

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ  
ANABİLİM DALI

**KLİNİK İZOLE SENDROM'DA MULTİPL  
SKLEROZA DÖNÜŞÜMÜ ETKİLEYEN  
PROGNOSTİK ETMENLER:  
KONTROLLÜ, PROSPEKTİF ÇALIŞMA**

**DR. BİLGE PİRİ ÇINAR**

**UZMANLIK TEZİ**

İZMİR-2012

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ  
ANABİLİM DALI

**KLİNİK İZOLE SENDROM'DA MULTİPL  
SKLEROZA DÖNÜŞÜMÜ ETKİLEYEN  
PROGNOSTİK ETMENLER:  
KONTROLLÜ, PROSPEKTİF ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

DR. BİLGE PİRİ ÇINAR

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

PROF. DR. SERKAN ÖZAKBAŞ



# İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ.....	
GRAFİKLER LİSTESİ.....	
KISALTMALAR.....	
ÖNSÖZ.....	
ÖZET.....	
ABSTRACT.....	
GİRİŞ.....	
ÇALIŞMANIN GEREKÇESİ.....	
ÇALIŞMANIN AMACI.....	
GENEL BİLGİLER.....	
GEREÇ VE YÖNTEM.....	
ÇALIŞMANIN TASARIMI.....	
BULGULAR.....	
TARTIŞMA.....	
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	
KAYNAKLAR.....	
EKLER.....	

## **TABLolar LİSTESİ:**

**Tablo 1:** Çalışma grubunun klinik tutulum özellikleri

**Tablo 2:** KİS ve MS hastalarında tedavi sonrası ve 1. ay EDSS, 9-HPT ve T25WT değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo 3:** Çalışma grubunda pulse kortikosteroid tedavisi öncesi, tedavi sonrası ve birinci ayda PASAT, ACT, FST değerlerinin karşılaştırması

**Tablo 4:** Çalışma grubunun BOS bulguları

**Tablo 5:** KİS grubunda tedavi öncesine ilişkin bağıntı analizleri

**Tablo 6:** KİS grubunda tedavi sonrası döneme ilişkin bağıntı analizleri

**Tablo 7:** KİS grubunda tedavi sonrası 1. aya ilişkin bağıntı analizleri

**Tablo 8:** KİS hastalarının MS'e dönüşüm oranları

**Tablo 9:** MS'e dönen olgularda ortalama dönüşüm süresi

**Tablo 10:** Multipl skleroza dönüşümü etkileyen etmenler

**Tablo 11:** MS'e dönüşümü etkileyen MRG değişkenleri

**Tablo 12:** MRG'de lezyon lokalizasyonlarının MS'e dönüşümde duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değerleri (NPD) ve doğruluk oranları

**Tablo 13:** BOS bulgularının MS'e dönüşümde duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk oranları

**Tablo 14:** KİS grubunda pozitif BOS bulgusuna eklenen özelliklerin MS'dönüşüm oranına etkisi

**Tablo 15:** KİS grubunda pozitif BOS ya da pozitif MRG bulgusuna eklenen özelliklerin MS'e dönüşüm oranına etkisi

**Tablo 16:** Pozitif BOS ve pozitif MRG bulgusuna eklenen başlangıç klinik özelliklerinin MS'e dönüşüm zamanına etkisi

## **GRAFİKLER LİSTESİ:**

**Grafik 1:** KİS ve MS grubunda tedavi öncesi, tedavi boyunca ve sonrasında EDSS puanlarındaki değişim

**Grafik 2:** KİS ve MS grubunun 9-HPT sürelerindeki tedavi öncesi, tedavi boyunca günler içindeki değişimi

**Grafik 3:** KİS ve MS grubunun tedavi öncesi, tedavi boyunca ve sonrasında 8 metre yürüme testi (T25WT) sürelerindeki değişimi

**Grafik 4:** Çalışma hastalarında atak tedavisi için kullanılan İVMP'un 5-7-10 gün oranları

**Grafik 5:** Çalışma hastalarında tedavi süresi ile tedaviye verilen yanıt oranlarının ilişkisi

**Grafik 6:** KİS ve MS hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası depresyon puanlarındaki değişim oranları

**Grafik 7:** Çalışma grubunda MUSIQoL ile belirlenen yaşam kalitesi puanlarının atak tedavisi öncesi, sonrası ve birinci aydaki değerleri

**Grafik 8:** Çalışma grubunda YEÖ puanlarının atak tedavisi öncesi, sonrası ve birinci aydaki değerleri

**Grafik 9:** Çalışma grubunda BOS'ta OKB varlığı

**Grafik 10:** MS'e dönüşüm riskini anlamlı biçimde artıran MRG parametreleri

**Grafik 11:** MS'e dönüşümde Barkhof-Tintore ve McDonald 2010 ölçütlerinin etkisi

**Grafik 12:** KİS kalan ve MS'e dönen grupta BOS bulguları

**Grafik 13:** İlk klinik olayda duysal semptom varlığının MS'e dönüşüm zamanına etkisi

**Grafik 14:** BOS'ta OKB varlığının MS'e dönüşüm zamanına etkisi

**Grafik 15:** BOS İgG indeksinin 0,7'nin üzerinde olmasının MS'e dönüşüm zamanına etkisi

**Grafik 16:** Başlangıç beyin MRG'sinde kara delik varlığının dönüşüm zamanına etkisi

**Grafik 17:** Başlangıç beyin MRG'sinde kara delik sayısının dönüşüm zamanına etkisi

**Grafik18:** MS'e dönen grupta, BOS'ta OKB pozitif ve MRG pozitif olanlar ve her iki parametre de negatif olanların MS'e dönüşüm süreleri

## **KISALTMALAR**

- ACT:** Auditory Consonant Trigram  
**ADEM:** Akut Dissemine Ensefalomyelit  
**AQP4:** Aquaporin 4  
**BDÖ:** Beck depresyon ölçeği  
**BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı  
**EDSS:** Expanded Disability Status Scale  
**FST:** Faces symbol Test  
**Gd:** Gadolinium  
**Gd-DTPA:** Gadolinium-dietilen Triamin Paraasetik Asit  
**GUP:** Görsel Uyarılmış Potansiyel  
**IP:** International Panel  
**İgG:** İmmünglobulin G  
**İgM:** İmmünglobulin M  
**İVMP:** İntravenöz Metil Prednizolon  
**KİS:** Klinik İzole Sendrom  
**KKMS:** Klinik Kesin Multipl Skleroz  
**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme  
**MS:** Multipl Skleroz  
**MSFC:** Multiple Sclerosis Functional Composite  
**MUSIQoL:** Multiple Sclerosis International Quality of Life  
**NAA:** N-asetil aspartat  
**NMO:** Nöromiyelitis optika  
**NMSS:** ABD Ulusal MS Derneği  
**NPD:** Negatif Prediktif Değer  
**OKB:** Oligoklonal Band  
**ON:** Optik Nevrit  
**PASAT:** Paced Auditory Serial Additional Test  
**PPD:** Pozitif Prediktif Değer  
**PPMS:** Primer Progresif Multipl Skleroz  
**RİS:** Radyolojik İzole Sendrom  
**RPMS:** Relapsing Progresif Multipl Skleroz  
**RRMS:** Relapsing Remiting Multipl Skleroz

**SPMS:** Sekonder Progresif Multipl Skleroz  
**SPSS:** Statistical Package for Social Sciences  
**SSS:** Santral Sinir Sistemi  
**T25WT:** Timed 25-Foot Walk Test  
**TM:** Transvers Miyelit  
**UP:** Uyarılmış Potansiyel  
**YEÖ:** Yorgunluk Etki Ölçeği  
**YŞÖ:** Yorgunluk Şiddet Ölçeği  
**9-NHPT:** Nine-Hole Peg Test



## ÖNSÖZ

*Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve deneyim için zamana ihtiyacım olduğunu bilerek,*

*Asistan eğitimine başladığım ilk günden itibaren bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, hekim olmama katkılarından dolayı sayın hocalarım Prof. Dr. Fethi İDİMAN, Prof. Dr. Egemen İDİMAN, Prof. Dr. Kürşad KUTLUK, Prof. Dr. Ahmet Ali GENÇ, Prof. Dr. Barış BAKLAN, Prof. Dr. Raif ÇAKMUR, Prof. Dr. Görsev Gülmen YENER, Prof. Dr. Vesile ÖZTÜRK, Prof. Dr. Gülden AKDAL, Prof. Dr. Serkan ÖZAKBAŞ, Prof. Dr. Beril DÖNMEZ ÇOLAKOĞLU, Doç. Dr. İhsan Şükrü ŞENGÜN, Doç. Dr. İbrahim ÖZTURA ve Doç. Dr. Erdem YAKA'ya çok teşekkür ederim. Kısa süre de olsa çalışma fırsatı bulduğum sayın Uzm. Dr. Gökhan GÜREL'e teşekkür ederim.*

*Hekimliğin çok çalışmak ve sabır gerektirdiğini bana öğütleyen ve gösteren, engin bilgi ve tecrübelerini içtenlikle paylaşmaktan hiç vazgeçmeyecek olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Fethi İDİMAN ve Prof. Dr. Egemen İDİMAN'a sonsuz teşekkür ediyorum.*

*Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden, sonsuz sabrı ve fedakarlığıyla faydalandığım, insanlık erdemleri ile de yoluma her zaman ışık tutan ve yanında çalışmaktan onur duyduğum, sayın Prof Dr. Serkan ÖZAKBAŞ'a çok teşekkür ediyorum.*

*Eğitime başladığım ilk günden itibaren, bana emeği geçen başta ilkokul öğretmenim Enise KIR olmak üzere tüm öğretmenlerime teşekkür ederim.*

*Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, "birlikte" olabilmeyi ve öğrenmeyi başardığımız şu anda uzman olan ve asistanlık eğitimine devam eden tüm arkadaşlarıma mutlaka bir yerlerde buluşmayı dileyerek çok teşekkür ediyorum.*

*Nöroimmünoloji laboratuvarı'nda birlikte çalışma fırsatı bulduğumuz sayın Serap TUFAN, sayın Ömercan HASANKÖYOĞLU, sayın Sümeyye ÇEVİK ve Esra POYRAZ'a teşekkür ediyorum. Burada geçirdiğim zaman içinde her zaman güleryüz ve özveriyle çalışan sayın Hilal GENÇOĞLU, sayın Seda BARUT, sayın Tülay EFE, sayın Fatma ARAZ, sayın Zuhal DİLSİZ, sayın Turhan DURMUŞ, sayın Lütfü*

*DURMAZ ,sayın İlkay ALANCI, sayın Ragıp DEMİRALAY, sayın Gökhan KÜÇÜK'e teşekkür ediyorum.*

*Diğer branş rotasyon eğitimlerinde bana yardımcı olan hocalarıma ve ekiplerindeki herkese; birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma; değerli uzman hekimlere, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına teşekkür ediyorum.*

*Kliniğe başladığım ilk günden itibaren sevgi ve saygı içinde birlikte çalıştığımız sorumlu hemşire Candan EĞİN başta olmak üzere tüm hemşire ekibine ve klinik personeline teşekkür ediyorum.*

*Bütün iyi özellikleriyle her zaman örnek aldığım, anne olduktan sonra daha da iyi anladığım, maddi manevi desteği ile hep arkamda olan "iyi ki annem sensin" dediğim canım annem Canan PİRİ, doğduğum andan itibaren yanımdan ayrılmayan, biricik desteğim ablam Özge PİRİ MANTAR, uzakta da olsa her zaman yanımda hissettiğim canımın içi kardeşi Cemil PİRİ, illa sevmek ve her zaman destek olmak için kan bağı gerekmediğini gösteren abim Atıl MANTAR ve canım yeğeni Defne Karin MANTAR'a varlıkları için sonsuz teşekkür ediyorum. 24 yıl önce kaybettiğim ve her zaman yokluğunu hissettiğim canım babam Çetin PİRİ'ye kısa süre de olsa bana kattıkları için çok teşekkür ediyorum.*

*İnsan kendi seçimleriyle yaşar ve doğru seçimler için biraz da şans gerekir. Biricik şansım, desteği ile beni bile şaşırtan canım eşim Dr. Önder ÇINAR'a sabır, anlayış ve sevgi dolu kalbi için sonsuz teşekkür ediyorum.*

*Maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen eşimin sevgili ailesine çok teşekkür ediyorum.*

*Hayatıma 13 ay önce giren ve her şeyi değiştiren, aldığı her nefes için şükrettiğim, yaşam kaynağım KIZIM Nil Deniz ÇINAR'a bana yaşattığı tüm güzellikler için sonsuz teşekkür ediyorum...*

## **ÖZET**

### **Klinik İzole Sendrom'da Multipl Skleroza Dönüşümü Etkileyen Prognostik Etmenler: Kontrollü, Prospektif Çalışma**

Dr. Bilge PİRİ ÇINAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji AD

[bilge.cinarpiri@gmail.com](mailto:bilge.cinarpiri@gmail.com)

#### **Giriş**

Klinik izole sendrom; diğer alternatif tanıların yokluğunda; Multipl skleroz'u (MS) düşündüren, santral sinir sisteminin enflamasyonu ve demiyelinizasyonu ile giden bir klinik durumdur. MS, %85 oranında KİS şeklinde başlar. KİS'te MS gelişimini belirleyen prognostik etmenlerin tanımlanması, MS gibi kronik ve ilerleme potansiyeli yüksek olan bir hastalıkta önem taşımaktadır. Başlangıç yaşı, cinsiyet, başlangıç semptomu, tutulum yeri, polirejyonel başlangıç, başlangıçtaki Expanded Disease Status Scale (EDSS) puanı, atak tedavisine yanıt, bilişsel semptom varlığı, Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulguları gibi etmenlerin iyi tanımlanması, MS'e dönüşüm öngörüsü ve başta erken immunomodülatör tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesi olmak üzere, hastalığın doğal gidişine müdahale olanakları sağlayabilir. Ayrıca; KİS hastalarının psikofiziksel ve objektif nörolojik durumunun dışında, hasta tarafından bulgu ve semptomların subjektif algısı olarak bilinen yaşam kalitesi ile yorgunluk, kognisyon ve depresyonun atak ve remisyon dönemlerinde değerlendirilmesi, MS'e dönüşüm riskini belirlemeye katkıda bulunabilir. Klinik izole sendromdan MS'e dönüşümü öngörmede çalışılmamış olan ilk olayın tedavi özelliklerinin MS hastalarıyla karşılaştırılarak değerlendirilmesi, yeni ve KİS'i anlamaya katkıda bulunacak bir alan olarak çalışılmaya değer bulunmuştur. Ayrıca MS'e dönüşümü etkileyebilecek klinik, nöro-görüntüleme ve BOS bulgularının ortak etkilerinin değerlendirilmesi elde edilecek bulguları pekiştirmeye adaydır.

## **Gereç ve Yöntem:**

Klinik izole sendrom tanısı olan ve çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan hastalarda atak şiddetini, bilişsel ve ruhsal durumu değerlendirmek için tedavi öncesi, tedavi sonrası, birinci ayda ve her 3 ayda bir olmak üzere yapılan vizitlerde EDSS, Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), Auditory Consonant Trigram (ACT), Faces Symbol Test (FST), Yorgunluk Etki Ölçeği (YEÖ), Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), Multiple Sclerosis International Quality of Life (MUSIQoL), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanıldı. Ayrıca tedavi boyunca hergün EDSS hesaplandı ve 9-Hole Peg Test (9-NHPT) ve Timed 25-Foot Walk Test (T25WT) uygulandı. Kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan MS hastaları alındı. Çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastalar, son olgu 24 ayını doldurana kadar izlendi. Çalışma grubu için sonlanım noktası Poser ya da McDonald 2005 ölçütlerine göre kesin MS tanısı konulması olarak belirlendi.

## **Bulgular:**

Pulse tedavi sonrası fiziksel engellilik parametreleri (EDSS, 9-HPT, T25WT) klinik stabilizasyonun sağlandığı kabul edilen birinci ay ile karşılaştırıldığında KİS grubunun birinci ay değerlerinin pulse tedavi sonrasına göre belirgin bir biçimde daha iyi olduğu her üç parametre ile anlaşıldı. Atak tedavisinde kullanılan 5 gün intravenöz metil prednizolon (İVMP)'nun yeterli görüldüğü hasta oranı MS hastalarında daha fazlaydı. Bilişsel değerlendirme için kullanılan Paced Auditory Serial Additional Test (PASAT) puanı KİS grubunda atak tedavisi sonrası anlamlı biçimde yükselmişti. ACT ve FST saniye/ toplam doğru puanlarında hem KİS hem de MS grubunda tedavi sonrası dönemde tedavi öncesine göre anlamlı düzelme saptandı. ACT testinde ortalama puanın KİS grubunda birinci ayda tedavi sonrasına göre anlamlı biçimde arttığı, MS grubunda ise benzer bir artışın saptanmadığı görüldü. 41 hastanın 35'i (%85) MS'e dönerken 6'sı çalışma bitiminde KİS olarak kaldı. Polisemptomatik tutulum MS'e dönüşümde prognostik değere sahip bulundu. Ayrıca klinik tutulum paternlerinden duysal tutulum MS'e dönüşümde etkili bulundu. İlk klinik olayda pulse tedaviye tam yanıt veren olgular, yanıt vermeyen ya da kısmi yanıt veren olgulara göre daha yüksek oranda MS'e döndü. Başlangıç MRG'de periventriküler, jukstakortikal, beyin sapı ve korpus kallozumda lezyon varlığı MS'e dönüşümde tetikleyici bir etmen olarak saptandı. Yine, kara deliklerin ilk MRG'de saptanması, özellikle bunların birden fazla sayıda olması MS'e dönüşümde etkili bulundu. Gd tutan lezyon varlığı ve birden fazla bulunması da anlamlı bir etmen olarak saptandı. Oligoklonal bant varlığı MS'e dönüşüm

açısından öngörü değerine sahip bulundu. Hastaların MS'e dönüşüm zamanları incelendiğinde başlangıçta duysal semptom olmayanlarda MS'e dönüşüm daha erken zamanda gerçekleşti. Başlangıçta beyin MRG'de kara delik olanlar daha erken dönemde MS'e döndü. Optik nevrit, transvers miyelit, supratentoriyel ya da polisemptomatik başlangıçlı KİS olgularının pozitif BOS ve pozitif MRG'leri olduğunda 2 yıl içinde %100 oranında MS'e döndükleri saptandı.

### **Tartışma ve sonuç:**

Klinik izole sendrom büyük oranda MS'in öncülü bir durumdur. Çalışmamız; KİS ile MS arasında klinik, radyolojik ve BOS benzerliklerini bir kez daha ortaya koymuştur. Ayrıca KİS olgularının %85'inin 2 yıl içinde MS'e dönmesi bu yakın ilişkinin bir başka kanıtı olarak gösterilmiştir. Çalışmamız ACT ve FST'nin KİS'te atak döneminde ve izlemde kullanıldığı ilk çalışmadır. Elde edilen veriler bu alandaki ilk sonuçlar olduğundan referans niteliğindedir. Yorgunluk KİS'in atak döneminde ilk kez çalışılmış ve MS hastalarıyla karşılaştırılmıştır. KİS'te yorgunluğun daha fazla olduğu; ancak MS'te daha şiddetli ortaya çıktığı saptanmıştır. KİS'te MS'e dönüşümü değerlendirmede klinik MRG ve BOS bulguları ilk kez prospektif olarak birlikte kullanılmıştır. Klinik olarak duysal tutulum MS'e dönüşüm açısından risk faktörü olmasına karşın aynı zamanda MS'e dönüşümün en uzun sürede gerçekleştiği bir klinik tutulumdur. Bu bulgu, literatürde ilk kez gösterilmiştir. Tek başına MRG'nin Barkhof-Tintore ölçütlerini karşılaması (pozitif MRG) ya da tek başına BOS pozitifliği ayrı ayrı MS'e dönüşüm riskini çok yükseltmektedir. Birlikte bulunmaları ise mutlak MS'e dönüşümün önemli bir öngörü etmeni olarak bulunmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Klinik izole sendrom, multipl skleroz, atak, prognoz, tedavi

## **ABSTRACT**

### **Prognostic Factors for Conversion to Multiple Sclerosis in Clinically Isolated Syndrome: A Controlled, Prospective Study**

Dr. Bilge PİRİ ÇINAR

Dokuz Eylul University, Department of Neurology

[bilge.cinarpiri@gmail.com](mailto:bilge.cinarpiri@gmail.com)

#### **Introduction:**

Clinically isolated syndrome (CIS) is an inflammatory and demyelinating process of the central nervous system that suggests multiple sclerosis (MS) in the absence of the other alternative diagnosis. About 85% of patients with MS presents with CIS. MS is a chronic disease and has high potential for progression so the identification of prognostic factors that determine the development of MS in CIS gains importance. Identification of prognostic factors such as the age of onset, gender, initial symptoms, site of involvement, presence of polyregional onset, baseline Expanded Disability Status Scale (EDSS) score and the clinical response to attacks, presence of cognitive symptoms, Cerebrospinal Fluid (CSF) and Magnetik Resonans Imaging (MRI) findings provide the prediction of conversion to MS. This approach may provide intervention possibilities for the natural history of disease such as early immunomodulating therapy. Assessment of the quality of life which has been known as subjective perception of signs and symptoms by the patients, fatigue, depression, cognition in attack and remission periods may contribute to determine the risk of conversion to MS. Comparing therapeutic properties of the first event with MS patients may help to predict conversion to MS from CIS and is an area that will contribute to understand the relationship between CIS and MS. In addition, evaluating the common effects of clinical, neuro-imaging and CSF findings that potentially affect conversion to MS are candidates to strengthen the data.

## **Materials and Methods:**

The EDSS, Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), Auditory Consonant Trigram (ACT), Faces Symbol Test (FST), Fatigue Impact Scale (FIS), Fatigue Severity Scale (FSS), Multiple Sclerosis International Quality of Life (MUSIQoL), Beck Depression Scales (BDS) are used for evaluating the severity of attacks at initially and after treatment period. In addition, cognition of CIS patients was also evaluated at the same period, and repeated at first month and every 3 months interval. 9-Hole Peg Test (9-NHPT) and Timed 25-Foot Walk Test (T25WT) performed and EDSS were calculated every day during treatment. MS patients who met criteria as control group were included in the study. Lumbar puncture was performed in all patients before treatment. CSF IgG index, presence of CSF oligoclonal IgG bands were studied. In addition, brain and spinal MRI was performed in first visit in both groups. All CIS patients were observed at least 24 months. Endpoint for the study group was determined definite diagnosis of MS according to Poser or McDonald criteria of 2005.

## **Results:**

Initial physical disability parameters (EDSS, 9-HPT, T25WT) were compared with the time point of end of the pulse therapy and the first month. First month values were significantly better in CIS group than end of treatment values in all three parameters. The ratio of sufficiency with five days pulse therapy was significantly higher in MS group. PASAT score were significantly elevated in CIS group at the end of pulse therapy. ACT and FST scores showed significant improvement after treatment period compared to baseline in both CIS and MS groups. The average ACT test scores significantly increased in CIS group after the first month of treatment compared to the end of pulse therapy. However, a similar increase was not detected in the MS group. 35 of 41 patients (85%) converted to MS at the end of study. 6 patients remained CIS. Polysymptomatic involvement was found to be a prognostic factor for conversion to MS. Sensory involvement is also found to be significant. Cases who respond to pulse therapy completely in first clinical event had higher rates of conversion to MS than patients who partial responded or did not respond. Presence of lesions in periventricular, juxtacortical, brainstem and corpus callosum in initial MRI were found to be a factor in conversion. Detection of black holes and presence of Gadolinium enhancing lesions in the initial MRI were found as a significant factor for conversion. The presence of oligoclonal band was detected as a predictive value in terms of conversion to MS. Patients without sensory symptoms converted to MS earlier. Patients having black holes in the initial brain

MRI converted to MS at an earlier stage. We found that all CIS cases presenting with optic neuritis, transverse myelitis, supratentorial or polysymptomatic involvement, having positive CSF and MRI definitely converted to MS within 2 years.

**Discussion:**

Clinically isolated syndrome is a significant precursor of MS. Our study demonstrated the similarities of clinical, radiological and CSF findings between CIS and MS. In addition, conversion of 85% of CIS cases within 2 years are shown as yet another proof of this close relationship between CIS and MS. This is the first study being used the ACT and FST in CIS. Because of the first results in this field, these data obtained in this study is the reference feature. Fatigue was studied and compared to MS for the first time in CIS attacks. Fatigue was more common in CIS group but was found to occur more severe in MS group. For the first time, in a prospective study, clinical, MRI and CSF findings were used together to evaluate the conversion to MS in CIS patients. Although clinically sensory involvement is a risk factor for conversion to MS, the longest time period for transformation to MS occurred in this group. This result is shown for the first time in the literature. Our result showed that risk of conversion to MS increased if MRI met the Barkhof-Tintore criteria or CSF was positive for MS. These factors were found to be stronger important predictive factors for converting to MS if they were found together.

**Key words:** Clinically isolated syndrome, multiple sclerosis, attack, prognosis, treatment



## GİRİŞ

Multipl skleroz (MS); ilerleyici nörolojik bozuklukla seyirli, patogenezinde demiyelinizasyon ve akson kaybının rol aldığı kronik otoimmün nörodejeneratif bir hastalıktır (1,2). MS; travmadan sonra genç erişkinlerde gözlenen en sık nörolojik bozukluktur. Genellikle 20-40 yaş arasında başlayan MS'te kadın cinsiyet hakimiyeti vardır ve kadınlarda daha iyi pronoza sahiptir (2). Klinik izole sendrom (KİS); diğer alternatif tanıların yokluğunda; MS'i düşündüren, santral sinir sisteminde enflamasyon ve demiyelinizasyon ile giden bir klinik durumdur (3,4). KİS; izole optik nevrit (ON), izole parsiyel medulla spinalis, beyin sapı ya da supratentoriyel başlangıçlı ortaya çıkabildiği gibi polirejyonel de başlayabilir. MS, %85 oranında KİS şeklinde başlar ve KİS'ten sonra MS'e dönüşüm riskini belirlemek, MS'te erken tedavinin yararları göz önünde bulundurulduğunda, oldukça önemlidir (5,6). Bu riski tanımlamak için öncelikle hastalığın başlangıç şekli, etkilenen alanlar irdelenmelidir. MS tanısı öykü ve nörolojik bakıya dayanmakla birlikte MS'i düşündürür ilk klinik olayda manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin omurilik sıvısı (BOS) ve nörofizyolojik incelemelerin ise gerekliliği tartışılmazdır. Kronik demiyelinizan hastalığı düşündürür KİS hastalarında MRG'deki klinik sessiz lezyonlar MS açısından izlem gerektirir. Beyin MRG ve BOS'un normal olması takip eden yıllarda MS gelişme riskinin düşük olduğunu gösterirken, anormal bulguların olması % 80-90 MS gelişim riskiyle uyumludur (7,8). 2005'te revize edilen McDonald ölçütlerine göre; ilk klinik olay başlangıcından en az 3 ay sonra yapılan MRG'de kontrast tutan lezyon görülmesi ya da klinik başlangıcından en az 1 ay sonra yapılan MRG'de yeni lezyon görülmesi zamanda yayılım kanıtı olarak tanımlanmıştır. Mekanda yayılım için ise Barkhof-Tintore ölçütlerinden 4'ünden en az 3'ünün varlığının gerekliliği devam etmiştir (9,10).

Multipl skleroz'da BOS incelemesi tek başına tanı koydurmaz ancak tanı koymada oldukça yardımcıdır. KİS'te MS'e dönüşüm riski açısından BOS bulguları önemlidir (11,12). KİS'te gözlenen BOS'ta oligoklonal band (OKB) varlığı, artmış İmmünglobulin G (İgG) değerleri gibi laboratuvar anormallikleri son yıllarda MS'e dönüşüm açısından incelenen özellikler olup intratekal İgG sentezi KİS'te ilk bulgu olabilir (13).

Bilişsel yıkım MS hastalarının yaklaşık %45'inde görülür ve hastalığın erken dönemlerinde bile ortaya çıkabilir (14). KİS ve MS hastalarının hekime başvuru nedeni sıklıkla fiziksel yakınmalardır ve özürüllüğü değerlendirmek amacıyla Expanded Disease Status Scale (EDSS) kullanılır. Ancak EDSS, birçok diğer dezavantajının yanı sıra, bilişsel

işlevleri değerlendirmede yetersiz ve MS'e bağlı bilişsel bozulmayı değerlendirmekten uzaktır. EDSS'nin çok iyi tanımlanmış diğer dezavantajları da üst ekstremité işlevlerini değerlendirmedeki yetersizliği ve yinelenebilirliğinin düşük olmasıdır. Bu dezavantajları giderecek bir engellilik ölçeği olarak Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) son yıllarda sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (15-16). MSFC; bilişsel alanı, üst ve alt ekstremitéyi birlikte değerlendiren bileşik bir testtir. Ayrıca, bilişsel etkilenmeyi değerlendirmek için kullanımı daha kolay ve daha az zaman alan, Anıl ve ark.'nın 2003'te ülkemizde geçerlik, güvenilirliği çalışmasını yaptıkları Auditory Consonant Trigram (ACT) da kullanılabilir (17).

Multipl skleroz hastalarının psikofiziksel ve objektif nörolojik durumunun dışında, hasta tarafından bulgu ve semptomların subjektif algısı olarak bilinen yaşam kalitesi de değerlendirilmelidir. Yorgunluk, MS hastalarının en sık görülen yakınmalarından biridir ve yaklaşık %78 inde görülür ve yine EDSS ile değerlendirilemez. Yorgunluk depresyonla yakın ilişkilidir ve yorgunluğun varlığı depresyonu gizleyebildiği gibi depresyon varlığında da yorgunluğun değerlendirilmesi oldukça güçtür. Bu nedenle yorgunluğun değerlendirildiği vizitlerde depresyon varlığı da araştırılmalı ve not edilmelidir.

## CALIŞMANIN GEREKCESİ

Klinik izole sendrom'da MS gelişimini belirleyen prognostik etmenlerin tanımlanması, MS gibi kronik ve ilerleme potansiyeli yüksek olan bir hastalıkta önem taşımaktadır. Başlangıç yaşı, cinsiyet, başlangıç semptomu, tutulum yeri, çoğul klinik başlangıcın olup olmadığı, başlangıç EDSS puanı ve atak tedavisine yanıt, bilişsel semptom varlığı, BOS ve MRG bulguları gibi etmenlerin iyi tanımlanmasıyla, MS'e dönüşüm öngörüsü ve başta erken immunomodülatör tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesi olmak üzere, hastalığın doğal gidişine müdahale olanakları tanımlanabilir. KİS tedavisi MS atak tedavisinde olduğu gibi hastanın klinik yanıtına göre 5, 7 veya 10 gün yüksek doz İVMP tedavisidir. Ardından azalan dozlar şeklinde oral kortikosteroid tedavi eklenebilir. Tedaviye yanıt, hastadan hastaya değişir. Tedaviye yanıtı belirleyen etmenler ayrıntılı olarak çalışılmamıştır. Oysa bu yanıtın öngörülmesi, atak tedavisine başlamadan önce tedavinin standardize edilmesini sağlayabilir. Üstelik atak tedavisine yanıt parenteral tedavinin sonlandırılmasından sonraki haftalar boyunca devam edebilmektedir. Bu durum zaman zaman parenteral tedavinin ne kadar sürdürülmesi gerektiği konusunda da çelişkili uygulamalara neden olmaktadır. Atak tedavisini daha kısa ya da uzun tutma gereksiniminin MS'e dönmeyi etkileyen etmenlerden biri olma potansiyeli vardır. Ayrıca; KİS hastalarının psikofiziksel ve objektif nörolojik durumunun dışında, hasta tarafından bulgu ve semptomların subjektif algısı olarak bilinen yaşam kalitesi ile yorgunluk, kognisyon ve depresyonun atak ve remisyon dönemlerinde değerlendirilmesi MS'e dönüşüm riskini belirlemeye katkıda bulunabilir.

Klinik izole sendrom'dan MS'e dönüşümü öngörmede çalışılmamış olan ilk olayın tedavi özelliklerinin MS hastalarıyla karşılaştırılarak değerlendirilmesi, yeni ve KİS'i anlamaya katkıda bulunacak bir alan olarak çalışılmaya değer bulunmuştur. Ayrıca MS'e dönüşümü etkileyebilecek klinik, nöro-görüntüleme ve BOS bulgularının ortak etkilerinin değerlendirilmesi elde edilecek bulguları pekiştirmeye adaydır.

## ÇALIŞMANIN AMACI

1. Klinik izole sendrom'da MS'e dönüşüm riskini ve bu riski etkileyen etmenleri araştırmak

- a. Hastanın demografik özellikleri: yaş, cinsiyet, yaşadığı bölge, hastalık başlangıç yaşı, ailede MS öyküsü
- b. Atağa ilişkin özellikler: Başlangıç lokalizasyonu, monorejyonel, polirejyonel olması, kullanılan İVMP süresi, düzelme oranı
- c. İmmunolojik parametreler: BOS İgG indeksi, BOS IgG değeri, OKB varlığı ve sayısı
- d. Eşlik eden hastalıklar

2. Klinik izole sendrom'da atak tedavisine yanıtı belirleyen etmenleri MS'e dönüşümde rol oynayan etmenlere benzer bir biçimde demografik özellik, atağa ilişkin özellikler, immunolojik özellikler ve eşlik eden hastalıklar açısından araştırmak ve MS hastalarıyla karşılaştırmak

3. Klinik izole sendrom ve MS hastalarında, atağın şiddetini ve atak tedavisine yanıtı EDSS ve MSFC ile değerlendirmek ve ölçeklerin kullanım etkinliği açısından iki grubu karşılaştırmak

4. Klinik izole sendrom'da bilişsel bozulmayı MS'te kullanılmakta olan ACT, FST ve PASAT ile değerlendirmek, bu ölçeklerin kullanımını açısından KİS ve MS hastalarını karşılaştırmak

5. Klinik izole sendrom ve MS hastalarında kullanılan klinik ölçeklerin atağın şiddetini ve hastalığın gidişini belirlemede birbirine üstünlüğünü araştırmak

6. Klinik izole sendrom hastalarında yorgunluğu, MS'te sıklıkla kullanılan ve geçerliği, güvenilirliği kanıtlanmış yorgunluk etki ölçeği (YEÖ) ve yorgunluk şiddet ölçeği (YŞÖ) ile değerlendirmek, yorgunluk parametreleri açısından MS hastalarıyla karşılaştırmak.

## **GENEL BİLGİLER**

Multipl skleroz, progressif işlev kaybı ile seyreden kronik enflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıktır. Genç erişkinlerde travmadan sonra en sık engellilik nedenidir (1). Yaşam süresi üzerine belirgin sınırlandırıcı etkisi olmamasına rağmen yıllar içinde gelişen yeti yitimi için potansiyel oluşturduğundan, önemli sosyoekonomik ve psikolojik sonuçları vardır.

Hastalık genellikle 20-40 yaşları arasında başlar; ancak çocukluk çağında ya da 50 yaşından sonra başlayan olgular da vardır. Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha sık görülür. Ayrıca kadınlarda başlangıç yaşı erkeklere göre 5 yıl daha erkendir. MS, olguların %5'inde 18 yaşından önce başlar. Prevelansı yüksek olarak kabul edilen bölgeler Avrupa (Rusya dahil), Güney Kanada, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda ve Güney Avustralya'dır. Bu ülkelerin çoğunda prevelans 100/100000'in üzerindedir. Orta sıklıkta görüldüğü yerler Avustralya'nın büyük bölümü, Güney Amerika, Akdeniz kıyısı (İtalya hariç) ve Rusya'nın Asya bölgeleri'dir. Düşük sıklıkta görülen yerler Güney Amerika, Asya, Meksika ve Afrika'dır. Böylece MS'in bölgesel bir hastalık olduğu düşünülebilir (2).

Çevre faktörlerinden sıklıkla söz edilmekle birlikte, etnik yatkınlık önem taşımaktadır. MS riskinde göç ve göç yaşı önemli bulunmuştur. On beş yaşından önce yüksek riskli bir bölgeden düşük riskli bir bölgeye göç edildiğinde MS riski azalır. Bu yaştan sonraki göç ise riski etkilemez. Ailesel sıklık ve dağılım, birçok genin yatkınlığa katkıda bulunduğunu gösterir ve bu şimdiye kadar incelenen genetik lokuslarla geçen, düşük relatif risk ile uyumludur (2).

Demyelinizasyona yol açan kesin çevre olaylarının ne olduğu bilinmemekle birlikte viral enfeksiyonlar en olası tetikleyici gibi görünmektedir. Travma, gebelik, soğuk iklim, ev hayvanları, et tüketimi, işlenmiş et ve süt ürünlerinin MS için riski değiştirebileceğinden kuşulanılmıştır; fakat hiçbiri bağımsız MS risk faktörü olarak belirlenememiştir.

### **Multipl skleroz'un dört ana klinik formu tanımlanmıştır;**

***1-Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS);*** MS başlangıcında %85 oranında gözlenen, ataklarla seyirli, en sık rastlanan MS formudur. RRMS; çeşitli derecelerde enflamasyon,

MRG'de artan ya da aktif lezyonlar ile karakterizedir. Hayat boyu değerlendirmede MS hastalarının %44'ünün RRMS olduğu saptanmıştır. Ayrıca ataklar arasının çok uzun olduğu ve yıllar sonra minimal nörolojik bulgularla seyirli benign MS formu da tanımlanmıştır (18). Doğal gidiş alışmaları RRMS hastalarının 10 yıl içinde % 50, 25 yıl içinde % 90 oranında sekonder progresif MS (SPMS)'e dönüştüğünü göstermektedir (18).

**2-Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS);** Atakların olmadığı ya da azaldığı ve engelliliğin artmaya devam ettiği faz olarak değerlendirilir. Hastaların ortalama %30'u SPMS'e dönüşür ancak tedavisiz hastalar için bu oran %90'dır. MRG'de lezyon sayısındaki ilerleme azalırken, atrofi ve kara deliklerde artış SPMS için tipiktir. Patolojik olarak az enflamasyon ve yaygın akson kaybı görölür. Başlangıçta RRMS olup, sekonder progresif faza dönen hastalarda ataklar daha az sıklıkta olur, sonunda ataklar dururken engellilik artmaya devam eder (20).

**3-Relapsing Progresif Multipl Skleroz (RPMS);** Başlangıçta progresif formda giderken tam ya da kısmi düzelme evrelerinin olduğu atakların eklendiği ve temelde sürekli bir progresyonun söz konusu olduğu formdur (18). MS hastalarının yaklaşık %5'i bu grubu oluşturur.

**4-Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS):** Hastalık başlangıcından itibaren progresyon mevcuttur. PPMS'in en önemli özelliği başlangıç yaşının daha ileri olması, MRG'de daha az lezyon görölmesi ve kadın egemenliğinin gözlenmemesidir. MS hastalarının %10'nu oluşturur.

Klinik izole sendrom; diğer alternatif tanıların yokluğunda; MS'i düşündüren, santral sinir sisteminde enflamasyon ve demiyelinizasyon ile giden bir klinik durumdur (3,4). MS gelişirse bu durum "ilk klinik olay" adını alır. İzole optik nevrit (ON), izole parsiyel medulla spinalis ya da beyin sapı tutulumu şeklinde ortaya çıkabildiği gibi polirejyonel ya da supratentoriyel başlangıçlı da olabilir. MS, %85 oranında KİS şeklinde başlar (7,21). KİS; monofazik, multifazik ya da progresif seyredebilir. Postinfeksiyz olarak da ortaya çıkabilir (7). KİS'ten sonra MS'e dönüşüm riskini belirlemek, MS'te erken tedavinin yararları göz önünde bulundurulduğunda, çok önemlidir (5,6).

### **Optik Nevrit:**

Genç erişkinlerde akut-subakut görme kaybının en sık nedeni ON'dir. Hastalar görme keskinliğinde azalma, göz hareketleriyle artan orbital ağrı, afferent pupil defekti, diskromatopsi tablosuyla başvururlar. Genellikle papil ödemi saptanmaz. Bu durum, MS'e dönüşüm riski taşıyan ON'nin retrobulber tutulum özelliğinden kaynaklanır. Görme alanı testlerinde sıklıkla santral defektler saptanır (22). ON; genellikle iyi prognoza sahiptir. Tedavide yüksek doz intravenöz metil prednizolon (İVMP) kullanılır ve iyileşme hızı İVMP kullanımı ile artar (23).

Optik nevrit, olguların % 8-33'ünde MS'in ilk atağıdır. % 24-41'inde multifokal ilk atağın bir parçasıdır ve tüm MS olgularının % 27-66'sında gelişir. İzole ON sonrası MS gelişme riski, çeşitli etmenlere bağlı olarak, % 16-51 arasında bulunmuştur. ON sonrası MS gelişme riski, ilk 2-5 yılda belirgin artarken, sonraki yıllarda bu risk azalarak devam eder. ON; tipik olarak unilateraldir. Retrobulber ve ağrılıdır. MS'e dönüşüm riskini artıran kimi etmenler vardır. Bunlar; genç erişkin (20-40 yaşları arasında) olma, yineleyen ON, göz hareketleriyle ağrı olması, kadın cinsiyet, minor nörolojik semptomların varlığı, beyin MRG'de lezyonlar, beyin omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal band (OKB) varlığı ya da artmış intratekal IgG üretimidir (2). 10 yaşından küçük olma, makuler yıldız/eksudalar, retinal veya disk hemorajileri, ağır disk ödemi varlığı, göz hareketleriyle ağrı olmaması, beyin MRG lezyonlarının yokluğu ve normal BOS bulgularının saptanması ise azalmış risk ile ilişkilidir (11). Normal beyin MRG'sine sahip ON hastalarında %22 olan MS'e dönüşüm riski, olay başlangıcında 1 tane bile MS için tipik lezyon olması ile iki katına çıkar (11).

### **Akut Transvers Miyelit:**

Duysal, motor ya da otonomik disfonksiyon şeklinde klinik bulgu veren spinal kordun inflamasyonuna bağlı tablodur. Nonkompresif akut transvers miyelopatinin etiyolojisinde; gecikmiş radyasyon etkisi, spinal enfarkt, paraenfeksiyöz durumlar, sistemik otoimmün hastalıklar ve MS yer alır (24). Bir nedenin bulunamadığı durumlarda idiyopatik transvers miyelit (TM)'den söz edilir. İdiyopatik TM tanı ölçütleri Transvers Miyelit Konsoryum Çalışma Grubu tarafından belirlenen; spinal kord disfonksiyon bulgu ya da semptomların bilateral olması, düzey veren duyu kusuru olması, spinal korddaki inflamasyon göstergesi olan artmış BOS İgG indeksi, pleositoz ya da Gadolinium (Gd) tutuluşu ve progresyon süresinin 4 saat ile 21 gün arasında olması şeklindedir (25). Bu özellikleri taşıyan TM hastalarında zamanda ve mekanda yayılımı göstermek için beyin MRG kullanımının artması

yeni kriterler ortaya çıkmasına neden olmuştur. Hem idiyopatik TM hem de MS ile ilişkili TM hastaları ikinci bir demiyelinizan olay için risk altındadır. Akut TM tanılı KİS hastalarında ikinci bir demiyelinizan olay olmasa bile zamanda ve mekanda yayılım kuralını karşıladıklarında kesin MS tanısını alırlar. MS'e dönüşüm riski; düzey veren duyu kusuru olmadan tek taraflı semptom ya da bulguların olması, BOS'ta OKB varlığı ve MRG'de iki ya da daha az segment tutulumunun olması ile artar (26, 27). Akut TM'nin yıllık insidansı 1.34-4.6/1.000.000'dur (28,29).

Transvers miyelit/miyelopati klinik olarak; parsiyel, duysal egemen, duysal ve motor bulgularla görülür. L'hermitte belirtisi, yanı sıra barsak ve mesane disfonksiyonu, "band-benzeri" abdominal ya da göğüste basınç hissi ve akut distoniler görülebilir. Akut transvers myelit, MS'in ilk atağı olarak (myelopatik MS) ya da izole bir klinik tablo olarak gelişebilir (30). Pozitif aile öyküsü, yüksek EDSS skoru, yüksek İgG indeksi, BOS'ta OKB varlığı, beyin MRG'de anormal bulgular (% 59-93) ya da anormal uyarılmış potansiyeller (UP) (% 30) gelecek yıllarda MS gelişmesi için risk etmenleridir (30). Simetrik motor ve duysal bulgular, MRG'de spinal kordda ödem ya da birçok düzeyde kontrast tutan lezyon varlığı ise MS gelişimi açısından düşük risk oluşturur.

Akut transvers miyelitten sonra MS gelişim riski belirsizdir. Spinal kordda lezyon dağılımı servikal bölgede %74, torakal ve lomber bölgede %30 olarak bulunur. Akut TM kliniği ile başvuran hastaların %30'unun başlangıç beyin MRG incelemesi MS'e ilişkin MRG ölçütlerini karşılamakla birlikte %25'inde bu ölçütleri karşılamamasına rağmen MS için tipik lezyonlar saptanmıştır (31).

Optik nevrit, TM gibi KİS tabloları klinik ve radyolojik olarak MS'e benzer tablolar oluşturacağından gereğinden hızlı MS tanısı konulabilir. Oysa ON ya da TM ile ortaya çıkan ilk klinik olayda sistemik lupus eritamatozis, primer sjogren sendromu ve antifosofolipid sendromu gibi bağ dokusu hastalıkları ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (32).

En sık rastlanan ON ve TM dışında, izole beyinsapı sendromları; okülomotor sendromlar (internükleer oftalmopleji, nistagmus), hemihipoestezi, çaprazlaşmış duysal sendromlar, hemiparezi, trigeminal nevralji, hemifasyal spazm sıkça görülen KİS'lerdendir. Ayrıca serebellar tremor, akut ataksik sendrom şeklinde izole serebellar sendromlar ve paroksizmal tonik sendromlar (paroksizmal tonik spazmlar, paroksizmal dizatri/ataksi) görülebilir.

Multipl skleroz'un ilk atağı, özellikle çocuklarda, akut disemine ensefalomyelite (ADEM) benzer bir biçimde görülebilir; ancak ensefalopati ve artmış intrakranial basınç



bulguları olmadan, multifokal bir sendrom şeklinde de ortaya çıkabilir. Unifokal veya multifokal olarak ortaya çıkan monofazik sendromlarda hiçbir zaman MS gelişmeyebilir. Ayrıca; KİS çocukluk çağında akut serebellit şeklinde görülebilir ve sıklıkla viral ya da otoimmün durumlarla birlikte görülür. Bu durum farklı şekillerde seyretse de genellikle iyi prognoza sahiptir. Ancak serebellar ödem, beyin sapı basısı ve hidrosefali gibi hayatı tehdit eden tablolara da yol açabileceği unutulmamalıdır (33).

### **Demyelinizan Hastalıklarda Manyetik Rezonans Görüntüleme:**

Multipl skleroz plakları tipik olarak periventriküler bölge, korpus kallosum, jukstakortikal alanlar ve sentrum semiovalede bulunur, daha az görüldüğü yerler ise derin ak madde alanları ve bazal ganglionlardır. Tipik MS plakları ovoid görünümündedir ve korpus kallosuma ve ventriküllere dik yerleşim gösterirler. T2 ağırlıklı ve proton dansite kesitlerde hiperintens görünen lezyonlar, T1 ağırlıklı görüntülerde izointens ya da hipointens görünür. T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens görünen lezyonlara kara delik denir ve bunların kalıcı olarak görülmesi demiyelinizasyona ek olarak kalıcı akson kaybını gösterir ki; bu durum kötü prognozu işaret edebilir (2).

Beyin MRG'de T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens lezyonların saptanması MS tanısı koymada yüksek duyarlılığa sahip bulunmuştur (34). Gadolinium-diethen triamin paraasetik asit (Gd-DTPA); kan beyin bariyerini ancak yıkıldığında geçebilen bir kontrast maddedir ve plak aktivitesini belirlemede kullanılır. Kan-beyin bariyeri bozulmuş hastalarda Gd-DTPA, T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal yoğunluğunu artırır; ki bu durum akut enflamasyonla ilişkilidir. Lezyonların Gd-DTPA tutmaları 4-8 hafta arasında değişen sürelerde devam edebilir. Kortikosteroid tedavisiyle kan beyin bariyeri restore olacağından, tedavi sırasında ve sonrasında yapılan incelemelerde bu tutulum azalabilir ya da kaybolabilir (2). Takip MRG incelemelerinde kontrast (Gd) tutan lezyon saptanması MS'e dönüşüm açısından yüksek öngörü değerine sahiptir. Gd-DTPA'nın standart dozu 0.1 mmol/kg'dır. Dozun üç katına çıkartılmasıyla lezyonların kontrast tutma oranı artar (35).

Multipl skleroz tanısı, zamanda ve mekanda yayılımı içeren klinik atakların varlığı ile konur. MRG, MS'i düşündürülen ve KİS kliniği ile başvuran hastaların değerlendirilmesi için en sık kullanılan araçtır (4, 36). Bununla birlikte MS tanısı koyabilmek için beyin ve spinal

MRG yöntemleri, orijinal (37) ve revize (38) Uluslararası Panel (International panel - IP) ölçütlerine göre mekan ve zaman içinde yayılımı göstermede anahtar rol oynar. KİS hastalarında takip T2 ağırlıklı MRG incelemelerinde görülen lezyonların sayı ve volümleri (39,40,41), Gd tutan lezyon varlığı (9,42,43) MS dönüşüm riski ile ilişkilidir. T2 ağırlıklı görüntülerde görünür lezyon sayısı ve ilk klinik olayın ardından ilk beş yıl içinde yapılan görüntülemelerde lezyon artışı, uzun dönem engellilik şiddeti ile orta derecede bağıntılı olarak bulunmuştur (39,44).

Kronik demiyelinizan hastalığı düşündürür KİS hastalarında MRG'deki klinik sessiz lezyonlar MS açısından izlem gerektirir. İlk olarak 1984 ve 1987 yılları arasında prospektif olarak KİS tanılı hastalar takip edilmiştir. 1990'ların başında, 0,5 tesla beyin MRG incelemelerinde hiperintens lezyon sayısı ve yükü 5 yıllık izlemde MS'e dönüşüm açısından takip edilmiştir (40,41). Beyin MRG ve BOS'un normal olması takip eden yıllarda MS gelişim riskinin düşük olduğunu gösterirken, anormal bulguların olması % 80-90 MS gelişim riskiyle uyumludur (7,8). Bununla birlikte, MRG'nin en çok bilgi veren belirteç olduğu unutulmamalıdır (44).

İlk klinik olayda 2 ya da daha fazla T2 hiperintens lezyon varlığında kısa dönemde kesin MS'e dönüşüm riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Ancak başlangıç MRG'de T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens lezyon varlığı yetersizdir. Bu hastaların birçoğunda 3 yıl içinde Klinik Kesin MS (KKMS) gelişmemektedir. Yani düşük özgüllük ve pozitif prediktif değere sahiptir. Oysa duyarlılığı %100'dür. Bazal MRG, mekanda yayılım için özgüllük ve pozitif prediktif değeri artırmış olmakla birlikte 3 ay ile 1 yıl arası takiplerde yeni tanı ölçütleri ile yapılan değerlendirmenin sonucunu değiştirmemiştir (45).

Beyin dokusu kaybının (atrofi), altta yatan nöroaksonal kalıcı hasarı yansıttığı düşünülür. Dolayısıyla MS'te gözlenen progresyonu açıklayabilir ve iyi bir belirteç olarak kullanılabilir. Atrofinin gösterilmesi için birçok MRG yöntemi olmasına rağmen bu yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğü net değildir. KKMS'e dönen KİS hastaları diğer KİS hastaları ile karşılaştırıldığında MS'e dönen grupta atrofinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (39,46,47,48). KİS hastalarında beyin atrofisi gözlenebilir (49,50) ve birkaç çalışmada erken beyin atrofi bulguları ve lezyon yükü ölçümlerinin KKMS'e dönüşüm ve engellilik için öngörü değeri olduğu saptanmıştır (49,50).

Yeni MRG teknolojileri, MS'te Santral Sinir Sistemi (SSS)'deki aksonal patolojinin gösterilmesine olanak sağlamıştır. Ancak geleneksel MRG çalışmaları demiyelinizasyonun normal ak madde etrafında olduğunu göstermekle sınırlıdır. MRG'de görünen belirgin lezyonlar buzdağının görünen yüzüne benzer şekilde gerçek patolojinin yalnızca bir kısmını

temsil eder. İleri MRG teknikleri ile normal görünümlü ak madde ve gri madde anormallikleri saptanabilir. MR spektroskopi (MRS) gibi yeni teknolojiler kullanılarak daha az belirgin akson patolojisi tespit edilebilir. MRS ile akson içinde N-asetil aspartat (NAA) ölçümü ve normal ya da anormal görünümlü ak maddede NAA düzeylerinin karşılaştırılması yapılabilir. NAA düzeyleri yalnızca T2 hiperintens alanlar içinde değil, normal görünümlü ak maddede de azalmış olarak bulunabilir (2).

Manyetik rezonans görüntüleme’de izlenen T2 lezyon volümlerinin MS’li hastaların klinik durumu ile zayıf ilişkili olduğu bilinmektedir (4). Bu zayıf bağıntı, normal görünümlü ak ve gri maddedeki ek mikroskobik değişikliklerin varlığı ile açıklanabilir. MS hastalarındaki normal görünümlü alanlardaki beyin doku hasarı iki mekanizma ile açıklanabilir. İlki; ak ve gri maddede mikroskobik demiyelinizasyon varlığı, ikincisi; akson ve nöronların nörodejenrasyonudur. Bu mekanizmaların MS’in farklı aşamalarında farklı roller oynadığı tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Bu gelişmeler KİS hastalarında kantitatif MR teknikleri uygulanarak MS’in erken tanısının mümkün olabileceğine işaret etmektedir (4).

Klinik izole sendrom hastalarında görülen gri veya ak madde volüm değişiklikleri diffüz ak madde hasarına eşlik etmez. Bu durum MS’in erken dönemlerinde ak madde hasarının olabileceği görüşünü desteklemese de sonraki dönemlerde saptanan gri madde hasarı başlangıçtaki ak madde hasarına ikincil olabilir (51). KİS hastalarının takibinde yeni spinal ve supratentoriyel lezyon gelişebilir; ancak KİS’te spinal kord anormallikleri mekânda yayılımı zayıf bir şekilde ortaya koymaktadır (7).

### **Demyelinizan Hastalıklarda Beyin Omurilik Sıvısı:**

Beyin omurilik sıvısı bulguları birçok nörolojik hastalıkta bireysel bir belirteç olsa da, özgüllüğü sınırlıdır (52). MS tanısı koymada BOS’un iyi tanımlanması önemlidir. MS’te BOS berraktır ve basıncı normaldir. Hastaların %5’inden azında lökosit görülebilir, yüksek lökosit değerleri tanı kuşkusu yaratmalıdır. Ağırlıklı hücre tipi lenfositler ve özellikle T hücreleridir. BOS proteini genellikle normal olmakla birlikte BOS albümininin artışı kan beyin bariyerindeki bozulmayı daha iyi gösterir.

Multipl skleroz’da sıkça saptanan bir bulgu BOS İgG düzeyinde artıştır. Bu da intratekal İgG sentezinin varlığını düşündürür. BOS İgG değerinden daha anlamlı olan BOS İgG indeksidir. BOS İgG indeksi;  $BOS \text{ İgG} / \text{serum İgG} : BOS \text{ albümin} / \text{serum albümin}$  formülü ile hesaplanır. İgG indeksinin 0,7’den yüksek olması MS’i destekler bir bulgu olmakla birlikte

tanı koydurucu değildir. SSS'nin inflamasyonu ile giden başka durumlarda da artarabilir. Serumda artmış İgG düzeyleri, özellikle İgG1 ve İgG3 izotipleri, MS hastalarında %90'ın üzerinde saptanmıştır (53,54).

Beyin omurilik sıvısında elektroforez yöntemi ile OKB bulunması artmış intratekal İgG üretimi ile ilişkilidir. BOS'ta OKB varlığı iki biçimde gerçekleşebilir: serumda olmayan ancak BOS'ta görülen bandların varlığı (tip 2) ya da BOS ve serumda idantik band varlığı ile birlikte BOS'ta ek bandların görülmesi (tip 3). Oligoklonal İgG bantları MS'te önemli bir tanı belirteci olarak kullanılmıştır (55,56).

Klinik kesin MS tanısını destekleyen BOS bulguları; artmış intratekal İgG sentezi, elektroforez yöntemi ile saptanan OKB varlığı, normal veya artmış BOS proteini ve albümini, normal ya da bozulmuş BOS-beyin bariyerinin göstergesi olan BOS/serum albümin oranı ve normal hücre sayısı ya da hafif pleositoz'dur. Bunların hiçbirini karşılamayan bir hastada tanı tekrar gözden geçirilmelidir (57).

Multipl skleroz'da BOS incelemesi tek başına tanı koydurmaz ancak tanı koymada oldukça yardımcıdır. KİS'te MS'e dönüşüm riski açısından BOS bulguları önemlidir. Özellikle izoelektrik odaklama yöntemi ile bakılan OKB varlığı oldukça özgüdür (11,58). KİS'te gözlenen BOS'ta OKB varlığı, artmış İgG değerleri gibi laboratuvar anormallikleri son yıllarda MS'e dönüşüm açısından incelenen özellikler olup intratekal İgG sentezi KİS'te ilk belirti olabilir (13). Ayrıca son yıllarda BOS immünglobulin M (İgM) üretiminin yüksek EDSS skoru ve sık relaps ile bağıntılı olduğu bildirilmiştir (13).

Manyetik rezonans görüntüleme ve BOS analiz sonuçlarındaki pozitiflik hem spinal kord sendromunda hem de beyin sapı sendromunda benzer olmasına rağmen BOS'ta OKB varlığı saptanan ve beyin sapı sendromu olan hastaların MS'e dönüşme riski TM hastalarına göre daha yüksektir (13). Ancak KKMS tanılı hastalarda bile BOS analizi her zaman tanıyı desteklemez.

Aslında kantitatif ve kalitatif BOS analizi hastalığın dönemlerine göre çeşitlenir. Birçok hastada hastalığın başında BOS'ta OKB varlığı düşük oranda saptanır. Ancak ataklar devam ederken BOS'taki anormallik daha belirgin hale gelir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde BOS bulguları başlangıç dönemine benzer biçimde daha az çarpıcıdır (13).

## Tanı Ölçütleri:

Multipl skleroz tanısı öykü ve nörolojik bakıya dayanır. MS'i düşündürür klinik durumlarda MRG, BOS ve nörofizyolojik incelemelerin ise gerekliliği tartışılmazdır.

1965'te Schumacher Kurulu kesin MS tanısı için 6 madde belirlemiştir. Bunlar; objektif santral sinir sistemi (SSS) işlev bozukluğu, ak madde tutulumu, SSS'de 2 ya da daha fazla bölgenin etkilenmesi, "Relapsing-remitting" ya da progresif seyir (6 aydan uzun süreli), 10-50 yaşları arasında başlangıç, belirti ve bulgular için bu alanda çalışan uzman nörolog tarafından daha iyi bir açıklamanın ortaya konulamamasıdır. Bu tanı ölçütleriyle tanıya ulaşılırken herhangi bir yardımcı laboratuvar yöntemi kullanılmamıştır. Bu ölçütler, 1983 yılında Poser ve arkadaşları tarafından BOS bulgularının, uyarılmış potansiyellerin (UP) ve nörogörüntülemenin eşliğinde değiştirilmiştir (59). Buna göre;

- Klinik kesin MS (KKMS):
  - 2 atak+ klinik kanıtı olan iki ayrı lezyonun varlığı ya da
  - 2 atak+ klinik kanıtı olan bir lezyon+ ayrı bir lezyona ait paraklinik kanıtın (MRG, BOS, UP) varlığı
- Laboratuvar destekli kesin MS:
  - 2 atak+ bir lezyonun klinik ya da paraklinik kanıtı+ BOS'ta immunolojik bulgular ya da
  - 1 atak+ iki ayrı lezyonun klinik bulguları ya da BOS'ta immunolojik bulgular veya bir atak + ayrı bir lezyonun klinik ya da paraklinik kanıtı + BOS bulguları
- Klinik açıdan olası MS;
  - 2 atak+ bir lezyonun klinik kanıtı ya da 1 atak + iki ayrı lezyonun klinik kanıtı ya da 1 atak+ bir lezyonun klinik kanıtı+ diğer bir lezyon için paraklinik bulgu
- Laboratuvar destekli olası MS;
  - 2 atak ve BOS da destekleyici immunolojik bulgular

Poser ölçütlerinin en önemli eksikliği MRG bulgularının yer almamasıdır. Bu ölçütlere MRG bulguları eklenerek McDonald ölçütleri oluşturulmuştur (37). 2001'de yapılan IP'de, MS tanısı için yayılım kanıtı olan MRG özelliklerini içeren ölçütler önerilmiştir (37). Bununla birlikte, bu ölçütler KİS tanılı hastalarda MS'e dönüşümü erken dönemde ortaya koymak amacıyla zamanda ve mekanda yayılımın MRG kanıtlarını içerecek şekilde 2005'te gözden geçirilmiş ve bazı değişiklikler eklenmiştir (38) (Ek 1). Buna göre artık klinik olarak ikinci bir atak olmasa da ilk incelemeden 3-6 ay sonra tekrarlanan yeni MRG incelemesinde beyin veya spinal kordda önceden bulunmayan yeni bir lezyon görülmesi de ikinci bir atak ile eşdeğer

kabul edilmiştir. McDonald IP, MS tanısını koymada SSS lezyonlarının mekânda yayılımını nesnel ve özgül olarak göstermek için Barkhof/ Tintore ölçütlerini kendi tanı şeması ile birleştirmiştir. Ek olarak, panel, KİS hastalarında erken dönemde MS'e dönüşümde zamanda yayılımı göstermek için MRG ölçütlerini hazırlamıştır.

Barkhof/Tintore ölçütleri mekanda yayılımın göstergesi:

1. MRG'de 3 ya da daha fazla periventriküler lezyon,
2. 1 ya da daha fazla infratentoriyel lezyon,
3. 1 ya da daha fazla büyüyen lezyon ve

4. 1 ya da daha fazla jukstakortikal lezyon varlığı şeklinde 4 maddeden oluşur. Eşik değeri olarak daha önceki ölçütlerde yer alan 9 ya da daha fazla T2 lezyon ya da büyüyen lezyon yerine bu maddelerden en az 3'ünün pozitif olması kabul edilmiştir. Ayrıca gerekli T2 lezyon sayısına ulaşmak için kord lezyonlarının beyin lezyonlarına eklenebileceği belirtilmiştir.

2005'te revize edilen McDonald ölçütlerine göre; ilk klinik olay başlangıcından en az 3 ay sonra yapılan MRG'de kontrast tutan lezyon görülmesi ya da klinik başlangıcından en az 1 ay sonra yapılan MRG'de yeni T2 lezyon görülmesi zamanda yayılım kanıtı olarak tanımlanmıştır. Mekanda yayılım için ise Barkhof-Tintore ölçütlerinden 4'ünden en az 3'ünün varlığının gerekliliği devam etmiştir (9,10). Ancak spinal kord lezyonu daha fazla öneme sahip olmuştur (38). MS'te erken tanı doğruluğunu artırmak için 2006 yılında Swanton ve arkadaşları yeni MRG ölçütleri önermiştir (60). Buna göre; mekanda yayılımın kanıtı olarak MS için 4 tipik yer olan, periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyal ve spinal kordan en az 2'sinde en az 1 lezyon olması gerekliliği vurgulanmıştır.

Multipl skleroz'un erken tanısında önemli yere sahip olan McDonald ölçütleri yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. 2005'te McDonald ölçütlerinin revizyonundan beri bu ölçütlerin basitleştirilmesi ve uygulanabilirliğinin yaygınlaştırılması ihtiyacı doğmuştur. MS'e dönüşümü daha erken saptama ve dolayısıyla erken tedavi olanağını elde etmek için 2010'da ölçütler yeniden gözden geçirilmiştir (61) (EK 2). Mayıs 2010'da İrlanda'da yapılan panel'de zamanda ve mekanda yayılımın gösterilmesi ve Asya, Latin Amerika ve pediatrik popülasyonda MS tanısının konulabilmesi gerekliliği görüşülmüştür. Ayrıca McDonald ölçütlerinin MS'i destekleyen tipik KİS hastalarında veya SSS'nin demiyelinizan enflamatuar hastalığını düşündürülen bulguları olan hastalarda uygulanabildiği vurgulanmıştır. Bu panelde özellikle MS'in ayırıcı tanısında sıklıkla soruna yol açan nöromiyelitis optika (NMO ) ya da NMO spektrumundaki hastalıklar tartışılmıştır. Eğer; 1) Miyelopatide spinal kord lezyonu 3 segmentten daha uzun ve aksiyel planda primer olarak santral kısmı içeriyorsa, 2) Optik

nevrit; bilateral ve şiddetliyse ya da optik disk ödemi ya da kiazma lezyonu/altitudünel skotom varsa, 3) MRG’de periakuaduktal medüller lezyon kanıtı varlığında 2 günden uzun süren bulantı/ kusma gibi NMO ya da NMO spektrumundaki hastalık kuşkusu varsa MS tanısı konulmasında dikkatli olmak gerektiği önerilmiştir. Ayrıca bu hastalarda serum AQP4 (aquaporin 4) varlığı araştırılması gerekliliği vurgulanmıştır.

Panel üyeleri arasında KKMS tanısı konulmadan önce nörolojik muayene ile doğrulanan en az 1 atak varlığı, görsel uyarılmış potansiyel (GUP)’de bozulma ve SSS’de demiyelinizasyonla uyumlu MRG bulguları varlığının gerekliliği konusunda fikir birliğine varılmıştır. Bu tür değişiklikler tanıda özgüllüğü artırmadan duyarlılığı artırırken zamanda ve mekanda yayılım için gerekli olan kanıtları basitleştirmiş ve daha az sayıda MRG incelemesini gerekli kılmıştır (61). 2010 McDonald revizyonunun en önemli katkısı ilk klinik olayda dahi eşzamanlı asemptomatik kontrast tutan lezyon varlığı ile MS tanısı koyabilme ve immünmodülatör tedaviye olabildiğince erken başlayabilme olanağı sağlamasıdır. Bütün tanı ölçütlerindeki ana hedef; lezyonların klinik ve radyolojik olarak zaman ve SSS içerisindeki yayılımını göstermektir.

Bilişsel yıkım MS hastalarının yaklaşık %45’inde görülür ve hastalığın erken dönemlerinde bile ortaya çıkabilir (14). MS’te bilişsel işlevlerden dikkat, kavramsallaştırma, problem çözme becerisi, bilgi işleme, çalışma belleği ve sözel akıcılık en yaygın etkilenen alanlardır. Dil işlevleri görece korunmuştur (62,63). KİS ve MS hastalarının hekime başvuru nedeni sıklıkla fiziksel yakınmalardır ve özür lülüğü değerlendirmek amacıyla EDSS kullanılır. Ancak EDSS, birçok diğer dezavantajının yanı sıra, bilişsel işlevleri değerlendirmede yetersiz ve MS’e bağlı bilişsel bozulmayı değerlendirmekten uzaktır. Oysa MS’te bilişsel sorunlar, sıradan ölçeklerle değerlendirilemeyen, yoğun bir alanı oluşturur ve sıklıkla hekimler ve zaman zaman hastalar tarafından göz ardı edilir. EDSS’nin çok iyi tanımlanmış diğer dezavantajları da üst ekstremité işlevlerini değerlendirmedeki yetersizliği ve yinelenebilirliğinin düşük olmasıdır. EDSS, gerçekten de, belli engellilik düzeylerine erişildikten sonra, üst ekstremité işlevlerindeki bozukluğu içermez ve bir ambulasyon indeksi gibi kullanılır. Ayrıca iki uygulayıcı arasında da farklılıklar saptanır. Bu dezavantajları giderecek bir engellilik ölçeği olarak MSFC son yıllarda sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (15,16). MSFC; ABD Ulusal MS Derneği (NMSS) tarafından önerilen ve MS’te fonksiyonel durumu değerlendirmede kullanılan bileşik ölçüm testidir (64). Gronwall ve Sampson tarafından geliştirilen MSFC üst ve alt ekstremitenin fiziksel değerlendirmesi ile birlikte bilgi işleme kapasitesi ve dikkati sürdürmenin değerlendirildiği kısım olmak üzere 3 kısımdan oluşur (65, 66). Ayrıca bilişsel etkilenmeyi değerlendirmek için kullanımı daha kolay ve daha

az zaman alan, Anıl ve ark.'nın 2003'te ülkemizde geçerlik, güvenilirliğini yaptıkları Auditory Consonant Trigram (ACT) da kullanılabilir (17).

Multipl skleroz hastalarının psikofiziksel ve objektif nörolojik durumunun dışında, hasta tarafından bulgu ve semptomların subjektif algısı olarak bilinen yaşam kalitesi de değerlendirilmelidir. EDSS skoru ile yorgunluk şiddeti arasında tam bir bağıntı bulunmakla birlikte fiziksel ve bilişsel yorgunluğun, yaşam kalitesinin ve kognitif etkilenmenin değerlendirilmesinde de EDSS'nin yetersiz olduğu düşünülmektedir. Yorgunluk, MS hastalarının en sık görülen yakınmalarından biridir ve yaklaşık %78 inde görülür. Yorgunluk depresyonla yakın ilişkilidir ve yorgunluğun varlığı depresyonu gizleyebildiği gibi depresyon varlığında yorgunluğun değerlendirilmesi oldukça güçtür. Bu nedenle yorgunluğun değerlendirildiği vizitlerde depresyon varlığı da araştırılmalı ve not edilmelidir.

Hastaların engelliliğini ve fiziksel durumunu değerlendirmede altın standart olarak kabul edilen EDSS en sık kullanılan ölçek (67) olmakla birlikte ciddi sınırlılıkları bulunmaktadır ve yeni ölçeklerin kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.



## **GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, KİS ön tanısı ve atak nedeni ile Nöroloji servisine yatışına karar verilen, bu yatış süresinde lomber ponksiyon, MRG incelemesi ve ardından atak tedavisi uygulanması planlanmış hastalar alındı. Hastalara çalışma tasarımından bahsedilerek çalışmaya katılmayı isteyip istemedikleri soruldu. Tedavi öncesi ilk değerlendirmenin ardından, tedavi süresince her gün ziyaret yapılacağı, tedavi sonrasında, birinci ayda ve ardından 3 ayda bir vizitlere gelmeleri gerektiği anlatıldı.

Kontrol grubu olarak DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğine ilk kez başvuran ya da Demiyelinizan Hastalıklar Polikliniği'nde izlenirken atak nedeni ile Nöroloji servisine yatışına karar verilen, bu yatış süresinde lomber ponksiyon, MRG incelemesi ve ardından atak tedavisi uygulanması planlanan RRMS tanılı hastalar alındı

### **Hasta Alım Ölçütleri:**

18 yaş üzeri ve 55 yaşın altında

Klinik izole sendrom tanısı almış

Devam etmekte olan atak başlangıcı üzerinden üzerinden en fazla 2 hafta geçmiş

Geçmişe yönelik bilgilerini verebilecek bilişsel düzeye sahip

Bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış hastalar alındı

### **Kontrol Grubu:**

18 yaş üzeri ve 55 yaşın altında

Revize McDonald ölçütlerine (2005) göre kesin MS tanı ölçütlerini karşılayan

Devam etmekte olan atak başlangıcı üzerinden üzerinden en fazla 2 hafta geçmiş

Geçmişe yönelik bilgilerini verebilecek bilişsel düzeye sahip

Lomber ponksiyon yapılması planlanmış

Beyin ve servikal, gerekirse torakal MRG incelemesi yapılması planlanmış

Bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış hastalar alındı

### **Dışlama Ölçütleri:**

Klinik değerlendirmeyi etkileyebilecek ilaç alma (antipsikotik kullanımı, kontrol grubunda immünmodülatör tedavi kullanımı ve son 1 ay içinde kortikosteroid kullanımı)

Klinik değerlendirmeyi etkileyebilecek ek nörolojik hastalığa sahip olma

Bilişsel testleri etkileyebilecek nörolojik ve/ya da psikiyatrik hastalığa sahip olma

Çalışma grubu, çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan hastalar arasından MS polikliniği ve Nöroloji polikliniğine başvuru sırasına göre oluşturuldu. Atak kararı; 24 saatten uzun süren yeni bulgu ve/ya da eski bulgularda kötüleşme ile giden nörolojik tutulum tanımı gözetilerek verildi. Ayrıca beyin MRG'de MS için tipik lezyonları olmayan ve spinal MRG'de 2 segmentten uzun lezyonu olan hastalarda NMO İgG antikoruna bakıldı ve negatif olanlar çalışmaya alındı.

### **Klinik Değerlendirme:**

#### **➤ Expanded Disability Status scale (EK 3):**

Expanded Disability Status scale puanı, klinisyenin görüşmesi ve nörolojik bakı temel alınarak elde edilir. 20 basamaktan oluşan bu ölçekte, 0; normal nörolojik bakıyı, 10; MS'e bağlı ölümü ifade eder. Sıfırdan sonraki ilk puan 1'dir ve daha sonra 0.5 puan aralıkları ile klinik kötüleşme ifade edilir. EDSS puanı; 1.0-4.0 arasında işlevsel sistemler (İS)'e dayanır: Piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, görsel, barsak- mesane, mental ve diğer olmak üzere 7 İS vardır. EDSS, 4.0-8.0 puanları arasında ambulasyon durumunu gösterir. Değerlendirme hastanın aşırı çaba göstermeden ortaya koyduğu en iyi performansa dayanır. 6.0 puandan itibaren hastanın destek gereksinimi kaydedilir: 6.0, tek taraflı desteğe, 6.5, iki taraflı desteğe gereksinim duyulduğunu ifade eder, 7.0'den itibaren tekerlekli sandalye ve giderek yatağa bağımlılık söz konusudur (67). Düşük EDSS puanlarının hesaplanmasında temel alınan

İS'lerin değerlendirilmesi öznedir. Orta değerdeki puanlarda EDSS bir ambulasyon indeksi gibidir. Yüksek puanlarda EDSS basamakları farkları belirlemede duyarsız olacak biçimde çok geniştir. EDSS; herhangi bir puan düzeyinde MS için çok önemli bir engellilik nedeni olan bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinden uzak bir ölçektir. Ayrıca EDSS, 4.0-6.5 arasında üst ekstremité işlevlerinin değerlendirilmesine duyarsızdır. EDSS ile ilgili en önemli sorunlardan biri yinelenebilirliğinin zayıf olmasıdır (Yinelenebilirlik; ölçek bir hastada farklı zamanlarda ve/ya da farklı kişiler tarafından uygulandığında aynı değerlerin elde edilmesidir)

➤ **Multiple Sclerosis Functional Composite (EK 4):**

Alt ekstremité, üst ekstremité işlevleri ve bilişsel işlevler test edilir. Alt ekstremité işlevleri için Timed 25-Foot Walk (T25W) testi kullanılır. Burada, hastanın 25 feet (yaklaşık 8 metre) uzaklığı ne kadar sürede kat ettiği hesaplanır. Test iki kez yinelenerek ortalaması alınır. Üst ekstremité işlevleri için 9-Hole Peg Test (9-HPT) kullanılır. Testte, hastadan dokuz delikli test materyaline, bu deliklere uygun çubukların mümkün olduğunca hızlı bir biçimde yerleştirilmesi istenir. Sağ ve sol eller için ikişer kez olmak üzere dört kez yinelenen testte, ortalama alınarak sonuç elde edilir. Bilişsel işlevler için Paced Auditory Serial Additional Test (PASAT)'in 3 saniyelik versiyonu kullanılır (PASAT-3). PASAT; MS'te etkilendiği bilinen çalışma belleği ve bilgi işleme alanlarını değerlendirir. 61 tek haneli sayı diziden oluşur ve ses bandı ile hastaya dinletilir. Hastadan, 3 saniye aralıklarla duyduğu her bir sayıyı bir önceki duyduğu sayı ile toplayıp söylemesi istenir. Doğru cevap sayısının toplanmasıyla PASAT skoru elde edilir ve 0-60 arasında olan PASAT skoru not edilir. MSFC puanı hesaplanırken her üç testten elde edilen puanlar tek bir puan haline getirilir. Bunun için z-puanları hesaplanır. Elde edilen z puanları, tek bir puan elde edilecek şekilde ortalanır.

○ Formül:

MSFC puanı =  $\left\{ \left[ \frac{\text{Ortalama (1/9HPT)} - \text{Başlangıç ortalama (1/9HPT)}}{\text{Başlangıç standart deviasyon (SD) (1/9HPT)}} \right] - \left[ \frac{\text{Ortalama (T25WT)} - \text{Başlangıç ortalama (T25WT)}}{\text{Başlangıç SD (T25WT)}} \right] + \left[ \frac{\text{PASAT3} - \text{Başlangıç ortalama PASAT3}}{\text{Başlangıç SD PASAT3} / 3.0} \right] \right\}$

**Bilişsel Durumun Değerlendirilmesi:**

Bilişsel durumun değerlendirilmesinde MSFC'nin bir komponenti olan PASAT'ın yanı sıra aşağıdaki testler de kullanıldı.

➤ ***Auditory Consonant Trigram – İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi (EK 5):***

Auditory Consonant Trigram, Brown ve Peterson tarafından 1958 geliştirilmiş (68); kısa süreli bellek, dikkat ve bilgi işleme kapasitesini ölçen ve ülkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmış (17) bir bilişsel testtir. Hastaya önce 1 saniye aralarla üçlü bir sessiz harf dizisi söylenir; ardından, belirlenen bir komuttan (testi yapan kişinin elini masaya vurması) sonra tekrar etmesi istenir, bu işlem 5 defa tekrarlanır. Testin ikinci basamağında, üçlü bir sessiz harf dizisi söylendikten sonra bir sayı söylenerek bu sayıdan birer birer geriye doğru sayması istenir. Daha önce belirlenen sayıya geldiğinde hastadan aynı komuttan sonra üçlü harf dizisini hatırlaması istenir. Değerlendirmede doğru hatırlanan harflerin toplam sayısı kaydedilir.

➤ ***Faces - Symbol Test (FST) (EK 6):***

Her biri bir sembolle eşleştirilmiş 9 farklı yüz resmi içeren bu testte, hastadan yüz resminin altındaki kutuya resme ait sembolü çizmesi istenir. Teste başlamadan önce el fonksiyonlarını, görüş veya algılama bozukluğunu değerlendirmek amacıyla ön test yapılır ve toplam 10 sembolün her birini mümkün olan en kısa sürede altındaki kutuya kopyalaması istenir. Varsa hataları düzeltilerek hastaya söylenir. İkinci aşamada hastanın görme keskinliği değerlendirilir. Görme keskinliği yüzde olarak kaydedilir. Hasta ön testin ilk aşamasını 30 saniyenin üzerinde yaptıysa ya da görme keskinliği %75'in altındaysa FST uygulanmamalıdır. Hastadan " başla" komutu ile beraber karışık olarak dizilmiş 67 yüz resminin sembollerini altındaki kutulara olabildiğince çabuk ve hiçbir yüz şeklini atlamadan çizmesi istenir. Test başlarken kronometre ile süre tutulur ve testin başlamasından 90 saniye sonra test yöneticisi, hastanın çalışmasını durdurmadan test kağıdına 90 saniyede gelinen yeri işaretler. Hasta testi tamamladığında test kağıdı üzerine testin tamamladığı süre, saniye olarak kaydedilir. Test, hastanın tamamlayıp tamamlamadığına bakılmaksızın 300 saniye sonra kesilir ve hastanın geldiği yer işaretlenir.

Değerlendirme hastanın ilk 90 saniyede ve test bitiminde işaretlediği toplam sembol sayısı ve toplam doğru sembol sayısı hesaplanarak yapılır. Daha sonra saniye/doğru sembol sayısı hesaplanır (69).

## **Yorgunluğun Değerlendirilmesi:**

### **➤ Yorgunluk Etki Ölçeği ( YEÖ) (EK 7):**

Hastanın, kendisini testin yapıldığı gün dahil olmak üzere son bir ayda ne kadar yorgun hissettiğini sorgulayan bir testtir. Test; bilişsel boyut, fiziksel boyut ve sosyal boyut olmak üzere 3 bölümden oluşur. Bilişsel boyut bölümünde 10, fiziksel boyut bölümünde 10, sosyal boyut bölümünde 20 açıklama için; hastadan her bir açıklamaya, sorun yoksa "0", küçük bir sorun varsa "1", büyük bir sorun varsa "2", çok büyük bir sorun varsa "3" puan vermesi istenir. Değerlendirme belirtilen alanların her birine verilen puanların toplanması ile yapılır ve sonra tüm alanlardan alınan puanlar toplanır (70).

### **➤ Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) (EK 8):**

Hastanın kendisini, testin yapıldığı gün dahil olmak üzere son bir ayda ne kadar yorgun hissettiğini sorgulayan bir testtir. Toplam 9 önerme bulunan testte hastanın cümleleri dikkatle okuyarak kendisine en uygun ifadeyi işaretlemesi istenir. Bu testte, hastadan, 1'den 7'ye kadar puan verilmiş olan "kesinlikle katılmıyorum" ile "kesinlikle katılıyorum" aralığında kendi durumuna en yakın ifadeyi seçmesi istenir. Değerlendirmede toplam puan hesaplanır (70,71).

## **Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi:**

Hastaların yaşam kaliteleri Multiple Sclerosis International Quality of Life (MUSIQoL) anketi ile değerlendirildi (EK 9). Bu ölçekte 31 soru bulunmaktadır ve hastadan sorulara 'hiçbir zaman asla-0 puan', 'nadiren biraz-1 puan', 'bazen bir miktar-2 puan', 'sık sık çok-3 puan', 'her zaman çok fazla-4 puan' seçeneklerinden duygularını en iyi ifade eden seçeneği işaretleyerek cevap vermesi istenir. Değerlendirmede toplam puan 1.24'e bölünerek hesaplanır (72).

## **Depresyonun Değerlendirilmesi:**

Hastalarda depresif duygudurum olup olmadığı Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanılarak değerlendirildi (EK 10). BDÖ depresyondaki vejetatif, emosyonel, bilişsel ve

motivasyonel alanlarda ortaya çıkan belirtileri ölçmeye yarayan 21 maddeden oluşmuş, kendini değerlendirme türü ölçektir (73). Bu ölçek nörolojik hastalıklarda geçerliği ve güvenilirliği test edilmiş bir depresyon ölçeğidir (74). Hastadan testin yapıldığı gün dahil olmak üzere son bir haftada toplam 21 soruda, kendisini nasıl hissettiğini anlatan en iyi ifadeleri işaretlemesi istenir. Değerlendirme toplam 4 puan üzerinden (0-3) yapılır, ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 63'tür. Hastanın aldığı toplam puan 16 ve üzerinde ise depresyon lehine yorumlanabilir (76).

#### **Beyin Omurilik Sıvısı Değerlendirmesi:**

Hastalara tedavi öncesi lomber ponksiyon işlemi yapıldı ve BOS İgG indeksi, BOS'ta Oligoklonal İgG band varlığı çalışıldı. İgG indeksi, BOS İgG/serum İgG: BOS albümin/serum albümin işlemiyle hesaplandı. Bu değer 0,7'den yüksek olması pozitif olarak kabul edildi. BOS'ta OKB varlığı izoelektrik odaklama yöntemiyle çalışıldı. OKB çalışması DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Nöroimmunoloji Laboratuvarında yapıldı.

#### **Manyetik Rezonans Görüntüleme Değerlendirmesi:**

Hastaların ilk MRG değerlendirmesi atak döneminde yapıldı. Kontrast tutulumunun etkilenmemesi için atakta uygulanan pulse MP tedavisinden önce, hastanemizde standart olarak uygulanan protokole göre çekim yapıldı. Bu protokolde beyin T1 aksiyel, T2 aksiyel, flair sagittal, proton dansite, T1 gadolinyumlu sekanslarla, servikal T1 aksiyel ve sagittal, T2 aksiyel ve sagittal, T1 gadolinium'lu sekanslar yer aldı. Ek olarak servikal korda lezyonu olan hastalara aynı sekanslarla torakal MRG incelemesi yapıldı. MS'e dönüşümü değerlendirmek için ilki 6. ayda olmak üzere altı ayda bir MRG incelemesi yapıldı. Böylece klinik olarak ikinci atak ortaya çıkmadan (Poser ölçütlerine göre kesin MS) MRG'de yeni/aktif lezyonların varlığı değerlendirilerek (McDonald 2005 ölçütlerine göre kesin MS) MS'e dönüşüm araştırıldı. Yapılan Beyin MRG incelemesinde lezyon sayısı, lezyonların lokalizasyonu, kara delik varlığı ve sayısı, kontrast tutan lezyon varlığı ve sayısı, servikal ve torakal MRG'de lezyon varlığı ve sayısı ile 6 ayda bir yapılan kontrol MRG'lerdeki aynı parametreler değerlendirildi.

## CALIŞMANIN TASARIMI

Klinik izole sendrom tanısı olan ve çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan hastalarda atak şiddetini, bilişsel ve ruhsal durumu saptamak için EDSS, MSFC, ACT, FST, YEÖ, YŞÖ, MUSIQoL, BDÖ kullanıldı. Vizitler ilk değerlendirmenin ardından tedavi boyunca hergün, tedavinin sonunda, birinci ayda ve ardından her 3 ayda bir olacak şekilde planlandı.

**Tedavi öncesi, tedavi sonrası, birinci ayda ve ardından her 3 ayda bir yapılan vizitlerde, klinik olarak;**

1. Nörolojik muayene (EDSS puanının hesaplanması için)
2. MSFC ( PASAT, T25WT, 9-HPT)
3. ACT
4. FST
5. YEÖ
6. YŞÖ
7. MUSIQOL
8. BDÖ

### **Tedavi boyunca her gün**

1. Nörolojik muayene (EDSS puanının hesaplanması için)
2. T25WT, 9HPT yapıldı.

Lomber ponksiyon çalışmanın başında bir kez yapıldı. Klinik ve MRG ile ilişkisi bu değerlere göre çalışıldı.

Manyetik rezonans görüntüleme; atak sırasında yapıldıktan sonra McDonald 2005 ölçütlerini karşılayıp karşılamadığını değerlendirmek için KİS hastalarında her altı ayda bir yinelendi.

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastalar, son olgu 24 ayını doldurana kadar izlendi. Böylece tüm olgular en az 24 ay izlenmiş oldu. Çalışma grubu için sonlanım noktası Poser ya da McDonald 2005 ölçütlerine göre kesin MS tanısı konulması olarak belirlendi. Bu

tarihten sonra herhangi bir tedavi planlanan hastalar bu tedavi ile (immunomodülatör/immunosupresif), planlanmayan hastalar tedavisiz olarak, klinik açıdan izlenmeye devam edilirken testleri yapılmadı. İkinci bir klinik olay geçiren hastalar Poser ölçütlerine göre KKMS olarak kabul edildi (Bu grup, doğal olarak, McDonald 2005 ölçütlerine göre de kesin MS'e dönmüştür). İzlem MRG'lerinde yeni/aktif lezyon(lar) saptanan KİS olguları McDonald 2005 ölçütlerine göre kesin MS olarak kabul edildi (Bu olgular Poser ölçütlerine göre KKMS tanısını karşılamamaktadır). Bu olgular, ilgili MRG'den önce atak olarak kabul edilen bir olay yaşamışsa Poser ölçütlerine göre MS olarak kabul edildi.

Bu klinik ve immünolojik değerlendirmeler arasındaki bağıntının değeri, elde edilen verilerin özelliklerine göre çalışıldı. KİS'ten MS'e dönen ve dönmeyen hastaların karşılaştırmaları; atak şiddeti, atak tedavi süresi, laboratuvar değerleri ve klinik ölçek sonuçlarına göre yapıldı.

### **Analiz ve İstatistik:**

Pozitif BOS terimi, BOS İgG indeksinin 0.7'den yüksek ya da BOS'ta OKB varlığı durumunda kullanıldı. Pozitif MRG terimi ise başlangıç MRG'sinin McDonald ölçütlerini karşılaması durumunda kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 16.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma, frekans) yanısıra kategorik değişkenlerde oranların karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı, gerekli görüldüğünde Fisher testi için hesaplanan p değeri alındı. Normal dağılım göstermeyen bağımsız 2 grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında non-parametrik testlerden Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den çok grupta ortalamaların karşılaştırılması için yine non-parametrik testlerden Kruskal Wallis Varyans analizi kullanıldı. Post hoc testlerden Tukey uygulandı. Bağımlı iki grup ortalaması için Wilcoxon testi uygulandı. Tek grup için tekrarlı ölçümlerin ortalamalarının zaman eğilimlerinin karşılaştırılması için Friedman analizi yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve bağıntı düzeyinin belirlenebilmesi için Pearson korelasyon analizi ve birbirini etkilediği düşünülen değişkenler için çoklu regresyon analizi yapıldı. Tüm sonuçlarda istatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  değeri alındı. Dönüşüm zamanını etkileyen değişkenler için Kaplan-Meier analizi kullanıldı, log-rank değeri  $< 0.05$ , anlamlı olarak değerlendirildi.



## **BULGULAR**

Çalışmaya tanımlanan özelliklere sahip 46 KİS olgusu alındı. Bu olgulardan biri, daha sonra, izlem vizitlerine katılamayacağını bildirdiğinden ve 3 hasta 1. ayın sonunda uluslararası faz 3 çalışmaya dahil olduklarından 1. ay sonunda çalışmadan çıkartıldı. 1 hasta 9. aydan sonra kendi isteği ile çalışmadan ayrıldı. Çalışma 35'i kadın toplam 41 hasta ile sürdürüldü. Kontrol grubu olan ataktaki MS hastaları 15'i kadın 24 kişiydi. 1 hasta 9 aydan sonra çalışmadan kendi isteği ile ayrıldı. Kadın hasta sayısı KİS hastalarında MS hastalarına göre daha fazlaydı. Bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ( $p>0.05$ ). KİS ve MS hastalarının eğitim durumları arasında da bir fark saptanmadı.

Ayırıcı tanıda olan otoimmün hastalıkları dışlamak amacıyla KİS ve MS hastalarının vaskülitik incelemeleri yapıldı. MS'e dönen yalnızca 1 hastanın ANA'sı, 1 hastanın ANCA'sı, 2 hastanın ise antikardiyolipin İgG'si pozitif. KİS kalan grupta ise sadece 1 hastanın antikardiyolipin İgM'si, MS grubunda ise 1 hastanın ANA'sı, 2 hastanın antikardiyolipin İgM'si pozitif. Bu pozitif değerler düşük titrede saptandı ve klinikle bağlantı saptanmadı.

Klinik izole sendrom hastalarının %71.7'si monorejiyonel başlangıçlıydı. Bu oran MS hastalarında %83.3 olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışma grubunun klinik tutulum özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. KİS ve MS grubu arasında anlamlı düzeye ulaşan tek fark optik sinir tutulum bulgularının KİS hastalarında daha fazla saptanmasıdır.

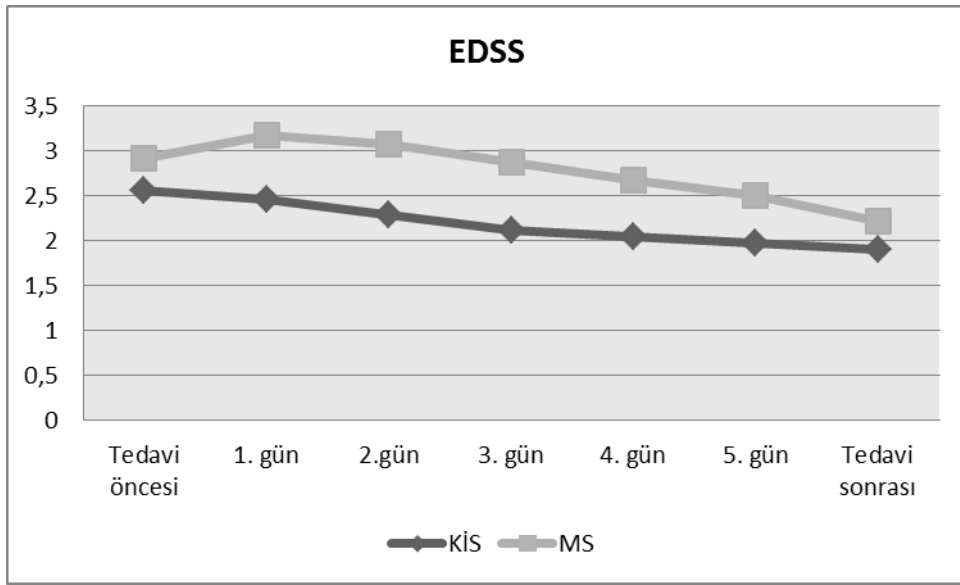
**Tablo 1:** Çalışma Grubunun Klinik Tutulum Özellikleri

	KİS	MS	P
Tutulum yeri %			0.204
<i>Monorejyonel</i>	71.7	83.3	
<i>Polirejyonel</i>	28.3	16.7	
Tutulum bölgesi %			0.138
<i>Optik</i>	17.4	8.3	
<i>Beyin sapı</i>	28.3	29.2	
<i>Spinal</i>	19.6	33.3	
<i>Supratentoriyel</i>	6.5	12.5	
<i>Çoğul</i>	28.3	16.7	
Semptom (%)			0.482
<i>Monosemptomatik</i>	41.3	37.5	
<i>Polisemptomatik</i>	58.7	62.5	
Semptomların varlığı (%)			
<i>Piramidal</i>	45.7	54.2	0.336
<i>Duysal</i>	60.9	66.7	0.417
<i>Beyin sapı</i>	43.5	33.3	0.287
<i>Serebellar</i>	6.5	8.3	0.563
<i>Optik</i>	37	16.7	<b>0.045</b>
<i>Sfinkter</i>	13	8.3	0.458

## 1. Atak Tedavisine Yanıt

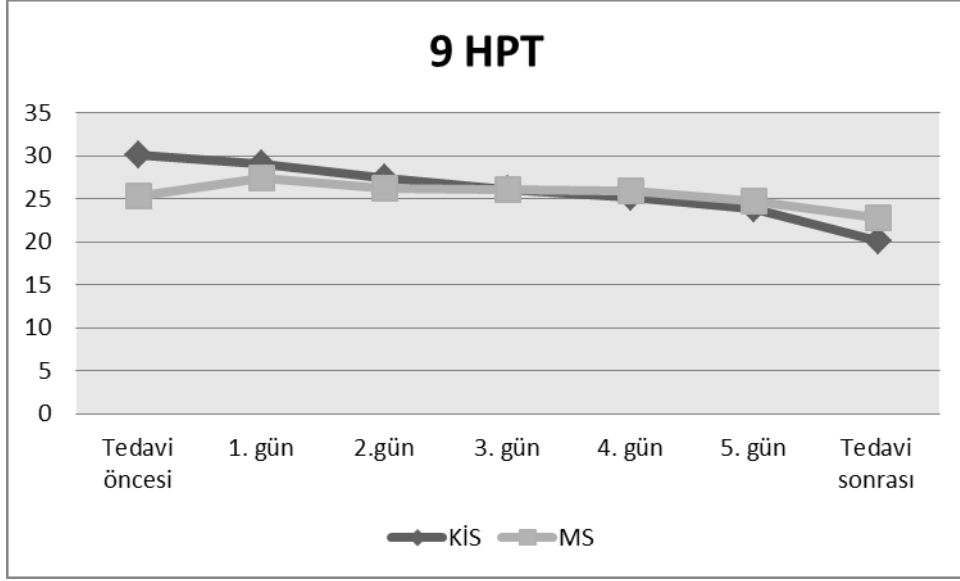
### 1.1. Klinik Değerlendirme:

EDSS: KİS hastalarının atak dönemindeki EDSS puanı  $2.55 \pm 0.84$  (1-6.5)'tir. MS hastalarında ise  $2.91 \pm 1.22$  (1-7) olarak hesaplanmıştır. EDSS ile hesaplanan atak şiddeti MS ve KİS hastalarında benzerdir ( $p=0.15$ ). Buna karşın 1.günden itibaren 4. güne kadar KİS hastalarının EDSS puanı MS hastalarından daha hızlı düşmüştür (Sırasıyla  $p=0.03$ ,  $p=0.01$ ,  $p=0.018$  ve  $p=0.046$ ). 5. gün ( $p=0.067$ ) ve tedavi sonrası ( $p=0.165$ ) anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tedavi boyunca hesaplanan EDSS puanı Grafik 1'de gösterilmiştir.



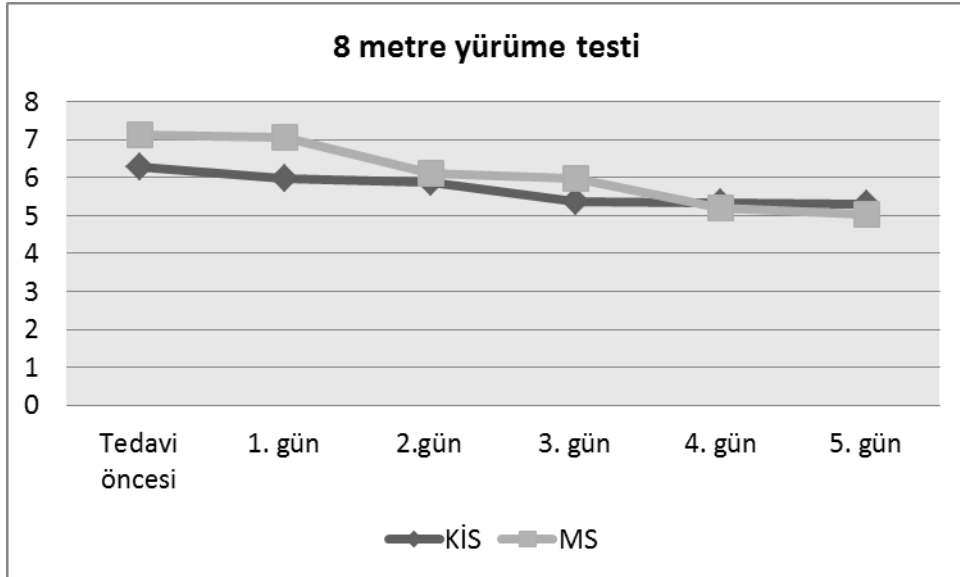
**Grafik 1:** KİS ve MS Grubunda Tedavi Öncesi, Tedavi Boyunca ve Sonrasında EDSS Puanlarındaki Değişim

El becerisini değerlendiren 9-HPT, KİS grubunun atak tedavisine MS'e göre anlamlı biçimde daha iyi yanıt verdiğini gösterdi ( $p=0.024$ ). (Grafik 2)



**Grafik 2:** KİS ve MS Grubunun 9-HPT Sürelerindeki Tedavi Öncesi, Tedavi Boyunca Günler İçindeki Değişimi

Alt ekstremitte işlevlerini ölçmede kullanılan 8 metre yürüme testinde başlangıç ortalaması MS hastalarında KİS hastalarına göre daha daha yüksekti ( $p=0.001$ ). Tedaviye yanıt iki grup arasında benzer bulundu ( $p=0.098$ ). (Grafik 3)



**Grafik 3:** KİS ve MS Grubunun Tedavi Öncesi, Tedavi Boyunca ve Sonrasında 8 Metre Yürüme Testi (T25WT) Sürelerindeki Değişimi

Pulse tedavi sonrası fiziksel engellilik parametreleri (EDSS, 9-HPT, T25WT) klinik stabilizasyonun sağlandığı kabul edilen 1. ay ile karşılaştırıldığında KİS grubunun 1. ay

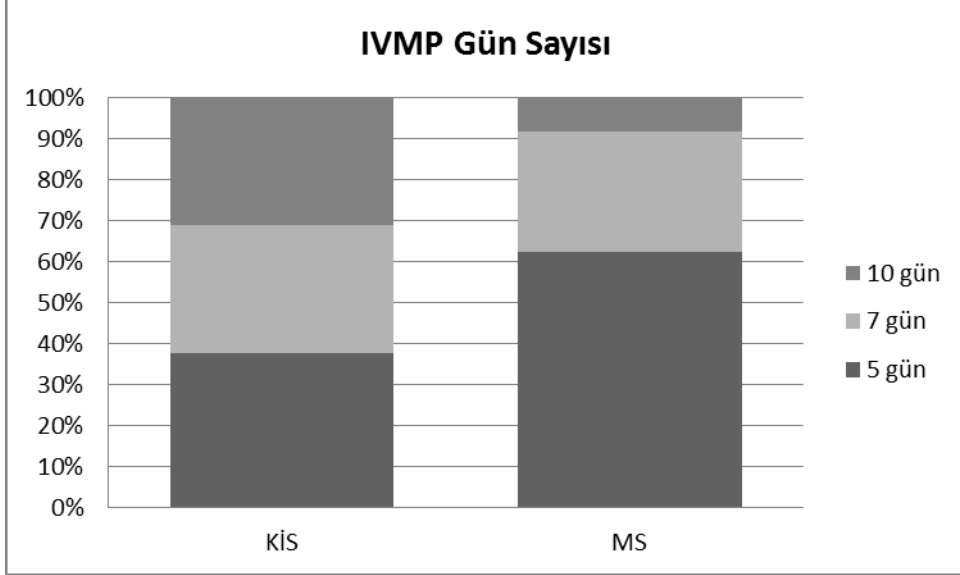
değerlerinin pulse tedavi sonrasında göre belirgin bir biçimde daha iyi olduğu her üç parametre ile anlaşıldı (Tablo 2). MS grubunda ise tedavi sonrası ile 1. ay arasındaki düzelme farkı yalnızca EDSS puanında devam ediyordu. 9-HPT ve T25WT’de değişiklik saptanmadı.

**Tablo 2:** KİS ve MS Hastalarında Tedavi Sonrası ve birinci ay EDSS, 9-HPT ve T25WT Değerlerinin Karşılaştırılması (ort: ortalama, SD: Standart deviasyon)

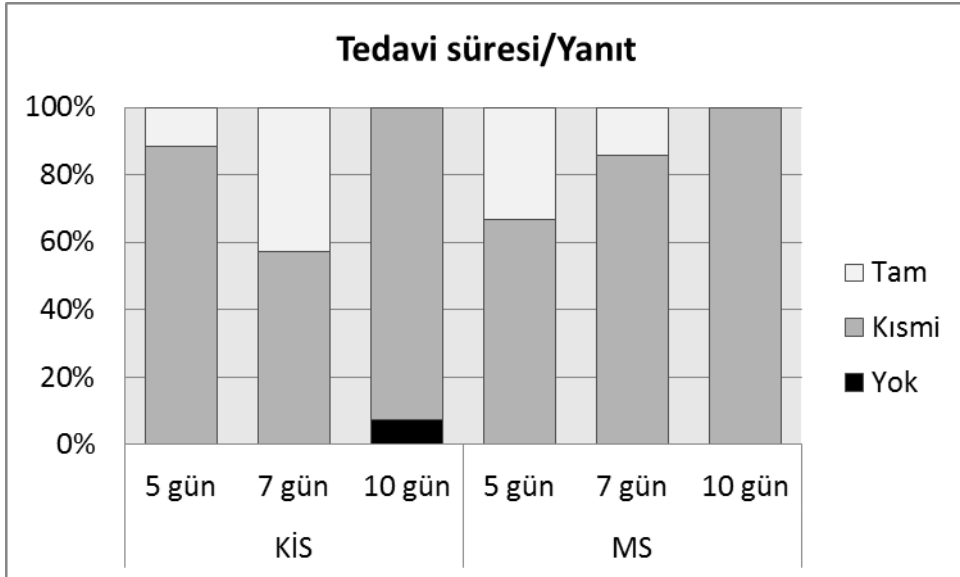
	KİS	MS
EDSS ort±SD		
Tedavi sonrası	1.9±0.84	2.21±0.95
1. ay	1.6±0.73	1.89±0.79
p	<b>0.034</b>	<b>0.046</b>
9-HPT ort±SD		
Tedavi sonrası	20.09±9.82	22.8±23.98
1. ay	18.09± 3.61	22.63± 23.63
p	<b>0.021</b>	0.548
T25WT ort±SD		
Tedavi sonrası	5.29±5.31	5.04±2.73
1. ay	4.32±0.65	4.49±0.78
p	<b>0.003</b>	0.421

Atak tedavisinde kullanılan İVMP gün sayısı karşılaştırıldığında; KİS grubunda 5 günlük tedavinin yeterli görüldüğü hasta oranı %36.9 (17 hasta), MS grubunda ise %62.5’ti.

Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P=0.003$ ). Hastaların İVMP kullanımları Grafik 4’te özetlenmiştir. Tedavi süresi ile tedaviye yanıtın ilişkisi Grafik 5’te ayrıntılandırılmıştır



**Grafik 4:** Çalışma Hastalarında Atak Tedavisi İçin Kullanılan İVMP’un 5-7-10 Gün Oranları



**Grafik 5:** Çalışma Hastalarında Tedavi Süresi ile Tedaviye Verilen Yanıt Oranlarının İlişkisi

### 1.2. Bilişsel Değerlendirme:

Bilişsel değerlendirme için kullanılan PASAT'ta KİS grubunda tedavi öncesi puan ( $39.9 \pm 12.38$ ), atak tedavisi sonrası anlamlı biçimde yükselmişti ( $p=0.017$ ) (Tablo 3). MS hastalarında ise benzer bir durum saptanmadı. ACT ve FST saniye/ toplam doğru puanlarında hem KİS hem de MS grubunda tedavi sonrası dönemde tedavi öncesine göre anlamlı düzelme saptandı. FST 90 sn toplam doğru değerlerinde ise KİS hastalarında anlamlı düzelme saptanırken MS grubunda anlamlı değişiklik gözlenmedi.

Tedavi sonrası ile birinci ayın karşılaştırılmasında; PASAT puanlarının her iki grupta da ileri düzeyde anlamlı biçimde iyileştiği ( $p=0.000$ ) belirlendi. ACT testinde ortalama puanın KİS grubunda birinci ayda tedavi sonrasına göre anlamlı biçimde arttığı, MS grubunda ise benzer bir artışın saptanmadığı görüldü (sırasıyla  $p=0.01$ ,  $p=0.431$ ). FST 90 sn'de yalnızca MS grubunda, FST saniye/toplam doğru analizinde hem KİS hem de MS grubunda düzelme saptandı (Tablo 3).

**Tablo 3:** Çalışma Grubunda Pulse Kortikosteroid Tedavisi Öncesi, Tedavi Sonrası ve 1. ayda PASAT, ACT, FST (90 saniyede toplam doğru sayısı ve toplam süre/toplam doğru sayısı)

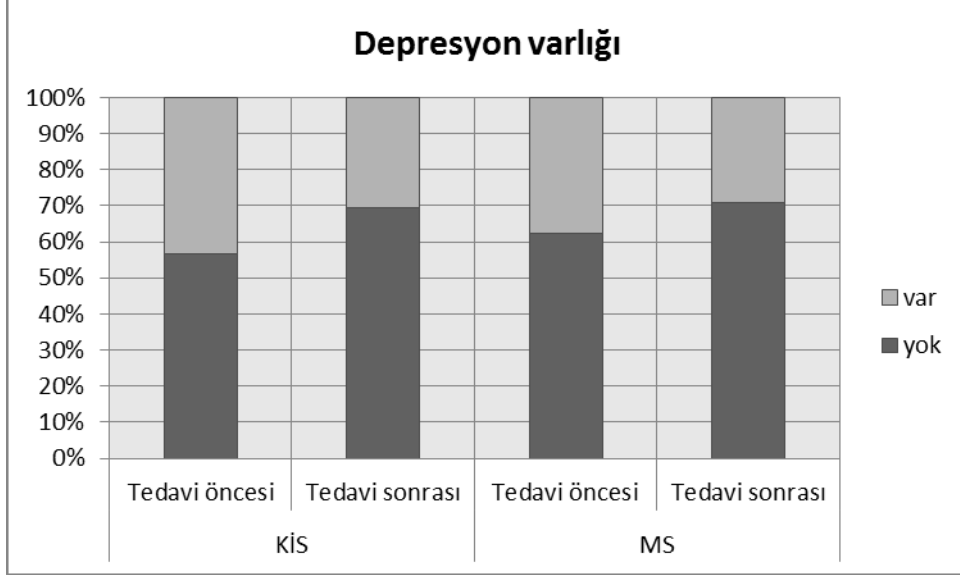
Değerlerinin Karşılaştırması (p1: tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerin karşılaştırılması sonucu elde edilen anlamlılık, p2: tedavi sonrası ve 1. ay değerlerinin karşılaştırılması sonucu elde edilen anlamlılık).

	KİS	MS
<b>PASAT ort±SD</b>		
<i>Tedavi öncesi</i>	39.9±12.38	38.95±12.79
<i>Tedavi sonrası</i>	41.74± 12.57	37.58±13.5
<i>p1</i>	<b>0.017</b>	0.881
<i>1. ay</i>	45.45±12.75	43.58±12.51
<i>p2</i>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>
<b>ACT ort±SD</b>		
<i>Tedavi öncesi</i>	39.±9.77	44.37±7.46
<i>Tedavi sonrası</i>	44.15±10.13	48.41±6.55
<i>p1</i>	<b>0.007</b>	<b>0.000</b>
<i>1. ay</i>	46.53±7.53	48.79±5.46
<i>p2</i>	<b>0.01</b>	0.431
<b>FST 90 sn ort±SD</b>		
<i>Tedavi öncesi</i>	33.66±12.94	29.91±9.65
<i>Tedavi sonrası</i>	36.65±13.73	34.04±10.05
<i>p1</i>	<b>0.001</b>	<b>0.000</b>
<i>1. ay</i>	37.9±14.28	37.87±11.09
<i>p2</i>	0.124	<b>0.002</b>
<b>FST Toplam oran ort±SD</b>		
<i>Tedavi öncesi</i>	3.54±5.81	3.44±1.28
<i>Tedavi sonrası</i>	3.45±2.21	3.06±1.17
<i>p1</i>	<b>0.002</b>	<b>0.007</b>
<i>1. y</i>	3.11±2.42	2.76±1.03
<i>p2</i>	<b>0.001</b>	<b>0.012</b>

### **1.3. Yorgunluk, Yaşam Kalitesi, Depresyon:**

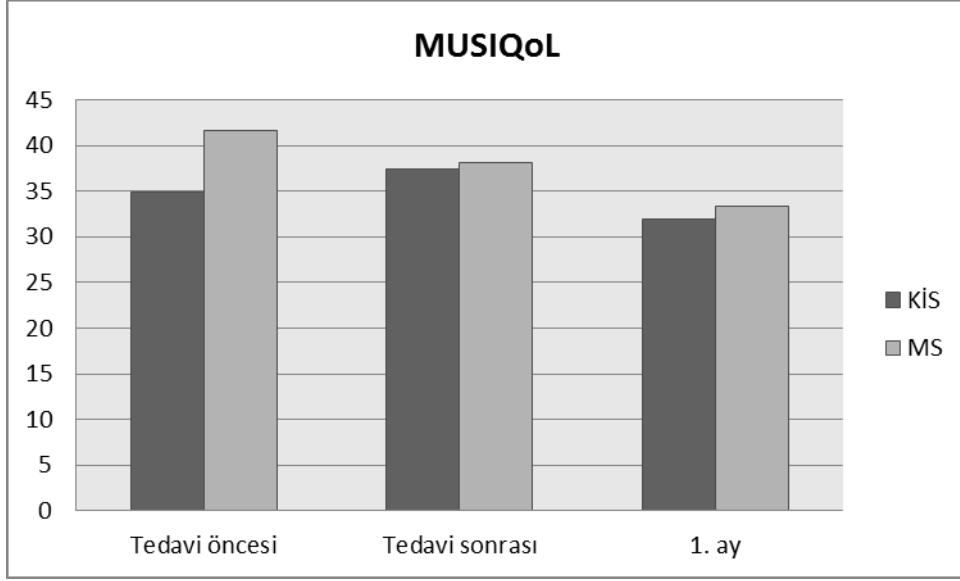


Gerek KİS gerekse MS hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası depresyon puanı 16 ve üzerinde olan hasta sayısı anlamlı farklılık göstermemiştir (Grafik 6)



**Grafik 6:** KİS ve MS Hastalarının Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Depresyon Puanlarındaki Değişim Oranları

Tedavi öncesi dönemde MUSIQoL ile saptanan yaşam kalitesi algısı MS hastalarında ( $41.66 \pm 17.13$ ) KİS hastalarına göre ( $34.81 \pm 14.87$ ) daha kötüydü ( $p=0.024$ ) (Grafik 7). Birinci ayda her iki grupta da yükseldi. MS hastalarında birinci ayda yaşam kalitesindeki yükselme KİS hastalarında daha belirgindi ( $p=0.03$ ).

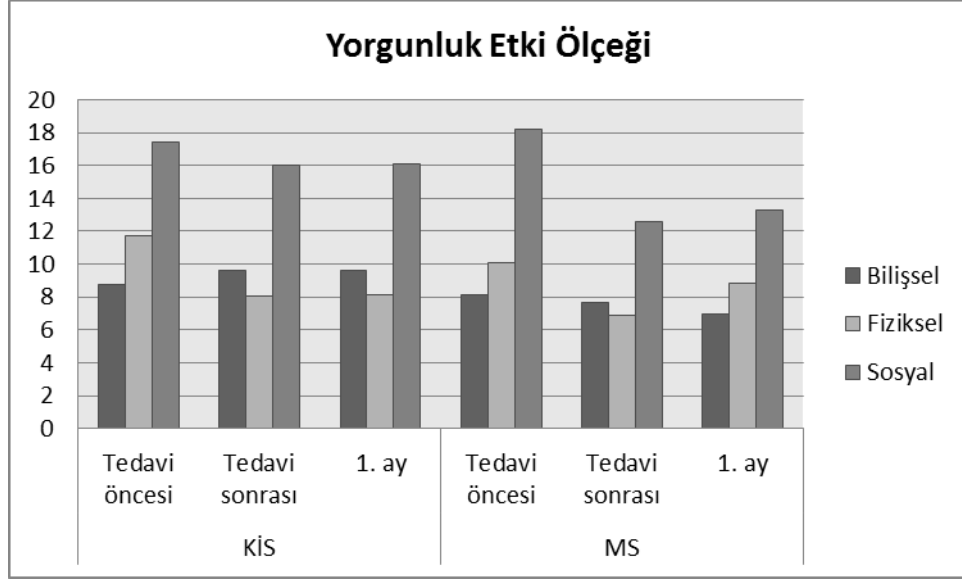


**Grafik 7:** Çalışma Grubunda MUSIQoL ile Belirlenen Yaşam Kalitesi Puanlarının Atak Tedavisi Öncesi, Sonrası ve birinci aydaki Değerleri (Yüksek puan daha düşük yaşam kalitesini ifade etmektedir)

Yorgunluğun değerlendirildiği analizlerde temel ölçek olarak YEÖ kullanılmıştı. Çalışma grubunun YEÖ puanları Grafik 8’de görülmektedir. KİS hastaları ile MS hastaları arasında YEÖ’nin bilişsel ve sosyal puanları arasında tedavi öncesi belirgin fark saptanmazken, fiziksel ölçek puanları KİS hastalarında MS hastalarına göre anlamlı biçimde daha yüksekti ( $P=0.006$ ).

Bilişsel puanlarda, her iki grup için de geçerli olmak üzere; tedavi öncesi, tedavi sonrası ve birinci ayda anlamlı bir değişim gözlenmedi. Fiziksel puanlarda ise hem KİS grubunun hem de MS grubunun puanlarında, tedavi sonrası dönemde tedavilerine göre anlamlı azalma saptandı (sırasıyla  $p=0.001$  ve  $p=0.000$ ).

Sosyal puanlarda da hem KİS hastalarında hem de MS hastalarında tedavi sonrası dönemde anlamlı düzelme saptandı (sırasıyla  $p=0.024$ ,  $p=0.000$ ). Bu değişimin oranları karşılaştırıldığında MS hastalarındaki düzelmenin KİS hastalarına göre anlamlı biçimde daha belirgin olduğu saptandı ( $p=0.002$ )

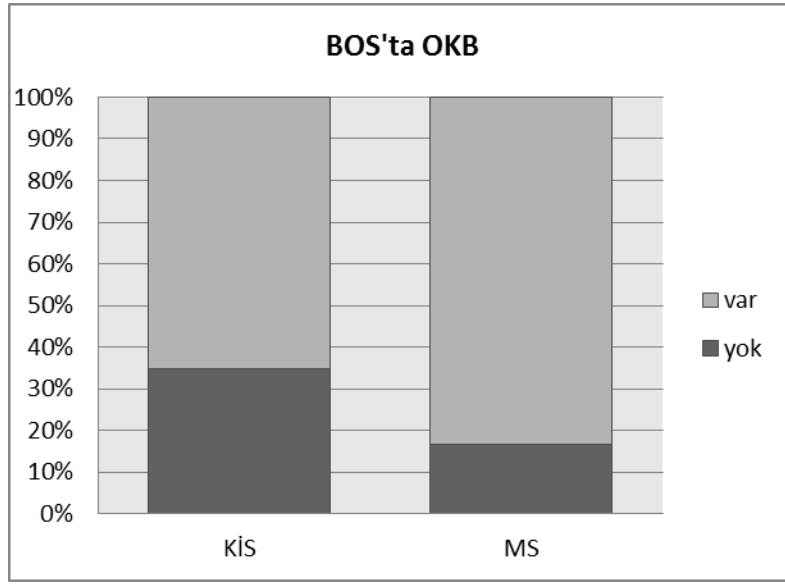


**Grafik 8:** Çalışma Grubunda YEÖ Puanlarının Atak Tedavisi Öncesi, Sonrası ve birinci aydaki Değerleri (Yüksek puan daha yüksek yorgunluk algısını ifade etmektedir).

Yorgunluk Şiddet Ölçeği puanları KİS hastalarında tedavi öncesi, tedavi sonrası ve birinci ayda sırasıyla;  $34.18 \pm 13.88$ ,  $34.02 \pm 15.66$ ,  $37.02 \pm 15.94$  olarak saptandı. Birinci aydaki YŞÖ puanları tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlere göre ılımlı bir yükseklik gösteriyordu ( $p=0.049$ ). MS hastaları için YŞÖ puanları sırasıyla;  $37.7 \pm 14.8$ ,  $37.2 \pm 13.86$ ,  $38.4 \pm 15.25$ 'ti. MS hastalarında anlamlı değişim saptanmadı. KİS ve MS hastaları karşılaştırıldığında; tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde MS hastalarının daha yüksek YŞÖ puanlarına sahip olduğu görüldü (sırasıyla  $p=0.000$ ,  $p=0.001$ ). Birinci ayda anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

#### **1.4. BOS Özellikleri:**

Beyin omurilik sıvısında OKB varlığı değerlendirildiğinde; KİS hastalarının %65.2'sinde, MS hastalarının ise %83.3'ünde OKB saptandı (Grafik 9). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.04$ ). Ortalama OKB sayısı MS hastalarında KİS hastalarına göre anlamlı bir biçimde yüksek bulundu (Tablo 4). İgG indeksi ve BOS IgG değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. IgG indeksinin üst sınırı 0.7 olarak kabul edildiğinde KİS ve MS hastalarında bu sınırı aşan hasta oranları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, %50, %60).



**Grafik 9:** Çalışma Grubunda BOS'ta OKB Varlığı

**Tablo 4:** Çalışma Grubunun BOS Bulguları. İgG indeksi >0.7 olanların her iki gruptaki yüzdesi belirtilmiştir.

	KİS	MS	P
OKB sayısı <i>ort</i> ± <i>SD</i>	3,33±3,3	5,17±3,52	<b>0.038</b>
İgG İndeksi <i>ort</i> ± <i>SD</i>	1,06±0,62	0,99±0,8	0.462
İgG İndeksi >0.7(%)	60	50	0.439
BOS İgG <i>ort</i> ± <i>SD</i>	49,8±29,28	58,71± 34,28	0.331

### 1.5. Bağntı Analizleri:

Klinik izole sendrom tanılı hastalarda; tedavi öncesi, tedavi sonrası ve birinci aya ilişkin klinik ve BOS verileri bağıntıları açısından değerlendirildi. Tablo 5'de tedavi öncesine ilişkin bağıntı analizlerinin anlamlı bulunanların sonuçları yer almaktadır. Yaş ilerledikçe ACT, FST 90 ve FST oranla saptanan bilişsel alanlarında kötüleşme saptandı. EDSS ile diğer fiziksel engellilik ölçeklerinden yalnızca T25WT ile anlamlı bağıntı gösterildi. Yine EDSS ile YŞÖ bağıntılıydı. Bilişsel testlerden FST 90 ile orta düzeyde ve anlamlı bağıntı dikkat çekti. 9-HPT, FST'nin her iki alt değerlendirme ölçeğiyle de bağıntılıydı.

**Tablo 5:** KİS Grubunda Tedavi Öncesine İlişkin Bağntı Analizleri (İstatistiksel olarak anlamlı rho değerleri, anlamlılık ise parantez içinde belirtilmiştir)

	Yaş	EDSS	9-HPT	T25WT	PASAT	ACT	FST-90	FST-oran	MUSiQoL	YEÖ-Bil	YEÖ-Fiziksel	YEÖ-sosyal	YŞÖ
Yaş	1					-0.368 (0.012)	-0.315 (0.035)	0.351 (0.018)					
EDSS		1		0.691 (0.000)			-0.370 (0.013)		0.314 (0.035)				0.318 (0.031)
9-HPT			1				-0.321 (0.032)	0.527 (0.000)					
T25WT		0.691 (0.000)		1			-0.306 (0.041)		0.315 (0.028)				
PASAT					1	0.572 (0.000)	0.595 (0.000)	0.415 (0.005)					
ACT	-0.368 (0.012)				0.572 (0.000)	1	0.528 (0.000)	-0.625 (0.000)					
FST-90	-0.315 (0.035)	-0.370 (0.013)	-0.321 (0.032)	-0.306 (0.041)	0.595 (0.000)	0.528 (0.000)	1	-0.745 (0.000)					
FST-oran	0.351 (0.018)		0.527 (0.000)		0.415 (0.005)	-0.625 (0.000)	-0.745 (0.000)	1					
MUSiQoL		0.314 (0.035)		0.315 (0.028)					1	0.629 (0.000)		0.734 (0.000)	0.467 (0.001)
YEÖ-Bil									0.629 (0.000)	1	0.299 (0.044)	0.0712 (0.000)	0.436 (0.002)
YEÖ-Fiziksel										0.299 (0.044)	1	0.484 (0.001)	
YEÖ-sosyal									0.734 (0.000)	0.0712 (0.000)	0.484 (0.001)	1	0.398 (0.000)
YŞÖ		0.318 (0.031)							0.467 (0.001)	0.436 (0.002)		0.398 (0.000)	1

Tedavi öncesi dönemde, ayrıca; depresyon puanının yorgunluk etki ölçeği alt puanlarının tamamıyla (sırasıyla;  $r=0.638$   $p=0.000$ ,  $r=0.348$   $p=0.018$ ,  $p=0.790$   $r=0.000$ ), MUSiQoL puanıyla ( $r=0.731$   $p=0.000$ ) ve YŞÖ ile ( $r=0.440$   $p=0.002$ ) bağıntılı olduğu saptandı.

Tedavi sonrası dönemdeki bağıntı analizleri tedavi öncesindeki sonuçlara benzemekle birlikte, tedavi öncesi dönemden farklı olarak bağıntılar fiziksel ölçeklerin ve bilişsel ölçeklerin kendi aralarında sınırlı kalmamış daha yaygın bir bağıntı ortaya çıkmıştı (Tablo 6).

**Tablo 6:** KİS Grubunda Tedavi Sonrası Döneme İlişkin Bağıntı Analizleri (İstatistiksel olarak anlamlı rho değerleri, anlamlılık ise parantez içinde belirtilmiştir)

	Yaş	EDSS	9-HPT	T25WT	PASAT	ACT	FST-90	FST-oran	MUSİQoL	YEÖ-Bil	YEÖ-Fiziksel	YEÖ-sosyal	YŞÖ
Yaş	1												
EDSS		1	0.302 (0.046)	0.611 (0.000)			-0.354 (0.018)		0.426 (0.004)	0.299 (0.049)	0.509 (0.000)	0.359 (0.015)	0.447 (0.002)
9-HPT		0.302 (0.046)	1		-0.321 (0.03)		-0.354 (0.016)	0.416 (0.004)					
T25WT		0.611 (0.000)		1					0.342 (0.02)			0.330 (0.025)	
PASAT			-0.321 (0.03)		1	0.413 (0.004)	0.664 (0.000)	-0.557 (0.000)					
ACT					0.413 (0.004)	1	0.544 (0.000)	-0.605 (0.000)					
FST-90		-0.354 (0.018)	-0.354 (0.016)		-0.354 (0.018)	0.537 (0.000)	1	-0.812 (0.000)	-0.361 (0.014)				-0.328 (0.026)
FST-oran							-0.812 (0.000)	1					
MUSİQoL		0.426 (0.004)		0.342 (0.02)			-0.361 (0.014)		1	0.606 (0.000)	0.630 (0.000)	0.741 (0.000)	0.702 (0.000)
YEÖ-Bil		0.299 (0.049)							0.606 (0.000)	1	0.838 (0.000)	0.758 (0.000)	0.686 (0.000)
YEÖ-Fiziksel		0.509 (0.000)						0.630 (0.000)		0.838 (0.000)	1	0.818 (0.000)	0.643 (0.000)
YEÖ-sosyal		0.359 (0.015)		0.330 (0.025)					0.758 (0.000)		0.818 (0.000)	1	0.651 (0.000)
YŞÖ		0.447 (0.002)					-0.328 (0.026)		0.702 (0.000)	0.686 (0.000)	0.643 (0.000)	0.651 (0.000)	1

Tedavi sonrası birinci aydaki bağıntı analizleri tedavi öncesindeki duruma dönerek; fiziksel ve bilişsel testlerin kendi aralarında bağıntının daha belirgin olduğu bir tablo oluşturmuştur (Tablo 7).

**Tablo 7:** KİS Grubunda Tedavi Sonrası Birinci Aya İlişkin Bağını Analizleri (İstatistiksel olarak anlamlı rho değerleri, anlamlılık ise parantez içinde belirtilmiştir)

	Yaş	EDSS	9-HPT	T25WT	PASAT	ACT	FST-90	FST-oran	MUSİQoL	YEÖ-Bilişsel	YEÖ-Fiziksel	YEÖ-Sosyal	YŞÖ
Yaş	1												
EDSS		1		0.365 (0.021)			0.331 (0.04)			0.329 (0.038)	0.363 (0.021)	0.345 (0.029)	0.316 (0.047)
9-HPT			1	0.610 (0.000)		0.498 (0.001)	0.494 (0.001)	0.520 (0.001)					
T25WT		0.365 (0.021)	0.610 (0.000)	1	0.443 (0.005)	0.482 (0.002)	0.486 (0.001)	0.399 (0.011)					0.332 (0.034)
PASAT				0.443 (0.005)	1	0.467 (0.003)	0.713 (0.000)	0.526 (0.001)					
ACT			0.498 (0.001)	0.482 (0.002)	0.467 (0.003)	1	0.721 (0.000)	0.663 (0.000)					
FST-90		0.331 (0.04)	0.494 (0.001)	0.486 (0.001)	0.713 (0.000)		1	0.817 (0.000)					
FST-oran			0.520 (0.001)	0.399 (0.011)	0.526 (0.001)			1					
MUSİQoL									1	0.744 (0.000)	0.709 (0.000)	0.789 (0.000)	0.451 (0.003)
YEÖ-Bilişsel		0.329 (0.038)							0.744 (0.000)	1	0.766 (0.000)	0.814 (0.000)	0.512 (0.001)
YEÖ-Fiziksel		0.363 (0.021)							0.709 (0.000)	0.766 (0.000)	1	0.910 (0.000)	0.630 (0.000)
YEÖ-Sosyal		0.345 (0.029)							0.789 (0.000)	0.814 (0.000)	0.910 (0.000)	1	0.580 (0.000)
YŞÖ		0.316 (0.047)							0.451 (0.003)	0.512 (0.001)	0.630 (0.000)	0.580 (0.000)	1

## 2. Multipl Skleroza Dönüşüm

Klinik izole sendrom'dan MS'e dönüşümü etkileyen etmenler çoklu regresyon analiziyle araştırıldı. KİS hastalarının ortalama izlem süresi 28.76±3.37 ay (24-35 ay), MS hastalarının izlem süresi 26.12±1.80 ay (24-30 ay) olarak saptandı. İzlem dönemine alınan 41 hastanın 35'i (%85) MS'e dönüşürken 6'sı çalışma bitiminde KİS olarak kaldı. KİS hastalarının başlangıç kliniği ile ilişkili MS'e dönüşüm oranları tablo 8'de verilmiştir.

Ortalama MS'e dönüşüm süresi 9.82±5.08 aydı (3-29 ay). MS'e dönen hastaların 14'ü yeni bir atak geçirerek MS'e döndü. Bu olgular, MS'e dönen tüm hastaların %40'ını oluşturuyordu. Bu grup Poser ölçütlerine göre MS'e dönmüş olarak kabul edildi. 21 KİS

hastası ise kontrol MRG'lerinde yeni ve/ya da aktif lezyon saptandığı için MS'e dönmüş kabul edildi. Bu grup da McDonald 2005 ölçütlerine göre MS kabul edildi. Bu olgular, MS'e dönen tüm hastaların %60'ını oluşturuyordu. Ayrıca 1 transvers miyelit hastası tekrarlayan miyelit kliniği ile takip edildi.

**Tablo 8:** KİS Hastalarının MS'e Dönüşme Oranları

Tutulmuş yeri	Dönüşüm oranı (%)
Optik nevrit	85,7
Beyin sapı	72
Transvers miyelit	90,9
Supratentoriyel	100
Polirejyonel	87,5

KİS grubunun izlem süreleri, dönüşüm süreleri ve MS'e dönüşme oranları Tablo 9'da ayrıntılandırılmıştır.

**Tablo 9:** MS'e Dönen Olgularda Ortalama Dönüşüm Süresi.

	KİS kalanlar	Poser MS	McDonald 2005 MS
N	6	14	21
Süre (ay) ±SD (min-maks)	28.5±2.71 (25-35)*	11.0±6.17 (3-29)	9.0±4.12 (6-18)

\*KİS hastaları için ortalama izlem süresi belirtilmiştir

Multipl skleroz'a dönüşümü etkileyen faktörler değerlendirildiğinde; MS'e dönen olguların %85.7'si, KİS kalan olguların ise %66.6'sı kadındı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.038).



Klinik olarak MS'e dönüşümü etkileyen etmenler; tutulum yerleri, polisemptomatik tutulum varlığı, kötü prognostik etmenler ve iyi prognostik etmenler olarak sınıflandı. Kötü prognostik etmenler; başlangıçta motor, beyin sapı ve serebellar bulgu varlığı ve sfinkter tutulumu olarak, iyi prognostik etmenler; duysal başlangıç ve optik nevrit olarak tanımlandı. Bu özellikler açısından elde edilen sonuçlar Tablo 10'da özetlenmiştir. Polisemptomatik tutulum MS'e dönüşümde prognostik değere sahip bulundu. Ayrıca klinik tutulum paternlerinden duysal tutulum, istatistiksel olarak anlamlı biçimde MS'e dönüşümde etkili bulundu. Klinik olarak iyi prognostik ölçütlere sahip olma MS'e dönüşümde anlamlı etmen olarak saptandı. İlk klinik olayda pulse tedaviye tam klinik yanıt veren olgular, yanıt vermeyen ya da kısmi yanıt veren olgulara göre daha yüksek oranda MS'e dönüştü.

**Tablo 10:** KİS Kalan ve MS'e Dönen Hastalarda, Dönüşümü Etkileme Potansiyeline Sahip Etmenlerin Karşılaştırılması. AD: Anlamlı değil

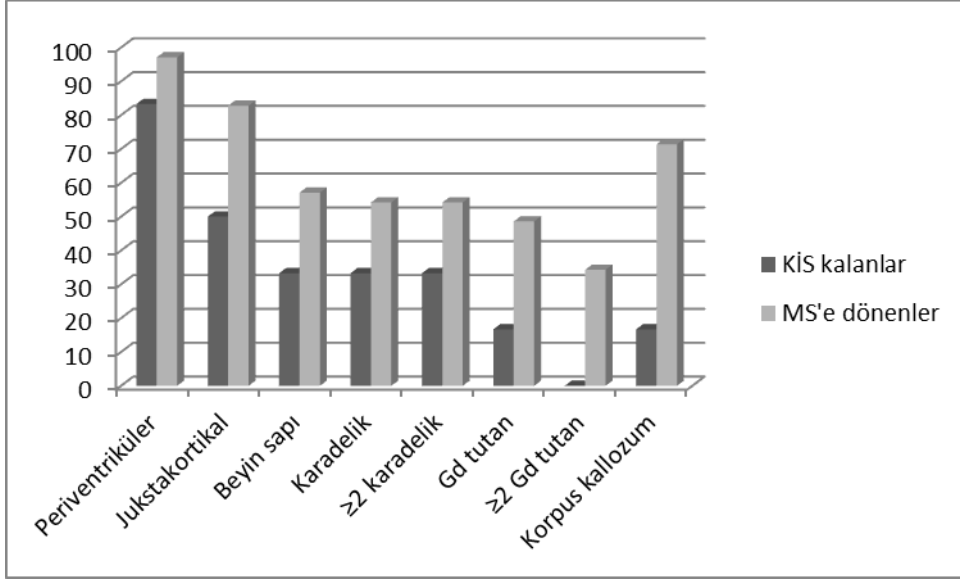
	KİS kalanlar (%)	MS'e dönenler (%)	p
Polisemptomatik	33.3	60	<b>0.032</b>
Motor tutulum	66.6	54.3	AD
Duysal tutulum	50	65.7	<b>0.038</b>
Beyin sapı tutulumu	50	28.5	AD
Serebellar tutulum	0	5.7	AD
Optik sinir tutulumu	33.3	25.7	AD
Sfinkter tutulumu	0	11.4	AD
Kötü prognostik etmen	83.3	71.3	AD
İyi prognostik etmen	17	28.5	<b>0.043</b>
10 gün pulse gereksinimi	0	17.1	AD
Pulse tedaviye tam yanıt	0	22.8	<b>0.031</b>

Manyetik rezonans görüntüleme parametreleri değerlendirildiğinde ortaya çıkan sonuç Tablo 11'de gösterilmiştir. KİS kalan hastalar ve MS'e dönenler arasında anlamlı fark bulunanlar Grafik 10'da mercek altına alınmıştır. Lokalizasyon olarak; periventriküler,

jukstakortikal, beyin sapı ve korpus kallozumda lezyon varlığı MS'e dönüşümde tetikleyici bir etmen olarak saptandı. Yine, kara deliklerin ilk MRG'de saptanması, özellikle bunların birden fazla sayıda olması MS'e dönüşümde etkili bulundu. Gd tutan lezyon varlığı ve birden fazla bulunması da anlamlı bir etmen olarak saptandı. Spinal ve serebellar lezyonların varlığı ise anlamlı bir değişken değildi.

. **Tablo 11:** MS'e Dönüşümü Etkileyen MRG Değişkenleri. AD: Anlamlı değil

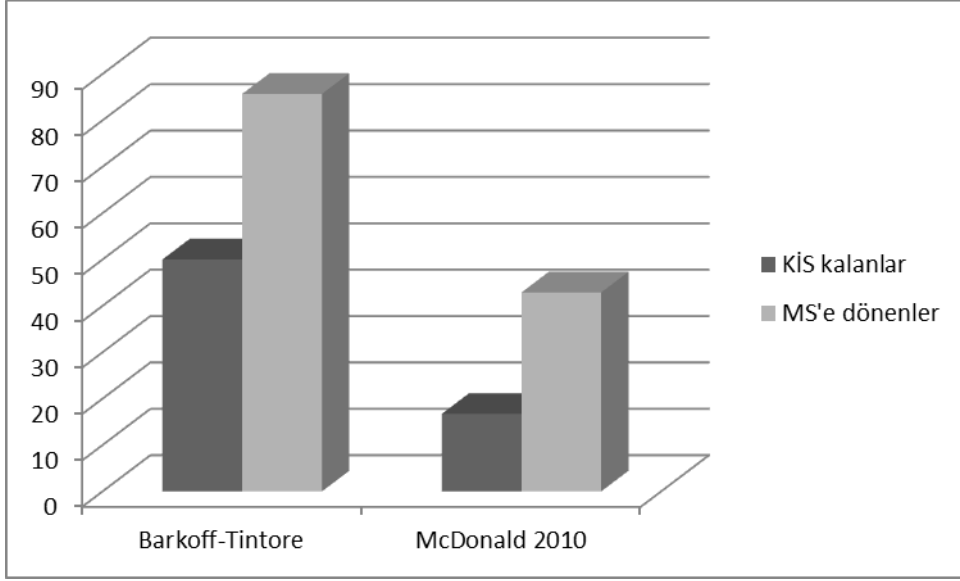
	KİS kalanlar (%)	MS'e dönenler (%)	P
Periventriküler	83.3	97.1	<b>0.032</b>
Korpus kallozum	16.7	71.4	<b>0.015</b>
Serebellar	16.7	25.7	AD
Beyin sapı	33.3	57.1	<b>0.001</b>
İnfratentoriyel	50	57.1	AD
Spinal	83.3	67.6	AD
≥2 spinal	50	48.6	AD
Kara delik	33.3	54.2	<b>0.003</b>
≥2 kara delik	33.3	42.8	<b>0.000</b>
Gd tutan	16.7	48.6	<b>0.027</b>
≥2 Gd tutan	0	34.3	<b>0.045</b>



**Grafik 10:** MS'e Dönüşüm Riskini Anlamlı Biçimde Artıran MRG Parametreleri

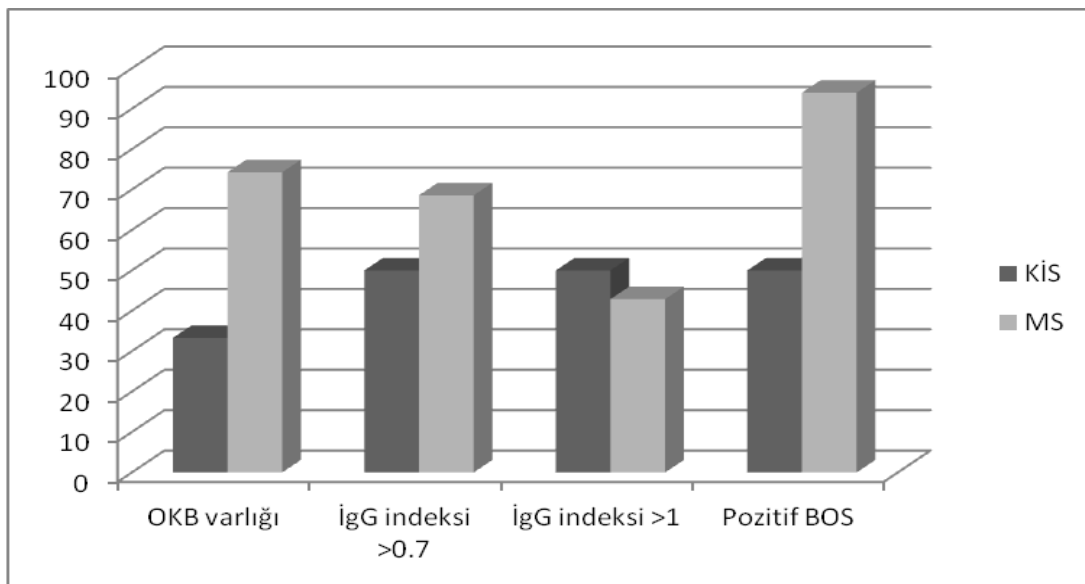
Başlangıç MRG'de McDonald 2005'te kabul edilmiş olan Barkhof-Tintore ölçütlerini karşılama açısından bu iki grup karşılaştırıldığında MS'e dönenlerin anlamlı biçimde daha yüksek oran gösterdiği saptandı ( $p=0.004$ ). Benzer bir durum McDonald 2010 ölçütleri için de geçerliydi ( $p=0.013$ ) (Grafik 11). MS'e dönenlerin %85.7'si başlangıç MRG'lerinde Barkhof-Tintore ölçütlerini karşılarken KİS kalanların %50'si karşılıyordu. McDonald 2010 ölçütlerindeki MRG parametrelerin MS'e dönen olguların % 42.9'u, KİS kalanların %16.7'si karşılıyordu. Her iki karşılaştırmada elde edilen sonuçlar da istatistiksel olarak anlamlıydı.

MS'e dönen grubun %14.3'ünde MRG negatifti. MS'e dönen ve başlangıçta MRG'si negatif olan grup ayrıntılı olarak incelendiğinde transvers miyelit kliniği ile başvuran hastaların %50'sinin, polirejyonel başlangıçlı olanların %50'sinin, optik nevrit olanların %33'ünün MRG'si başlangıçta negatifti. Beyin sapı ve supratentoriyel başlangıçlı olan ve MS'e dönen olguların hepsinde MRG başlangıçta pozitif.



**Grafik 11:** MS'e Dönüşümde Barkhoff-Tintore ve McDonald 2010 Ölçütlerinin Etkisi

Beyin-omurilik sıvısı değişkenleri değerlendirildiğinde elde edilen sonuçlar Grafik 12'de gösterilmiştir. OKB varlığı MS'e dönüşüm açısından öngörü değerine sahip gibi görünmektedir ( $p=0.049$ ). İgG indeksinin 0.7'den ya da 1.0'dan yüksek olması ile anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir. Ancak pozitif BOS olarak tanımladığımız parametre (BOS'ta OKB varlığı ve/ya da İgG indeksinin 0.7'den yüksek olması) açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,035$ ). Ayrıca BOS'ta OKB saptanan KİS hastalarının MS'e dönüşüm oranı; %92.8, İgG indeksi > 0.7 olanların %88.8, İgG indeksi > 1 olanların %83.3, pozitif BOS olanların MS'e dönüşüm oranı %89.1 olarak saptandı.



**Grafik 12:** KİS Kalan ve MS'e Dönen Grupta BOS Parametrelerinin Bulunma Oranları

Multipl skleroza dönüşümde MRG ve BOS özelliklerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değerleri (PPD), negatif prediktif değerleri (NPD) ve doğruluk oranları hesaplandı. Barkhof-Tintore MRG ölçütlerinin duyarlılığı; %78,9, özgüllüğü; %50, PPD; %90,9, NPD; %37,5, doğruluğu; %80.4 olarak hesaplandı. MRG lezyonlarının duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk yüzdeleri Tablo 12’de gösterildi.

**Tablo 12:** MRG’de Lezyon Lokalizasyonlarının MS’e Dönüşümde Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif Prediktif Değer (PPD), Negatif Prediktif Değerleri (NPD) ve Doğruluk Oranları

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)	Doğruluk (%)
Jukstakortikal	82.8	50	90.6	33.3	78
Periventriküler	82.7	16.6	87.1	50	80.4
İnfratentoriyel	57.1	50	86.9	16	56
Korpus kallosum	71.4	83.3	96.1	3.3	73.1
Kara delik	54.2	66.6	90.4	20	56
Gd tutan	48.5	83.3	94.4	21.7	53.6
Spinal lezyon	66.6	16.6	81.4	8.3	56

Multipl skleroz’a dönen ve KİS kalan grupta BOS bulgularının duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk oranları hesaplandı. Değerler Tablo 13’te verildi.

**Tablo 13:** BOS Bulgularının MS'e Dönüşümde Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif Prediktif Değer (PPD), Negatif Prediktif Değerleri (NPD) ve Doğruluk Oranları

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)	Doğruluk (%)
BOS'ta OKB (+)	74.2	66.6	92.8	30.7	73.1
İgG indeksi $\geq 0.7$	68.5	50	88.8	21.4	65.8
İgG indeksi $\geq 1$	42.8	50	83.3	13	43.9
Pozitif BOS	94.2	33.3	89	50	85.3

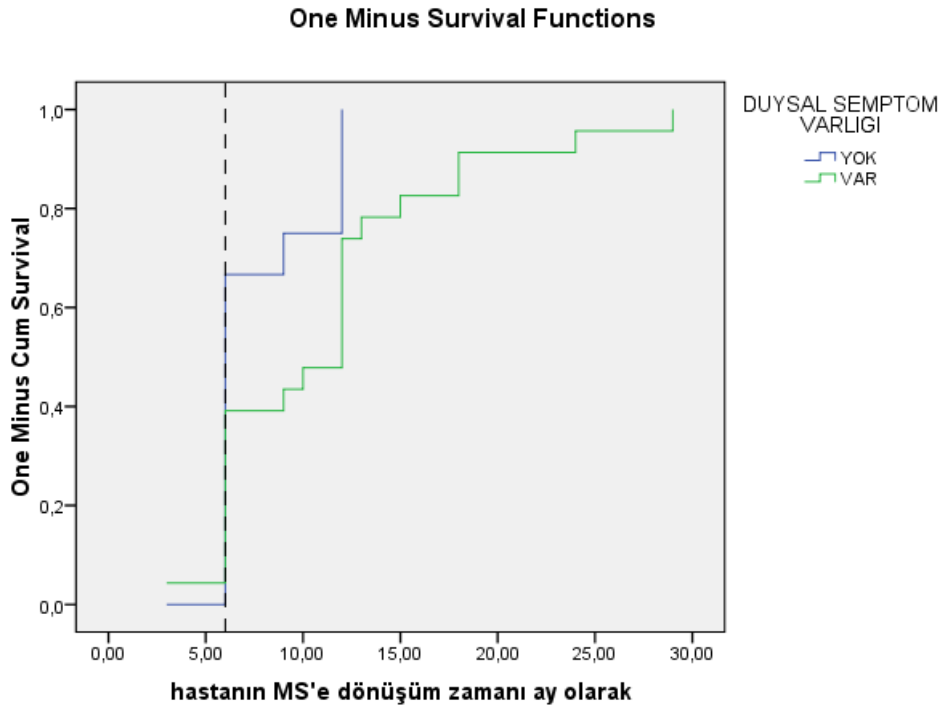
## 2. Dönüşüm Zamanını Etkileyen Etmenler:

Multipl skleroz'a dönen 35 KİS hastasının MS'e dönüşüm zamanını etkileyen etmenler incelendi. 6. ay, erken dönüşümü temsil ettiğinden grafiklerde bu dönem kesikli çizgi ile ayrıca belirtildi. MS'e dönen grupta monorejyonel başlangıç olanların MS'e dönüşüm süresi ortalama 10.07 ay bulunmuşken, polirejyonel başlangıçlı olanların dönüşüm süresi 10.0 aydı. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,93$ ). Başlangıçta monosemptomatik olanların dönüşüm süresi ortalama 8.85 ay, polisemptomatik başlangıçlı olanların dönüşüm süresi ise 10.85 ay bulundu. Anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,24$ ).

Başlangıç tutulum yerinin dönüşüm zamanına etkisi; optik sinir, beyin sapı, spinal ve supratentoriyel başlangıçlı olgularda araştırıldı ve sırasıyla 8.5 ay, 9.75 ay, 8.8 ay ve 16.25 ay olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,22$ ). Ancak supratentoriyel başlangıçlı olanların dönüşüm süresi belirgin olarak daha uzundu. Optik sinir tutulumu olanların ise ya çok erken dönemde MS'e döndüğü ya da çok geç dönemde MS'e dönüştüğü saptandı. Başlangıçta klinik olarak kötü prognostik faktörü olanların dönüşüm zamanı ortalama 10.32 ay, olmayanların dönüşüm süresi ortalama 9.4 ay bulundu,iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,55$ ).

Semptomların başlangıçta var olup olmadığı tek tek MS'e dönüşüm süresi açısından değerlendirildi. MS'e dönen grupta başlangıçta motor semptom olanların dönüşüm zamanı 11.05 ay, motor semptom olmayanların dönüşüm süresi 8.87 ay bulundu; iki grup arasında

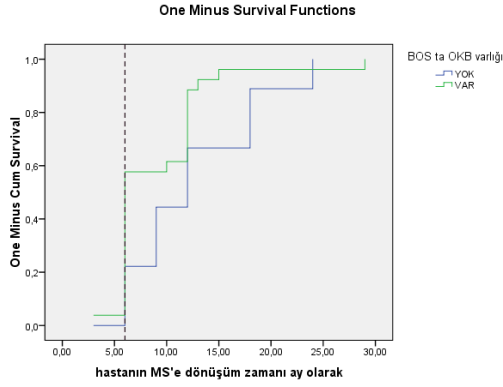
anlamli fark saptanmadı ( $p=0,21$ ). Başlangıçta beyin sapı bulgusu olanların dönüşüm zamanı 9.0 ay iken, olmayanların dönüşüm süresi 10.49 ay olarak saptandı; iki grup arasında anlamli fark saptanmadı ( $p=0,50$ ). MS'e dönen grupta başlangıçta duysal semptom olanların dönüşüm zamanı 11.26 ay, olmayanların dönüşüm süresi ise 7.75 aydı (Grafik 13); iki grup arasında anlamli fark saptandı ( $p=0,049$ ). Başlangıçta duysal semptom olmayanlarda MS'e dönüşüm daha erken zamanda gerçekteşti. Başlangıçta serebellar bulgusu olanların dönüşüm zamanı 9.0 ay, olmayanların dönüşüm süresi 10.12 ay bulundu); iki grup arasında anlamli fark saptanmadı( $p=0,83$ ).



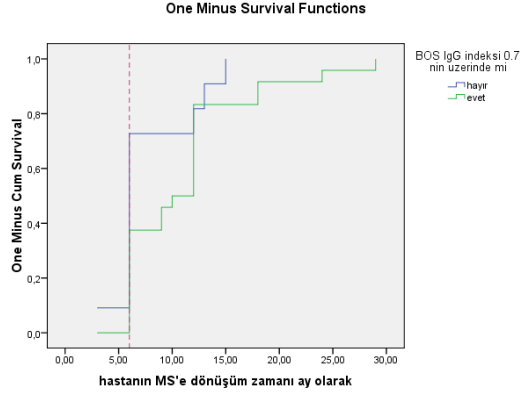
**Grafik 13**

Optik nevrit kliniği ile başlayan hastalarda dönüşüm zamanı 9.44 ay, olmayanların dönüşüm süresi 10.26 aydıiki grup arasında anlamli fark saptanmadı ( $p=0,58$ ). Başlangıçta sifinkter tutulumu olanların dönüşüm zamanı 11.25 ay, olmayanların dönüşüm süresi 9.9 ay bulundu; iki grup arasında anlamli fark saptanmadı ( $p=0,64$ ). BOS'ta OKB saptanan hastaların MS'e dönüşüm zamanı 9.15 ay, OKB (-) olan hastaların MS'e dönüşüm zamanı 12.66 ay bulundu(Grafik 14);, iki grup arasında anlamli fark saptanmadı ( $p=0,20$ ). İgG indeksi 0,7'nin üzerinde olan hastaların MS'e dönüşüm zamanı 11.2 ay, 0,7'nin altında olan

hastaların dönüşüm zamanı 7.27 aydı (Grafik 15); iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,092$ ). İgG indeksi 1'in üzerinde olan hastaların MS'e dönüşüm zamanı 10.46 ay, 1'in altında olan hastaların dönüşüm zamanı 9.75 ay olarak saptandı; iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ( $p=0,75$ ).



**Grafik 14**



**Grafik 15**

Atak tedavisine yanıt ve dönüşüm zamanı açısından hastalar karşılaştırıldığında tedavi ile kısmi düzleme gözlenen hastaların MS'e dönüşüm zamanı ort 10.37 ay, tamamen düzelen hastaların dönüşüm zamanı 9.0 aydı; iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,56$ ).

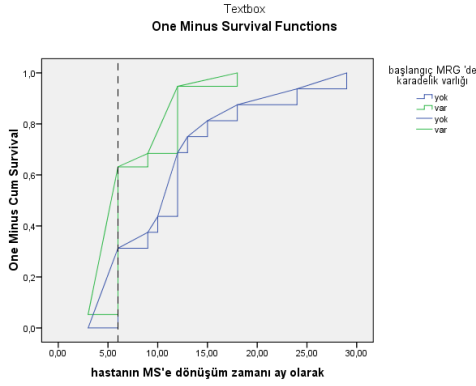
Başlangıçta McDonald 2005 MRG ölçütlerini (Barkhof-Tintore) karşılayıp karşılamamasının dönüşüm zamanına etkisi çalışıldığında; bu ölçütleri karşılayanların dönüşüm zamanı 9.63 ay, karşılamayanların dönüşüm süresi 12.6 ay bulundu. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.42$ ). Başlangıçta beyin MRG'sinde periventriküler lezyon olanların dönüşüm zamanı 10.17 ay, olmayanların dönüşüm süresi 6 aydı. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.34$ ). Jukstakortikal lezyon olanların dönüşüm zamanı 9.55 ay, olmayanların dönüşüm süresi 12.5 ay bulundu. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.37$ ).

Beyin sapında lezyon olanların dönüşüm zamanı 8 ay, olmayanların dönüşüm süresi 12.8 ay bulundu. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.06$ ). Serebellar lezyon olanların dönüşüm zamanı ortalama 8.33 ay, olmayanların dönüşüm süresi ortalama 10.65 aydı. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.27$ ).

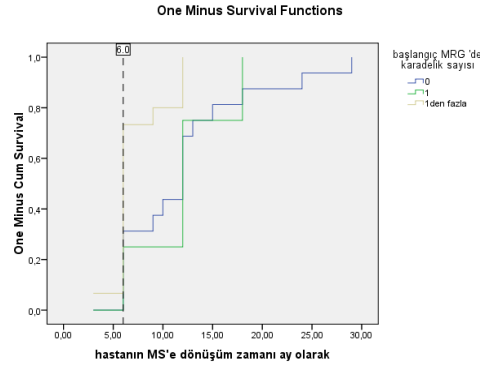
Başlangıçta beyin MRG'sinde kara delik olanların dönüşüm zamanı 8.21 ay, olmayanların dönüşüm süresi 12.25 aydı (Grafik 16). İki grup arasında anlamlı fark saptandı



( $p=0.041$ ). Kara delik varlığı ve sayısının dönüşüm zamanına etkisi bakıldığında kara delik olmayanların ortalama MS'e dönüşüm süresi 12.25 ay, 1 kara delik olanların 12 ay, 1'den fazla kara delik olanların dönüşüm süresi 7.2 aydı (Grafik 17). Üç grup arasında anlamlı fark saptandı ( $p=0.013$ ). Bu fark birden fazla kara delik olan grubun daha erken MS'e dönüşmesinden kaynaklanıyordu.



**Grafik 16**

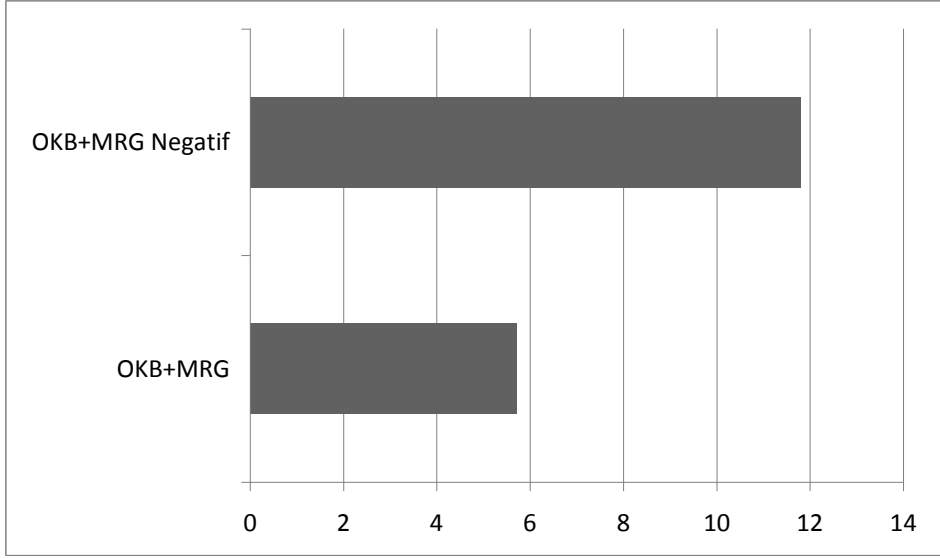


**Grafik 17**

Başlangıç beyin MRG'sinde Gd tutan lezyon olanların ortalama MS'e dönüşüm süresi 8.35 ay, olmayanların dönüşüm süresi 11.66 aydı. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.62$ ). Korpus kallosumda lezyon olanların ortalama MS'e dönüşüm süresi 9 ay, olmayanlarda 12.7 aydı. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.10$ ). Spinal lezyon olanların ortalama MS'e dönüşüm süresi 9.43, olmayanların dönüşüm süresi 11.18 aydı. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.47$ ).

Klinik izole sendrom'dan MS'e dönüşümde kritik öneme sahip olan MRG özellikleri ve OKB varlığı, dönüşüm süresi açısından birlikte değerlendirildi. BOS'ta OKB pozitif olan ve Barkhof-Tintore ölçütlerini karşılayan hastalar bunlardan birini ya da her ikisini birden karşılamayan hastalarla karşılaştırıldı. Her iki parametrenin de karşılandığı grubun ortalama MS'e dönüşüm süresi  $5.7 \pm 0.94$  ay, diğer grubun ise  $11.8 \pm 5.73$  ay olarak saptandı (Grafik 18). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.000$ ).

Diğer yandan BOS'ta OKB'si olmayan ve Barkhof-Tintore ölçütlerini karşılamayan hastalar, bu özelliklerden herhangi birini karşılayan hastalarla karşılaştırıldı. Her iki parametrenin de negatif olduğu hastaların MS'e dönüşüm süresi  $15.5 \pm 5.5$  ay, diğer grubun ise  $8.93 \pm 4.98$  ay bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.002$ ).



**Grafik18:** MS'e Döner Grupta, BOS'ta OKB Pozitif ve MRG Pozitif olanlar ile Her İki Parametre de Negatif Olanların MS'e Dönüşüm Süreleri (ay olarak)

Çalışmamıza katılan 41 KİS hastasının 31'inde (%75) hem BOS hem de MRG pozitif. Bu sayı MS'e döner 35 hastanın %82.8'ine karşılık geliyordu. KİS hastalarında pozitif BOS ve pozitif MRG, MS'e dönüşüm açısından potansiyel değişkenler olduğundan, eşlikçi değişkenlerle birliktelikleri araştırıldı. Pozitif BOS'a MRG özellikleri eklendiğinde MS'e dönüşüm oranları Tablo 14'te ayrıntılandırıldı.

**Tablo 14:** KİS Grubunda Pozitif BOS bulgusuna eklenen özelliklerin MS'e dönüşme zamanına etkisi

Pozitif BOS +	MS'e Dönüşüm (%)
pozitif MRG	93.5
pozitif MRG + periventriküler lezyon	93.5
pozitif MRG + jukstakortikal lezyon	93.1
pozitif MRG + korpus kallosumda lezyon	95.8
pozitif MRG + İnfratentoriyel lezyon	90.9
pozitif MRG + karadelik varlığı	94.7
pozitif MRG + Gd tutan lezyon	93.7

Beyin-omurilik sıvısı ya da MRG'den biri pozitif olduğunda MS'e dönüşüm oranı %87.1 bulundu. BOS ya da MRG'den birinin pozitifliğine önemli lokalizasyondaki lezyon varlıkları eklendiğinde dönüşüm oranları hesaplandı. Hasta grubunun MS'e dönüşüm oranı Tablo 15'da verilmiştir.

**Tablo 15:** KİS grubunda pozitif BOS ya da pozitif MRG bulgusuna eklenen özelliklerin MS’ dönüşüm oranına etkisi

Pozitif BOS ya da pozitif MRG +	MS’e Dönüşüm (%)
Jukstakortikal lezyon	90
korpus kallosumda lezyon	96
İnfratentoriyel	86.9
Kara delik	90
Gd tutan lezyon	94
Spinal	85
Jukstakortikal+korpus kallosum	95.3
Korpus kallosum+Gd tutan lezyon	100
Korpus kallosum+ kara delik	100

Optik nevrit, transvers miyelit, supratentoriyel ya da polisemptomatik başlangıçlı KİS olgularının pozitif BOS ve pozitif MRG’leri olduğunda 2 yıl içinde %100 oranında MS’e döndükleri bulundu. Beyin sapı başlangıçlı olgularda BOS ve MRG pozitif olduğunda 2yıl içinde MS’e dönüşüm oranı ise %77 olarak saptandı. KİS hastalarının klinik başlangıç şekline göre MS’e dönüşüm zamanları Kaplan-Meier analiziyle incelendi. Supratentoriyel başlangıçlı olan KİS hastalarının hepsi MS’e döndüğü için p değeri hesaplanamadı. KİS hastalarının dönüşüm zamanları Tablo 16’de verildi.

**Tablo 16:** Pozitif BOS ve Pozitif MRG Olan Hastaların Başlangıç Kliniklerine Göre Dönüşüm Zamanları

<b>Pozitif BOS+ pozitif MRG +</b>	<b>Dönüşüm zamanları (ay)</b>	<b>P</b>
Polisemptomatik	9.2 ± 1.3	0.39
Optik nevrit	9 ± 1.7	0.39
Transvers miyelit	9.1 ± 1.3	0.43
Beyin sapı	7.7± 1.1	0.05
Supratentoriyel	16.2 ± 4.9	*

\*Supratentoriyel başlangıcı olan ve hem BOS hem de MRG'si pozitif olan grubun tamamı MS'e döndüğü için p değeri hesaplanamadı.

## TARTIŞMA

Multipl skleroz, genç erişkinlerde ciddi ve yüksek olasılıklı engellilik oluşturma, sekel bırakma ve sekelin giderek artmasına neden olma potansiyeline sahiptir. Ataklarla giden formunda sekellerin birikimi atakların sonucu olurken ilerleyici formlarda (sekonder progresif, primer progresif) sinsi bir progresyonun ürünüdür. Bu temel nitelikler, MS'i ciddi bir kişisel sağlık sorunun yanı sıra; ekonomik ve toplumsal sonuçları olan bir hastalık haline getirmektedir. Diğer birçok kronik hastalıkta olduğu gibi erken tanı ve tedavi olanaklarının hızla araştırılması, atakların ve/ya da progresyonun azaltılması sekel olasılığını azaltır. Erken dönemde tedavinin başarı şansının yüksek olması nedeniyle MS'i en erken dönemde, ilk klinik olayda (KİS) tanıma önem kazanmıştır. KİS; izole optik nevrit, izole parsiyel medulla spinalis ya da beyin sapı tutulumu şeklinde ortaya çıkabilen, santral sinir sisteminin enflamasyonu ve demiyelinizasyonu ile giden klinik durum olarak tanımlanmıştır (3). Supratentoriyel ya da polirejyonel başlangıçlı da olabilir. İzole optik nevrit, izole parsiyel medulla spinalis ya da beyin sapı sendromu şeklinde ortaya çıkan KİS'ler, KKMS geliştirme riskine sahiptir. KİS; monofazik, multifazik ya da progresif seyredebilir. SSS'nin tek bir alanını etkileyen bu sendromlar postinfeksiyöz olabilir ya da MS'in ilk atağı şeklinde gerçekleşebilir. Ne var ki; bu spektrumun dışında olmak üzere, MS'in ayırıcı tanısında, sistemik otoimmün hastalıkların yer alması tanıyı geciktirebilir. Bu durumda ilk klinik olay gerçekleştiğinde, bu olaya ilişkin tüm değişkenler, hem tanı konmasında hem de MS'e dönüşüm riskinin belirlenmesinde önem kazanır. Klinik özellikleri temel alan kabul ederken, MRG ve BOS bulguları da MS'e dönüşümü değerlendirmede göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu kavramsal çerçeveden yola çıkarak çalışmamız iki temel eksen üzerine kurulmuştur: İlk klinik olaya ilişkin özellikler ve klinik özelliklerin vazgeçilmez bir parçası olarak atak tedavisine yanıt, yine atak dönemindeki MS hastaları ile karşılaştırılmış, ardından atak tedavisine yanıt başta olmak üzere, klinik, radyolojik ve BOS özelliklerinin MS'e dönüşüme etkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda KİS hastalarının %71.7'si monorejyonel başlangıçlıydı. Bu oran MS hastalarında %83.3 olarak saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Klinik tutulum özellikleri açısından da belirgin fark saptanmamıştır. Göze çarpan tek fark optik sinir tutulumunun KİS hastalarında MS hastalarına göre anlamlı ılımlı yüksek olmasıdır. Hastaların çok yüksek oranda bir bölümünün MS'e dönmüş olduğu göz önünde bulundurulduğunda, MS'e dönüşümde tipik klinik özelliklerin etkili olduğu sonucu çıkarılmıştır.

Çalışmamızda yapılan vaskülitik testlerde, düşük titrede saptanan değerler ile klinik bağlantı saptanmamasına karşın ilk klinik olayda diğer otoimmün hastalıklar da ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda KİS ve MS hastalarında atak tedavisine yanıtı etkileyen faktörler incelendiğinde; pulse tedavi sonrası fiziksel engellilik parametreleri (EDSS, 9-HPT, T25WT) klinik stabilizasyonun sağlandığı kabul edilen birinci ay ile karşılaştırıldığında, KİS grubunun birinci ay değerlerinin pulse tedavi sonrasına göre belirgin bir biçimde daha iyi olduğu her üç parametre ile anlaşılmıştır. MS grubunda ise tedavi sonrası ile birinci ay arasındaki düzelme farkı yalnızca EDSS puanında devam etmiştir. 9-HPT ve T25WT sürelerinde değişiklik saptanmamıştır. Buna göre KİS olgularının hem atak tedavisine daha iyi yanıt verdiği hem de atak tedavisi sonrası klinik stabilizasyonun KİS hastalarında daha erken sağlandığı söylenebilir. Bu çalışma, atak tedavisine yanıtı MS hastalarıyla karşılaştıran ilk çalışmadır ve KİS'te hastalık süresinin daha kısa olması nedeniyle atak tedavisine yanıtın daha iyi olmasına ve erken tedavinin önemine vurgu yapmaktadır. Atak tedavisine yanıt MS hastalarıyla karşılaştırıldığında, yine kliniğimizde yapılan başka bir çalışmanın verileriyle (19) sunulan çalışmanın MS hastalarına ilişkin verileri, MS açısından benzer sonuçları işaret etmektedir.

Bilişsel değerlendirme için kullanılan PASAT puanı, KİS grubunda tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında atak tedavisi sonrası anlamlı biçimde yükselmiştir. MS hastalarında ise benzer bir durum saptanmamıştır. ACT ve FST Saniye /toplam doğru puanlarında hem KİS hem de MS grubunda tedavi sonrası dönemde tedavi öncesine göre anlamlı düzelme saptanmıştır. FST 90 sn toplam doğru sayısında ise KİS hastalarında anlamlı düzelme saptanırken MS grubunda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. KİS'te ACT ve FST ile ilgili herhangi bir çalışma yokken PASAT'la ilgili olarak elde edilen sonuçlar geçmişteki çalışmamızla benzerdir (16). ACT MS'i bilişsel açıdan izlemede etkinliği gösterilmiş bir testtir (76). Ne var ki; atak izleminde kullanımına ilişkin yayımlanmış veri yoktur. Burada elde edilen sonuçlar KİS'te ACT'nin atak tedavisine yanıtı izlemede kullanılabileceğini göstermektedir. Benzer durumun FST için de geçerli olduğu söylenebilir.

Tedavi sonrası ile birinci ayın karşılaştırmasında; PASAT puanlarının her iki grupta da ileri düzeyde anlamlı biçimde iyileştiği belirlenmiştir. ACT testinde ortalama puanın, KİS grubunda birinci ayda tedavi sonrasına göre anlamlı biçimde arttığı, MS grubunda ise benzer bir artışın saptanmadığı görülmüştür. FST 90 sn'de yalnızca MS grubunda, FST saniye/toplam doğru analizinde hem KİS hem de MS grubunda düzelme saptanmıştır. Elde edilen veriler, KİS'te elde edilmiş ilk sonuçlar olduğundan yinelenebilirliğinin test edilmesi gereği vardır. Ancak, bulgular, bu testlerin izlemede kullanılma gücünün yüksek olduğu

sonucunu çıkarmaya uygundur. Ayrıca KİS grubunda tedavi ile ortaya çıkan keskin değişim, bir yandan KİS'in MS'e göre daha dinamik bir hastalık olduğunu, diğer yandan da bilişsel durumun KİS'te birçok değişkenden etkilenebildiğini göstermektedir.

Pulse tedaviye tam yanıt MS'in erken dönemlerinde sıkça karşılaşılan bir durumdur. Oysa hastalık ilerledikçe pulse tedaviye tam yanıt olasılığı azalır. Bu özelliği araştırmak için MS ve KİS grubu atak tedavisinde kullanılan İVMP gün sayısı açısından karşılaştırılmıştır. MS hastalarında 5 günlük tedavinin yeterliliği KİS grubundan anlamlı olarak fazla bulunmuştur. MS hastalarında 5 günlük tedavinin yeterli olması, daha önce pulse steroid tedavi alan MS hastalarının tedaviye yanıtının önceden kestirilebilmesi, ancak KİS grubunda ilk defa kullanılacak olan tedavinin süresinin yeterliliği hakkında bir öngörünün olmaması şeklinde yorumlanabilir. MS'in erken döneminde pulse tedaviye tam yanıt yüksek olduğuna göre MS'in öncülü olarak kabul edilen KİS'te pulse tedaviye yanıtın tam olmasının, MS'e dönüşümde prognostik değere sahip olması şartıdır.

Klinik izole sendrom hastaları ile MS hastaları arasında, YEÖ'nin bilişsel ve sosyal puanlarında tedavi öncesi belirgin fark saptanmazken, fiziksel ölçek puanları KİS hastalarında MS hastalarına göre anlamlı biçimde daha yüksekti. Bu bulgu KİS hastalarının MS hastalarına göre, hastalıkla ilk kez karşılaştıkları için, fiziksel yorgunluğu daha fazla algılıyor olabileceğini ve MS hastalarının daha önce de atak geçirmiş oldukları için fiziksel yorgunluk algı eşiklerinin yükselmiş olabileceğini düşündürmüştür. Bilişsel puanlarda, her iki grup için de geçerli olmak üzere; tedavi öncesi, tedavi sonrası ve birinci ayda anlamlı bir değişim gözlenmedi. Fiziksel puanlarda ise hem KİS grubunda hem de MS grubunda, tedavi sonrası dönemde tedavi öncesine göre anlamlı azalma saptandı. Bu veriler, hastalığın atak dönemindeki en önemli algılanma alanının fiziksel boyut olduğunu düşündürmüştür ve pulse tedavi ile fiziksel sorunun düzeltilmesi hasta algısını da düzelteceğinden YEÖ'nin fiziksel boyutunun klinikle yakın ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Sosyal puanlarda da hem KİS hastalarında hem de MS hastalarında tedavi sonrası dönemde anlamlı düzelmeye saptandı. Bu değişimin oranları karşılaştırıldığında MS hastalarındaki düzelmeye KİS hastalarına göre anlamlı biçimde daha belirgin olduğu saptandı. Bu veri de KİS hastalarının hastalıkla ilk kez karşılaşmaktan dolayı uyumlarının daha yavaş ve yetersiz olmasıyla açıklanabilir. Yorgunluk, ayrıca YŞÖ ile KİS ve MS hastalarında tedavi öncesi, tedavi sonrası ve birinci ayda değerlendirildi. KİS hastalarında, birinci aydaki YŞÖ puanları tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlere göre ılımlı bir yükseklik gösteriyordu. MS hastalarında herhangi bir anlamlı değişim saptanmadı. KİS ve MS hastaları karşılaştırıldığında; tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde MS hastalarının daha yüksek YŞÖ puanlarına sahip olduğu görüldü. Bu iki ölçek



arasında ölçüm açısından saptanan farklılıklar, olasılıkla, iki ölçeğin yorgunlukla ilgili olarak ayrı alanları ölçmesiyle ilişkilidir. YEÖ, yorgunluğun sonuçlarıyla birlikte varlığını anlamlandırırken, YŞÖ, fiziksel yorgunluğun şiddetini araştırır. Bu yaklaşımla; YŞÖ'nin yorgunluğun daha ağır biçimde görüldüğü MS hastalarında, YEÖ fiziksel puanının ise yorgunluğun daha ağır algılandığı KİS hastalarında yüksek bulunması şaşırtıcı değildir.

Çalışmamızda atak döneminde, tedavi öncesi genel olarak fiziksel testler kendi aralarında, bilişsel testler kendi aralarında bağıntılı bulunmuştur. Aynı durum birinci ayda, yani remisyon döneminde de geçerliydi. Ancak tedavi sonrası dönemde, yani hastaların tedaviye farklı yanıt verdiği, fiziksel ve ruhsal olarak heterojen bir durumun bulunduğu dönemde bağıntı sonuçları da heterojen olarak saptanmıştır.

MS'te akut atak sırasında immünopatolojik olarak enflamasyon, ödem ve demiyelinizasyon ortaya çıkmakta; bu değişimler klinik bulgu olarak yansımaktadır. Ancak ilk atakta MS tanısı konulamaz; çünkü zamanda ve mekanda yayılım henüz tanımlanamamıştır. Yine de bu hastaların çoğunda MS gelişmektedir (3). KİS'te MS'e dönme olasılığını belirlemede klinik, MRG ve BOS özellikleri önem taşır. Bu özellikleri de içeren tanı ölçütleri geliştirilmiştir. Tüm ölçütlerde zamanda ve mekanda yayılımın kanıtları aranır. Çalışmamızda ilk klinik olayla başvuran ve MS'i düşündüren olgularda MS'e dönüşümü etkileyebileceğini düşündüğümüz klinik, BOS ve MRG parametreleri araştırılmıştır. Çalışmaya aldığımız KİS hastalarının %85'i zamanda ve mekanda yayılımı gerçekleştirecek ölçütleri karşılayarak kesin MS'e dönmüştür. KİS hastalarının 20 yıl takip edildiği bir çalışmada hastaların %63'ünde MS geliştiği saptanmıştır (78). Bizim çalışmamızda 2 yıllık izlem sonucunda 41 KİS hastasının %51'i McDonald ölçütlerine göre MS, %34'ü Poser ölçütlerine göre MS olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak Dalton ve ark.'nın 2002'de yaptığı çalışmada 95 KİS hastası 3 yıl süresince izlenmiş ve %58'i McDonald 2001 ölçütlerine göre MS, %38'i Poser ölçütlerine göre kesin MS tanısı almıştır (45). KİS hastalarının klinik tablolara göre dönüşüm oranları incelendiğinde supratentoriyel başlangıçlı olan olguların tamamının MS'e dönüşmesi oldukça dikkat çekicidir. Literatürde bizim çalışmamızdan daha düşük oranlarda dönüşüm oranları (transvers miyelit için %61, beyin sapı için %60) belirtilmiştir (78,79). Çalışmamızda ON için saptadığımız dönüşüm oranı bahsedilen literatürle uyumludur.

Klinik izole sendrom hastalarında daha önce yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak polisemptomatik tutulumun monosemptomatik tutulumuna göre MS'e dönüşümde risk etmeni olduğu bulunmuştur (46). Bu durum, mekanda yayılımın bir kanıtı olarak MS tanısına yaklaşımda anlamlı olabilir. Ayrıca polirejyonel tutulumun MS hastalarında KİS grubuna

göre daha fazla olması da hastalığın zaman içinde mekanda yayılımına bir kez daha dikkat çekmiştir. Bu veriler, farklı tanımlamalar olan polirejyonel tutulum ile polisemptomatik başlangıcın bu bağlamda benzer anlamlara gelebileceği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda duysal tutulumun MS'e dönüşümde belirleyici role sahip olduğu saptanmıştır. Duysal tutulum, hem genel olarak hem de bizim çalışmamızda aynı zamanda iyi prognostik ölçütler içinde yer almaktadır. İyi prognostik ölçütlerin varlığı da MS'e dönüşümde anlamlı bir değişken olarak saptanmıştır. Böylece duysal tutulumun ve iyi prognostik ölçütlerin MS'e dönüşümde etkilerinin birlikte değerlendirilebileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızda akut TM kliniği olan hastaların MS'e dönüşüm oranı %91 olarak bulunmuştur ve daha önce yapılan çalışmalara göre bu oran oldukça yüksektir (30). Ancak aynı çalışmada %8 oranında saptanan tekrarlayan transvers miyelit oranı bizim çalışmamızda da benzer bulunmuştur. Akut TM ile başvuran ve beyin MRG incelemesi normal olan 58 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalar 5 yıl boyunca takip edilmiş, hastaların %29'u MS'e dönüşmüştür (80). Bizim çalışmamızda MRG ölçütlerini karşılamayan TM hastaların MS'e dönüşüm oranları daha yüksek bulunmakla birlikte (%50) bu durum hasta sayımızın daha az olmasına bağlı olabilir. Ancak bu veri sadece, ilk klinik olayda beyin MRG, MS'i telkin ediyorsa MS'e dönüşümde güçlü bir risk etmeni olduğunun kanıtı olabilir. Ayrıca MRG'nin normal olmasının da sanılan kadar düşük risk etmeni olmadığını da göstermektedir.

Diğer başlangıç şekilleriyle karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda da saptadığımız gibi ON'de beyin MRG'de lezyon olmaması, KKMS'e dönüşüm açısından düşük riski belirtir (81). Ancak normal MRG varlığının, KKMS gelişimini engellemediği bilinmektedir.

Bir dizi klinik özelliklerin yanında MRG anormallikleri KİS'te MS'e dönüşüm riskini belirlemeye yardımcıdır (34,35,40,79,82). KİS'ten MS'e dönüşüm kesin olarak öngörülemeyebilir, ancak MRG'de lezyon varlığı ve BOS'ta OKB saptanması ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir (58).

Manyetik rezonans görüntülemeye beyin ve spinal kordda saptanan ve MS'i destekleyen ak madde lezyonları son yıllarda MS'e dönüşüm açısından incelenen özelliklerdir. MRG incelemesinde saptanan 2 lezyona ek olarak BOS'ta OKB varlığı mekanda yayılım için alternatif bir ölçüt olabilir (45). Yapılan bir çalışmada MRG anormalliği; Barkhof (9), Paty (83), Fazekas (84) ölçütleri ve OKB sonuçları kombine edildiğinde sadece MRG'ye göre (85) kesin MS tanısı koymada bizim verilerimizle uyumlu olarak daha yüksek

doğruluk oranları saptanmıştır. Nitekim; MS gibi ömür boyu süren bir hastalığın tanısının konulmasında yüksek duyarlılıktan daha fazla yüksek özgüllük önemlidir.

Tedavi edilmeyen RRMS'te, herhangi bir zamanda yapılan beyin MRG'de % 50 oranında yeni lezyonlar saptanır. Bu yeni lezyonların bir kısmı kalıcı akson transeksiyonu alanlarına dönüşür (11). Tipik MS hastalarında yeni gelişen lezyonların kara deliğe dönüşme oranı yaklaşık %30'dur (11,86). Yapılan bir çalışmada kara delik gibi SSS doku yıkımının kanıtları MS'te engellilik ile yüksek oranda bağıntılı bulunmuştur (11,87,88). Kara deliklerin ilk MRG'de varlığı hastalığın sessiz olarak bir geçmişe sahip olduğunu gösterdiğinden; klinik ve/ya da MRG olarak hastalığın aktivitesinin devam etmesi hastalığın doğal seyrinin bir parçasıdır. Bizim çalışmamızda kara deliklerin ilk MRG'de saptanması, özellikle bunların birden fazla sayıda olması MS'e dönüşümde anlamlı bir risk etmeni olarak bulunmuştur. Gd tutan lezyon varlığı ve birden fazla bulunması da anlamlı bir etmen olarak saptanmıştır. Sonuç olarak kara delik saptanan KİS hastalarında olasılıkla hastalık çok daha önce başlamıştır. Dolayısıyla bir süre sonra bir atakla (Poser MS) ya da yeni / aktif lezyonlarla (McDonald MS) MS'e dönmesi beklenebilir. Benzer bir çıkarıma Gd tutan lezyonlar için de geçerlidir. Ayrıca kan-beyin bariyerinin bozulması da bilindiği gibi MS'e dönüşüm riski ile ilişkilidir. Bu bulgular hem MS tanısında hem de KİS'ten MS'e dönüşümü öngörmeye MRG'nin ne kadar değerli bir inceleme olduğunu göstermektedir. MRG'deki lezyon lokalizasyonları ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde periventriküler ve jukstakortikal lezyon varlığı açısından KİS kalan ve MS'e dönen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Periventriküler alan MS'te sıklıkla tutulur ve bu bölgede ovoid 2 mm'den büyük lezyonlar saptanması MS'e dönüşüm açısından risk oluşturur. Ek olarak jukstakortikal bölge de MS dışı durumlarda seyrek tutulan bir alandır ve bu nedenle MS'e dönüşme riski açısından önemlidir. Beyin MRG incelemelerinde korpus kallosumda bulunan lezyonların MS gelişim riski açısından yüksek özgüllük ve oldukça anlamlı PPD'ye sahip olduğu saptanmıştır. Barkhof ve ark.'nın 1997 yılında yaptığı bir çalışma ile bizim verilerimiz karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda; periventriküler, jukstakortikal lezyon ve kara delik varlığının daha yüksek duyarlılık ve PPD'ye rağmen daha düşük özgüllük, korpus kallosumda lezyon ve kontrast tutan lezyon varlığının ise daha yüksek özgüllük ve PPD'ye rağmen düşük duyarlılık oranları bulunmuştur (9). Yapılan bir çalışmada KİS hastalarında MRG'nin prognostik rolü gösterilmiş ve %60-80 oranında KKMS'e dönüşüm gözlenmiştir ancak dönen hastaların yaklaşık %10-20'sinde ilk MRG normal saptanmıştır (39). Bizim çalışmamızda daha yüksek

dönüşüm oranı gözlenmekle birlikte MS'e dönen grupta literatürle uyumlu olarak %14,3 oranında ilk MRG normal saptanmıştır.

Yine gruplar MRG özellikleri açısından incelendiğinde, Barkhof-Tintore ölçütlerini karşılama oranı MS'e dönen grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. MS'e dönenlerin %85.7'si başlangıç MRG'lerinde Barkhof-Tintore ölçütlerini karşılarken KİS kalanların %50'si karşılıyordu. Çalışmamızda Barkhof-Tintore MRG ölçütlerinin duyarlılığı; %78,9, özgüllüğü; %50, PPD; %90,9, NPD; %37,5 olarak hesaplanmıştır. Ancak bizim çalışmamızın aksine 74 KİS hastası ile yapılan bir çalışmada, mekanda yayılım için Barkhof-Tintore ölçütleri yüksek özgüllük ve düşük duyarlılığa sahip bulunmuştur (9). Bu durum, çalışmamızda 2 yıllık izlemin sonunda KİS kalan grupta %50 oranında Barkhof-Tintore ölçütlerinin karşılanıyor olması nedeniyle, bu hastaların devam eden izlemde MS'e dönme olasılıklarının azımsanmayacak düzeyde olduğunu göstermektedir. Böylece benzer özgüllük oranlarının bizim çalışmamızda da izleyen birkaç yıl içinde artması beklenebilir. IP ölçütlerinin kısıtlayıcı olması uygun tanının konmasını engelleyebilir ve bu durum düşük duyarlılık ile ilişkili olabilir. Bir diğer eksiklik Barkhof-Tintore ölçütlerinin karışık olması ve deneyim gerektirmesidir (9). Barkhof ölçütleri; McDonald ölçütlerinin bir parçası olarak kabul edilebilirse de genel klinik pratikte oldukça düşük duyarlılığa sahiptir (89). Barkhof-Tintore ölçütlerinin düşük özgüllüğünden infratentoriyel lezyon ölçütleri sorumludur (90,91).

Çalışmamızda McDonald 2010 MRG ölçütleri ile KİS hastaları değerlendirildiğinde yarıya yakın bir bölümü (%42.9), zamanda ve mekanda yayılımın kanıtlarını içerecek şekilde ilk MRG ile MS tanısı almaya aday gibi görünmektedir. Bu veriler, çalışmayı planlarken henüz yayınlanmamış olan ve ilk MRG'de MS tanısı konulmasına olanak sağlayan 2010 ölçütlerine vurgu yapılması gerektiğini ve erken tanının öneminin giderek arttığının bir kanıtı olduğunu düşündürmektedir.

Başlangıçtaki Gd tutan lezyon sayısı, EDSS ile ölçülen engellilikteki artış ve relaps oranı arasındaki ilişki net değildir. Gd tutulumu engellilik artışı ile ilişkili gibi görünmemekle birlikte Barkhof-Tintore ölçütlerinin karşılanması ile engellilik arasında bağıntı bulunmuştur (90). Yine aynı çalışmada, aynı zamanda infratentoriyel lezyon varlığı KİS hastalarında MS'e dönüşümde öngörü etmeni olarak bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda infratentoriyel lezyon varlığı, MS'e dönüşüm açısından istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamış bir risk etmenidir.

Manyetik rezonans görüntülemenin yanı sıra, intratekal üretilen oligoklonal IgG bant varlığı, MS'te çok tutarlı laboratuvar anormalligidir. BOS'ta OKB saptanması için en duyarlı yöntem izoelektrik odaklama (isoelectric focusing- İEF)'dir. Nadiren hastalarda intratekal IgG sentez kanıtı olmadan klinik olarak kesin MS tanısı konur. Yapılan bir çalışmada OKB negatif ve pozitif olan hastalar karşılaştırılmış, iki hasta grubu arasında OKB negatif hastalarda düşük EDSS saptanmış ve engellilik veya progresyon oranı istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur (92). Bu veri daha önce kliniğimizde yapılan çalışmanın sonucuyla çelişmektedir (93). 2009 yılında yapılan bu çalışmada BOS'ta OKB varlığının kadın hastalarda daha fazla olması ve düşük EDSS ile bağıntılı bulunması, MS'in ne kadar tipik özelliklere sahipse o kadar iyi gidişli olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Sunulan çalışma ilgili literatürle birlikte değerlendirildiğinde; OKB varlığının KİS'ten MS'e dönüşümde anlamlı bir risk etmeni olduğu; ne var ki MS'in gidişinde kötü prognostik etmen olmayabileceği, hatta prognozu iyi yönde etkileyebileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Klinik izole sendrom hastaları BOS bulguları açısından değerlendirildiğinde OKB varlığı MS'e dönüşüm açısından öngörü değerine sahip bulunmuştur, ancak IgG indeksinin 0.7'den ya da 1.0'den yüksek olması ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Pozitif BOS, sadece BOS'ta OKB varlığına göre duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşük bulunmuştur. Daha önce yapılan iki çalışmada da BOS'ta oligoklonal IgG bant varlığının, KKMS'e dönüşümün erken tanınmasında MRG'ye göre daha yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu bulunmuştur (58,92). Ne var ki, bizim çalışmamızda OKB varlığının daha düşük duyarlılık oranlarına rağmen yüksek özgüllük değerleri gösterdiği saptanmıştır. Bu durum çalışma tasarımları arasındaki farktan kaynaklanabileceği gibi, bizim toplumumuzda OKB varlığının Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'ya göre daha düşük oranda bulunmasından da kaynaklanıyor olabilir. Böylece sıklığın daha az olması duyarlığın düşük, özgüllüğün yüksek olmasına neden olmaktadır.

Çalışmamızda MS'e dönüşüm süreleri klinik, laboratuvar ve MRG özellikleri açısından incelendi. Klinik başlangıç özellikleri açısından supratentoriyel başlangıçlı KİS olgularının MS'e dönüşüm süresi belirgin olarak daha uzundu. Başlangıçta duysal semptomu olanların dönüşüm süresi diğer semptomlarla karşılaştırıldığında belirgin uzundu. Bu veri bize duysal başlangıcın klinik olarak iyi prognostik etmenlerden olduğunu tekrar göstermiştir. Yine iyi prognostik etmenlerden olduğu bilinen ON ile başvuran KİS hastalarının ya çok erken dönemde ya da çok geç dönemde MS'e döndüğünü saptadık. Bu veri ON olan, BOS ve

MRG'si pozitif olan hastaların %100'ünün MS'e döndüğü verisiyle birleştirildiğinde, ON hastalarının başlangıçta MS için tipik olan ölçütleri de karşılıyorsa kısa sürede MS'e döneceği sonucuna ulaşılmaktadır. MRG özelliklerinden kara delik varlığı ve sayısı belirgin olarak MS'e dönüşüm süresini kısaltmaktadır. Kara delik patogenezinin akson kaybı ile ilişkili olduğu bilindiğinden, hastalığın sanılandan daha önce başladığının kanıtı olarak bu bulgu şaşırtıcı değildir. MS tanısı koymada oldukça önemli olan BOS'ta OKB varlığı ve pozitif MRG'nin KİS'te dönüşüm zamanını da etkilemesi beklenen bir bulgudur. Her ikisi negatif olduğunda süre belirgin bir biçimde uzamaktadır, ancak bunlardan herhangi biri pozitif ise süre anlamlı biçimde kısalır. Çalışmamız, OKB varlığının ve pozitif MRG'nin hem birlikte hem de ayrı ayrı MS'e dönüşüm süresine etkisine bir kez daha vurgu yapmaktadır.

Hasta zor bir tanı ile karşı karşıya kaldığı ve hekim, tedavi ile ilgili karar verme aşamasında olduğundan MS tanısının konulması hasta ve hekim için oldukça hassas bir konudur (94). Geçtiğimiz yüzyılda mevcut tedavilerin yetersizliği nedeniyle MS tanısı oldukça korkutucuydu. Ancak son 20-25 yılda geliştirilen yeni tedavi yöntemleri bu inancı kırmakta oldukça etkili olmuştur. İnterferonlar ve glatiramer asetat gibi hastalığı modifiye eden tedavilerin ve bunlara daha sonra eklenen parenteral/oral tedavilerin varlığının MS seyri üzerinde önemli etkisi olduğu bilinmektedir. Daha önemlisi; MRG'de lezyonları olan KİS'li hastalarda tedaviye erken başlanması ile klinik kesin MS'e ilerlemede gecikme görülmüştür. Ancak, bu tedavilerin nöroproteksiyondaki rolü, kombine tedavilerin güvenilirliği, engellilik üzerine etkileri gibi karmaşık sorular belirgin hale gelmiştir. Ayrıca, dikkat edilmesi gereken başka bir konu, klinik ve radyolojik uyumsuzluk durumudur. Radyolojik izole sendrom (RİS) olarak adlandırılan durumlarda hastalığı modifiye edici ilaçların kullanılması ve hastalığın gidişinin öngörülebilmesi ile ilgili yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır; ancak kabul edilen, immünmodülatör ilaçların mevcut uygulamada RRMS hastalarında atak şiddetini ve atak sıklığını azaltmak için kullanılması eğilimidir. Bütün bunlar göz önünde tutulduğunda MS'e dönüşüm riski yüksek KİS hastalarında tedaviye erken başlanması gerekmektedir (95). İlk klinik olaydan sonra immünomodülatör tedaviye başlanması, birçok klinik araştırma sonucuyla önerilse de (12) pratikte KİS'te ikinci olay gelişmeden ya da MRG'de lezyon artışı/aktif lezyon saptanmadan immünomodülatör başlanmaması görüşü daha yaygındır. Hastaları erken tedavi etmenin yararları tartışılırken ortak bir klinik sorun, yakın gelecekte nüks riski en fazla olan bireylerin tahmin edilmesinin zor olmasıdır.

Sonuç olarak;

1. Klinik izole sendrom büyük oranda MS'in öncülü bir durumdur. Gerek klinik gerekse MRG, BOS gibi paraklinik kanıtlarla bu durum desteklenmektedir. Çalışmamız; KİS ile MS arasında klinik, radyolojik ve BOS benzerliklerini bir kez daha ortaya koymuştur. Ayrıca KİS olgularının %85'inin 2 yıl içinde MS'e dönmesi bu yakın ilişkinin bir başka kanıtı olarak gösterilmiştir.
2. İlk klinik olayla MS'in atak dönemi benzer özellikler göstermektedir. Tedaviye yanıtları da benzer olup bu açıdan KİS, MS'in çok erken dönem atak özelliklerini göstermektedir. KİS'te kortikosteroid tedavisine yanıt çok iyi olmakla birlikte, tedaviye yanıtın öngörülememesi nedeniyle daha uzun süre steroid kullanma gereksinimi duyulmuştur.
3. Atak tedavisine yanıtta fiziksel ölçeklerin yanı sıra bilişsel ölçeklerin de başarıyla kullanılabilceği gösterilmiştir. Bilişsel durum açısından izlem, MS hastalarına benzer özellikler göstermekle birlikte, KİS grubunda toplam bilişsel testlerde steroid tedavisine yanıtın sonuçları daha belirgin olmuştur. Ayrıca, çalışmamız ACT ve FST'nin KİS'te atak döneminde ve izlemde kullanıldığı ilk çalışmadır. Elde edilen veriler bu alandaki ilk sonuçlar olduğundan referans niteliğindedir.
4. Yorgunluk KİS'in atak döneminde ilk kez çalışılmış ve MS hastalarıyla karşılaştırılmıştır. KİS'te yorgunluğun daha fazla olduğu; ancak MS'te daha şiddetli ortaya çıktığı saptanmış olup bu bulgu KİS/MS hastalığında yorgunluğu anlama ve patogenezdaki yerini konumlandırma açısından yeni çalışma alanlarının oluşmasına katkıda bulunacaktır.
5. Klinik izole sendromun MS'e dönüşümünü değerlendirmede, klinik MRG ve BOS bulguları ilk kez prospektif olarak birlikte kullanılmıştır. Belli klinik tutulumu sahip (optik nevrit, transvers myelit, polirejyonel tutulum) bir KİS olgusunun tipik MRG ve BOS bulgularına sahip olduğunda kesinlikle MS'e döndüğü gösterilmiştir. Bu durum beyin sapı tutulumu için geçerli görünmemektedir. Bu bulgunun pratik sonuçları vardır: Belli klinik özelliklere sahip bir KİS olgusunun MRG'si Barkhof-Tintore ölçütlerini karşılıyorsa ve BOS'u MS açısından pozitifse (OKB varlığı ve/ya da İgG indeksinin yüksek olması) 2 yıl içinde hemen hemen kesinlikle MS'e dönüşmektedir. Bu olgular immunomodülatör tedavilerin başlanması için çok uygun adaylardır.
6. Optik nevrit, transvers myelit ve supratentoriyel başlangıç MS'e dönüşüm açısından daha yüksek riske sahip bulunmuştur. Bununla birlikte izole beyin sapı tutulumu olan

hastalar diğerlerinden anlamlı biçimde çok daha hızlı MS geliştirmektedir. Tipik özelliklere sahip izole beyin sapı tutulumu olan hastaların çok daha hızlı MS'e dönüşüm olasılığının, bu hastaların daha yakın izleme alınmasını zorunlu kıldığı sonucuna ulaşılmıştır.

7. Klinik olarak duysal tutulum MS'e dönüşüm açısından risk faktörü olarak saptanmıştır. Buna karşın duysal tutulum aynı zamanda MS'e dönüşümün en uzun sürede gerçekleştiği bir klinik tutulumdur. Bu bulgu, literatürde ilk kez gösterilmiş olmakla birlikte şaşırtıcı değildir. Çünkü duysal semptom tipik bir tutulum olarak MS'e dönüşüm riski yüksek bir semptom olmanın yanı sıra; tıpkı MS'te olduğu gibi KİS'te de iyi prognostik ölçüt olarak MS'e dönüşüm zamanını geciktirmektedir.
8. Radyolojik olarak periventriküler, jukstakortikal, Gd tutan ve T1 hipointens lezyonlar, beyin sapı ve korpus kallozum lezyonları MS'e dönüşümde anlamlı risk etmeni olarak bulunmuştur. Birden fazla kara delik ve birden fazla Gd tutan lezyonun saptanması MS'e dönüşümü çok daha anlamlı biçimde artırmaktadır.
9. Tek başına MRG'nin Barkhof-Tintore ölçütlerini karşılaması (pozitif MRG) ya da tek başına BOS pozitifliği ayrı ayrı MS'e dönüşüm riskini çok yükseltmektedir. Birlikte bulunmaları ise mutlak MS'e dönüşümün önemli bir öngörü etmeni olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, tek merkezli bir çalışma olarak hasta sayısının ayrıntılı analizlere izin verecek büyüklükte olmamasıdır. Her ne kadar KİS'te 41 hastanın 2 yıl izlemi önemli veriler sunsa da çok merkezli, daha çok sayıda çalışmalarla verilerin desteklenmesi yararlı olacaktır.

Bu prospektif çalışmadan elde edilen veriler hem yeni prospektif çalışmalara esin kaynağı olabilecek sonuçlar içermektedir hem de retrospektif olgu eklemelerine olanak sağlamaktadır. Elde edilen verilerin retrospektif olgu örnekleriyle zenginleştirilmesi planlanmaktadır. Ayrıca bu çalışmanın planlanmasından sonra geliştirilen McDonald 2010 ölçütlerinin de retrospektif olarak eklendiği yeni bir çalışma planlanmıştır.



## KAYNAKLAR

- 1) Noseworthy JH. Progres in determaning the causes and treatment of multiple sclerosis. Nature 1999;399; 40-7.
- 2) Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in clinical practice. Fifth edition. Boston: Butterworth H; 2008:1588-90.
- 3) Brex PA, O’Riordan JI, Miszkiel KA, et al. Multisequence MRI in clinically isolated syndromes and the early development of MS, Neurology, 1999;53;1184.
- 4) Miller D, Barkhof F, Montalban X, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. I. Natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis . Lancet Neurol 2005 ; 4 ( 5 ): 281 – 288.
- 5) Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343: 898–904.
- 6) Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al, Treatment with interfreon Beta 1b delays conversion to clinically definite MS in clinically isolated syndromes. Neurology 2006, 67, 1242, 1249.
- 7) Jacobi C, Hahnel S, Martinez-Torres F, et al. Prospective combined brain and spinal cord MRI in clinically isolated syndromes and possible early multiple sclerosis: impact on dissemination in space and time, European Journal of 2008, 15: 1359–1364.
- 8) Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM et al. Early MRI in optic neuritis: the risk for clinically definite multiple sclerosis. Mult Scler. 2010 Feb;16(2):156-65.
- 9) Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain 1997;120:2059–2069.
- 10) Tintore´ M, Rovira A, Martí´nez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Am J Neuroradiol 2000; 21: 702–706
- 11) Thrower Ben W., Clinically isolated syndromes : Predicting and delaying multiple sclerosis, Neurology 2007;68;S12.
- 12) Diener HC, Nitschmann S. Glatiramer acetate in patients with clinically isolated multiple sclerosis syndrome: PreCISe study. Internist (Berl). 2010 Jun;51(6):793-4.
- 13) Paolino E, Fainardi E, Ruppì P, et al. A prospective study on the predictive value of CSF oligoclonal bands and MRI in acute isolated neurological syndromes for subsequent progression to multiple sclerosis. Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1996;60:572-575,

- 14) Amato MP, Ponziani G, Pracucci G et al Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol* 1995;52:168-172.
- 15) Gutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999; 41:692-6.
- 16) Ozakbas S, Ormeci B, Idiman E, Utilization of the multiple sclerosis functional composite in follow-up: relationship to disease phenotype, disability and treatment strategies. *J Neurol Sci* 2005;232:65-9.
- 17) Anil EA, Kivircik BB, Batur S ve ark. The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. 2003 *Clin Neuropsychol*, 17:159-169.
- 18) Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002.;104:168-71.
- 19) Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, et al. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2004 Mar 15;218(1-2):3-7.
- 20) Weinshaker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 13:119-146.
- 21) Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodri'guez M, Weinshaker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938–952.
- 22) Chan JW. Optic neuritis in multiple sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2002 Sep;10(3):161-86.
- 23) Costello F. Optic Neuritis: The Role of Disease-modifying Therapy in This Clinically Isolated Syndrome. *Curr Treat Options Neurol*. 2007 Jan;9(1):48-54..
- 24) Seze J, Stojkovic T, Breteau G, et al. Acute myelopathies: clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain* 2001;124:1509-1521
- 25) Transverse Myelitis Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002; 59: 499-505.
- 26) Ford B, Tampieri D, Francis G. Long-term follow-up of acute partial transverse myelopathy, *Neurology* 1992; 42:250–252
- 27) Sharief MK, Thompson EJ. The predictive value of intrathecal immunoglobulin synthesis and magnetic resonance imaging in acute isolated syndromes for subsequent development of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991; 29: 147–151.

- 28) Berman M, Feldman S, Alter M, et al. Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology* 1981; 31: 966–971.
- 29) Jeffery DR, Mandler RN, Davis LE. Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. *Arch Neurol* 1993; 50: 532–535.
- 30) Sellner J, Luthi N, Buhler R, et al. Acute partial transverse myelitis: risk factors for conversion to multiple Sclerosis. Germany *European Journal of Neurology* 2008, 15: 398–405.
- 31) Dalecky A, Pelletier J, Chérif AA, et al. Acute myelopathies in young patients and multiple sclerosis. prospective study of 20 cases, *Rev Neurol (Paris)*. 1997 Oct;153(10):569-78.
- 32) Kurne A., Isikay C., Karlioguz K., Kalyoncu U. Et al. A clinically isolated syndrome: A challenging entity Multiple sclerosis or collagen tissue disorders: Clues for differentiation, *J Neurol* (2008) 255:1625–1635.
- 33) Kamate M, Chetal V, Hattiholi V. Fulminant Cerebellitis: A Fatal, Clinically Isolated Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2009 Sep;41(3):220-2.
- 34) Sailer M, Fazekas F, Gass A, et al. Cerebral and spinal MRI examination in patients with clinically isolated syndrome and definite multiple sclerosis. *Rofo* 2008 Nov;180(11):994-1001.
- 35) Kinkel RP, Simon JH and Baron B, Bimonthly cranial MRI activity following an isolated monosymptomatic demyelinating syndrome: potential outcome measures for future multiple sclerosis 'prevention' trials, *Mult Scler*. 1999 Oct;5(5):307-12.
- 36) Miller D, Barkhof F, Montalban X, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management. *Lancet Neurol* 2005 ;4:341–348
- 37) McDonald WI, Compston A., Edan G. et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
- 38) Polman CH, Reingold S, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846.
- 39) Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346(3): 158–164.
- 40) Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP, et al. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, *Neurology*. 1994 Apr;44(4):635-41.

- 41) Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain* 1993;116:135–146.
- 42) Barkhof F, Rocca M, Francis G, et al for the ETOMS Study Group. Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta1a. *Ann Neurol* 2003;53:718–724.
- 43) Brex PA, Miszkief KA, O’Riordan JI et al. Assessing the risk of early multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes: the role of a follow up MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:390–393
- 44) Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006 Sep 26;67(6):968-72.
- 45) Dalton CM, Brex PA, Miszkief KA, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002;52:47–53
- 46) Compston A, *McAlpine’s Multiple Sclerosis* (fourth edition). London, Churchill Livingstone. 2005, 298-300.
- 47) Filippo M Di, Anderson V M, Altmann D R, et al. Brain atrophy and lesion load measures over 1 year relate to clinical status after 6 years in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 81: 204-208.
- 48) Dalton CM, Brex PA, Jenkins R, et al. Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:141e7
- 49) Anderson VM, Fernando KT, Davies GR, et al. Cerebral atrophy measurement in clinically isolated syndromes and relapsing remitting multiple sclerosis: a comparison of registration-based methods. *J Neuroimaging* 2007;17:61e8
- 50) Dalton CM, Chard DT, Davies GR, et al. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain* 2004;127:1101e7.
- 51) Raz E, Cercignani M., Sbardella E., et al. Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis: Voxelwise Regional Investigation of White and Gray Matter. *Radiology*. 2010 Jan;254(1):227-34
- 52) Fiorini M, Zanusso G, Benedetti MD, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in clinically isolated syndromes and multiple sclerosis, *Proteomics Clin Appl*. 2007 Sep;1(9):963-71

- 53) Kabat EA, Freedman DA, Murray JP, et al. A study of the crystalline albumin, gamma globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of 100 cases of multiple sclerosis and in other diseases. *Am J Med Sci* 1950; 219: 55–64
- 54) Owens GP, Bennet JL, Gilden DH, et al. The B cell response in multiple sclerosis. *Neurol Res* 2006; 28: 236–244
- 55) Archelos JJ, Storch MK, Hartung HP. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 47: 696–706
- 56) Freedman, MS, Thompson, EJ, Deisenhammer, F, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *N Engl J Med* 2005; 62: 865–870
- 57) Drulović J, Stojsavljević N, Dujmović I, et al. Findings of cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis, *Srp Arh Celok Lek.* 1995 Jul-Aug;123(7-8):191-3
- 58) Masjuan J, Alvarez-Cermeno JC, Garcia-Barragan N, et al. Clinically isolated syndromes. A new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* 2006; 66: 576–578
- 59) Poser C, Paty D, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13: 227-231.
- 60) Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:830–833.
- 61) Polman Chris H., Reingold Stephen C., Banwell Brenda, Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria, *Ann Neurology* 2011;69:292–302
- 62) Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991;41:685-91.
- 63) Rao SM, Leo GJ, Ellington L et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991;41:692-6.
- 64) Rudick R, Antel J, Confavreux C, et al. Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann Neurol.* 1997;42:379-382.
- 65) Lezak M.D.1995 Neuropsychological assessment, 3. baskı, Oxford University Press, New York.
- 66) Spreen O, Strauss E. 1998 A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary, 2. baskı. University Press, New York.
- 67) Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444-1452.

- 68) Brown J (1958) Some tests of decay of immediate memory. *Q J Exp Psychology*, 10: 12-21
- 69) Williams J, O'Rourke K, Hutchinson M, et al. The Face-Symbol Test and the Symbol Digit Modalities test are not reliable surrogates for the Paced Auditory Serial Addition test in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12; 599.
- 70) Flachenecker P, Kumpfel T, Kalman B, et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 2002; 8: 523-6.
- 71) Chan A. Review of common management strategies for fatigue in multiple sclerosis. *International Journal of MS Care* 1999; 1: 13-9.
- 72) Auquier P, Beresniak A, Fernandez O, et al. and the MusiQol study group. Validation of multiple sclerosis international quality of life (MusiQol) Questionnaire. *Multiple Sclerosis* 2008; 14-2:219-230.
- 73) Öner N. Türkiye'de kullanılan psikolojik testler. *Boğaziçi Üniversitesi Yayınları* 1996 298-305.
- 74) Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji dergisi*.1989;7:3-1.
- 75) Beck AT. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-71.
- 76) Ozakbas S, Ormeci B, Akdede BB, et al. Utilization of the auditory consonant trigram test to screen for cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: comparison with the paced auditory serial addition test, *Mult Scler*. 2004 Dec;10(6):686-9.
- 77) Montalban X, Tintore M, Swanton J, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010;74: 427-434
- 78) Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 808-17.
- 79) Tintore M., Rovira A., Arrambide G., et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes, *Neurology* 2010;75;1933.
- 80) Perumal J, Zabad R, Caon C, et al. Acute transverse myelitis with normal brain MRI Long-term risk of MS. *J Neurol*. 2008 Jan;255(1):89-93.
- 81) Optic Neuritis Study Group, Jaeb Center for Health Research, The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology*. 1997 Nov;49(5):1404-13.

- 82) Pericot I, Tintoré M, Grivé E, et al. Conversion to clinically definite multiple sclerosis after isolated spinal cord syndrome: value of brain and spinal MRI. *Med Clin (Barc)*. 2001 Feb 17;116(6):214-6.
- 83) Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988;38:180–185.
- 84) Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1822–1825.
- 85) Tintore M, Rovira A, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. *Mult Scler* 2001;7:359–363
- 86) Waesberghe JH, Walderveen MA, Castelijns JA, et al. Patterns of lesion development in multiple sclerosis: longitudinal observations with T1-weighted spin-echo and magnetization transfer MR. *AJNR* 1998;19:675– 683
- 87) Truyen L, Waesberghe JH, Walderveen MA, et al. Accumulation of hypointense lesions (“black holes”) on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996;47:1469 –1476
- 88) Rovaris M, Filippi M, Minicucci L, et al. Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *AJNR* 2000;21:402– 408
- 89) Korteweg T, Tintore´ M, Uitdehaag B, et al. MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicenter follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):221-227
- 90) Lebrun C., Bensa C., Debouverie M. Et al. Association Between Clinical Conversion to Multiple Sclerosis in Radiologically Isolated Syndrome and Magnetic Resonance Imaging, Cerebrospinal Fluid, and Visual Evoked Potential Follow-up of 70 Patients. *Arch Neurol*. 2009;66(7):841-846.
- 91) Sastre-Garriga J, Tintore´ M, Rovira A, et al. Specificity of Barkhof criteria in predicting conversion to multiple sclerosis when applied to clinically isolated brainstem syndromes. *Arch Neurol*. 2004;61(2):222-224.
- 92) Zéphir H, Lefranc D, Dubucquoi S, et al. Serum IgG repertoire in clinically isolated syndrome predicts multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009 May;15(5):593-600.
- 93) Idiman E, Ozakbas S, Dogan Y, et al. The significance of oligoclonal bands in multiple sclerosis: relevance of demographic and clinical features, and immunogenetic backgrounds. *J Neuroimmunol*. 2009 Jul 25;212(1-2):121-4..

- 94) Tumani H, Sapunova-Mayer I, Süssmuth SD, et al. CIS case studies. *J Neurol Sci*; 2009 Dec;287 Suppl 1:S7-10
- 95) Pandey K, Lublin FD. Fred. Clinically isolated syndrome and multiple sclerosis: rethinking the Arsenal, *Curr Treat Options Neurol*. 2009 May;11(3):193-202



**EK1****Revize McDonald Ölçütleri (2005)**

Atak	Objektif lezyonlar	Tanı için ek gereksinimler
2 ya da daha fazla	2 ya da daha fazla	yok
2 ya da daha fazla	1	MRG'de mekanda disseminasyon ya da MS ile uyumlu 2 ya da daha fazla MRG lezyonu + pozitif BOS ya da atağı bekle
1	2 ya da daha fazla	MRG de zamanda disseminasyon ya da atağı bekle
1	1	MRG'de mekanda disseminasyon ya da MS ile uyumlu 2 ya da daha fazla MRG lezyonu + pozitif BOS+ MRG'de zamanda disseminasyon ya da atağı bekle
0	1 ya da daha fazla	1 yıl progresyon ve aşağıdakilerden 2'sinin varlığı  +beyin MRG  +spinal kord lezyonu  +BOS bulgularından
<p>Pozitif MRG;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Beyin ya da kord lezyonunda Gd+ ya da Gd tutulumu yoksa 9 adet T2 hiperintens beyin ve/veya spinal kord lezyonu</li><li>• 1 ya da daha fazla beyin, infratentoriyel ya da kord lezyonu</li><li>• 1 ya da daha fazla jukstakortikal lezyon</li><li>• 3 ya da daha fazla periventriküler lezyon</li></ul> <p>( gerekli T2 lezyon sayısına ulaşmak için kord lezyonları beyin lezyonlarına eklenebilir)</p> <p>Pozitif BOS;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• BOS'ta ( ve serumda) OKB ya da artmış İgG indeksi</li></ul> <p>Pozitif VEP;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gecikmiş ama konfigrasyonu korunmuş dalga formu</li></ul>		

Klinik Prezantasyon	Tanı için Gerekenler
$\geq 2$ atak <sup>a</sup> ; objektif klinik kanıtı olan $\geq 2$ lezyon ya da objektif klinik kanıtı olan 1 lezyon ile önceki atağa <sup>b</sup> ait kanıt varlığı	Yok <sup>c</sup>
$\geq 2$ atak <sup>a</sup> ; objektif klinik kanıtı olan 1 lezyon	Mekanda yayılımın tanımlanması; <ul style="list-style-type: none"> <li>SSS 'inin 4 alanından en az 2'sinde <math>\geq 1</math> T2<sup>d</sup> lezyon</li> <li>(periventriküler,jukstakortikal, infratentoriyal, spinal kord<sup>e</sup>); ya da</li> <li>Farklı bir SSS alanında olan ikinci atağı bekle (Swanton ve ark'dan<sup>60</sup> alınmıştır)</li> </ul>
1 atak <sup>a</sup> ; objektif klinik kanıtı olan $\geq 2$ lezyon	Zamanda yayılımın tanımlanması; <ul style="list-style-type: none"> <li>Herhangi bir zamanda yapılan görüntülemelerde eşzamanlı asemptomatik Gd tutan ya da tutmayan lezyon varlığı, ya da</li> <li>Takip MRG 'de yeni T2 lezyon ve/veya Gd tutan lezyon varlığı (ilk MRG zamanı ne zaman olursa olsun) ya da</li> <li>İkinci atağı bekle (Montalban ve ark'dan<sup>77</sup> alınmıştır)</li> </ul>
1 atak <sup>a</sup> ; objektif klinik kanıtı olan 1 lezyon (KİS)	Mekanda yayılımın tanımlanması; <ul style="list-style-type: none"> <li>SSS 'inin 4 alanından en az 2'sinde <math>\geq 1</math> T2 lezyon (periventriküler,jukstakortikal, infratentoriyal, spinal kord<sup>d</sup>) ya da</li> <li>Farklı bir SSS alanında olan ikinci atağı bekle</li> </ul> Zamanda yayılımın tanımlanması; <ul style="list-style-type: none"> <li>Herhangi bir zamanda yapılan görüntülemelerde eşzamanlı asemptomatik Gd tutan ya da tutmayan lezyon varlığı, ya da</li> <li>Takip MRG 'de yeni T2 lezyon ve/veya Gd tutan lezyon varlığı (ilk MRG zamanı ne zaman olursa olsun) ya da</li> <li>İkinci atağı bekle</li> </ul>
PPMS'i düşündüren sinsi nörolojik progresyon	1 yıl boyunca hastalığın progresyonu ve aşağıdaki 3 kriterden 2'si <sup>e</sup> <ol style="list-style-type: none"> <li>Mekanda yayılım için, beyinde MS için karakteristik bölgelerde (periventriküler,jukstakortikal,infratentoriyal) <math>\geq 1</math> T2<sup>d</sup> lezyon</li> <li>Spinal kordda mekanda yayılım için <math>\geq 2</math> T2 lezyon</li> <li>Pozitif BOS ( izoelektrik fokuslama yöntemi ile saptanan OKB varlığı, artmış İgG indeksi)</li> </ol>

**a;** atak (relaps; eksestasyon); 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 paroksizmal 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 dikkatli olmak gerekir ve diğer alternatif tanımlar 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.

## **EK3**

### **EDSS (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE)**

#### **FONKSİYONEL SİSTEMLER**

##### **Piramidal Fonksiyonlar**

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Minimal özürlülük
3. Hafif ya da orta paraparezi veya hemiparezi; ağır monoparezi.
4. Belirgin paraparezi veya hemiparezi; orta kuadriparezi; ya da monopleji.
5. Parapleji, hemipleji, ya da belirgin kuadriparezi.
6. Kuadripleji.
- V. Bilinmeyen

##### **Serebellar Fonksiyonlar**

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Hafif ataksi
3. Orta trunkal ya da ekstremitate ataksisi
4. Ağrı ataksi, tüm ekstremiteler
5. Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe
- V. Bilinmeyen
- X. incelemede zayıflık testi etkiliyorsa (piramidalde 3. derece ve fazlası) o numaradan sonra eklenir.

##### **Beyin Sapı Fonksiyonları**

0. Normal
1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Ağır nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük
4. Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı
- V. Bilinmeyen

## **Duysal Fonksiyonlar (1982 revizyonuyla)**

### 0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede yalnızca vibrasyon veya şekil çizmede azalma
  2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusundan hafif azalma, ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyonda orta derecede azalma; ya da 3-4 ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru (örn, şekil çizme)
  3. Bir yada iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusunda orta derecede azalma, ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da 3-4 ekstremitede hafif derecede dokunma, ağrı ve/veya orta derecede tüm proprioseptif testlerde bozukluk
  4. Bir ya da iki ekstremitede tek başına ya da kombine olarak, belirgin derecede dokunma, ağrı duyusunda azalma ya da propriosepsiyon kaybı; ya da ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma, ağrı ve/veya ağır propriosepsiyon kaybı
  5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı (temel olarak); ya da dokunma, ağrı duyularında orta derecede azalma ve/veya propriosepsiyonda vücudun kafa altında kalan bölümlerinin çoğunda kayıp
  6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı
- ### V. Bilinmeyen

## **Barsak ve Mesane Fonksiyonları**

### 0. Normal

1. idrara başlamada hafif derecede duraklama (aciliyet), idrara sıkışma hissi ya da idrar retansiyonu
2. Orta derecede idrar duraklaması (aciliyet), idrara sıkışma, barsak veya mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma
3. Sık idrar kaçırma
4. Neredeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği
5. Mesane fonksiyonunun kaybı
6. Mesane ve barsak fonksiyonunun kaybı

### V. Bilinmeyen

## **Görsel (ya da Optik) Fonksiyonlar**

### 0. Normal

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan iyi olduğu skotom
2. Kötü gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 - 20/59 arasında

3. Kötü gözde geniş skotom, ya da görme alanında derecede azalma ancak maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arasında
4. Kötü gözde görme alanında belirgin azalma ve maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/100- 20/200 arasında; 3. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Kötü gözde düzeltilmiş maksimum görme keskinliği 20/200'den az; 4.derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 ya da daha az

V. Bilinmeyen

X.Temporal pallor varsa, 0-6. derecelere X eklenir.

### **Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar**

0. Normal

1. Yalnızca mood bozukluğu (DSS skorunu etkilemez)
2. Mental fonksiyonlarda hafif azalma
3. Mental fonksiyonlarda orta derecede bozulma
4. Mental fonksiyonlarda ileri derecede bozulma (orta dereceli kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da kronik beyin sendromu - ağır ya da inkompetan

V. Bilinmeyen

Diğer Fonksiyonlar

0. Yok

1. MS' e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular (ayrıntılıdırınız)

V. Bilinmeyen

- **0** : Normal Nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin [FS] tümünde 0 derece; serebral derece 1 ise kabul edilebilir)
- **0.5** : Özürlülük yok, bir FS' de minimal bulgu (örn. 1. derece – serebral 1.derece hariç)
- **1.0** : Özürlülük yok, birden fazla FS' de minimal bulgu (1. dereceden fazla – serebral 1.derece hariç)
- **2.0** : Bir FS' de minimal özürlülük (bir FS 2. derece; diğerleri 0 ya da 1)
- **2.5** : İki FS' de minimal özürlülük (iki FS 2. derece, diğerleri 0 ya da 1)
- **3.0** : Bir FS' de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece, diğerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS' de hafif özürlülük (3/4 FS 2. derece, diğerleri 0 ya da 1), tam ambulatuvar hasta
- **3.5** : Tam ambulatuvar hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürlülük (bir adet 3. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya beş FS 2. derecede (diğerleri 0 ya da 1)
- **4.0** : Yardımsız tam ambulatuvar hasta, bir FS' de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.
- **4.5** : Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuvar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS' de 4. derece görece olarak ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.
- **5.0** : Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak FS eşdeğeri tek başına bir FS'de derece 5, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- **5.5** : Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürlülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS' de tek başına 5.derece, diğerleri 0veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)

- **6.0** : Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- **6.5** : Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston v.b.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- **7.0** : Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)
- **7.5** : Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri 4. derece bozukluk içeren birden fazla FS)
- **8.0** : Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
- **8,5** : Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
- **9.0** : Ümitsizce yatağa bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğu 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar)
- **9.5** : Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma-yeme bozulmuştur. (FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır)
- **10.0** : MS'e bağlı ölüm

**MSFC FORMU** (2006)

Tarih \_\_\_\_\_

Saat \_\_\_\_\_

Adı-Soyadı \_\_\_\_\_

Cinsiyeti \_\_\_\_\_

Doğum tarihi (GG/AA/YYYY) \_\_\_\_\_

Mesleği \_\_\_\_\_

**PASAT - FORM A**

Deneme	9+1	3	5	2	6	4	9	7	1	4
	10__	4__	8__	7__	8__	10__	13__	16__	8__	5__
Deneme	9+1	3	5	2	6	4	9	7	1	4
	10__	4__	8__	7__	8__	10__	13__	16__	8__	5__
Deneme	9+1	3	5	2	6	4	9	7	1	4
	10__	4__	8__	7__	8__	10__	13__	16__	8__	5__
Test	1+4	8	1	5	1	3	7	2	6	9
	5__	12__	9__	6__	6__	4__	10__	9__	8__	15__
	4	7	3	5	3	6	8	2	5	1
	13__	11__	10__	8__	8__	9__	14__	10__	7__	6__
	5	4	6	3	8	1	7	4	9	3
	6__	9__	10__	9__	11__	9__	8__	11__	13__	12__
	7	2	6	9	5	2	4	8	3	1
10__	9__	8__	15__	14__	7__	6__	12__	11__	4__	
8	5	7	1	8	2	4	9	7	9	
9__	13__	12__	8__	9__	10__	6__	13__	16__	16__	
3	1	5	7	4	8	1	3	8	2	
12__	4__	6__	12__	11__	12__	9__	4__	11__	10__	

Toplam Doğru Sayısı = \_\_\_\_\_

Doğru Yüzdesi = \_\_\_\_\_

**9-HPT**

Dominant el  sağ  sol

sağ sol Deneme 1 \_\_\_\_\_ sn Deneme 2 \_\_\_\_\_ sn

Tamamlanamadı

sağ sol Deneme 1 \_\_\_\_\_ sn Deneme 2 \_\_\_\_\_ sn

Tamamlanamadı

**8M YÜRÜME TESTİ**

Deneme 1 \_\_\_\_\_ sn

Deneme 2 \_\_\_\_\_ sn

Tamamlanamadı

Desteksiz

Destekle.....  
(Kullanılan desteği belirtiniz)



## EK5

### İŞİTSEL ÜÇLÜ SESSİZ HARF DİZİLERİ (AUDITORY CONSONANT TRIGRAM) TESTİ (2006)

Tarih \_\_\_\_\_

Saat \_\_\_\_\_

Adı-Soyadı \_\_\_\_\_

Cinsiyeti \_\_\_\_\_

Doğum tarihi (GG/AA/YYYY) \_\_\_\_\_

Mesleği \_\_\_\_\_

RLS	-	-	-	
PZB	-	-	-	
HJT	-	-	-	
GPV	-	-	-	
DLJ	-	-	-	
SCV	194	18	176	
NDJ	75	9	66	
FSB	28	3	25	
JCN	180	9	171	
BGS	167	18	149	
KNZ	20	3	17	
ÖZT	188	18	170	
EK6	82	9	73	
MBV	47	3	44	
TDH	141	9	132	
LRP	51	3	48	
ZVS	117	18	99	
PHK	89	9	80	
ZDG	158	18	140	

#### FST (Faces-Symbol-Test:Yüzler)

TESELU Marka SCHERER 2002

90 saniye sonra ↓ işareti yapınız. Eğer 5 dakika için 5 dakika sonra ikinci bir ↓ işareti yapınız ya da eği tamamlanmışsa, süreyi saniye olarak kaydediniz.

90 saniye


toplam

hatalar

doğrular

saniye/doğru adet

#### Örnekler





## YORGUNLUK ETKİ ÖLÇEĞİ

Yorgunluk etki ölçeği hastaya ölçeğin uygulandığı gün de dahil olmak üzere aşağıda listelenmiş olan açıklamaları referans alarak geçen bir ay içerisinde ne kadar yorgunluk sorunu yaşadığını sormaktadır. Her soru için hastanın uygun yanıtı yuvarlak içine istenir. 0-Sorun yok, 1-Küçük bir sorun, 2- Büyük sorun, 3- Çok büyük sorun. Her cümleden sonra parantez içerisinde yazılı olan sayılar bu cümlenin yorgunluk etki ölçeğinde hangi sırada sunulduğunu göstermektedir.

### Bilişsel Boyut

Yorgunluğum yüzünden:

- Kendimi daha az uyanık hissediyorum (1)
- Uzun süre dikkatimi toplamakta zorluk çekiyorum (5)
- Net bir şekilde düşünemediğimi hissediyorum (6)
- Daha fazla unutkan olduğumu hissediyorum (11)
- Karar vermekte güçlük çekiyorum (18)
- Düşünmeyi gerektiren herhangi bir şeyi yapmak için kendimi daha az motive olmuş hissediyorum (21)
- Düşünmeyi gerektiren görevleri tamamlamayı daha az başarıyorum (26)
- Evde veya işte iş yaparken düşüncelerimi organize etmek zor geliyor (30)
- Düşüncemin yavaşladığını hissediyorum (34)
- Konsantre olmakta güçlük çekiyorum (35)

### Fiziksel Boyut

Yorgunluğum yüzünden :

- Daha sakar ve dağınığım (10)
- Fiziksel aktiviteleri düzenlemekte daha dikkatli olmalıyım (13)
- Fiziksel efor gerektiren herhangi bir işi yapmaya daha az istekliyim (14)
- Fiziksel gücümü uzun süre korumakta zorluk çekiyorum (17)
- Kaslarım olması gerekenden çok daha zayıf (23)
- Fiziksel rahatsızlığım arttı (24)
- Fiziksel aktivite gerektiren görevleri tamamlamayı daha az becerebiliyorum (31)
- Diğer insanlara nasıl görüldüğüm konusunda endişeliyim (32)
- Fiziksel aktivitelerimi kısıtlamak zorundayım (37)
- Daha sık aralıklarla veya daha uzun süreyle dinlenmek zorunda kalıyorum (38)

### Sosyal Boyut

Yorgunluğum yüzünden:

- Kendimi sosyal ilişkilerden daha fazla soyutlanmış hissediyorum (2)
- İş yükümü veya sorumluluklarımı azaltmak zorundayım (3)

- Daha huysuzum (4)
- Ev içerisinde veya dışarıda daha az etkin çalışıyorum (7)
- Bana yardım etmeleri veya benim işimi yapmaları amacıyla başkaların daha fazla bel bağlamak zorunda kalıyorum (8)
- Daha öfkeliyim ve kolay sinirlenebiliyorum (12)
- Sosyal etkinliklere katılmak için daha az istek duyuyorum (15)
- Evimin dışında çok az sosyal ilişkim var (19)
- Normal günlük olaylar bana stres veriyor (20)
- Bana stres verecek durumlardan kaçınıyorum (22)
- Yeni bir şeyle ilgilenmek zor geliyor (25)
- İnsanların benden taleplerini karşılayamıyorum (27)
- Kendim ve ailem için maddi destek sağlamakta zorlanıyorum (28)
- Daha az seksüel aktiviteye giriyorum (29)
- Duygusal konularla daha az ilgilenebiliyorum (33)
- Aile etkinliklerine tam olarak katılmakta güçlük çekiyorum (36)
- Aileme olması gerektiği kadar duygusal destek veremiyorum (39)
- Küçük zorluklar gözümde büyüyor (40)
- Yorgunluğumdan etkilenebilme olasılığı olduğundan önceden plan yapmakta zorluk çekiyorum (9)
- Yorgunluk evimin dışında yolculuk yapmamı zorlaştırıyor (16)

## EK-6: Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ, Fatigue Severity Scale )

de dahil olmak üzere geçen ay içerisinde ne derece yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz. Lütfen tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz. Size en uygun seçeneğin solundaki parantezin içine çarpı (x) işareti koyunuz.

### 1. Yorgun olduğumda motivasyonum azalır.

- |  |  |
|--|--|
| <input type="radio"/> 1. Kesinlikle katılmıyorum | <input type="radio"/> 5. Katılma eğilimindeyim   |
| <input type="radio"/> 2. Katılmıyorum            | <input type="radio"/> 6. Katılmıyorum            |
| <input type="radio"/> 3. Katılmama eğilimindeyim | <input type="radio"/> 7. Kesinlikle katılmıyorum |
| <input type="radio"/> 4. Kararsızım              |  |

### 2. Egzersiz beni yorar.

- |  |  |
|--|--|
| <input type="radio"/> 1. Kesinlikle katılmıyorum | <input type="radio"/> 5. Katılma eğilimindeyim   |
| <input type="radio"/> 2. Katılmıyorum            | <input type="radio"/> 6. Katılmıyorum            |
| <input type="radio"/> 3. Katılmama eğilimindeyim | <input type="radio"/> 7. Kesinlikle katılmıyorum |
| <input type="radio"/> 4. Kararsızım              |  |

### 3. Kolay yorulurum.

- |  |  |
|--|--|
| <input type="radio"/> 1. Kesinlikle katılmıyorum | <input type="radio"/> 5. Katılma eğilimindeyim   |
| <input type="radio"/> 2. Katılmıyorum            | <input type="radio"/> 6. Katılmıyorum            |
| <input type="radio"/> 3. Katılmama eğilimindeyim | <input type="radio"/> 7. Kesinlikle katılmıyorum |
| <input type="radio"/> 4. Kararsızım              |  |

### 4. Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler.

- |  |  |
|--|--|
| <input type="radio"/> 1. Kesinlikle katılmıyorum | <input type="radio"/> 5. Katılma eğilimindeyim   |
| <input type="radio"/> 2. Katılmıyorum            | <input type="radio"/> 6. Katılmıyorum            |
| <input type="radio"/> 3. Katılmama eğilimindeyim | <input type="radio"/> 7. Kesinlikle katılmıyorum |
| <input type="radio"/> 4. Kararsızım              |  |

### 5. Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur.

- |  |  |
|--|--|
| <input type="radio"/> 1. Kesinlikle katılmıyorum | <input type="radio"/> 5. Katılma eğilimindeyim   |
| <input type="radio"/> 2. Katılmıyorum            | <input type="radio"/> 6. Katılmıyorum            |
| <input type="radio"/> 3. Katılmama eğilimindeyim | <input type="radio"/> 7. Kesinlikle katılmıyorum |
| <input type="radio"/> 4. Kararsızım              |  |

### 6. Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu sürdürmemi engeller.

- |  |  |
|--|--|
| <input type="radio"/> 1. Kesinlikle katılmıyorum | <input type="radio"/> 5. Katılma eğilimindeyim   |
| <input type="radio"/> 2. Katılmıyorum            | <input type="radio"/> 6. Katılmıyorum            |
| <input type="radio"/> 3. Katılmama eğilimindeyim | <input type="radio"/> 7. Kesinlikle katılmıyorum |
| <input type="radio"/> 4. Kararsızım              |  |

### 7. Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmeyi etkiler.

- |  |  |
|--|--|
| <input type="radio"/> 1. Kesinlikle katılmıyorum | <input type="radio"/> 5. Katılma eğilimindeyim   |
| <input type="radio"/> 2. Katılmıyorum            | <input type="radio"/> 6. Katılmıyorum            |
| <input type="radio"/> 3. Katılmama eğilimindeyim | <input type="radio"/> 7. Kesinlikle katılmıyorum |
| <input type="radio"/> 4. Kararsızım              |  |

**8. Yorgunluk beni yetersiz bırakan en önemli 3 şikayetten birisidir.**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="radio"/> 1. Kesinlikle katılmıyorum | <input type="radio"/> 5. Katılma eğilimindeyim   |
| <input type="radio"/> 2. Katılmıyorum            | <input type="radio"/> 6. Katılmıyorum            |
| <input type="radio"/> 3. Katılmama eğilimindeyim | <input type="radio"/> 7. Kesinlikle katılmıyorum |
| <input type="radio"/> 4. Kararsızım              |  |

**9. Yorgunluk iş, aile ya da sosyal yaşantımı etkiler.**

- |  |  |
|--|--|
| <input type="radio"/> 1. Kesinlikle katılmıyorum | <input type="radio"/> 5. Katılma eğilimindeyim   |
| <input type="radio"/> 2. Katılmıyorum            | <input type="radio"/> 6. Katılmıyorum            |
| <input type="radio"/> 3. Katılmama eğilimindeyim | <input type="radio"/> 7. Kesinlikle katılmıyorum |
| <input type="radio"/> 4. Kararsızım              |  |

# MusiQOL

Multiple Sclerosis International QoL questionnaire

## GİRİŞ ve YÖNERGELER

MS'li yaşamınızın farklı yönlerini inceleyen bu anketi doldurmak için davet edildiniz. Bu anketin, sağlık problemlerinizin gerçek etkisinin daha iyi anlaşılmasına yardım edeceği düşünülmektedir. Böylece, sizin gibi hastaların gereksinimleri konusunda daha da odaklanmış bir yaklaşımın gerçekleştirilmesi sağlanabilir.

Bu anketteki veriler gizlidir. Sizden gelen ham verileri kullanmasına izin verilen tek kişi, bu değerlendirmeyi yapan araştırmacıdır. Bundan sonra tüm bilgiler isimsiz olarak işlenecektir.

Soruları yanıtlarken **son dört haftada** duygularınızı en iyi tanımlayan kutuyu, (✓) ya da bu (X) işaretini kullanarak doldurun. Bazı sorular sizin özel hayatınıza ilgilidir; bunlar, sağlığınızın tüm yönlerini değerlendirmek için gereklidir. Yine de, eğer bir sorunun sizinle ilgili olmadığını düşünüyorsanız ya da bir soruya yanıt vermek istemiyorsanız, lütfen bir sonraki soruya geçin.

**Anketi cevaplamaya başladığınız zamanı tam olarak yazınız:**

\_\_\_\_\_ saat \_\_\_\_\_ dakika  
 Öğleden evvel.  Öğleden sonra.

<b>MS ile geçen son 4 hafta boyunca, ...</b>						
<i>Her soru için hislerinize en yakın cevabı işaretleyin</i>						
	Hiçbir zaman Asla	Nadiren Biraz	Bazen Bir miktar	Sık sık Çok	Her zaman Çok fazla	
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dışarıda yürürken yada hareket ederken zorlandınız mı?
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Alışverişe, sinemaya gitmek gibi dışarıda yapılan aktivitelerde zorlandınız mı?
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bahçede, evin çevresinde yürürken ya da hareket ederken zorlandınız mı?
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dengenizde ya da yürümenizde sorun oldu mu?
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bahçe işleriyle uğraşmak gibi, evde boş vakitlerinizi geçirdiğiniz faaliyetleri gerçekleştiren zorluk çektiniz mi?
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mesleki aktivitelerde zorlandınız mı: yani kaynaşma, uzaklaşma, kısıtlama...?
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Çabuk yorulduunuz mu?
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Enerjinizin azaldığını hissettiniz mi?
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Endişelendiniz mi?
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Depresyona girdiniz mi ya da sıkıldınız mı?
11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ağladınız mı?
12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Birkaç şeye ya da ola ya sinirlendiniz mi ya da kızdınız mı?



<b>MS ile geçen son 4 hafta boyunca, ...</b>					
<i>Her soru için hislerinize en yakın cevabı işaretleyin</i>					
	Hiçbir zaman Asla	Nadiren Biraz	Bazen Bir miktar	Sık sık Çok	Her zaman Çok fazla
13 Bellek ( hafıza ) kaybınız var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 Konsantre olmada güçlüğüünüz var mı? ( Okuma, film izleme ya da bir tartışmayı izlemede )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15 Görme sorunları yaşadınız mı: kötüleşme, memnuniyetsizlik?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16 Hoşa gitmeyen hisler duydunuz mu: sıcak, soğuk, ...?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17 Arkadaşlarınızla konuştuğunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18 Arkadaşlarınız tarafından anlaşıldığınızı hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19 Arkadaşlarınızın size cesaret verdiğini hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20 Eşiniz / arkadaşınız ya da ailenizle konuştuğunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21 Eşiniz / arkadaşınız ya da aileniz tarafından anlaşıldığınızı hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22 Eşiniz / arkadaşınız ya da ailenizin, size cesaret verdiğini hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**MS ile geen son 4 hafta boyunca, ...**

*Her soru iin hislerinize en yakın cevabı iaretleyin*

	Hibir zaman Asla	Nadiren Biraz	Bazen Bir miktar	Sık sık ok	Her zaman ok fazla
23 Aşk hayatınızda tatmin oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24 Seks hayatınızda tatmin oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25 Bulduğunuz durumun haksızlık olduğunu hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26 Acı hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27 Diğer insanların bakışlarından rahatsız oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28 Topluluktayken sıklđımız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29 MS tedavinizi yapan doktorlar, hemşireler, psikologlar, ... tarafından rahatsızlığımız ya da tedaviniz hakkında verilen bilgilerden memnun kaldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30 MS tedavinizi yapan doktorlar, hemşireler, psikologlar, ... tarafından anlaşıldığımızı hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31 Tedavinizden memnun kaldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* Anketi tamamladığımız kesin zamanı belirtiniz:..... | | | | saat | | | | dakika  
Yardıımız için teşekkürler  Öğleden evvel.  Öğleden sonra.

## EK10

### Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Adınız:

Yakınlık Dereceniz:

Soyadınız:

Tarih:

#### Beck Depresyon Ölçeği

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatle okuyunuz. BUGÜN DAHİL, GEÇEN HAFTA içinde kendinizi nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Seçmiş olduğunuz cümlelerin yanındaki numarayı daire içine alınız. Eğer bir grupta durumunuzu tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz. Seçiminizi yapmadan önce her gruptaki cümlelerin hepsini dikkatle okuyunuz.

1. 0 Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum  
1 Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum  
2 Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım, bundan kurtulamıyorum  
3 O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum
2. 0 Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim  
1 Gelecek hakkında karamsarım  
2 Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok  
3 Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor
3. 0 Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum  
1 Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi geliyor  
2 Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum  
3 Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum
4. 0 Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum  
1 Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum  
2 Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor  
3 Her şeyden sıkılıyorum
5. 0 Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum  
1 Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum  
2 Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum  
3 Kendimi her zaman suçlu hissediyorum
6. 0 Kendimden memnunum  
1 Kendi kendimden pek memnun değilim  
2 Kendime çok kızıyorum  
3 Kendimden nefret ediyorum
7. 0 Başkalarından daha kötü olduğumu düşünmüyorum  
1 Zayıf yanlarım ya da hatalarım için kendi kendimi eleştiririm  
2 Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum  
3 Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum
8. 0 Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok  
1 Zaman zaman kendimi öldürmek gibi düşüncelerim oluyor, ama yapmıyorum  
2 Kendimi öldürmek isterdim  
3 Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm
9. 0 Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor  
1 Zaman zaman içimden ağlamak geliyor  
2 Çoğu zaman ağlıyorum  
3 Eskiden ağlayabilirdim, şimdi istesem de ağlayamıyorum
10. 0 Şimdi her zaman olduğundan sinirli değilim  
1 Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum  
2 Şimdi hep sinirliyim  
3 Biri zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor

11. 0 Başkalarıyla görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim  
1 Başkalarıyla eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum  
2 Başkalarıyla konuşma, görüşme isteğimi kaybettim  
3 Hiç kimseyle görüşüp konuşmak istemiyorum
12. 0 Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum  
1 Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum  
2 Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum  
3 Artık hiç karar veremiyorum
13. 0 Aynada kendime baktığımda bir değişiklik görmüyorum  
1 Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibi geliyor  
2 Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum  
3 Kendimi çok çirkin buluyorum
14. 0 Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum  
1 Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor  
2 Herhangi bir şey yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor  
3 Hiçbir şey yapamıyorum
15. 0 Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum  
1 Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum  
2 Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum  
3 Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum
16. 0 Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum  
1 Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum  
2 Yaptığım hemen her şey beni yoruyor  
3 Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum
17. 0 İştahım her zamanki gibi  
1 İştahım eskisi kadar iyi değil  
2 İştahım çok azaldı  
3 Artık hiç iştahım yok
18. 0 Son zamanlarda kilo vermedim  
1 İki kilodan fazla kilo verdim  
2 Dört kilodan fazla kilo verdim  
3 Altı kilodan fazla kilo verdim
- Daha az yiyerek kilo vermeye çalışıyorum  
Evet: .....  
Hayır: .....
19. 0 Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor  
1 Ağrı, sancı, mide bozukluğu, kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor  
2 Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyler düşünmek zorlaşıyor  
3 Sağlığım konusunda o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum
20. 0 Son zamanlarda cinsel konulara ilgimde bir değişme fark etmedim  
1 Cinsel konulara eskisinden daha az ilgilim  
2 Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgilim  
3 Cinsel konulara ilgimi tamamen kaybettim
21. 0 Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor  
1 Cezalandırılabileceğimi seziyorum  
2 Cezalandırılmayı bekliyorum  
3 Cezalandırıldığımı hissediyorum