedavinin yararları göz önünde bulundurulduğunda, oldukça önemlidir.[65, 66]

KİS' li hastalardan oluşan geniş bir veritabanının gözden geçirilmesi, bu hastaların %21'inin optik nörit ile, %46'sının uzun traktus belirti ve bulguları ile, %10'unun beyin sapı sendromu ile, %23'ünün ise multifokal bozukluklarla karşımıza geldiğini ortaya koymuştur.[67]

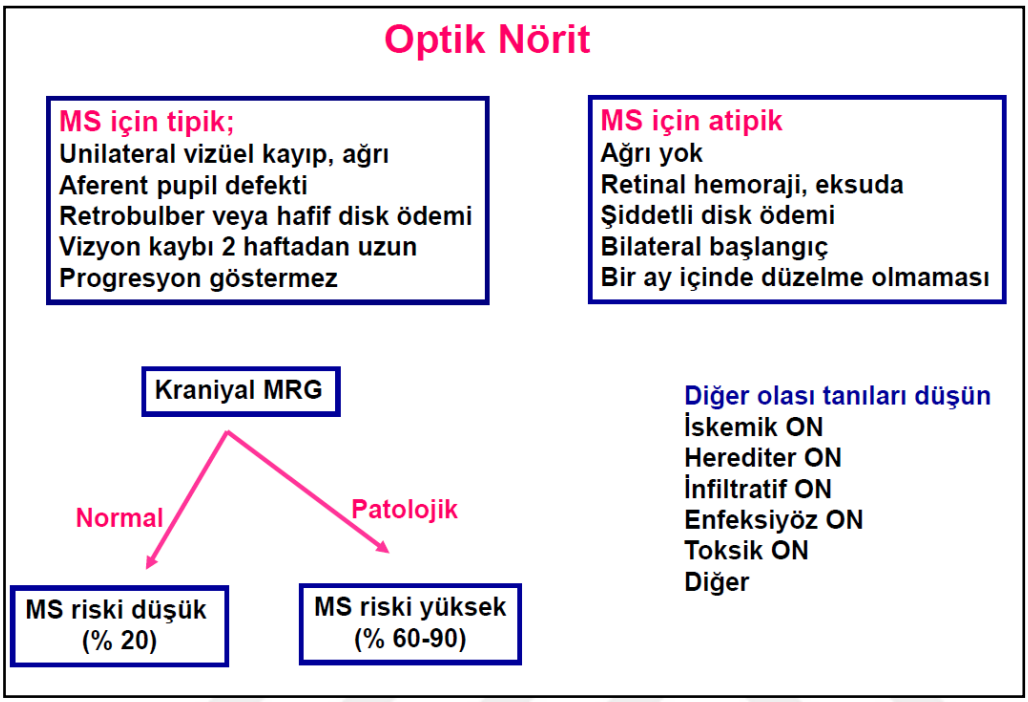
Aşağıdaki tabloda KIS-MS ilişkisi sık görülen prezentasyon şekillerine göre gruplandırılmıştır.

Tablo 2: MS'de KIS'e Ait Bulguların Görülme Durumu[56]

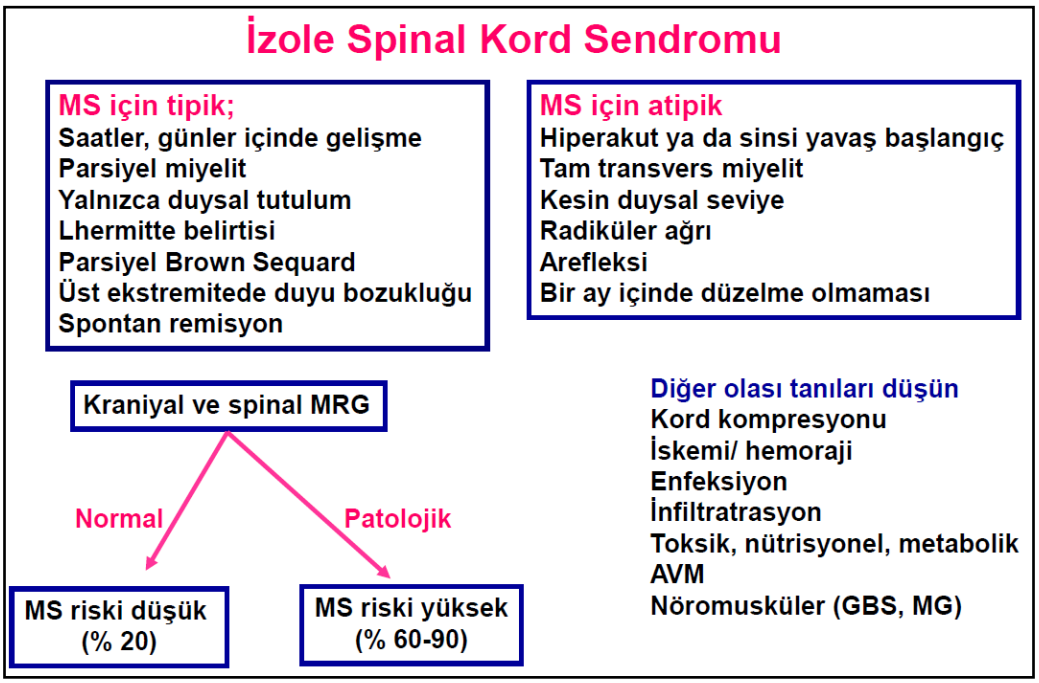
Sık	Ender	Atipik
	Optik Nörit	
Unilateral optik nörit	Bilateral optik nörit	Progresif optik nöropati
Ağrılı göz hareketleri	Ağrı yok	Devamlı ve kalıcı ağrı
Parsiyel ve esas olarak santral görme bulanıklığı	Tam vizyon kaybı	Tam ve kalıcı kayıp
Disk ödemi yok ya da az	Kanamasız disk ödemi	Nöroretinit
	Hafif posterior üveit	Şiddetli anterior üveit
	Beyin Sapı / Serebellum	
Bilateral INO	Unilateral INO, Fasiyal Palsi, Fasiyal Miyokimi	Tam eksternal oftalmopleji
Ataksi, Her yere nistagmus	Sağırlık	Vertikal bakış kısıtlılığı
6. CN tutulumu	1.5 Sendromu	Vasküler sendromlar
Fasiyal uyuşma	Trigeminal nevralji	3 CN tutulumu.
	Paroksismal tonik spazmlar	Progresif trigeminal duyusal nöropati
		Fasiyal distoni
	SpinalKord	
Parsiyel Myelopati	Tam transvers miyelit	Anterior spinal arter sendromu
Lhermitte bulgusu	Radikülopati, arefleksi	Cauda Equina Sendromu
Hissizlik	Parsiyel Brown Sequard	Tam Brown Sequard
Urgency inkontinans	Fekal inkontinans	Akut üriner retansiyon
Progresif spastik paraparezi (asimetrik)	Paroksismal tonik spazmlar (simetrik)	Progresif duyusal ataksi
	Serebral Hemisferler	
Hafif Subkortikal Kognitif Bozukluk	Epilepsi	Ensefalopati
Hemiparezi	Hemianopi	Kortikal körlük

Tutulan bölgeye göre tanı algoritması aşağıdaki şekillerde özetlenmiştir.[68]

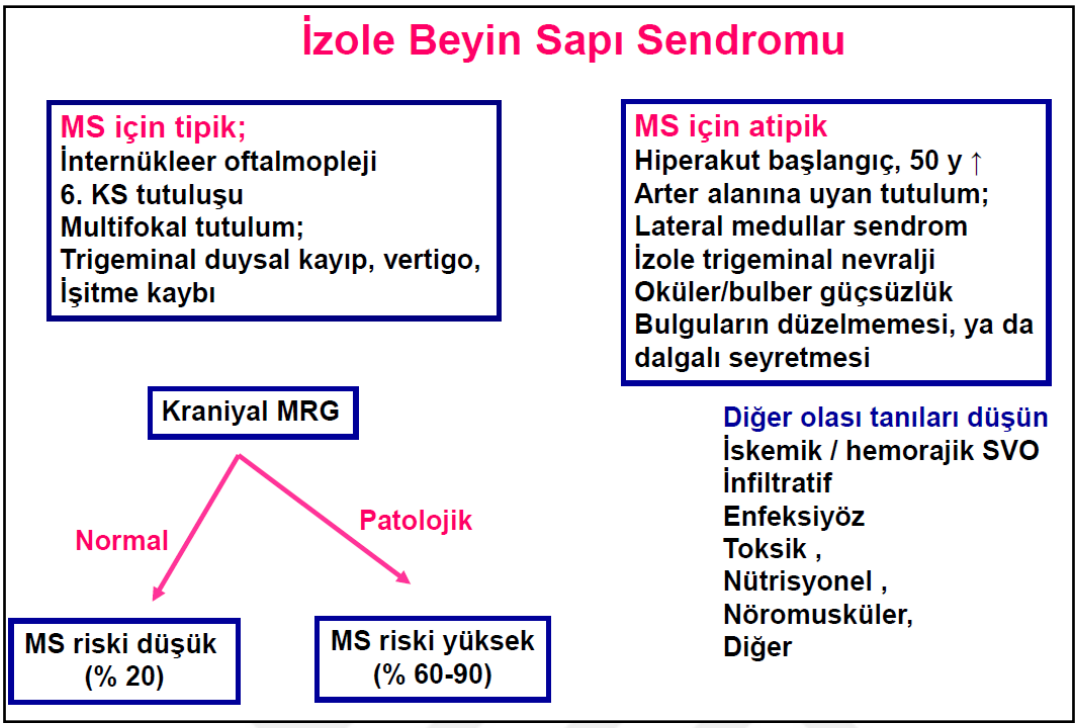
Şekil 4 : Optik Nörit Tutulumunda Tanı Algoritması



Şekil 5 : İzole Spinal Kord Tutulumunda Tanı Algoritması



Şekil 6 : İzole Beyin Sapı Tutulumunda Tanı Algoritması



5.6.3. Klinik Sınıflandırma

5.6.3.1. Relaps ve Remisyonlarla giden (RR) MS:

Akut ataklar ve bunları izleyen tam yada tama yakın düzelme dönemleri ve ataklar arasında hastalığın stabil kalması ile karakterize en sık rastlanan (%85) formdur. İlerleyen dönemde sekonder progresif forma dönebilme eğilimi vardır. Ataklar, ateşin olmadığı bir dönemde 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 epizotlardır. Ataklardan kalan sekellerin birikimi ile özürlülük ilerleyebilir ancak ataklar haricinde özürlülükte süregen bir ilerleme söz konusu değildir.[69]

5.6.3.2. Primer Progresif (PP) MS:

Hastalığın başlangıcından itibaren plato veya remisyon göstermeksizin, disabilitede progresyon veya zaman zaman plato ve geçici küçük ilerlemeler ile karakterizedir.

Hastaların %10-15'inde görülür. Prognozu genellikle daha kötü olan bu formun başlangıç yaşı diğerlerine göre daha ileridir.

5.6.3.3. Sekonder Progresif (SP) MS:

Başlangıçta relaps ve remisyonlar ile giden, ataklarda düzelme olmaksızın her bir atakta eklenen defisitle özürlülüğün giderek arttığı formdur. Bu forma geçiş belirli bir süreçte gerçekleşir ve bu faza transizyonel MS denir.[69]

5.6.3.4. Progresif- relapsing (PR) MS:

Başlangıcından itibaren progresyon gösteren ancak tam iyileşmenin olduğu veya tam iyileşmenin olmadığı akut atakların eşlik ettiği tablo ile karakterizedir.

5.6.4. Yeni Fenotipik Sınıflandırma

1996 yılından itibaren kullanılmakta olan yukarıda özetlenen klinik sınıflandırmanın, MS patogenezinin daha iyi anlaşılması ve MRG kullanımının yaygınlaşması sonucunda, geliştirilme ihtiyacı doğmuştur. Bunun sonucunda yeni bir sınıflandırma oluşturulmuştur.[70]

5.6.4.1. Çekirdek Fenotipler ve Modifiye Ediciler

1996 yılında tanımlanan RR ve Progresif Hastalık fenotipleri küçük modifikasyonlarla birlikte çekirdek fenotipler olarak kabul edilmiştir. Klinik relapslar, SSS

lezyon aktiviteleri ve özürlülüğe gidişin değerlendirilmesi modifiye ediciler olarak tanımlanmıştır. PP MS ayrı bir başlık olarak olmamakla birlikte, Progresif hastalık spektrumu altında değerlendirilmiştir. PR MS fenotipi 'Aktivite ile birlikte olan PP MS' olarak değiştirilmiştir. KIS, MS spektrumu altına dahil edilirken RIS dahil edilmemiştir.[70]

Tablo 3 : 2013 MS Fenotipik Tanımlar: RR Hastalık

CIS	Aktif Değil
	Aktif
RR	Aktif Değil
	Aktif
Aktivite: Klinik Relapslar ve/veya MRG (Gadolinium tutan MRG lezyonları; yeni/büyüyen T2 Lezyonları	

Tablo 4: 2013 MS Fenotipik Tanımlar: Progresif Hastalık

Primer Progresif (Başlangıçtan itibaren özürlülük birikimi) ↑ Progresif Hastalık ↓ Sekonder Progresif (Bir relapstan sonra özürlülük birikimi)	Progresyonla* Birlikte Aktif**
	Progresyonsuz Aktif
	Aktif Değil Fakat Progresyon Var
	Aktivite ve Progresyon Yok
* Aktivite: Klinik Relapslar ve/veya MRG (Gadolinium tutan MRG lezyonları; yeni/büyüyen T2 Lezyonları ** En az yılda bir klinik değerlendirme ile ölçülen progresyon	

5.7. MS VARYANTLARI

5.7.1. Devic Hastalığı (Nöromiyelitis Optika- NMO)

Nöromyelitis optika (NMO), optik nöropati ve miyelit ile karakterize, inflamatuvar bir hastalıktır. Bu tablolar, MS'de sık görülmekle birlikte, NMO daha akut, bazen fulminant ve daha ağır seyreder. Kranial MRG'de MS düşündüren bulgular olmaz. Spinal MRG'de 3-4 segmentten daha uzun, geniş lezyonlar görülür. BOS'ta pleositoz (>50 lökosit/mm3) kaydedilir ve genellikle oligoklonal bant negatif bulunur. Bir su kanal proteini olan aquaporin 4'e karşı gelişen antikorlar hastaların çoğunda pozitiftir.[71]

5.7.2. Marburg Varyantı:

Akut MS olarak da bilinen Marburg varyantı, klinik olarak hızlı progresyon ve ağır seyir göstermesi ile karakterizedir. Genellikle ağır nörolojik bulgularla seyreder ve birkaç yıl içinde ölümle sonuçlanır.

5.7.3. Tümefaktif MS:

Kitle etkisi ve çevresel ödemi olan büyük MS plakları ile karakterize olan olgular ayrı bir grup olarak ele alınmakta ve tümefaktif MS olarak adlandırılmaktadırlar. Tümörler ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

5.7.4. Schilder'in Diffüz Sklerozu :

Patolojik süreç primer demiyelinizasyon olup, yaygın ak madde tutuluşu ile seyreder. Çoğunlukla çocuklarda görülen fulminant MS olarak kabul edilir. İlerleyici görme kaybı, hemiparezi, kognitif defisit, kortikal körlük ve nöbet gibi özelliklerle ortaya çıkar.

5.7.5. Balo'nun Konsantrik Sklerozu

MS' in histolojik bir varyantı olup demiyelinizasyon ve remiyelinizasyonun konsantrik halkalarıyla karakterize bir lezyonudur. Bu histolojik patern T2 ağırlıklı ve T1 kontrastkranyal MRG'da da görülür ve açık halka tarzında kontrast tutulumu nedeniyle tümör ve apseden ayırıcı tanısının yapılması önemlidir.Konsantrik sklerozan lezyonlarla birlikte tipik MS lezyonları da olabilir. Tipik klinik görünüm fokal progresif ilerleyici nörolojik sendrom olmakla birlikte benign klinik tablolar da tanımlanmıştır.

5.8. MS İLE KARIŞABİLECEK SİSTEMİK HASTALIKLAR:

Tablo 5 : MS ile Karışabilecek Sistemik Hastalıklar

Sistemik Lupus Eritramatozis	**Sarkoidoz**
Antifosfolipid Antikor Sendromu	**Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması**
Primer Sjögren Sendromu	**Mitokondriyal Hastalıklar**
Vitamin B12 Eksikliği	**Herediter Ataksiler Ve Parapareziler**
Santral Sinir Sistemi Vaskülitleri	**Paraneoplastik Sendromlar**
• Sistemik Vaskulite Sekonder	**Çöliak Hastalığı**
• İzole Santral Sinir Sistemi Vaskuliti	**Non-İnflamatuar Vasküler Hastalıklar**
• Sistemik Skleroz	**Behçet Hastalığı**
• Susac Sendromu	**Kronik İnfeksiyonlar**
Lökodistrofiler	• Lyme Hastalığı
• Adrenolokodistroşler	• Meningovaskuler Sifiliz
• Metakromatik Lokodistrofiler	• HIV Ensefaliti
• Globoid (Krabbe) Lokodistrofi	• Progressiv MultifokalLokoensefalopati
• Adult Başlangıclı Dominant Lokodistrofi	• Subakut Sklerozan Panensefalit
• Herediter Adult Başlangıclı Alexander Hastalığı	• Whipple Hastalığı

5.9. OLUMSUZ PROGNOSTİK FAKTÖRLER[72]

Tablo 6: Tüm MS Popülasyonunu İçeren Çalışmalarda, Özürlülüğün Hızının Her Çalışmada Olmasa da Genellikle Yüksek Olduğu Belirtilmiş Klinik Özellikler:

Erkek hasta
Progresif başlangıç
Başlangıç semptomunun motor, sfinkterik veya serebellar oluşu (optik nörit ve sensoriyal belirtiler iyi prognoz kabul edilir.)
Başlangıç yaşının ileri oluşu
İlk beş yıldaki özürlülük skorunun fazla oluşu
İlk beş yılda tutulan fonksiyonel system sayısı
İlk iki epizod arasındaki sürenin kısa oluşu DSS 3 ya da 4 aşamasına kısa sürede geliş
İlk epizodun sekelli sonuçlanması

Tablo 7 : Az Sayıda Bazı Çalışmada Belirlenmiş Kimi Olumsuz Prognostik Faktörler:

Ailede MS öyküsü
Düşük sosyo ekonomik seviye
Isı hassasiyeti
RR dönemde atak sayısı
Polisemptomatik başlangıç

5.10. OLUMLU PROGNOSTİK FAKTÖRLER:

Tablo 8 : Olumlu Prognostik Faktörler

Kadın cinsiyet
Erken yaşta başlangıç
Optik nörit veya sensoryel, mono-semptomatik başlangıç
EDSS 3 düzeyine ulaşmak için geçen sürenin uzunluğu
Ataklarla seyir ve seyrek atak
Düşük sosyoekonomik düzey

5.11. TANI:

MS tanısı primer olarak klinikle konur. Bu sebeple anamnez ve fizik muayene özellik arz eder. Bir çok hastalığı taklid edebilmesi nedeniyle ayrıcı tanıda MRG, BOS'ta oligoklonal bant tayini (OKB), vizüel uyarılmış potansiyeller (VEP) ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SEP) yarar sağlamaktadır.

Tipik MS bulguları ile gelen, MRG'da MS ile uyumlu lezyonları olan ve kliniği RR formda olan olan genç bir erişkinde MS tanısını koymak zor değildir. Fakat PP formdaki bir hastada, monofazik epizotu olan veya atipik semptomlarla başvuran hastada ise bir o kadar zordur. Böyle hastalarda yardımcı testler önem kazanmaktadır.

Tanıyı koymak açısından kolaylık sağlaması amacıyla uzun yıllardır çeşitli kriterler oluşturulmuştur. İlki 1965 yılında Schumacher tarafından oluşturulan kriterler tabloda gösterilmiştir.[73]

Tablo 9 : Schumacher Tanı Kriterleri

1.	Objektif nörolojik bulguların olması
2.	10-50 yaş arası başlangıç
3.	Tanı için MS den daha iyi açıklayan bir sebebin olmaması
4.	Beyaz cevher tutulumunu gösteren semptom ve bulgular
5.	
	a. En az 1 ay arayla ortaya çıkan ve en az 24 saat süren 2 ya da daha fazla atak geçirilmiş olmalıdır
	b. Nörolojik bulgular 2 yada daha fazla bölgeye ait olmalı

Yalnızca anamnez ve fizik muayene bulgularına dayalı olarak oluşturulmuş bu kriterler 1983 yılına kadar kullanılmıştır. 1983 yılında, MRG, BOS incelemeleri ve nörofizyolojik testleri de kapsayarak oluşturulan Poser kriterleri 2000 yılına kadar kullanılmıştır.

Tablo 10 : Poser Tanı Kriterleri

KESİN MS	OLASI MS
Klinik Olarak Kesin MS	**Klinik Olarak Olası MS**
A1: İki atak, iki lezyona ait muayene bulgusu	C1: İki atak, bir lezyona ait muayene 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 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	D1: İki atak ve BOS bulgusu

Poser kriterlerinde kullanılan terimleri açıklamaları şu şekildeydi:

Atak: Meydana gelen nörolojik fonksiyon bozukluğunun 24 saatten uzun sürmesidir.

Paraklinik Bulgu : SSS tutulumunun, MRG veya VEP ile ortaya konmasıdır.

Remisyon: En az 30 günlük düzelme hali olmasıdır.

Laboratuar Destekli Tanı: BOS'da, OKB veya artmış IgG varlığının gösterilmesidir.

2001 yılına gelindiğinde ise şu anda da kullanılmakta olan McDonald kriterlerinin ilk hali oluşturulmuştur. 2000'li yılların başlarında MRG'in giderek yaygın kullanılmaya başlamasıyla MS lezyonlarının saptanabilirliği kolaylaşmış ve MRG bulgularına önem veren bir tanı kriteri oluşturmak amacıyla McDonald kriterleri oluşturulmuştur.

Mc Donald 2001 kriterlerinde tanı 3 önemli özelliğe dayandırılmaktadır;

1- Zaman içerisinde dağılım (Ataklar veya progressif seyir)

2- Alan içerisinde dağılım (multifokal olma)

3- Klinik ve paraklinik bulgular için MS' den daha iyi bir açıklamanın olmaması

Tablo 11: Mcdonald Tanı Kriterleri 2001 ve 2005

Klinik Bulgu	**MS Tanısı İçin Ek Bilgi**
≥ 2 atak; ≥2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Gerekmiyor
≥ 2 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	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 kanıt	Zamanda yayılım (MRG ile)** VEYA İkinci klinik atağı bekle
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (monosemptomatik başlangıç; klinik izole sendrom)	Alanda yayılım (MRG ile)* VEYA MRG de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS VE Zamanda yayılım (MRG ile)** VEYA İkinci klinik atağı bekle

*: MRG ile alanda yayılım kriterlerini sağlamalıdır.
** : MRG ile zamanda yayılım kriterlerini sağlamalıdır.

Tablo 12: Alansal ve Zamansal Yayılım İle İlgili MRG Kriterleri

<table>
<tr><th colspan="2">Mcdonald 2001</th></tr>
<tr><th>Alansal yayılım</th><th>Zamansal Yayılım</th></tr>
<tr><td><u>Aşağıdakilerden en az üçü:</u>
• ≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya ≥1 kontrast tutan lezyon;
• ≥3 periventriküler lezyon;
• ≥1 jukstakortikal lezyon;
• ≥1 infratentorial lezyon
• 1 spinal kord lezyonu 1 beyin lezyonu olarak sayılabilir.</td><td>• İlk klinik olaydan ≥3 ay sonra çekilen MRG de kontrast tutan lezyon olması; yoksa 3 ay sonra tekrarlanan MRG de kontrast tutan lezyon
veya
• Yeni T2 lezyon saptanması</td></tr>
<tr><th colspan="2">Mcdonald 2005</th></tr>
<tr><th>Alansal Yayılım</th><th>Zamansal Yayılım</th></tr>
<tr><td><u>Aşağıdakilerden en az üçü:</u>
• ≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya ≥1 kontrast tutan lezyon
• ≥3 periventriküler lezyon;
• ≥1 jukstakortikal lezyon;
• ≥1 infratentorial lezyon

Spinal Kord Lezyonları
✓ İnfratentoriyal lezyon yerine geçebilir.
✓ Total lezyon sayısına dahil olabilir.
✓ Konrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine geçebilir.</td><td>• İlk klinik tablonun başlanıcından en az ≥3 ay sonra kontrast tutulumu
veya
• İlk klinik tablonun başlangıcından en az 30 gün sonra yapılan referans bir incelemeyle karşılaştırıldığında herhangi bir zamanda yeni bir T2 lezyonunun saptanması</td></tr>
<tr><th colspan="2">Swanton 2007</th></tr>
<tr><th>Alansal Yayılım</th><th>Zamansal Yayılım</th></tr>
<tr><td>• En az 2 karekteristik lokalizasyonda en az 1 lezyon
• Periventriküler, jukstakortikal, posterior fossa, spinal kord
• Beyin sapı ve spinal kord sendromundakiler hariç semptomatik bölgedeki tüm lezyonlar</td><td>• Bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MRG’de yeni T2 lezyonu</td></tr>
</table>

Mc Donald kriterlerine göre; hastada en az iki atak öyküsü ve iki ayrı lezyon bulgusu varsa MRG ancak ayırıcı tanı için gereklidir. İki veya daha fazla atak ile tek lezyon ile açıklanabilecek bulgular varsa MRG ile alan içinde dağılım kriterleri gereklidir.

Tablo 13: McDonald Tanı Ölçütleri 2010

Klinik Prezentasyon	Tanı için Gerekenler
≥ 2 atak[a]; objektif klinik kanıtı olan ≥2 lezyon ya da objektif klinik kanıtı olan 1 lezyon ile önceki atağa[b] ait kanıt varlığı	Yok[c]
≥2 atak[a]; objektif klinik kanıtı olan 1 lezyon	Mekanda yayılımın tanımlanması; SSS 'inin 4 alanından en az 2'sinde ≥1 T2[d] lezyon (periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyal, spinal kord[e]); ya da Farklı bir SSS alanında olan ikinci atağı bekle
1 atak[a]; objektif klinik kanıtı olan ≥2 lezyon	Zamanda yayılımın tanımlanması; Herhangi bir zamanda yapılan görüntülemede eşzamanlı asemptomatik Gd tutan ya da tutmayan lezyon varlığı, ya da Takip MRG 'de yeni T2 lezyon ve/veya Gd tutan lezyon varlığı (ilk MRG zamanı ne zaman olura olsun) ya da *İkinci atağı bekle*
1 atak[a]; objektif klinik kanıtı olan 1 lezyon (KİS)	Mekanda yayılımın tanımlanması; SSS 'inin 4 alanından en az 2'sinde ≥1 T2 lezyon (periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyal, spinal kord[d]) ya da Farklı bir SSS alanında olan ikinci atağı bekle Zamanda yayılımın tanımlanması; Herhangi bir zamanda yapılan görüntülemede eşzamanlı asemptomatik Gd tutan ya da tutmayan lezyon varlığı, ya da Takip MRG 'de yeni T2 lezyon ve/veya Gd tutan lezyon varlığı (ilk MRG zamanı ne zaman olura olsun) ya da İkinci atağı bekle
PPMS'i düşündüren sinsi nörolojik progresyon	1 yıl boyunca hastalığın progresyonu ve aşağıdaki 3 kriterden 2'si [e] Mekanda yayılım için, beyinde MS için karakteristik bölgelerde (periventriküler, jukstakortikal,infratentoriyal) ≥1 T2 [d] lezyon Spinal kordda mekanda yayılım için≥2 T2 lezyon Pozitif BOS (izoelektrik fokuslama yöntemi ile saptanan OKB varlığı, artmış İgG indeksi)

a; atak (relaps; eksesarbasyon); olay anında ya da geçmişte olan, SSS' inin akut demiyelinizan olayının hastanın belirttiği ya da objektif kanıtının olduğu, en az 24 saat süren ve ateş yüksekliği ya da enfeksiyonun olmadığı durumda tanımlanmıştır. Bu durum; eş zamanlı nörolojik muayene ile dökümente edilmelidir. Ayrıca MS için karakteristik ,dökümente edilmiş objektif nörolojik bulguya sebep olmayan geçmiş bir klinik olay ya da önceki demiyelinizan olaya uygun bir kanıt bu durumu sağlayabilir. Ancak paroksismal semptomlar (geçmiş ya da bugünkü), 24 saatten daha kısa süreli çok sayıda epizoddan oluşmalıdır. Kesin MS tanısı konulmadan önce nörolojik muayene bulguları ile en az 1 atak olması, ya da öyküsünde SSS'nin bir alanını etkileyen klinik olayın MRG ile kanıtlanması, ya da görsel yakınması olan hastalarda bozulmuş VEP yanıtı saptanması gerekmektedir.

b; 2 atak için objektif klinik bulgulara dayanan tanı en güvenilirdir.,dökümente edilmiş objektif nörolojik bulguların yokluğunda geçmiş bir atakla uyumlu kanıt oluşturabilecek 2 durum olabilir; eski semptomlara ait geçmiş klinik olay ya da önceki bir enflamatuvar demiyelinizan olaya ait karakteristik bulgular olmalı, ancak en az 1 atak objektif bulgularla desteklenmelidir.

c; Ek teste gerek yok. Ancak MS tanısı bu kriterlere dayanan görüntüleme ile desteklenmelidir. Ancak görüntüleme ya da diğer testler (BOS) negatif ise MS tanısı koymada oldukça dikkatlki olmak gerekir ve diğer alteranatif tanılar gözden geçirilmelidir. Klinik olayın daha iyi bir açıklaması olmamalı ve objektif kanıtlar MS tanısını destekler özellikte olmalı.

d; Gadolinyum tutması gerekmez

e:Semptomatik spinal kord veya beyin sapı lezyonu dahil edilmez ve lezyon sayısına katkıda bulunmaz.

Tek atak öyküsü ve iki ayrı lezyonu açıklayan muayene bulguları mevcutsa MRG ile zaman içinde dağılım kriterleri veya yeni bir atak gereklidir. Tek bir atak ve tek bir lezyon bulgusu varlığında KIS, MRG ile hem zaman hem alan içerisinde dağılım kriterleri karşılanmalıdır. Ya da başka bir atağı beklemek gereklidir. MRG yeterli olmaz ise BOS yardımcı tanı yöntemidir. Mc Donald kriterlerinde ayrıca atağın tanımı yapılarak, 24 saat veya daha fazla süren yakınmalar atak olarak değerlendirilmiştir. Tek paroksismal epizodlar atak olarak değerlendirilmemiştir. 2 atak arası süre de 30 gün olarak değerlendirilmiştir.

Mc Donald kriterlerinin tanısal değeri ve uygulanırlığı olumlu bulunmasına rağmen erken tanıda duyarlılığı artırmak amacıyla, özellikle zamansal ve alansal dağılım özelliklerinin biraz daha esnetilmesi konusunda öneriler gelmiştir. Yeni T2 lezyonların, kontrast tutan lezyon yerine geçerek zamansal dağılım özelliklerini yansıtabileceği bildirilmiştir. Ayrıca spinal lezyonların tanıda duyarlılığı artırabileceği belirtilmiştir. Bu veriler ışığında eski kriterler yeniden gözden geçirilerek MRG alansal ve zamansal kriterleri 2005 yılında yeniden düzenlenmiştir.[74]Yapılan değişikliklere göre, MRG zamansal dağılımı göstermek için; ilk klinik olaydan en az 3 ay sonraki çekimde olayla ilgili olmayan plakta kontrast tutulumunun, veya ilk klinik olayda çekilen MRG ile 30 gün sonra çekilen MRG kıyaslandığında yeni T2 lezyonun gösterilmesi gerekmektedir. MRG alansal dağılım özellikleri içerisinde ise kantitatif özellikler aynı kalmış, spinal kord lezyonu tanı kriterleri için daha önemli hale gelmiştir.

Mc Donald kriterlerinin alansal ve zamansal yayılım ile ilgili kısmı 2007 yılında Swanson tarafından bir kez daha revizyondan geçirilmiştir. 2010 yılında ise şu an kullandığımız son halini almıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI:

Kesitsel olarak planlanan bu çalışmaya, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğinde MS ve MS spektrumu içinde olacak şekilde takip edilen 18 yaş üstü 250 hasta dahil edildi.

Herhangi bir dışlama kriteri belirlenmeyen çalışmada, 429'u kadın 178'i erkek toplamda 607 hasta incelendi. İncelenen hastalardan 181'i kadın 69'u erkek toplamda 250 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik ve laboratuar verileri standart bir form ile kayıt altına alındıktan sonra MSBase isimli veritabanına kaydedildi.

Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya katılan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

3.2.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama +/- standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. persantil - 75. persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için student-t testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Testi ile belirlendi. Çoklu karşılaştırmalar için Tukey ve Dunn testleri kullanıldı. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Ki-kare analizi ile değerlendirildi. $p<0.05$ istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR:

4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER:

İncelenen genel hasta grubunun yaş ortalaması 40,31±11.6 idi. 429 (%70,7) kadın hastanın yaş ortalaması 40,68±11,6 ; 178 (%29,3) erkek hastanın yaş ortalaması 39,40±11.6 idi. Hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık yoktu. (p=0.222) Hastaların yaş ortalamaları tabloda özetlenmiştir.

Tablo 14: Tüm Hastaların Cinsiyet Dağılımına Göre Yaş Ortalamaları

	Sayı	Sayı %	Yaş Ortalamaları	Standart Sapma
Kadın	429	70,7	40,68	11,69
Erkek	178	29,3	39,40	11,60
Toplam	607	100	40,31	11,67

İncelemeye alınan 250 hastanın 181'i kadın (%72,4), 69'u (%27,6) erkekti. Kadın hastaların yaş ortalaması 38,20±10,74 iken; erkek hastaların yaş ortalaması 37,93±10,67 idi. Hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık yoktu. (p=0,885) Bu hastaların cinsiyete göre yaş ortalamaları tabloda gösterilmiştir.

Tablo 15: Cinsiyet Dağılımına Göre Yaş Ortalamaları

	Sayı	Sayı %	Yaş Ortalamaları	Standart Sapma
Kadın	181	72,4	38,20	10,74
Erkek	69	27,6	37,93	10,67
Toplam	250	100	38,13	10,70

Çalışmaya alınan hastaların ortalama tanı yaşı 33±9.05 idi. Kadın hastaların ortalama tanı yaşı 33± 9.77 iken erkek hastalarınki 32.55±10.15 idi. İki grup arasında

anlamlı farlılık yoktu. (p=0.650) Hastaların ortalama hastalık süresi 6.40±5.61 yıldı. Kadın hastaların ortalama hastalık süresi 6.43±.77 iken erkek hastaların 6.55±5.19 idi. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. (p=0.805)

Tablo 16 : Cinsiyet Dağılımına Göre Tanı Yaşı ve Hastalık Süreleri

	Tanı Yaşı	Hastalık Süresi
Kadın	33.23±9.77	6.43±.77
Erkek	32.55±10.15	6.55±5.19
Toplam	33.05±9.05	6.40±5.61

Çalışmaya alınan hastalardan 92'sinin (%38,7) ilk atak semptomu supratentoriyal bölge lezyonlarına bağlıydı. Diğer hastalarda sırasıyla %32,4 beyin sapı tutulumuna, %22,3 optik sinir tutulumuna ve %6,7 spinal bölge tutulumuna bağlıydı. 12 hasta radyolojik izole sendrom olduğundan ilk atak semptomu yoktu.

Tablo 17: İlk Atak Semptomunun Bağlı Olduğu Tutulum Bölgeleri

	Sayı	Sayı %
Supratentoriyal	92	38,7
Beyin Sapı	77	32,4
Optik Sinir	53	22,3
Spinal	16	6,7
Toplam	238	100

Hastaların lezyonlarının yerleşimleri 2 ana grup altında toplandı. 60 hastada(%23,7) lezyonlar jukstakortikal ve/veya periventriküler yerleşim gösterirken, 190 hastada (%76,3) jukstakortikal, periventriküler ve infratentoriyal bölgelerin hepsinde lezyon bulunmaktaydı.

Tablo 18: Lezyon Bölgeleri

	Sayı	Sayı %
Jukstakortikal ve/veya Periventriküler	60	23,7
Jukstakortikal+Periventriküler+ İnfratentoriyal	190	76,3
Toplam	250	100

T1 lezyonu bulunan hasta sayısı 200 (%79,9) iken, kontrast tutan lezyonu bulan hasta sayısı 45 (%17,7) idi.

Tablo 19 : T1 ve Kontrast Tutan Lezyonu Olan Hasta Sayıları

		Sayı	Sayı %
T1 Lezyon	var	200	79,9
	yok	50	20,1
Kontrast Tutan Lezyon	var	45	17,7
	yok	205	82,3

T2 lezyon sayılarını 3 ana grupta inceledik. 187 hastanın (% 75,1) 9 ve üzerinde lezyonu vardı. Servikal lezyon sayısı da 3 ana grupta inceledik. 3 ve üzeri lezyonu olan 82 (%34,3) hasta vardı. Bu grupta 11 hastanın servikal görüntülemesi yapılamadığından verisi eksikti.

Tablo 20: T2 ve Servikal Lezyon Sayılarına Göre Hasta Sayıları

T2 Lezyon Sayısına Göre Hasta Sayıları			Servikal Lezyon Sayısına Göre Hasta Sayıları		
Lezyon Sayısı	Sayı	Sayı %	Lezyon Sayısı	Sayı	Sayı%
1-2	8	2,8	**3 ve üzeri**	82	34,3
3-9	55	22,1	**3'ten az**	86	36
9 ve üzeri	187	75,1	**Lezyon yok**	71	29,7
Toplam	250	100	**Toplam**	239	100

Hastaların tanılarının MS klinik alt tiplerine göre dağılımı tablo 21'deki gibidir. %76,4 oranla RR MS en sık görülen alt tiptir.

Tablo 21: MS Klinik Alt Tiplerine Göre Hasta Sayıları

	Sayı	Sayı %
CIS/RIS	31	12,4
PP MS	4	1,6
RR MS	191	76,4
SP MS	24	9,6
Toplam	250	100

Çalışmaya katılan hastaların 139'u (%55,6) tuzlu yemek yediğini söylerken, 121'i (%48,4) sigara içmekteydi. Toplam 26 hastanın (%10,4) anamnezinde aile öyküsü mevcuttu.

Tablo 22: Tuz Tüketimine Göre Hasta Sayıları

	Sayı	Sayı %
Tuzlu	139	55,6
Tuzsuz	111	44,4

Tablo 23: Sigara İçme Durumuna Göre Hasta Sayıları

	Sayı	Sayı %
İçiyor	121	48,4
İçmiyor	129	51,6

Tablo 24: Aile Öyküsü Olup Olmamasına Hasta Sayıları

	Sayı	Sayı %
Var	26	10,4
Yok	224	89,6

Çalışmaya katılan hastaların D vitamini (VitD) ortalaması 16,3±8,41 ng/ml idi. D vitamini değeri 20 ng/ml'nin altında olup vitamin eksikliği olduğu kabul edilen hasta sayı 172 (%68,8) idi. Hastaların vücut kitle indeksi (VKI) ortalaması 25,77 ±4,37kg/m² idi. VKI 30 kg/m²'nin üzerinde olup obez kabul edilen hasta sayısı 32 (%12,8) idi. Hastaların EDSS ortalaması 1,88 olarak hesaplandı. EDSS skoru 4 ve üzerinde olan hasta sayısı ise 45 idi. İstatistiksel anlamlılığı arttırmak amacıyla korelasyon analizlerinin bazıları oluşturulan bu cut-off değerlerine göre yapılmıştır. Ortalama relaps sayıları ise 3±2,52 olarak bulundu.

Tablo 25: Vitamin D, VKI, EDSS ve Relaps Sayısı Ortalamaları

	Vit D (ng/ml)	VKI (kg/m²)	EDSS	Relaps Sayısı
Ortalama	16,38	25,77	1,88	3
Standart Sapma	8,41	4,37	1,92	2,52

Tablo 26: VitD, VKI ve EDSS Alt Gruplarındaki Hasta Sayıları

	Sayı	Sayı %
VitD =< 20	172	68,8
VitD > 20	78	31,2
VKI => 30	32	12,8
VKI < 30	218	87,2
EDSS <4	205	82
EDSS => 4	45	18

4.2.VERİLERİN BİRBİRİ İLE İLİŞKİSİ

4.2.1. İlk Atak Semptomunun Bağlı Olduğu Bölge

Hastaların ilk atak semptomunun bağlı olduğu bölgelere göre VKI, EDSS, relaps sayısı, VitD değeri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 27: İlk Atak Semptomuun Bağlı Olduğu Bölge ile VKI, EDSS, Relaps Sayısı, VitD İlişksi

Bağlı Olduğu Bölge		VKI kg/m²	EDSS	Relaps Sayısı	VitD ng/ml
Supratentoriyal					
	Ortalama	25,89			
	Median		1.5	3,0	14,35
	Std. Sapma	4,60			
	25. persentil		1,0	2,0	9,42
	75. persentil		2,0	4,0	23,00
Optik Sinir					
	Ortalama	24,71			
	Median		1,0	2,0	16,70
	Std. Sapma	4,55			
	25. persentil		,0	1,0	10,30
	75. persentil		2,0	3,0	21,80
Beyin Sapı					
	Ortalama	26,36			
	Median		1.5	2,0	14,10
	Std. Sapma	3,87			
	25. persentil		1,0	1,0	9,80
	75. persentil		2,5	4,0	22,05
Spinal					
	Ortalama	26,39			
	Median		2,0	2,0	12,90
	Std. Sapma	5,04			
	25. persentil		1,5	2,0	10,42
	75. persentil		3,75	3,75	16,05
P değeri		**0,689**	**0,279**	**0,753**	**0,467**

İlk atak semptomunun bağlı olduğu bölge ile hastaların VKI, EDSS skorları, relaps sayıları ve VitD düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Korelasyon analizi VKI, EDSS ve VitD için daha önceden belirlenen cut-off sınırlarına göre yapılmıştır. (sırasıyla;p=0.189, p=0.689, p=0.753, p=0.467)

Hastaların tuz tüketimi, sigara kullanımı, aile öyküsünün olup olmaması, MS klinik alt tipleri , MRG lezyonlarının yerleşim yeri ve kontrast tutup tutmadıkları ile ilk atak semptomunun bağlı olduğu bölge ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. P değerleri tabloda gösterilmiştir.

Tablo 28: İlk Atak Semptomunun Bağlı Olduğu Bölge İle Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilere Ait P Değerleri

Değişken	**P değeri**
Tuz Tüketimi	0,461
Sigara	0,538
Aile Öyküsü	0,977
MS Klinik Alt Tipi	0,737
Yerleşim Yeri	0,148
Kontrast tutulumu	0,639

Buna karşılık hastaların cinsiyeti, T1 lezyonunun olup olmaması ve servikal lezyon sayıları ile ilk atak semptomunun bağlı olduğu bölge arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. (sırasıyla p değeri:p=0.007, p=0.017, p=0.032)

Tablo 29: Cinsiyete Göre İlk Atak Semptomunun Bağlı Olduğu Bölgeler

	Supratentoriyal	**Optik Sinir**	**Beyin Sapı**	**Spinal**
Kadın	%42	%24,7	%29,3	%4
Erkek	%29,7	%15,6	%40,6	%14,1

Kadın hastalarda ilk atak semptomunun en sık bağlı olduğu bölge % 42 ile supratentoriyal olurken, erkek hastalarda % 40,6 ile beyin sapı olmuştur. Her iki grupta da ilk atak semptomuna en az sebep olan bölge spinal bölgedir.

T1 lezyonu olanlarda ilk atak semptomuna en sık sebep olan bölge %40 oranla supratentoriyal olurken, olmayanlarda %36,2 ile optik sinir olmuştur. Her iki grupta da en az sebep olan bölge spinal bölgedir.

Tablo 30: T1 Lezyon – İlk Atak Semptomunun Bağlı Olduğu Bölge İlişkisi

	Supratentoriyal	Optik Sinir	Beyin Sapı	Spinal
Lezyon var	%40	%18,4	%35,8	%5,8
Lezyon yok	%34	%36,2	%19,1	%10,6

Sayıdan bağımsız olarak servikal lezyonu olan hastalarda,en sık ilk atak semptomunun bağlı olduğu bölge supratentoriyaldir. Lezyonu olmayanlarda ise beyin sapıdır.

Tablo 31: Servikal Lezyon Sayısı – İlk Atak Semptomunun Bağlı Olduğu Bölge İlişkisi

	Supratentoriyal	Optik Sinir	Beyin Sapı	Spinal
≥ 3 lezyon	%39	%22	%29,3	%9,8
< 3 lezyon	%45,2	%14,3	%31	%9,5
Lezyon Yok	%29,5	%29,5	%41	% 0

4.2.2. Lezyon Bölgeleri

Hastaların tuz tüketimi, sigara kullanımı, aile öyküsünün olup olmaması, cinsiyet ve kontrast tutup tutmadıkları ile lezyonların bölgeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. P değerleri tabloda gösterilmiştir.

Tablo 32: Lezyon Bölgeleri İle Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilere Ait P Değerleri

Değişken	P değeri
Tuz Tüketimi	0,238
Sigara	0,618
Aile Öyküsü	0,747
Cinsiyet	0,737
Kontrast tutulumu	0,253

Hastalarda bulunan lezyonların bölgelerine göre VKI, EDSS, relaps sayısı, VitD değeri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. VKI, EDSS ve VitD ile herhangi bir korelasyon saptanmazken relaps sayısı ile ciddi bir korelasyon saptanmıştır. (sırasıyla; p=0.144, p=0.125, p=0.001, p=0.332) Korelasyon analizi VKI, EDSS ve VitD için daha önceden belirlenen cut-off sınırlarına göre yapılmıştır.

Tablo 33: Lezyon Bölgesi İle VKI, EDSS,Relaps sayısı, VitD İlişkisi

Lezyonların Yerleşim Yeri		VKI kg/m²	EDSS	Relaps Sayısı	VitD ng/ml
Jukstakortikal	Ortalama	25,074			
Ve/veya	Median		1	2,0	16,7
Periventriküler	Std. Sapma	3,79			
	25. persentil		0	1,0	11,3
	75. persentil		1,5	2,0	22,4
Jukstakortikal	Ortalama	26,026			
+	Median		1,5	3,0	14,10
Periventriküler	Std. Sapma	4,51			
+	25. persentil		1,0	2,0	9,67
İnfratentöriyel	75. persentil		2,5	4,0	21,80
P değeri		**0.144**	**0.125**	**0.001**	**0.332**

MS klinik alt tipleri ile lezyonların yerleşim bölgeleri arasında ciddi bir ilişki saptanmıştır.(p=0.002) RR MS olan hastaların %22'sinde jukstakortikal ve/veya periventriküler lezyon varken %78'sinde her üç bölgede de lezyon vardır. SP MS olan hastalarda da %91,3 oranında her üç bölgede de lezyon varken KIS veya CIS olan hastalarda bu oran %51,6'ya gerilemektedir.

Tablo 34: MS Klinik Alt Tipleri ile Lezyon Bölgesi İlişkisi

	Jukstakortikal ve/veya Periventriküler	3 Bölge Lezyonu
CIS/RIS	%48,4	%51,6
PP MS	0	%100
RR MS	%22	%78
SP MS	%8,7	%91,3

Servikal lezyon sayısı arttıkça, lezyon yerleşim bölgesi de çoğalmaktaydı. (p=0,001) Servikal lezyonu olmayan hastalarda 3 bölgede lezyon bulunma sıklığı %62 iken, servikal lezyon sayısı 3'ün üzeinde olan hastalarda bu oran %87,8'di.

Tablo 35: Servikal Lezyon Sayısı – Diğer Bölgelerdeki Lezyonların İlişkisi

	Jukstakortikal ve/veya Periventriküler	**3 bölgede de lezyon bulunması**
≥ 3 lezyon	%12,2	%87,8
< 3 lezyon	%24,4	%75,6
Lezyon Yok	%38	%62

Servikal lezyon sayısında olduğu gibi T2 lezyon sayısı ile lezyon yerleşim bölgeleri arasında önemli bir korelasyon mevcuttu.(p<0,001) T2 lezyon sayısı arttıkça, lezyonların 3 bölgede bulunma sıklığı artmıştır.

Tablo 36: T2 Lezyon Sayısı – Diğer Bölgelerdeki Lezyonların Yerleşimi İlişkisi

	Jukstakortikal ve/veya Periventriküler	**3 bölgede de lezyon bulunması**
1-2 lezyon	%71,4	%28,6
3-9 lezyon	%60	%40
≥9 lezyon	%11,2	%88,8

T1 lezyonu bulunan hastalarda 3 bölgede de lezyon bulunma sıklığı %84,9 iken, T1 lezyonu bulunmayanlarda bu oran %42 idi.(p<0,001)

Tablo 37: T1 Lezyon – Diğer Bölgelerdeki Lezyonların Yerleşimi İlişkisi

	Jukstakortikal ve/veya Periventriküler	3 bölgede de lezyon bulunması
Var	%84,9	%42
Yok	%15,1	%58

4.2.3. Tuz

Yukarıda belirtildiği gibi hastaların tuz tüketimi ile, ilk atak semptomunun bağlı olduğu bölge ve lezyonların yerleşim yeri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Tıpkı bu değişkenlerde oluğu gibi, T1 lezyon varlığı, kontrast tutan lezyon varlığı, T2 lezyon sayısı, servikal lezyon sayısı, cinsiyet, MS klinik alt tipi, aile öyküsü, VitD, VKI ve EDSS ile anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. P değerleri sırasıyla tabloda belirtilmiştir. Korelasyon analizi VKI, EDSS ve VitD için daha önceden belirlenen cut-off sınırlarına göre yapılmıştır.

Tablo 38: Tuz Tüketimi İle VKI, EDSS, Relaps Sayısı, VitD İlişkisi

		VKI kg/m²	EDSS	Relaps Sayısı	VitD ng/ml
TUZLU	Ortalama	26,37			
	Median		1,5	2,0	15,1
	Std. Sapma	4,47			
	25. persentil		1	2,0	9,80
	75. persentil		2,5	4,0	23,5
TUZSUZ	Ortalama	25,02			
	Median		1,0	2,0	14,20
	Std. Sapma	4,13			
	25. persentil		0	1,0	10,10
	75. persentil		1,5	3,0	21,30
P değeri		**0.302**	**0.138**	**0.173**	**0.862**

Tablo 39: Tuz Tüketimi İle Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilere Ait P Değerleri

Değişken	P değeri
T1 Lezyonlar	0,085
Kontrast Tutulumu	0,722
T2 Lezyon Sayısı	0,375
Servikal Lezyon Sayısı	0,678
Cinsiyet	0,187
MS Klinik Alt Tipi	0,223
Aile Öyküsü	0,394
VitD	0,862
VKI	0,302
EDSS	0,138

Tuz tüketimi ile anlamlı korelasyon gösteren tek parametre sigara içme durumuydu. Sigara içenlerin %64,5'i tuzlu yemek yerken, sigara içmeyenlerin %47,3'ü tuzlu yemek tüketmekteydi. (p=0,006)

4.2.4. Sigara

Sigara içimi ile anlamlı korelasyon gösteren parametreler cinsiyet ve tuz tüketimiydi. (sırasıyla p<0.001,p=0,006) Diğer değişkenlerin hiçbirisiyle anlamlı korelasyon yoktu. Korelasyon analizi VKI, EDSS ve VitD için daha önceden belirlenen cut-off sınırlarına göre yapılmıştır.

Kadın hastaların %37,6'sı sigara içmekte iken, erkek hastaların %76,8'i sigara içmekteydi. (p<0,001)

Tablo 40: Cinsiyete göre Sigara İçme Durumu

	Sigara İçen	Sigara İçmeyen
Kadın	%37,6	%62,4
Erkek	%76,8	%23,2

Tablo 41: Sigara İle VKI,EDSS,Relaps sayısı, VitD İlişkisi

		VKI kg/m²	EDSS	Relaps Sayısı	VitD ng/ml
Sigara İçenler	Ortalama	25,63			
	Median		1,5	2,0	15,20
	Std. Sapma	4,36			
	25. persentil		1	1,0	10,20
	75. persentil		2,75	4,0	24,00
Sigara İçmeyenler	Ortalama	25,90			
	Median		1,0	2,0	14,10
	Std. Sapma	4,39			
	25. persentil		0	1,0	9,80
	75. persentil		2,0	4,0	21,40
P değeri		**0.708**	**0.370**	**0.278**	**0.539**

Tablo 42: Sigara İle Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilere Ait P Değerleri

Değişken	**P değeri**
T1 Lezyonlar	0,129
Kontrast Tutulumu	1
T2 Lezyon Sayısı	0,586
Servikal Lezyon Sayısı	0,894
İlk Atak Semptomuna Yol Açan Bölge	0,545
MS Klinik Alt Tipi	0,332
Aile Öyküsü	0,972
Lezyon Bölgesi	0,618

4.2.5. VitD

Tüm hasta grubunun Vitd 16,38±8,41 ng/ml idi.VitD düzeyi cutt-off değeri olarak kabul edilen 20ng/ml'nin altında olan 172 kişiye karşılık, üzerinde olan 78 kişi vardı.

Cutt-off değerine bakılmaksızın, parametrik değerlerle yapılan korelasyon analizinde, EDSS ile negatif korelasyon (p<0.001), VKI ile pozitif korelasyon (p=0.038) gösterdi. Relaps sayısı ile herhangi bir korelasyon yoktu. (p=0.066)

Yine cutt-off değerinden bağımsız non-parametrik olan değişkenlerle yapılan korelasyon analizinde herhangi bir değişkenle korelasyon saptanmadı. P değerleri tabloda gösterildiği gibidir.

Tablo 43: VitD İle Non-Parametrik Değişkenler Arasındaki İlişkilere Ait P Değerleri

Değişken	**P değeri**
Sigara	0.156
Tuz kullanımı	0.190
T1 lezyon varlığı	0.449
Kontrast	0.843
T2 lezyon sayısı	0.447
VitD İle Non-Parametrik Değişkenler Arasındaki İlişkilere Ait P Değerleri	
İlk atak semptomuna yol açan lezyon bölgesi	0.801
Lezyon Bölgesi	0.560
Servikal Lezyon Sayısı	0.584
MS Klinik Alt Tipi	0.858
Aile Öyküsü	0.088

İstatistiksel anlamlılığı arttırmak için yapılan cutt-off belirleme yöntemiyle yapılan korelasyon analizlerinde ise, T2 lezyon sayısı ve servikal lezyon sayısı ile VitD değerleri arasında korelasyon saptandı. (sırasıyla p=0.006, p=0.027) Cutt-off yöntemiyle oluşturulan EDSS grubu ile de güçlü bir korelasyon vardı. (p=0,001)

T2 lezyon sayısı arttıkça VitD değeri 20'nin altında olan hasta sayısı artıyordu. Yine aynı şekilde servikal lezyon sayısı arttıkça da, VitD değeri 20'nin altında olan hasta sayısı artmaktaydı.

Tablo 44: T2 Lezyon Sayısı VitD İlişkisi

	VitD ≤20 ng/ml	**VitD > 20ng/ml**
1-2 lezyon	%0,6	%7,7
3-9 lezyon	%21,6	%23,1
≥9 lezyon	%77,8	%69,2

Tablo 45: Servikal Lezyon Sayısı VitD İlişkisi

	VitD ≤20 ng/ml	**VitD > 20ng/ml**
≥ 3	%39,9	%22,4
<3	%33,7	%40,8
Lezyon yok	%26,4	%36,8

Cutt-off değeri 20ng/ml olarak kabul edilen VitD düzeyi ile diğer değişkenler arasında anlamlı bir korelasyon yoktu.

Tablo 46: Kategorik VitD İle Diğer Değişkenler Arasındaki İlişkilere Ait P Değerleri

Değişken	**P değeri**
Sigara	0.539
Tuz kullanımı	0.862
T1 lezyon varlığı	0.191
Kontrast	0.413
İlk atak semptomuna yol açan lezyon bölgesi	0.476
Lezyon Bölgesi	0.332
Cinsiyet	1
VKI	0.155
Aile Öyküsü	0.784
Relaps Sayısı	0.122

4.2.6. VKI

Tüm hasta grubunun VKI 25,77±8,30 ng/ml idi.VKI düzeyi cutt-off değeri olarak kabul edilen 30kg/m² altında olan 218 kişiye karşılık, üzerinde olan 32 kişi vardı.

Cutt-off değerine bakılmaksızın, parametrik değerlerle yapılan korelasyon analizinde, VitD ile pozitif korelasyon gösterirken ($p<0.038$), EDSS ve relaps sayısı ile herhangi bir korelasyon yoktu. (sırasıyla , $p=0.775$, $p=0.528$)

Yine cutt-off değerinden bağımsız non-parametrik olan değişkenlerle yapılan korelasyon analizinde herhangi bir değişkenle korelasyon saptanmadı. P değerleri tabloda gösterildiği gibidir.

Tablo 47: VKI İle Non-Parametrik Değişkenler Arasındaki İlişkilere Ait P Değerleri

Değişken	**P değeri**
Sigara	0.176
Tuz kullanımı	0.315
T1 lezyon varlığı	0.376
Kontrast	0.178
T2 lezyon sayısı	0.922
İlk atak semptomuna yol açan lezyon bölgesi	0.296
Lezyon Bölgesi	1
Servikal Lezyon Sayısı	0.392
MS Klinik Alt Tipi	0.998
Aile Öyküsü	0.126

İstatistiksel anlamlılığı arttırmak için yapılan cutt-off belirleme yöntemiyle yapılan korelasyon analizlerinde ise hiçbir değişkenle anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

4.2.7. EDSS

Cutt-off değerine bakılmaksızın, parametrik değerlerle yapılan korelasyon analizinde, VitD ile negatif korelasyon ($p<0.001$), relaps sayısı ile pozitif korelasyon ($p<0.001$) gösterdi. VKI ile herhangi bir korelasyon yoktu. ($p=0.775$)

İstatistiksel anlamlılığı arttırmak için yapılan cutt-off belirleme yöntemiyle yapılan korelasyon analizlerinde kategorik VitD, servikal lezyon sayısı ve MS klinik alt tipi ile korelasyon gösterdi. (sırasıyla, $p=0.002$, $p<0.001$, $p<0,001$) Diğer değişkenlerle herhangi bir korelasyon yoktu.

EDSS skoru 4 ve üzerinde olan kişilerin %88,9'unun VitD düzeyi 20ng/ml ve altındayken, EDSS skoru 4'ün altında olan kişilerin %64,4'ünün VitD düzeyi 20ng/ml'nin altındaydı.

Tablo 48: MS Klinik Alt Tipleri Grupları ile EDSS Grupları Kişi Yüzdeleri

	Jukstakortikal ve/veya Periventriküler	3 Bölge Lezyonu
CIS/RIS	%15,1	%0
PP MS	%0	%8,9
RR MS	%84,9	%37,8
SP MS	%0	%53,3

Tablo 49: EDSS İle Non-Parametrik Değişkenler Arasındaki İlişkilere Ait P Değerleri

Değişken	**P değeri**
Tuz kullanımı	0.138
VKI	0,535
Lezyon Bölgesi	0.125
Cinsiyet	0.257
İlk atak semptomuna yol açan lezyon bölgesi	0.275
Aile Öyküsü	0.277
Sigara	0.370
T1 Lezyon varlığı	0.580
T2 lezyon sayısı	0.303

Tablo 50: EDSS Alt Grupları ve VitD Alt Gruplarındaki Kişi Yüzdeleri

	EDSS ≥4	**EDSS < 4**
VitD ≤ 20 ng/ml	%88,9	%64,4
VitD > 20ng/ml	%11,1	%35,6

Tablo 51: Servikal Lezyon Sayısı Grupları ve EDSS Grupları Kişi Yüzdeleri

	EDSS ≥4	**EDSS < 4**
≥ 3	%61,9	%28,4
<3	%31	%37,1
Lezyon yok	%7,1	%34,5

5. TARTIŞMA

MS inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize ak madde ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. MS etiyolojisi halen net olarak bilinmemekle beraber hastalığın, genetik yatkınlığı olan bireylerde, başta viral enfeksiyonlar olmak üzere çevresel faktörlerin katkısıyla, SSS'de gelişen otoimmün yanıt sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

Hastalık etyopatogenezini aydınlatmak için yapılan ve yapılacak olan prospektif ve spesifik çalışmalar olduğu gibi, geniş vaka serileri ile yapılacak tanımlayıcı istatistik çalışmalarının da bu sürece katkıda bulunacakları kesindir. Biz de kliniğimize başvuran ve takip altında olan hastalarla, özellikle hastalığın çevresel faktörlerle ilişkisini değerlendirmek amacıyla retrospektif kesitsel bir çalışma planladık.

Çalışmamızda incelediğimiz 607 hastanın kadın:erkek oranı 2.41:1'dir. Verileri tam olan 250 hastada ise bu oran 2.62:1'dir.

Multiple skleroz bilindiği üzere kadınlarda daha sık görülmektedir. 2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanan MS atlasında bu oran 2:1 olarak bildirilmiştir.[75] 2013 yılında yayınlanan başka bir atlasa göre bu oran yine aynı kalmıştır.[76]

Fakat bu atlasların aksine MS prevalansının kadınlarda arttığını ve bu oranın kadınlar lehine bozulduğunu ortaya koyan birçok çalışma vardır. Puglietti ve arkadaşlarının Avrupa genelinde yapılan geniş katılımlı kesitsel çalışmasında bu oranın 1.1 /3.4 :1 arasında değiştiği bildirilmiştir.[77] Ülkemize benzer coğrafyada bulunan İtalya (2.5:1) ve Yunanistan'da da (2.8:1) diğer Avrupa ülkelerine göre bizim çalışmamızda olduğu gibi daha yüksek oranlar bildirmişlerdir. Kanada'dan bildirilen bir başka çalışmada kadın erkek oranı 3.2:1'dir.[78] Buna karşılık yine Kanada'da Warren ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladığı bir araştırmaya göre ise 1990 yılından 2004 yılına kadar kadın erkek oranında ciddi bir değişiklik olmamıştır.[79] İsveç'te aralıklarla bildirilen üç çalışmada kadın erkek oranının gittikçe arttığı görülmektedir. 2003 yılında 1.9:1, 2009 yılında 2.3:1, 2011 yılında ise 2.4:1 olarak bildirilmiştir.[80-82]

Bizim çalışmamızda da kadın erkek oranı beklenenin biraz daha üzerindedir. Avrupa genelinde yapılan çalışmada İtalya ve Yunanistan'da diğer ülkelere daha yüksek bir oran bulunması, Akdeniz coğrafyasında kadın erkek oranının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte otoimmün hastalıkların kadınlarda daha sık görüldüğü ve otoimmünitenin, genetik ve çevresel faktörlerden etkilendiği bilinmektedir. Ülke coğrafyası bu sürece katkıda bulunabileceği gibi, ilimizin bulunduğu Marmara bölgesinde de sanayi kuruluşlarının fazlalığı nedeniyle çevresel faktörler otoimmünitenin tetiklenmesinde belirleyici rol oynayabilir.[80]

MS genç yetişkinleri etkileyen kronik bir hastalıktır. En sık 20-40 yaşları arasında görülmektedir. Bencsik ve ark. ortalama başlangıç yaşının 28 olduğunu göstermişlerdir.[83] Piperidou ve ark. kadınlarda ortalama başlangıç yaşını 27.2, erkeklerde ise 30.4 olarak bulmuşlardır.[84] McDonnell ve Hawkins MS için ortalama başlangıç yaşını 31.6 olarak göstermişlerdir.[85] Bu çalışmada da her iki cinste ortalama başlangıç yaşı 33.05, erkeklerde 32.55, kadınlarda ise 33.23 olarak tespit edildi. Her iki cinsiyetteki hastaların ortalama başlangıç yaşları arasında anlamlı farklılık bulunmadığı görüldü. (p=0.650) Yaş ortalamaları da beklenen aralıktaydı.

Çalışmamızda ilk atak semptomuna en sık neden olan tutulum bölgesi supratentoriyal bölgeydi. Bu bölge tutulumu olan hastaların semptomları daha çok güçsüzlük, vücudun bir bölgesinde uyuşma, yürüme bozukluğu ve taraf veren bulgulardı. 1998 yılında Kantarcı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, MS hastalarının başlangıç semptomlarının hastaların %30.7'sinde duyusal, %28.6'sında motor, %21'inde beyin sapı ve serebellar, %14.4'ünde görme bozuklukları ve %5.1'inde sfinkter bozuklukları şeklinde olduğu bildirilmiştir.[86] Yüceyar ve arkadaşlarının 122 hasta ile yaptığı bir başka çalışmada ise, 99 hastada monorejiyonel 22 hastada polirejiyonel olmak üzere, %46 oranla en sık duyusal belirtiler ilk atak semptomunu oluşturmuştur.[87] Hauzen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastaların %48.1'inin sensoriyel bulgularla, %40.7'sinin motor bulgularla, %18.5'inin görme bozukluğu bulguları ile başvurduklarını göstermişlerdir.[88] Tola ve arkadaşlarının İspanya'da yaptığı çalışmada %55'inin duyusal semptomlarla, %49'unun piramidal bulgularla, %31'nin beyinsapı bulgularıyla, %24'ünün serebellar bulgularla ve %14'ünün optik nörit ile başladığını tespit etmiştir.[89] Bizim çalışmamızdaki bulgular da literatür ile uyumluydu.

Çalışmamızda erkeklerde en sık görülen ilk atak semptomuna yol açan bölge beyin sapı iken, kadınlarda supratentöriyal bölgeydi.(p=0.007) Literatürde bu farklılığı kıyaslayabilecek yeterli veriye rastlamadık. Fakat MS'in erkeklerde olduğu gibi infratentöriyal tutulumlu olan hastalarda daha kötü prognozlu olduğu düşünüldüğünde, bu istatisksel anlamlılık klinik olarak da anlam kazanmaktadır. T1 lezyonu olanlarla olmayanlar arasında da, ilk atak semptomunun bağlı olduğu bölgeler arasında anlamlı farklılık vardı. T1 lezyonu olanlarda, erkeklerde olduğu gibi beyin sapı tutulumu, lezyonu olmayanlara göre yüksekti. (p=0.017) T1 lezyonunun kronikleşmeyle olan ilişkisi bilinmektedir. Her ne kadar bizim çalışmamızda EDSS ile korelasyon saptanmasa da, erkek cinsiyet-T1 lezyon-beyin sapı tutulumu hem istatiksiksel hem de klinik olarak, prognoz göstergesi olarak dikkati çekmektedir. T1 lezyonu olmayanlarda en sık tutulan bölge optik sinirdir. Optik sinir tutulumu ile giden atakların çoğunun kronikleşmediği ve iyi seyirli olduğu düşünüldüğünde, yukarıda bahsedilen ilişkiler üçlemesi için ciddi bir destek oluşturmaktadır.

Çalışmamızda hastaların MRG lezyonlarının bulunduğu bölge ile relaps sayıları arasında ciddi bir ilişki vardı. Her üç bölgede de lezyonu olan hastaların relaps sayısı daha fazlaydı.(p=0.001) Lezyon bölgesi ile EDSS arasında anlamlı bir ilişki saptanmasa da (p=0.125), relaps sayısı ile EDSS arasında ciddi bir bağ vardır. (p<0.001) Bu ilişkiden yola çıkarak her üç bölgede de lezyon olması kötü prognostik faktör olarak değerlendirilebilir. Aslında bizim iki kategorik değişkenimiz arasındaki temel farkın infratentöriyal lezyon olup olmaması olduğu düşünüldüğünde; kötü prognostik faktör olduğu bilinen infratentöriyal tutulum ile EDSS'nin pozitif korelasyon göstermesi beklenen bir bulguydu. Bizim çalışmamızda saptanmamasının sebebi, hasta sayısının yetersizliği ve yanlış kategorik değerlendirme olabilir.

CIS/RIS klinik formundaki hastaların %48,4'ünde jukstakortikal ve/veya periventriküler tutulum vardı. PP MS formundaki hastaların tamamında üç bölgede lezyon varken, SP MS formundaki hastalarda ise bu oran %91,3'tü. CIS/RIS klinik formundan başlamak üzere sırasıyla, RR MS, SP MS, PP MS'e doğru gittikçe üç bölge lezyon görülme sıklığı artmaktaydı. Klinik formların prognostik önemleri ile beraber değerlendirildiğinde yine üç bölge lezyonu bulunması kötü prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

T1 lezyon varlığı ve T2 lezyon sayısı ile de lezyon yerleşim bölgesi pozitif korelasyon göstermekteydi.(her ikisi için de p <0.001) T1 lezyonları "kara delik" olarak kronikleşmeyle ilişkilendirilmişken, T2 lezyon sayısı da tanı kriterleri arasında yer bulmuştur. İnfratentöriyel yerleşim olması ile bu lezyonları varlığı ve sayısının pozitif korelasyon göstermesi şaşırtıcı bir sonuç olmamıştır.

Çalışmamızda tuz ile korelasyon gösteren tek parametre sigara içme durumuydu. Sigara içenlerde tuz tüketimi daha yüksekti. Sigara içip EDSS skoru 4 ve üzerinde olan 25 kişinin 20'si tuzlu yemekteydi. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı gözükmese de (p=0.070) aritmetik olarak ciddi bir fark vardı. İstatistiksel olarak anlamsızlığın temel nedeni örneklemin yetersizliği olduğu düşünüldü. Yeterli sayıda örnekle yapılacak bir çalışmada, sigara ve tuzun birlikteliğinin EDSS üzerinde kümülatif bir etki göstermesini öngörmekteyiz.

Diyette alınan yüksek tuz miktarının Th17 lenfositlerinde indüksyona neden olduğu hem hayvan hem insan modellerinde ortaya konmuştur.[36] Yüksek tuza maruz kalan Th17 lenfositlerin proinflamutar sitokinlerle ilişkili oldukları ve yüksek patojenite gösterdikleri bildirilmiştir.[37] Farez ve arkadaşları 70 RR MS hastasını iki yıl boyunca incelemiş; orta-yüksek tuz alanlarda almayanlara göre atak riskini 2.75 kat, yeni lezyon gelişme riskini de 3.4 kat artmış bulmuşlar.[90]

Sigara içimiyle, tuz tüketimine ilave olarak cinsiyet korelasyon göstermekteydi. Beklendiği üzere erkekler kadınlara göre daha fazla sigara içmekteydi. Hernan ve arkadaşlarının 201 MS hastası ve 1903 sağlıklı kontrolle gerçekleştirdikleri çalışmada, sigara içmenin yeni MS gelişmesi ve mevcut RR MS formlu hastaların SP MS formuna dönmeleri için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.[91] Hawkes ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde altı çalışma verileri gözden geçirilmiş ve hastalık öncesi sigara içenlerde MS riskinin arttığı gösterilmiştir.[92] Riise ve arkadaşları tarafından Norveç'te yapılan bir çalışmada da 22,312 kişiden 87'sinde zaman içinde MS gelişmiş ve bu grupta sigara içmek MS gelişimi için bir risk olarak saptanmıştır.[93] Handel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içmenin MS hastalarında kötüleşmeye neden olduğunu fakat progresyonun nedeninin kesin gösterilemediği daha fazla çalışmayla desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır.[94] Bizim çalışmamızda sigara içenlerle hastalık arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Biz sigara içme durumunu, hali hazırda içen ve daha önceden içip bırakmak olarak tanımlamıştık. İçmeme durumunu da hiç içmemiş

olmak olarak tanımladık. İstatistiksel anlamlılık saptanmamasında bu kategorizasyonun katkısı olabileceği gibi, bu parametre için hasta sayısının yeterli sayı ve dağılımda olmadığı da düşünülebilir. Bunun haricinde sigara, etkisini kümülatif ve belirli bir periyoda gösterdiğinden sigara-hastalık ilişkisini değerlendirmek için prospektif, takip süresi uzun ve hastaların sigara içim alışkanlıklarını değiştirdikleri dönemleri kayıt altına alan daha geniş çaplı çalışmalar daha faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda VitD iki farklı şekilde değerlendirildi. İlk olarak parametrik ve hastaları gruplandırmadan, daha sonra da yetersizlik sınırı olan 20 ng/ml'yi cutt-off sınırı belirleyerek non parametrik ve hastaları VitD değeri 20ng/ml'nin üstü ve altı olmak üzere iki grup olarak değerlendirildi. Hem kategorik hem non kategorik değerlendirmede EDSS ile negatif korelasyon saptadık. Non kategorik değerlendirmede EDSS'ye ilave olarak VKI ile pozitif korelasyon varken, kategorik değerlendirmede T2 ve servikal lezyon sayısı ile de korelasyon vardı.

Amerika'da 7 milyon askeri personel üzerinde yapılan uzun dönem bir çalışmada aktif VitD düzeyi ile MS riski arasında negatif bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. [95] İtalya'da yapılan retrospektif bir çalışmada, MS düşündürecek ilk klinik bulgusu olan hastalardan, VitD düzeyi düşük olanların klinik MS geliştirme riski daha yüksek bulunmuştur. [96] Yine Amerika'da yapılan başka bir çalışmada, günlük 400 IU VitD desteği alan hemşirelerde almayanlara göre MS gelişme riski %40 daha azdır. [97] İsveç'te 192 hasta ve 92 sağlıklı kontrolle yapılan çalışmada yüksek VitD düzeylerinin MS gelişme riskini azalttığı bildirilmiştir.[98] Simpson ve arkadaşlarının 145 RR MS hastası ile 2002-2005 yılları arasında yaptıkları prospektif çalışmada, yüksek VitD düzeyinin relaps sıklığını azalttığı bildirilmiştir.[99]

Diğer çalışmalarla paralel olarak bizim çalışmamızda da VitD düzeyi EDSS negatif korelasyon göstermiştir. Her ne kadar mevsimsel farklılıklar ve vitamin desteği alıp almaması göz ardı edilmiş olsa da, böyle bir korelasyonun ortaya çıkması, VitD-EDSS ilişkisini güçlü kılmaktadır. T2 ve servikal lezyon sayısı fazla olanlarda VitD düzeyini daha düşük olması da, hastalığın progresyonunda VitD düzeyinin düşük olmasının katkı sağladığı gerçeğini bir kez daha ortaya koymuştur.

VitD ile korelasyon gösteren VKI, başka hiçbir değişkenle korelasyon göstermemiştir. VitD ile aralarındaki pozitif korelasyon, hastaların beslenme alışkanlıkları ile ilgili olabileceği düşünüldü. Aslında bunun tam tersi olmasını bekliyorduk. Çünkü obezitede artmış yağ doku ve VitD'nin bu yağ dokuya artmış dağılımı, dolaşan VitD seviyelerinin düşmesine sebep olduğu biliniyordu. Bununla birlikte yine obeziteye bağlı artmış proinflamatuar sitokinlerin de VitD seviyesini düşürdüğü ortaya konmuştur.[100, 101] Çocukluk veya adölesan dönemde, fazla kilolu veya obez olanlarda MS gelişme riskinin 2 kat arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. [34, 35, 100] MS haricinde, diğer otoimmün hastalıklarda da VKI ilişkili olduğunu bildiren yayınlar vardır.[102]

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda beklenenden biraz daha fazla, hastalar arasında kadın cinsiyet hakimiyeti saptanmıştır. İlimiz coğrafyası ile tetiklenen otoimmünitenin kadınlarda daha belirgin olduğu düşünülmüştür. Hastalık başlangıç yaş ortalamaları açısından her iki cinsiyet arasında farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda ilk atak semptomuna en sık neden olan tutulum bölgesi supratentöriyal bölgeydi. Erkeklerde en sık görülen ilk atak semptomuna yol açan bölge beyin sapı iken, kadınlarda supratentöriyal bölgeydi. Her üç bölgede de lezyonu olan hastaların relaps sayısı daha fazlaydı. Lezyon bölgesi ile EDSS arasında anlamlı bir ilişki saptanmasa da, relaps sayısı ile EDSS arasında ciddi bir bağ vardı. CIS/RIS klinik formundaki hastaların %48,4'ünde jukstakortikal ve/veya periventriküler tutulum vardı. PP MS formundaki hastaların tamamında üç bölgede lezyon varken, SP MS formundaki hastalarda ise bu oran %91,3'tü. Bu veriler ile hastalık progresyonunun kaç bölgede lezyon olduğu ve lezyonların yeri arasındaki ilişkisi açığa çıkmıştır.

Çevresel faktörlerden sigara ve tuz ile EDSS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptamadık. Fakat sigara içen ve tuzlu yiyenlerin EDSS skorlarının daha yüksek olduğu ortaya çıktı. Özellikle sigara içiminin, uzun süreçli ve takip gerektiren çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ancak bu veriler neticesinde, hastalara sigara içmemeleri ve tuz tüketimlerini azaltmaları gerektiği rahatlıkla öğütlenebilir.

Hastaların VitD seviyeleri ile EDSS arasındaki negatif korelasyon, çevresel faktörler arasında en göze çarpanıydı. Düşük vitamin seviyelerinin hastalığı tetikleyebileceği ve relaps sayısını arttırabileceği ortaya çıktığından, hastalara güneş ışığından yeteri miktarda faydalanmaları, yine de yetersizlik saptanırsa dışarıda takviye edilmesi gerektiği anlatılmalıdır. Klinisyenlerin de rutin kontrollerde olmasa da, özellikle yetersizlik olasılığı yüksek olan sonbahar ve kış aylarında VitD kontrolünü alışkanlık haline getirmeli ve uygun replasman tedavisi yapmaları gerekmekte olduğunu düşünmekteyiz.

6. ÖZET

Multiple sklerozis, inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize ak madde ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır.

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde takipli 250 hastanın demografik, radyolojik ve laboratuvar verilerini çevresel faktörler ile birlikte karşılaştırdık.

Çalışmamızda ilk atak semptomuna en sık neden olan tutulum bölgesi supratentöriyal bölgeydi. Lezyon bölgesi ile EDSS arasında anlamlı bir ilişki saptanmasa da, relaps sayısı ile EDSS arasında ciddi bir bağ vardı. Ayrıca lezyon sayısı ve bulunduğu bölge arttıkça EDSS de artmaktaydı.

Hastaların VitD seviyeleri ile EDSS arasındaki negatif korelasyon, çevresel faktörler arasında en göze çarpanıydı. Çevresel faktörlerden sigara, tuz ve VKI ile EDSS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptamadık.

Bizim çalışmamız VitD ile hastalık ilişkisini belirlese de diğer çevresel faktörler ile bir ilişki saptamamıştır. Ayrıca bu faktörler için daha geniş çaplı ve uzun süreli çalışmalar yapılması gerektiğini ortaya koymuştur.

7. ABSTRACT

Multiple sclerosis is an autoimmune central nervous system disease which is caracterized by inflamation, demiyelination and axonal damage. Although it effects white matter forefront, it also effects cortex and deep gray matter.

In our study, we compared the demographic, radiologic and laboratory datas of 250 patients who were followed in our clinic, together with environmental factors.

Supratentoriyal area was the most common involvement area which causes the first attack symptoms. Even though there was no relationship between EDSS and lesion area, there was close relationship between EDSS and relapse number. Furthermore, while the number and area of lesions increasing, EDSS was also increasing.

VitD levels in patients with a negative correlation between ESD, was the most prominent among environmental factors. We did not observed a statistically significant relationship between EDSS and other environmental factors, such as smoking, salt and body mass index.

Although our study detects the assosiation between VitD and EDSS, there was no assosiation between the other environmental factors and EDSS. In addition to this, our study has exhibited that, more extensive and long term studies are necessary for the other factors.

8. REFERANSLAR

1. Lassmann, H., W. Brück, and C.F. Lucchinetti, *The immunopathology of multiple sclerosis: an overview.* Brain pathology, 2007. **17**(2): p. 210-218.
2. Karabudak, R., N. Işık, and A. Siva, *Multiple Sklerozda Tanı ve Tedavi Kılavuzu.* Ankara: Bilimsel Tıp yayınevi, 2009: p. 20095-20.
3. Oksenberg, J.R. and L.F. Barcellos, *The complex genetic aetiology of multiple sclerosis.* Journal of neurovirology, 2000. **6**(2): p. S10.
4. Siva, A. and T.M.S.Ç. Grubu, *Edirne şehir merkezinde MS prevelans çalışması. 39.* Ulusal Nöroloji Kongresi program ve bildiri özet kitabı, 2003.
5. Dyment, D.A., G.C. Ebers, and A.D. Sadovnick, *Genetics of multiple sclerosis.* The Lancet Neurology, 2004. **3**(2): p. 104-110.
6. Bradley, W.G., *Neurology in clinical practice: principles of diagnosis and management.* Vol. 1. 2004: Taylor & Francis.
7. Ozakbas, S., et al., *Childhood and juvenile onset multiple sclerosis: clinical and paraclinical features.* Brain and Development, 2003. **25**(4): p. 233-236.
8. Houtchens, M., et al., *Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system.* Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC. Bradley's Neurology in Clinical Practice. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2012.
9. Prat, E. and R. Martin, *The immunopathogenesis of multiple sclerosis.* Journal of rehabilitation research and development, 2002. **39**(2): p. 187.
10. Thacker, E.L., F. Mirzaei, and A. Ascherio, *Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: A meta-analysis.* Annals of neurology, 2006. **59**(3): p. 499-503.
11. Ascherio, A., et al., *Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study.* Jama, 2001. **286**(24): p. 3083-3088.
12. Levin, L.I., et al., *Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis.* Annals of neurology, 2010. **67**(6): p. 824-830.
13. Efendi, H., et al., *Understanding Multiple Sclerosis Better in 2014 –Environmental Factors, Remyelination, Diagnostic Techniques,Treatment Decisions and the Future Focus of Multiple Sclerosis Treatment.*
14. Waubant, E., et al., *Antibody response to common viruses and human leukocyte antigen-DRB1 in pediatric multiple sclerosis.* Multiple Sclerosis Journal, 2013. **19**(7): p. 891-895.
15. Sundqvist, E., et al., *Cytomegalovirus seropositivity is negatively associated with multiple sclerosis.* Multiple Sclerosis Journal, 2014. **20**(2): p. 165-173.
16. Gilden, D.H., *Infectious causes of multiple sclerosis.* The Lancet Neurology, 2005. **4**(3): p. 195-202.
17. Sotelo, J., et al., *Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis.* Annals of neurology, 2008. **63**(3): p. 303-311.

18. Sadovnick, A., et al., *A population-based study of multiple sclerosis in twins: update.* Annals of neurology, 1993. **33**(3): p. 281-285.
19. Sawcer, S., *The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects.* Brain, 2008. **131**(12): p. 3118-3131.
20. Consortium, I.M.S.G., *Refining genetic associations in multiple sclerosis.* Lancet neurology, 2008. **7**(7): p. 567.
21. Kurtzke, J., et al., *Epidemiology of Multiple Sclerosis in US Veterans.* Neuroepidemiology, 1992. **11**(4-6): p. 226-235.
22. Sadiq, S.A. and J. Miller, *Demyelinating diseases.* Merrit's textbook of neurology, 9th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo, 1995: p. 804-825.
23. Fidan, F., B.M. Alkan, and A. Tosun, *Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği.*
24. Wacker, M. and M.F. Holick, *Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation.* Nutrients, 2013. **5**(1): p. 111-148.
25. Holick, M.F., et al., *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(7): p. 1911-1930.
26. Shirazi, H.A., et al., *1, 25-Dihydroxyvitamin D 3 enhances neural stem cell proliferation and oligodendrocyte differentiation.* Experimental and molecular pathology, 2015. **98**(2): p. 240-245.
27. Correale, J. and A. Villa, *The blood–brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting.* Autoimmunity, 2007. **40**(2): p. 148-160.
28. Manouchehrinia, A., et al., *Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study.* Brain, 2013: p. awt139.
29. Zhang, P., et al., *The risk of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis based on 20,626 cases from case-control and cohort studies.* PeerJ, 2016. **4**: p. e1797.
30. Sundström, P., L. Nyström, and G. Hallmans, *Smoke exposure increases the risk for multiple sclerosis.* European journal of neurology, 2008. **15**(6): p. 579-583.
31. Hedström, A., et al., *Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis.* Multiple Sclerosis Journal, 2011. **17**(7): p. 788-793.
32. Simon, K., et al., *Combined effects of smoking, anti-EBNA antibodies, and HLA-DRB1* 1501 on multiple sclerosis risk.* Neurology, 2010. **74**(17): p. 1365-1371.
33. Mikaeloff, Y., et al., *Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children.* Brain, 2007. **130**(10): p. 2589-2595.
34. Munger, K.L., T. Chitnis, and A. Ascherio, *Body size and risk of MS in two cohorts of US women.* Neurology, 2009. **73**(19): p. 1543-1550.
35. Hedström, A.K., T. Olsson, and L. Alfredsson, *High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women.* Multiple Sclerosis Journal, 2012. **18**(9): p. 1334-1336.

36. Kleinewietfeld, M., et al., *Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells.* Nature, 2013. **496**(7446): p. 518-522.
37. Wu, C., et al., *Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1.* Nature, 2013. **496**(7446): p. 513-517.
38. Trapp, B.D. and P.K. Stys, *Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis.* The Lancet Neurology, 2009. **8**(3): p. 280-291.
39. Kieseier, B.C., B. Hemmer, and H.-P. Hartung, *Multiple sclerosis–novel insights and new therapeutic strategies.* Current opinion in neurology, 2005. **18**(3): p. 211-220.
40. Soon, D., et al., *Quantification of subtle blood-brain barrier disruption in non-enhancing lesions in multiple sclerosis: a study of disease and lesion subtypes.* Multiple Sclerosis, 2007. **13**(7): p. 884-894.
41. Yong, V.W., et al., *Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system.* Nature Reviews Neuroscience, 2001. **2**(7): p. 502-511.
42. Pedemonte, E., et al., *Mechanisms of the adaptive immune response inside the central nervous system during inflammatory and autoimmune diseases.* Pharmacology & therapeutics, 2006. **111**(3): p. 555-566.
43. Man, S., E.E. Ubogu, and R.M. Ransohoff, *Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale.* Brain Pathology, 2007. **17**(2): p. 243-250.
44. Navikas, V. and H. Link, *Review: cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis.* Journal of neuroscience research, 1996. **45**(4): p. 322-333.
45. Giovannoni, G., et al., *The potential role of nitric oxide in multiple sclerosis.* Multiple Sclerosis, 1998. **4**(3): p. 212-216.
46. Crawford, M.P., et al., *High prevalence of autoreactive, neuroantigen-specific CD8+ T cells in multiple sclerosis revealed by novel flow cytometric assay.* Blood, 2004. **103**(11): p. 4222-4231.
47. Pittock, S.J. and C.F. Lucchinetti, *The pathology of MS: new insights and potential clinical applications.* The neurologist, 2007. **13**(2): p. 45-56.
48. Lucchinetti, C., et al., *Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination.* Annals of neurology, 2000. **47**(6): p. 707-717.
49. Anik, Y., et al., *Evaluation of Normal Appearing White Matter in Multiple Sclerosis.* Clinical neuroradiology, 2011. **21**(4): p. 207-215.
50. Amato, M., et al., *Neocortical volume decrease in relapsing–remitting MS patients with mild cognitive impairment.* Neurology, 2004. **63**(1): p. 89-93.
51. Efendi, H., et al. *Cortical Gray Matter Involvement in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis; Correlation of Clinical and Cognitive Diasability, DTI Magnetic Resonance Imaging and OCT Findings*. in *MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL*. 2015. SAGE PUBLICATIONS LTD 1 OLIVERS YARD, 55 CITY ROAD, LONDON EC1Y 1SP, ENGLAND.
52. Efendi, H., et al. *Cortical and deep gray matter involvement in multiple sclerosis; correlation of clinical and cognitive diasability with DTI magnetic resonance*

imaging findings. in *MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL*. 2015. SAGE PUBLICATIONS LTD 1 OLIVERS YARD, 55 CITY ROAD, LONDON EC1Y 1SP, ENGLAND.
53. Kidd, D., et al., *Cortical lesions in multiple sclerosis.* Brain, 1999. **122**(1): p. 17-26.
54. Peterson, J.W., et al., *Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions.* Annals of neurology, 2001. **50**(3): p. 389-400.
55. Bø, L., et al., *Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration.* Multiple sclerosis, 2003. **9**(4): p. 323-331.
56. Lublin, F. and A. Miller, *Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system.* Neurology in clinical practice, 2008. **3**.
57. Al-Araji, A.H. and J. Oger, *Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis.* Multiple sclerosis, 2005. **11**(4): p. 398-402.
58. Stenager, E., L. Knudsen, and K. Jensen, *Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study.* The Italian Journal of Neurological Sciences, 1995. **16**(8): p. 629-632.
59. Schapiro, R.T., *Symptom management in multiple sclerosis*. 1998: Demos Medical Publishing.
60. KURNE, A. and R. KARABUDAK, *Multipl Skleroz'da Sıkça Karşılaşılan Semptomlarve Semptomatik Tedavi Prensipleri.* Turkiye Klinikleri Journal of Neurology, 2004. **2**(3): p. 237-243.
61. Amato, M.P., et al., *Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years.* Archives of neurology, 2001. **58**(10): p. 1602-1606.
62. Okuda, D., et al., *Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis The radiologically isolated syndrome.* Neurology, 2009. **72**(9): p. 800-805.
63. Barkhof, F., et al., *Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis.* Brain, 1997. **120**(11): p. 2059-2069.
64. Miller, D., et al., *Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis.* The Lancet Neurology, 2005. **4**(5): p. 281-288.
65. Kappos, L., et al., *Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes.* Neurology, 2006. **67**(7): p. 1242-1249.
66. Efendi, H., *Clinically Isolated Syndromes: Clinical Characteristics, Differential Diagnosis, and Management.* NOROPSIKIYATRI ARSIVI-ARCHIVES OF NEUROPSYCHIATRY, 2015. **52**: p. S1-S11.
67. Confavreux, C., et al., *Relapses and progression of disability in multiple sclerosis.* New England Journal of Medicine, 2000. **343**(20): p. 1430-1438.
68. Miller, D., et al., *Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach.* Multiple sclerosis, 2008.

69. O'Connor, P. and C.M.S.W. Group, *Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis An overview.* Neurology, 2002. **59**(6 suppl 3): p. S1-S33.
70. Lublin, F.D., *New multiple sclerosis phenotypic classification.* European neurology, 2014. **72**(Suppl. 1): p. 1-5.
71. Takahashi, T., et al., *Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre.* Brain, 2007. **130**(5): p. 1235-1243.
72. Confavreux, C. and S. Vukusic, *Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept.* Brain, 2006. **129**(3): p. 606-616.
73. Schumacher, G.A., et al., *Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis.* Annals of the New York Academy of Sciences, 1965. **122**(1): p. 552-568.
74. Miller, D., et al., *Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis.* Annals of neurology, 2004. **56**(2): p. 273-278.
75. Organization, W.H., *Atlas: Multiple sclerosis resources in the world 2008.* 2008.
76. Browne, P., et al., *Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity.* Neurology, 2014. **83**(11): p. 1022-1024.
77. Pugliatti, M., et al., *The epidemiology of multiple sclerosis in Europe.* European journal of Neurology, 2006. **13**(7): p. 700-722.
78. Orton, S.-M., et al., *Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study.* The Lancet Neurology. **5**(11): p. 932-936.
79. Warren, S., L. Svenson, and K. Warren, *Contribution of incidence to increasing prevalence of multiple sclerosis in Alberta, Canada.* Multiple Sclerosis, 2008. **14**(7): p. 872-879.
80. Sundström, P., L. Nyström, and L. Forsgren, *Incidence (1988–97) and prevalence (1997) of multiple sclerosis in Västerbotten County in northern Sweden.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2003. **74**(1): p. 29-32.
81. Boström, I., et al., *High prevalence of multiple sclerosis in the Swedish county of Värmland.* Multiple sclerosis, 2009.
82. Ahlgren, C., A. Odén, and J. Lycke, *High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden.* Multiple Sclerosis Journal, 2011. **17**(8): p. 901-908.
83. Bencsik, K., et al., *The prevalence of multiple sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongrad County, Hungary.* European neurology, 2001. **46**(4): p. 206-209.
84. Piperidou, H.N., et al., *Epidemiological Data of Multiple Sclerosis in the Province ofEvros, Greece.* European neurology, 2002. **49**(1): p. 8-12.
85. McDonnell, G. and S. Hawkins, *Multiple sclerosis in Northern Ireland: a historical and global perspective.* The Ulster medical journal, 2000. **69**(2): p. 97.
86. Kantarci, O., et al., *Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). Survival and predictors of disability in Turkish MS patients.* Neurology, 1998. **51**(3): p. 765-772.

87. YÜCEYAR, N., et al., *Araştırma Yazısı Multipl Skleroz'da Doğal Seyir ve Klinik Prognostik Özellikler.* Journal of Neurological Sciences [Turkish]. **24**(2): p. 11.
88. Houzen, H., et al., *The prevalence and clinical characteristics of MS in northern Japan.* Journal of the neurological sciences, 2003. **211**(1): p. 49-53.
89. Arribas, M.A.T., et al., *Prevalence of multiple sclerosis in Valladolid, northern Spain.* Journal of neurology, 1999. **246**(3): p. 170-174.
90. Farez, M.F., et al., *Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2014: p. jnnp-2014-307928.
91. Hernán, M.A., et al., *Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis.* Brain, 2005. **128**(6): p. 1461-1465.
92. Hawkes, C.H., *Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis.* Multiple sclerosis, 2007.
93. Riise, T., M.W. Nortvedt, and A. Ascherio, *Smoking is a risk factor for multiple sclerosis.* Neurology, 2003. **61**(8): p. 1122-1124.
94. Handel, A.E., et al., *Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis.* PloS one, 2011. **6**(1): p. e16149.
95. Munger, K.L., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis.* Jama, 2006. **296**(23): p. 2832-2838.
96. Martinelli, V., et al., *Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes.* Multiple Sclerosis Journal, 2014. **20**(2): p. 147-155.
97. Munger, K.L., et al., *Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis.* Neurology, 2004. **62**(1): p. 60-65.
98. Salzer, J., et al., *Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis.* Neurology, 2012. **79**(21): p. 2140-2145.
99. Simpson, S., et al., *Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis.* Annals of neurology, 2010. **68**(2): p. 193-203.
100. Munger, K.L., et al., *Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study.* Multiple Sclerosis Journal, 2013: p. 1352458513483889.
101. Langer-Gould, A., et al., *Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome.* Neurology, 2013. **80**(6): p. 548-552.
102. Harpsøe, M.C., et al., *Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort.* International journal of epidemiology, 2014: p. dyu045.