

Multipl Sklerozda Seyir Özellikleri: 420 Olgunun Klinik Analizi*

SURVEY OF MULTIPLE SCLEROSIS: CLINICAL ANALYSIS OF 420 PATIENTS

Serkan ÖZAKBAŞ, Egemen İDİMAN, Burak PAKÖZ, Utku UYSAL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Türk Multipl Skleroz (MS) popülasyonunda hastalığın seyir özelliklerini saptamak.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya 420 MS hastası alınmıştır.

Bulgular: Hastaların %75'i relapsing-remitting, %12,8'i sekonder progresif, %7,4'ü primer progresif, %1,1'i relapsing-progresif ve %3,4'ü stabil seyir göstermekteydi. Kadın hastalar için ortalama hastalık başlangıç yaşı $29,10 \pm 9,01$ yıl, erkekler için ise $29,8 \pm 9,74$ yılıydı. Hastaların %4,4'ünde MS 16 yaşından önce ortaya çıkmış, %37,4'ünde ilk atak 17-29 yaş arasında, %44,3'ünde 30-49 yaş arasında, %1,7'sinde ise 50 yaşından sonra görülmüştür. En sık başlangıç semptomları motor (%45), duysal (%43,1) semptomlarla beyinsapı (%32,5), optik sinir (%29,4), serebellum (%17,7) ve mesane (%8,2) tutulumuna ilişkin semptomlardır. Ortalama hastalık süresi $10,9 \pm 12,7$ yıl olarak bulundu. 15 yıllık izlem döneminde hastaların %15,4'ünde EDSS ile saptanan özürölülük düzeyi 6'ya ve %5,4'ü 7'ye ulaştı. 1 yıllık atak sıklığı hastaların %85'inde 1'den az, %14,6'sında 1 ile 2 arasındaydı. Hastaların %4,7'sine immunomodülatör tedavi uygulanmıştı. Başlangıç semptomları, başlangıç yaşı, cinsiyet ve klinik seyir arasında anlamlı bağlantı bulunmadı.

Sonuç: Elde edilen bulgular, Avrupa ve Amerika seyir çalışmalarının sonuçlarıyla koşutluk göstermektedir. Hastaların yaklaşık üçte biri 10 yılın sonunda bala ambulatovardır.

Anahtar sözcükler: Multipl skleroz, seyir, demografik özellikler

SUMMARY

Objective: To establish the features of survey in a Turkish Multiple Sclerosis (MS) population

Material and method: Four hundred-twenty MS patients were included in this study.

Results: 75 % had relapsing-remitting course, 12,8 % had secondary progressive course, 7,4 % had primary progressive disease, 1,1 % had relapsing-progressive course and 3,4 % of patients were stable. The mean age at onset was $29,10 \pm 9,01$ years for female patients and $29,8 \pm 9,74$ years for male patients. Four point four percent of patients developed MS before 16 years of age, 37,4 % of patients had first attack between 17 and 29, 44,3 % had initial symptoms between 30 and 49, 1,7 % had first attack after 50 years of age. The most common initial symptoms were motor (45 %), sensory (43,1 %), brainstem (32,5 %), optic neuritis (29,4 %), cerebellar (17,7), bladder symptoms (8,2 %). Mean duration of MS was $10,9 \pm 12,7$ years. In 15 years follow-up period 15,4 % of patient reached the disability level 6, and 5,4 %

Serkan ÖZAKBAŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Nöroloji AD

35340 İnciraltı İZMİR

Tel: 0 (232) 4124064

Faks: 0 (232) 2777721

e-posta: serkan.ozakbas@deu.edu.tr

* 17th European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

reached the disability level 7. Relapse rate per year was less than 1 in 85.4 % of patients and 1 or 2 in 14.6 % of patients. Four point seven percent of patients had disease modifying therapy. There was no significant correlation between initial symptoms, age at onset, gender and clinical course.

Conclusion: Survey results were similar to those Europeans' and Americans'. One third of patients were found to be ambulatory after 10 years.

Key words: multiple sclerosis, survey, demographic features

Öngörülemeden özelliklerinden dolayı multipl sklerozun (MS) gidişi birçok araştırmacının konusu olmuştur (1-6). MS'ye hastalığın doğal gidişi, gerek ilk kez tanı konulmuş hastalarda ileriye yönelik olarak yapılacak görüşmede elde veri olması, gerekse yeni tedavi yöntemlerinin değerlendirileceği çalışmalara yol göstermesi açısından büyük öneme sahiptir. Buna karşın hastalığın doğal gidişini saptamak, immunomodülatör tedavilerin giderek vazgeçilmez hale gelmesi nedeniyle zorlaşmaktadır. Immunomodülatör ilaçlar relapsları görünmez kılabilmekte; ancak progresif seyri belirgin biçimde etkilememektedir (7). Bu nedenle hastalığın doğal gidişinin belirlenmesinde bu tür ilaçları kullanan hastaların dışlanması zorunludur. Dolayısıyla, zaten karmaşık özelliklere sahip olan bu hastalıkta seyir özelliklerinin değerlendirilmesi artan zorlukları barındırmaktadır. Hastalığın klinik gidişi eksaserbasyon ve progresyon olmak üzere iki farklı nörolojik süreçten oluşur. MS başlangıcında iki farklı gidiş görülebilir: 1. Sekel bırakan ya da sekelsiz bir düzleme döneminin izlediği relaps (relapsing remitting başlangıç). Hastalığın seyri bu şekilde kalabilir ya da progresif evreye dönüşebilir (sekonder progresif gidiş). 2. Eklenmiş relapsın eşlik ettiği ya da etmediği, başlangıçtan beri progresyon (progresif başlangıç) (8). Multipl sklerozun en sık başlangıç formu relapsing-remitting MS (RRMS)'tir ve hastalık başlangıç formlarının yaklaşık %85'ini oluşturur (1). Olguların %10-20'si ise progresif başlangıçlıdır (1,5). Her ne kadar, neredeyse bütün MS hastalarının ilk semptomlarının genç ya da orta yaş döneminde görüldüğü bilirse de MS hastalarında ilk semptom herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir.

Hastalık ortalama 30 yaşlarında başlar. Hastaların yaklaşık %10'unda 20 yaşından önce, %70'inde 20 ile 40 yaşlar arasında ve %20'sinde ise 40 yaşından sonra ortaya çıkar (9) ve özellikle relapsing-remitting formunda belirgin kadın egemenliği vardır (1-3). En sık

başlangıç semptomları motor, duysal semptomlarla optik sinir tutulumuna bağlıdır (5,10).

Bu çalışmada, kliniğimiz Multipl Skleroz Polikliniği'ne 1986-2001 yılları arasında başvurmuş ve bu tarihten itibaren izlenmeye başlanan olgularda demografik ve klinik özellikleri saptamak ve hastalığın doğal gidişini Expanded Disability Status Scale (EDSS)'i (11) temel alarak belirlemek amaçlanmıştır. Böylece Türk toplumunda MS'in doğal gidişinin saptanmasına ve immunomodülatör tedavilerin kullanım enflikasyonlarına ilişkin yaklaşımlara katkıda bulunulması planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya kliniğimiz Multipl Skleroz Polikliniği'ne Ocak 1986-Temmuz 2001 arasında kaydedilmiş 920 hasta arasından iMed (version 2.0) veritabanına aktarılan 420 hasta alındı. iMed veri tabanı programı MS hastaları için geliştirilen, hastaların demografik ve klinik özelliklerinin ayrıntılı olarak ve istatistiksel analize hazır halde kaydedilmesine olanak sağlayan bir programdır. Olguların tamamı Poser ölçütlerine (12) göre klinik kesin MS tanısına sahipti.

Genel değerlendirme, tanı ve sınıflandırma iki nörolog tarafından, polikliniğimizde yapıldı ve başlangıç tarihi, ilk belirti, bulgu ve klinik gidiş özellikleri belirlendi. Klinik değerlendirme her üç ayda bir EDSS ile yapıldı. 24 saatten daha fazla süren ve nörolojik işlev bozukluğuna yol açan semptomların ortaya çıkması, yinelenmesi ya da kötüleşmesi eksaserbasyon; en az altı ay süren nörolojik kötüleşme (EDSS'de en az 1 puanlık kötüleşme) ilerleme (progresyon) olarak tanımlandı. Nörolojik kötüleşmenin 6 ay sürdüğü doğrulandıktan sonra geri dönüşlü olarak klinik progresyonun başlangıç tarihi belirlendi. Aktaki hastalar 5 günlük pulse metil prednizolon (1 g/gün) tedavi edildi. İntravenöz tedavini ardından 100 mg/gün prednizolon azaltılarak

kesilmek üzere verildi. İstatistiksel değerlendirme ki-kare testi ile yapıldı.

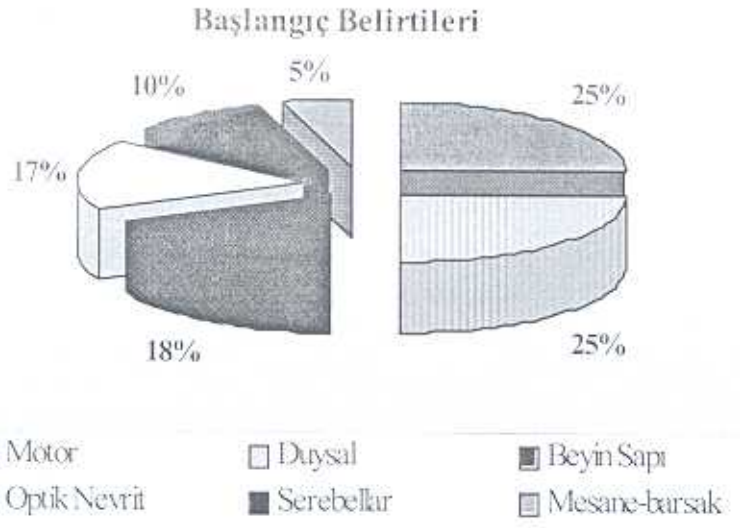
BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik özelliklerine ilişkin veriler Tablo'da özetlenmiştir. Hastaların %68,8'ini kadınlar oluşturuyordu. Başlangıç yaşı her iki cinsiyet için yaklaşık 29 yıl olup (kadınlar için $29,10 \pm 9,01$, erkekler için $29,8 \pm 9,74$) cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Olguların başlangıç belirtileri Şekil 1'de ve son kontrollerinde saptanan tutulum bölgeleri Şekil 2'de gösterilmiştir.

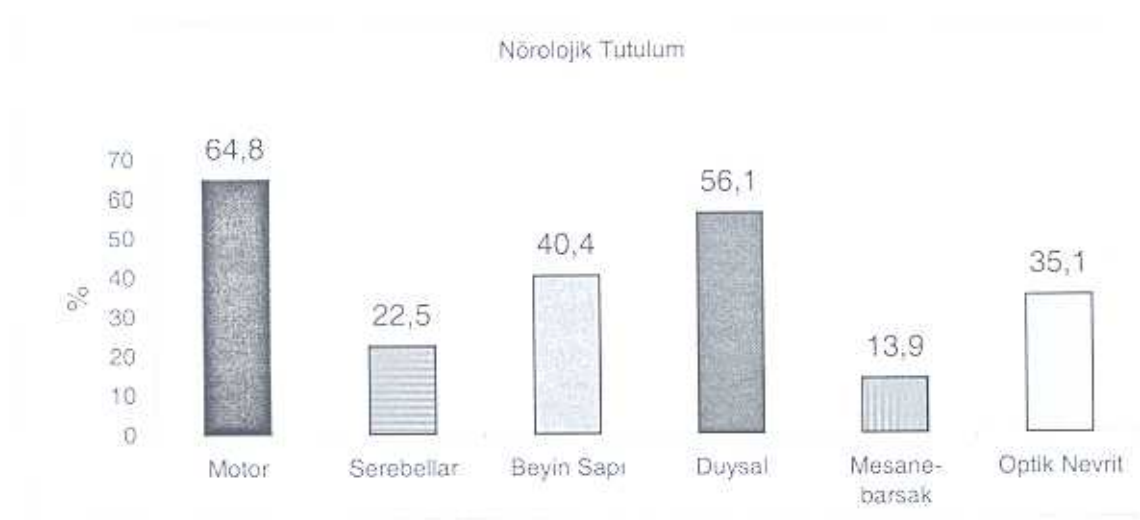
Hastaların %4,4'ünde MS 16 yaşından önce ortaya çıkmışken, %37,4'ünde ilk atak 17-29 yaşları arasında; %44'ünde 30-49 yaşları arasında %1,7'sinde 50 yaşından sonra görülmüştür. Gerek ilk belirti gerekse son kontroldeki bulgular göz önüne alındığında motor ve duysal tutulum en sık rastlanan tutulumdu (sırasıyla ilk belirti olarak %25 ve %25, son kontroldede %64,8 ve %56,1).

Tablo. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta Sayısı	
Kadın	289
Erkek	131
Toplam	420
Ortalama Başlangıç Yaşı	
Kadın	$29,10 \pm 9,01$
Erkek	$29,80 \pm 9,74$
Ortalama Hastalık Süresi (yıl)	$10,90 \pm 12,70$
Yıllık Atak Sayısı (%)	
<1	85,40
1-2	14,60
Belirtilerin Başlama Yaşı (%)	
<16	4,40
17-29	37,40
30-49	44,30
>50	1,70
Hastalık Gidişi (%)	
Relapsing-remitting	75,00
Sekonder progresif	15,50
Primer progresif	7,40
Relapsing progresif	2,10



Şekil 1. Başlangıç Belirtileri



Şekil 2. Son değerlendirilmede hastaların nörolojik tutulumları

Bunları %18 sıklıkta beyin sapı tutuluğu, %17 sıklıkta optik sinir tutuluğu, %10 sıklıkta serebellar tutuluğu izlemiştir. Olguların %5'inde ilk belirti sfinkter sorunudur. İzlem sonundaki kontrolde beyin sapı tutuluğu %40,4, optik sinir tutuluğu %35,1, serebellar tutuluğu %22,5 ve sfinkter tutuluğu %13,9'a ulaşmıştır. Hastaların dörtte üçünde relapsing-remitting gidiş saptandı. Sekonder progresyon gösteren olgularda sekonder progresyona geçiş süresi ortalama $5,43 \pm 3,17$ yıl olarak bulundu. Sekonder progresyona geçiş olgularını %15,5'inde saptandı. Primer progresif seyirli olgular ise tüm olguların %7,4'ünü oluşturuyordu. Bunların dışında %2,1'lik grup progresif relapsing gidiş özelliğine sahipti. Hastalığı 15 yıldan uzun süredir devam eden 206 olgunun %80,2'si EDSS'de 6'nın altındaki herhangi bir özrürlük puanına ulaşmışken, EDSS puanı hastaların %15,4'ünde 6'ya ve %5,4'ünde 7'ye ulaşmıştı. Hastaların %4,7'sine immunomodülatör tedavi uygulanmıştı. İmmunomodülatör tedavi alan hastalar klinik değerlendirilmede istatistiksel analize dahil edilmedi. Başlangıç belirtileri ile başlangıç yaşı, cinsiyet ya da klinik gidiş arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Multipl skleroza ilişkin çalışmalar içinde hastalığın doğal gidişine ilişkin olanlar; hem tanı hem de tedavi

yaklaşımlarına ilişkin çalışmalara veri sağlamaları açısından büyük öneme sahiptir. Hastalığın doğal gidişine ilişkin çalışmalar; başlangıç yaşı, başlangıç semptomları, hastalık tipi, atak sıklığı ve özrürlük de dahil prognoza ilişkin verileri içermelidir. Sunduğumuz çalışma, Türk toplumunda, tek bir merkezden elde edilmiş en geniş hasta popülasyonunu içermektedir.

Multipl sklerozda başlangıç yaşı, çeşitli serilerde yaklaşık 30 olarak bildirilmiştir (6,10,13). Türk toplumunda yapılan çok merkezli çalışmada da ortalama başlangıç yaşı 27,6 olarak bulunmuştur (14). Bizim çalışmamızda da ortalama hastalık başlangıç yaşı her iki cinsiyet için ortalama 29 olarak saptanmış olup literatür ile uyumludur. Hastalığın başlangıç yaşı olguların küçük bir bölümünde 20 yaşın altında bulunmaktadır. Geniş serilerde yapılan çalışmalarda bu oran %11-12 (13,15) saptanmıştır. Çocukluk ve ergenlik başlangıçlı olguları belirleyebilmek için yaş sınırı 16 olarak kabul edilmiş, hastalar 16 yaş öncesi, 17-29, 30-49 ve 50 yaş ve üzeri olmak üzere gruplandırılmıştır. Hastalarımızın %4,4'ünde hastalık 16 yaş sınırının altında başlamıştır. Bu bulgu, kliniğimiz veri tabanındaki 890 olgunun değerlendirildiği bir başka çalışmamızda elde edilen sonuçlarla uyumludur (16). Çocukluk ve ergenlik başlangıçlı MS'le ilgili demografik ve klinik değerlendirme çalışmalarında da bu değer %1,2-6 arasında bulun-

muştur (15,17-20). Hastalığın ortalama başlangıç yaşı olarak saptanan 30 yaş dolayında belirgin bir hasta yığılımı söz konusudur. Confavreux ve ark. (13) serisinde olguların %69'u 20-40 yaş başlangıçlı olarak saptanmış, Weinshenker ve ark.(5) çalışmasında bu oran, benzer biçimde %68 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 16 yaşından büyük ve 50 yaşından küçük hastalar 420 olguluk serinin %81,7'sini oluşturuyordu.

Multipl sklerozda belirgin bir kadın baskınlığı vardır. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz 2,2/1'lik kadın/erkek oranı Türk toplumunda yapılmış bir başka çalışmanın sonucu (14) ve diğer çalışma sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir (1,5,9,13).

Çeşitli serilerinde relapsing-remitting seyirle sürececek başlangıç %63 ile %89 arasında değişmektedir (4,5,9,14). Olgularımızın %75'i son kontrollerinde relapsing-remitting seyirlerini sürdürmektedir. %15,5 olgu başlangıçta relapsing-remitting gidişle sahipken giderek sekonder progresif forma dönüşmüşlerdir. Görüldüğü üzere tüm serinin %90,5'inde hastalık ilk dönemlerde relapsing-remitting bir gidiş göstermiştir. Kalan hastaların %7,4'lük bölümü primer progresif gidişli olgulardır. Bu oran, hem diğer serilerle benzerlik göstermekte (21-23) hem de primer progresif MS'te klinik ve demografik özellikleri belirleyen bir başka çalışmamızda saptanan %5,6'lık oran ile örtüşmektedir (24). Olgularımızın %2,1'lik bölümü relapsing-progresif gidiş özelliğine sahiptir.

Hastalık başlangıç belirtileri genellikle geri dönüşlü değerlendirilebildiğinden başlangıç bulgularını saptamak oldukça güçtür. Ayrıca belirtileri adlandırma da görüş birliği yoktur. Bir grup yazar hastanın ifadelerini başlangıç bulgularına temel alırken bir başka yaklaşım da hastadan alınan bilgilerin yorumlanması ve nörolojik bakı bulgularıyla birleştirilerek başlangıç bulgularının saptanması gerektiğini öne sürmüştü (8). Çalışmamızda ikinci yol yeğlenmiştir. Örneğin, ilk yakınma dengesizlik olarak belirtilmesine karşın piramidial bulguların başat olması durumunda olgu motor etkilenme grubuna alınırken, pür serebellar bulguları olan hasta serebellar tutulum grubuna alınmıştır. Polisemptomatik başlangıçlılarda baskın bulgu temel alınmıştır. Weinshenker'in serisinde duysal semptomlar

hastaların %45'inde saptanarak en sık tutulumu gösterirken motor tutulum %20, optik sinir tutulumu %17 oranında bulunmuştur (5). Diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (4,5,9,14). Bizim çalışmamızda motor ve duysal tutulum hastalık başlangıcı temelinde eşit olarak saptanmış (%25) ve bunları %18 sıklıkta beyin sapı tutuluşu ve %17 sıklıkta optik sinir tutuluşu izlenmiştir. Pür serebellar tutulum ile başlangıç %10 bulunmuştur. Olguların %5'inde ilk belirti sfinkter sorunu olmuştur. Hastalık ilerledikçe motor tutulum, serebellar tutulum ve beyin sapı tutuluşu belirginleşmiş, özürölük puanı artmış, yaşam kalitesini bozacak duysal, görsel tutulum ve sfinkter tutuluşu oranı artmıştır.

Çalışmamızda atak sıklığı hastalığın ilk yıllarında daha fazla olmak üzere ortalama olarak yılda 1'den azdır (yılda ortalama 0,67). Yıllık atak sayısı hastaların %85,4'ünde 1'den küçük olarak bulunmuştur. Diğer serilerde yıllık atak sayısı hastalığın erken dönemlerinde 0,1 ile 0,85 arasında bildirilmektedir (1-4). İmmunomodülatör tedavilerin atak sıklığını önemli oranda azalttığı bilinmektedir (7). Klinikimizde yapılan bir çalışmada immunomodülatör tedavilerin atak sıklığı üzerine etkisini net olarak göstermiştir (25). Sunulan bu çalışmada hastaların çok küçük bir bölümü immunomodülatör tedavi altında olduğu için ilaçların ortalama atak sıklığı üzerine etkisi olabileceği düşünülmüdü.

On beş yıldan uzun öyküye sahip 206 olguda, 15 yıllık izlem sonunda %80,2'sinin 6'nın altında EDSS skoruna sahip olduğu belirlendi. EDSS skorunda 6; hastanın yürürken destek kullanmaya gereksinim duyduğu kritik bir noktadır. Hastalarımızın %15,4'ünde EDSS skoru 6'ya ve %5,4'ünde 7'ye ulaşmış olarak bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda EDSS skorunun 6'ya ulaşma süresi ortalama 15 yıl, 7'ye ulaşma süresi 20 yıl ve 8'e ulaşma süresi 25 yıl saptanmıştır (13,26).

Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz veriler demografik ve klinik özellikler açısından MS'le ilgili yapılan diğer çalışmalara paralellik göstermektedir. Ortalama hastalık başlangıç yaşı 30 olarak bulunmuş olup hastalarımızın çoğu (%75) RRMS grubundadır. Başlangıç semptomlarının ortalama başlangıç yaşı diğer

çalışmalarla uygunluk göstermekte ve 17 ile 40 yaşları arasında yoğunlaşmaktadır. Çoğu MS hastasında ilk belirti bu yaşlar arasında başlamakta birlikte her yaşta ortaya çıkabildiği bilinmektedir (5). Çalışma grubumuzun en genç hastası 8 yaş başlangıçlı bir olgudur. Ortalama relaps sıklığı iki yılda birdir. İlk yılda bu daha fazladır ve hastalık süresi uzadıkça relaps sıklığı azalır. Çalışmamızda yıllık atak sayısı hastaların büyük çoğunluğunda 1'den küçük olarak bulunmuştur ve bu bulgu diğer serilerdeki sonuçlarla uyumludur. 15 yıllık izlem döneminde hastaların %80,2'si 6'nın altında bir EDSS puanında kalmış, yıllar boyunca ortaya çıkan kümülatif özürülüğün az olduğu görülmüştür. Bu sonuç, diğer klinik çalışmalarda elde edilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Böylece 15 yıl sonunda hastaların yaklaşık üçte bir çalışmalarını sürdürebilecek kadar sağlıklı ve ambulatuvar durumdadır.

KAYNAKLAR

1. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GPA et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122: 625-639.
2. Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Kurland LT, Auth TL. Studies on the natural history of multiple sclerosis- Early prognostic features of the later course of the illness. *J Chronic Dis* 1977;30:819-830.
3. Poser S, Poser W, Schlaf G et al. Prognostic indicators in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1986;74:387-392.
4. Minderhoud JM, Van der Hoeven JH, Prange AJA. Course and prognosis of chronic progressive multiple sclerosis: Results of an epidemiological study. *Acta Neurol Scand* 1988;78:10-15.
5. Weinschenker BG, Bass B, Rice GP et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographical based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112:133-146.
6. Ebers GC. Natural history of multiple sclerosis. In: Comston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Watters H, Wekerle H, eds. *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 3rd ed. London: Churchill Livingstone, 1998.
7. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, the University of British Columbia MS/MRI Analysis

- Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomised controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277-1285.
8. Vukusic S, Confavreux C. The natural history of multiple sclerosis. In: Cook SD, ed. *Handbook of Multiple Sclerosis*, 3rd ed. New York: Marcel-Dekker- Inc, 2001.
9. Weinschenker BG, Bass B, Rice GP et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographical based study. IIPredictive value of the early clinical course. *Brain* 1989;112:1419-1428.
10. Trojano M, Avolio C, Manzari C et al. Multivariate analysis predictive factors of multiple sclerosis with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:300-306.
11. Kurtzke J. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
12. Poser CM, Patry DW, Scheinberg I et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231.
13. Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1980;103:281-300.
14. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M et al. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). *Neurology* 1998;51:765-772.
15. Ghezzi A, Deplano V, Faroni J et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler* 1997;3:43-46.
16. Ozakbas S, Idiman E, Baklan B, Yulug B. Childhood and juvenile onset multiple sclerosis: clinical and paraclinical features. *Brain Dev* 2003;25:233-236.
17. Duquette P, Murray TJ, Pleines P et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile of 125 patients. *J Pediatr* 1987;111:359-363.
18. Sindern E, Haas J, Stark E et al. Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features. *Acta Neurol Scand* 1992;86:280-284.
19. Hanefeld F. Multiple sclerosis in childhood. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1992;5:359-363.
20. Eraksoy M. Multiple sclerosis in children: a review. In Siva A, Kesselring J, Thompson FJ, ed. *Frontiers in Multiple Sclerosis*, vol 2. London: Martin Dunitz, 1999.

21. Andersson PB, Waubant E, Gee L et al. Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. *Arch Neurol*-1999;56:1138-1142.
22. Bashir K, Whitaker JN. Clinical and laboratory features of primary progressive and secondary progressive MS. *Neurology*-1999;53:765-771.
23. Wolinsky JS, the PROMiSe Study Group. The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*-2003;206:145-152.
24. Özakbaşı S, İdiman E, Paköz B, Örmeci B, Dönmez B. Primer progresif multipl sklerozda demografik ve klinik özellikler. *Türk Nöroloji Dergisi* 2003;9:74-77.
25. Özakbaşı S, İdiman E, Paköz B, Dönmez B, Uysal U. İnterferon beta-1b sağlığında 5 yıllık deneyim. *Türk Nöroloji Dergisi* 2002;8:7-14.
26. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographical based study. IV. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials. *Brain* 1991;114:1057-1067.