

Multipl Sklerozda Klinik ve Demografik Özellikler

Dr. Murat TERZİ, Dr. Musa K. ONAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Multipl skleroz, inflamatuvar aktiviteyle ilgili olarak belirgin demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize edilen, kronik bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Multipl skleroz lezyonları, merkezi sinir sisteminin farklı bölümlerinde oluşabildiğinden, çok çeşitli semptom ve belirtilere neden olabilir. Multipl skleroz için ortalama başlangıç yaşı 30'dur. Bir çok klinik ve demografik faktörün multipl skleroz prognozunu etkilediği bildirilmiştir. Bu çalışmada Poser kriterlerine göre multipl skleroz tanısı almış 132 hastanın klinik ve demografik özellikleri sunulmaktadır. Multipl sklerozlu olguların klinik, nöroradyolojik ve laboratuvar karakteristiklerinin tanımlanması hastalığın etiopatogenezine ışık tutabilir.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, demografik faktörler, prognoz

- ✓ **Demographic and Clinical Features in Multiple Sclerosis**
Multiple sclerosis is a chronic disease of the central nervous system, characterized by discrete areas of demyelination and axonal injury associated with inflammatory activity. Because multiple sclerosis lesions can occur in many different parts of the central nervous system, they can cause a wide variety of symptoms and signs. The mean age of onset of multiple sclerosis is about 30 years. A number of clinical and demographic factors have been reported to affect the prognosis of multiple sclerosis. In this study, we report the clinical and demographic features of 132 patients who have the diagnosis of multiple sclerosis according to Poser criteria. The description of the clinical, neuroradiological and laboratory characteristics of the cases with multiple sclerosis should lighten the etiopathogenesis of the disease.

Key words: Multiple sclerosis, demographic factors, prognosis

GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS) Santral sinir sistemi beyaz cevherinde inflamasyon, demiyelinizasyon ve glial skleroz alanları ile karakterize kronik bir hastalıktır. Patogenezini ve tedavisi konusunda yoğun ve çok yönlü araştırmalara konu olan MS T hücre ve sitokinler aracılığı ile yönlendirilen karmaşık immun disregulasyon sonucu oligodendroglia, miyelin hatta akson harabiyeti ile sonuçlanan otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir⁽¹⁾. Hastalık başlangıcı genellikle 20-40 yaşları arasındadır. 50 yaşından sonra MS başlangıcı nadir bir durumdur ve bu olgular geç başlangıçlı MS olarak tanımlanır⁽²⁾. Geç başlangıçlı MS, hastaların yaşları ve kronik progresif gidiş gösterme eğilimi nedeniyle tanı zorlukları taşır⁽³⁾. Hastalık relapsing remitting (RRMS) ya da primer progresif (PPMS) formda başla-

yabilir. RRMS'lilerin %40'ı 10 yılda, %80'i ise tanıdan 25 yıl sonra sekonder progresif (SPMS) veya relapsing progresif (RPMS) forma dönüşmektedir⁽²⁾. Relapsing formda prognoz daha iyidir. MS lezyonları, MSS'nin farklı bölümlerinde oluşabildiğinden, çok çeşitli semptom ve belirtilere neden olabilirler. Hastalık monosemptomatik ya da polisemptomatik, tek lokalizasyonlu veya çoğul lokalizasyonlu başlayabilir⁽³⁾.

MS'nin klinik özellikleri, tedaviye yanıt, prognostik faktörler ve sonuçları ile ilgili dünyanın değişik ülkelerinde yapılan olgu serileri ve popülasyona dayalı birçok çalışma bildirilmiştir. Bu çalışmada, hastane kayıtlarından elde edilen verilere dayanarak MS hastalarının klinik, laboratuvar, elektrofizyolojik ve prognostik özelliklerini tanımlamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniğinde 2000-2004 yılları arasında takip edilen, Poser kriterlerine göre MS tanısı almış 132 hastasının klinik ve demografik özellikleri sunulmaktadır. Tüm olguların başlangıç yaşı, başlangıç semptomları, klinik seyirleri, kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulguları, Beyin Omirilik Sıvısı (BOS) incelemeleri, Uyandırılmış Potansiyel (UP) çalışmaları, kullandıkları immunomodülatör ve immunosupresan tedavi bilgilerine hasta dosya kayıtlarından ulaşıldı.

Çalışma sonunda elde edilen veriler "SPSS for Windows 10.0" istatistik paket programına aktarılarak analiz edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı kontrol edildi. Normal dağılıma uyanların karşılaştırılmasında parametrik istatistik yöntemler, uymayanların karşılaştırılmasında ise nonparametrik istatistik yöntemler kullanıldı. BOS OKB pozitif olan ve olmayan grup arasında ortalama EDSS değeri ve tutulum sistemler açısından fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile araştırıldı. P değeri 0.05 ve üzeri ise anlamsız, 0.05'in altı ise anlamlı, 0.001'in altı çok anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kliniğimizde izlenmekte olan 132 MS olgusunun 85'i kadın (%64.4), 47'si erkekti (%35.6). Tüm hasta grubunda kadın/erkek (K/E) oranı 1.8'di. Hastaların ortalama yaşı 36.48'di (17-61). Hastalığın ortalama başlangıç yaşı kadınlarda 29.55 (14-43), erkeklerde 29.58 (17-47)'di. PPMS grubunda hastalık ortalama başlangıç yaşı 32.4 (26-47)'dü. Hasta-

lık süreleri ilk atak başvurusu ile 20 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların 79'u relapsing remitting MS (%59.8), 38'i (%28.8) sekonder progresif veya relapsing progresif MS, 15'i (%11.3) primer progresif MS'di. Sekonder progresif grupta tanıdan ortalama 7.8 yıl sonra progresyon başlamıştı. K/E oranı RRMS'lilerde 1.7, SPMS ve RPMS'lilerde 1.7, PPMS'lilerde ise 2.8'di. Hastaların 106'sı Samsun merkez ve ilçelerinden, diğer 26 hasta ise çevre illerden kliniğimize gelmekteydi. Tanı aşamasında olguların tamamına kranial MRG, 70'ine BOS incelemesi, 85'ine uyandırılmış potansiyel çalışması yapılmıştı.

BOS incelemesi yapılan 70 hastanın 40'ında (%57) Oligoklonal band (OKB) pozitif, 52'sinde (%74) Ig G indeksi yüksekti. OKB pozitif ve negatif olan iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark olmayıp her iki grupta da kadın, erkek oranı 3:2'ydı. OKB pozitif ve negatif grupta BOS incelemesi, klinik başlangıcından sonraki ilk üç ay içinde yapılmıştı. BOS Ig G indeksi yüksek olan 15 hastanın OKB'ı negatifti. Üç olgunun ise BOS Ig G indeksi normal olmasına karşın OKB pozitif. Relapsing remitting seyir gösteren 43 hastanın 24'ünde (%56), sekonder veya relapsing progresif 19 hastanın 12'sinde (%63) OKB pozitif (Tablo I). Ortalama EDSS skoru OKB pozitif grupta 2.76, OKB negatif grupta ise 2.15'ti ($p<0.05$). Başlangıç bulgusu olarak multipl sistem tutulumu OKB pozitif grupta %57, OKB negatif grupta %40'tu ($p<0.05$). İlk semptom olarak piramidal, serebellar, otonomik sistem tutulumu bulgularının görülme oranı BOS OKB pozitif grupta negatiflere göre daha yüksekti ($p<0.05$). Duyusal ve optik nörit kliniği ile başlangıç oranı ise BOS OKB negatif grupta daha yüksek bulundu.

Tablo I. MS'nin Farklı Klinik Formlarındaki BOS Bulguları.

BOS	RRMS (%) n=43	PPMS (%) n=8	SPMS+RPMS(%) n=19	Toplam (%) n=70
Ig G index	67	75	89	74
Oligoklonal Band	56	50	63	57

RRMS: Relapsing remitting multipl skleroz, PPMS: Primer progresif multipl skleroz, SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz, RPMS: Relapsing progresif multipl skleroz

UP çalışması yapılan 85 hastanın 72'sinde Görsel Uyandırılmış Potansiyel (GUP), 41'inde Beyinsapı İşitsel Uyandırılmış Potansiyel (BİUP), 32'sinde Posterior Tibial Somatosensoryel Uyandırılmış Potansiyel (p.tibial SUP) ve 27'sinde Median Somatosensoryel Uyandırılmış Potansiyel (median SUP) çalışılmıştı (Tablo II). GUP'da; kortikal yanıtın tamamen kaybı, P100 latansının 117 ms üzerinde olması veya her iki taraf arasındaki P100 latans farkının 8 ms üzerine çıkması, anormallik olarak kabul edildi. BİUP için üçüncü veya beşinci dalga yokluğu, I-III, III-V veya I-V interpike latanslarındaki uzama patolojik olarak değerlendirildi. Mediyan SUP kayıtlarında N20 kortikal potansiyeli elde edilememiş veya santral ileti zamanı (N13-N20 interpike latans) artmışsa, p.tibial SUP kayıtlarında ise benzer şekilde kortikal P37 ve N45 potansiyelleri yok veya santral ileti zamanı (N22-N45 interpike latans) uzun bulunmuşsa, anormallik olduğu kabul edildi. BİUP yapılan 41 olgunun 12'sinde (%30) anormallik olup bu olguların yedisinde (%7) anormallik iki taraflıydı. BİUP yapılan olguların 33'ünde beyinsapı tutulumuyla uyumlu klinik olmamasına rağmen dokuz (%27) hastada tek veya çift taraflı anormallik görüldü. Beyinsapı tutulumuyla uyumlu kliniği olan sekiz hastanın üçünde (%37) BİUP anormaldiydi. P.tibial SUP yapılan 32 olgunun 21'inde (%66), median SUP yapılan 27 olgunun ise 16'sında (%59) tek veya iki taraflı anormallik görüldü. GUP çalışılan 72 olgunun 51'inde (%71) anormallik bulundu. Optik nörit (ON) kliniği olan 16 olgunun sadece birinde (%8) tek taraflı ON kliniği olmasına rağmen GUP normaldi. 13 olguda tek taraflı ON kliniği olup, bu olguların 3'ünde (%23) iki taraflı,

9'unda (%69) klinikle uyumlu olarak tek taraflı GUP anormalliyi görüldü. GUP çalışması yapılan toplam 72 hasta içinden ON kliniği olmayan 56 hastanın 36'sında (%65) GUP anormalliyi olup, anormallik olguların 22'sinde (%39) iki taraflı, 14'ünde (%26) tek taraflıydı.

132 MS olgusunun 112'sinde başlangıç semptomlarıyla klinik arasındaki ilişki incelendiğinde, monosemptomatik başlangıç RRMS'lilerin 29'unda (%40), PPMS'lilerin 3'ünde (%21), SPMS'lilerin 5'inde (%19) vardı. 112 hastanın başlangıç semptom veya belirtisi olarak 62'sinde piramidal (%55), 51'inde duyuşsal (%45.5), 31'inde optik (%27.6), 27'sinde beyinsapı (%24.1), 23'ünde serebellar (%20.5), 4'ünde otonomik (%3.5) ve 2'sinde kognitif (%1.7) etkilenme vardı. Duyuşsal semptomlarla başlangıç RRMS'de %54, PPMS'de %35, SPMS'de %27 bulundu. Optik nörit kliniği ile başlangıç RRMS'lilerin 26'sında (%36), PPMS'lilerin birinde (%7), SPMS'lilerin ise 4'ünde (%15) vardı. Piramidal sistem bulgularıyla başlangıç gösteren PPMS'lilerin oranı %92, SPMS'lilerin oranı %84 iken, RRMS'lilerde bu oran %37 bulundu. Başlangıçta serebellar tutulum RRMS'de %7, PPMS'de %42 ve SPMS'de %46'ydı. Başlangıçta beyinsapı tutulumu bulguları olması her üç grupta benzerdi. Otonomik ve kognitif etkilenmeyle başlangıç, PPMS'de %21, RRMS'de %4 ve SPMS'de %4 oranındaydı (Tablo III).

Toplam 57 hasta (43.2) immunmodülatör tedavi kullanmaktaydı. İmmunmodülatör tedavi uygulanan hastaların 18'i haftada bir intramüsküler interferon beta 1a (Avonex), 15'i gūnaşırı subkutan interferon beta 1b (Betaferon), 14'ü gūnaşırı subkutan interferon beta 1a (Rebif) ve 10'u hergün subkutan glatiramer asetat (Copaxone) kullanmaktaydı. Betaferon

Tablo II. MS Olgularında Uyandırılmış Potansiyel Anormallikleri.

	GUP (n=72)	P.tibial SUP (n=32)	m. SUP (n=27)	BİUP (n=41)
Tek taraflı anormallik (%)	32	26	23	23
İki taraflı anormallik (%)	39	40	36	7
Toplam (%)	71	66	59	30

GUP: Görsel uyandırılmış potansiyel, **P.tibial SUP:** Posterior tibial somatosensoryel uyandırılmış potansiyel, **m. SUP:** Median somatosensoryel uyandırılmış potansiyel, **BİUP:** Beyinsapı işitsel uyandırılmış potansiyel

Tablo III. MS Olgularında Başlangıçta Tutulan Sistemler.

Bulgu	RRMS (%) n=72	PPMS (%) n=14	SPMS+RPMS (%) n=26
Duyusal	54	35	27
Piramidal	37	92	84
Serebellar	7	42	46
Optik	36	7	15
otonomik+kognitif+nöbet	4	21	–
Beyin Sapı	27	14	19
Tek sistem tutulumuyla başlangıç	40	21	19

RRMS: Relapsing remitting multipl skleroz, **PPMS:** Primer progresif multipl skleroz, **SPMS:** Sekonder progresif multipl skleroz, **RPMS:** Relapsing progresif multipl skleroz)

kullanan hastaların 8'i, Copaxone kullanan hastaların üçü, Rebif kullanan hastaların ikisi relapsing progresif formda olup diğer immunomodülatör tedavi alan hastalar relapsing remitting formdaydı. İmmunomodülatör tedavi kullanma süreleri 3-50 ay arasında değişmekteydi. İmmunomodülatör kullanan hastalarımızda gribal infeksiyon benzeri semptomlar ve enjeksiyon yeri reaksiyonu nadiren de olsa görülen yan etkilerdi.

İmmunsupresan tedavi toplam 22 MS olgusunda kullanıldı. Azatioprin kullanılan 14 MS hastasının yedisi erkek, yedisi kadındı. Hastaların yaş ortalaması 43.2'ydı. Hastaların beşi sekonder progresif, beşi primer progresif ve dördü relapsing progresif formdaydı. Hastalarda günlük ortalama 66 mg (25-100 mg) azatioprin kullanıldı. Tedavi başlangıcındaki ortalama Expanded Disability Status Scala (EDSS)'leri 4.42 (2-7), tedavi izlemindeki son ortalama EDSS'leri 4.39'du. Hastaların ilacı ortalama kullanım süresi 61 aydı (14-120 ay). Hastaların hiçbirinde atak veya ilaca bağlı yan etki gözlenmedi. Toplam 4 MS hastasına mitoksantron verildi. Hastaların ikisi erkek, ikisi bayan olup tümü sekonder progresif formdaydı. Hastaların üçü daha öncesinde immunomodülatör, biri ise azatioprin kullanmıştı. Yaş ortalamaları 36.7'ydı. Ortalama ilaç kullanım süreleri 6.75 aydı (3-11). Tedavinin başlangıcındaki ortalama EDSS'leri 4.8 (3.5-5.5) ve klinik takiplerindeki son ortalama EDSS'leri

3.6'ydı (3-4.5). Uygulanan ortalama kümülatif mitoksantron dozu 105 mg (60-140 mg)'di. İki hastada eş zamanlı glatiramer asetat ve bir hastada son mitoksantron dozunun ikinci yılından sonra interferon beta-1b kullanıldı. Bir hastada üçüncü dozdan sonra nötropeni gelişti ve tedaviye devam edilmedi. Hastaların hiçbirinde kardiotoksisite gözlenmedi. Toplam 4 primer progresif MS hastasında haftada 7.5 mg oral methotrexate kullanıldı. Hastaların ortalama takip süreleri 9 ay (3-18)'di. Hastaların ortalama EDSS'leri 4.5 olup takiplerinde EDSS'lerinde değişiklik olmadı. Bir hastada nötropeni gelişmesi üzerine tedavi kesildi.

TARTIŞMA

Multipl Skleroz, santral sinir sisteminin kronik, inflamatuvar, demiyelinizan hastalığıdır. Günümüze dek gerçekleştirilen çalışmalar MS insidansının gittikçe arttığını göstermektedir. Bunun nedeninin MS'nin giderek yaygınlaşması mı, yoksa teşhis oranlarının giderek artması mı olduğu kesin olarak bilinmemektedir. MS için ortalama başlangıç yaşı 30, en sık görülen başlangıç yaşı ise 23-24 olarak tespit edilmiştir⁽⁴⁾. Olguların yaklaşık %70'i 20 ve 40 yaş arasıdayken, %10'u daha erken, %20'si ise daha geç ortaya çıkmıştır⁽⁴⁾. Onbeş yaşından önce ya da 50 yaşından sonra hastalık başlangıcına ender rastlanır. Bununla birlikte 15 aylık çocuklarda ve bazen 70'li yaşlarda MS bildirilmiştir^(4,5). Progresif seyirli MS olguları

genellikle geç yaşlarda başlangıç gösterme eğilimindedir⁽⁵⁾. Olgularımızda hastalık başlangıç yaş ortalaması 30 düzeyinde olup, en erken başlangıçlı olgumuz 14 yaşında kadın, en geç başlangıçlı olgumuz ise 47 yaşında erkek hastaydı. PPMS'li 15 hastanın hastalık başlangıç yaş ortalaması diğer klinik formlardan ileriye. MS hastalığının genel prevalans oranı erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda iki kat daha yüksektir⁽⁶⁻⁸⁾. Bununla birlikte, cinsiyet oranı hastalık tipine göre değişiklik göstermektedir. Başlangıçta progresif MS'in prevalans oranı kadınlarda ve erkeklerde hemen hemen aynıdır (9). Bizim olgularımızda K/E oranı RRMS ve SPMS grubunda 1.7ydi. PPMS grubunda ise K/E oranı 2.8 olup diğer klinik formlara göre daha da yüksekti. MS prevalansı, 1/100.000 ila 100/100.000'e kadar olmak üzere, farklı coğrafi bölgelerde çeşitlilik göstermektedir⁽⁸⁾. Coğrafi olarak risk alanları 30/100.000 yüksek risk, 5-29/100.000 orta risk ve 5/100.000'in altı düşük risk olarak sınıflandırılır⁽⁸⁾. MS prevalansında coğrafi varyasyon hem çevre hem de genetik faktörlerden kaynaklanmaktadır. Bölgemizin MS açısından orta derecede risk alanı özelliği gösterdiğini düşünmekteyiz. Hastalarımızın Samsun ve Orta Karadeniz Bölgesinin diğer illerinden hastanemize geldiği ve coğrafi olarak homojen olmayan bir dağılım sergiledikleri görülmüştür. İleriki zamanlarda yapılacak prevalans çalışmaları ile, bölgemizin MS açısından coğrafi risk özelliği belirlenebilir.

MS hastalarının yaklaşık %80-85'inde başlangıçta RRMS görülmekle birlikte, yaklaşık %10-15'inde PPMS görülür. RRMS hastalarının yaklaşık %50'sinin hastalık başlangıcından sonra ilk 10 yıl içinde SPMS'e ilerlediği ve popülasyonun yaklaşık %90'ında bu geçişin 25 yıl içinde gerçekleştiği gösterilmiştir^(4,6,9). Bizim olgularımızda RRMS hastaları %60 oranıyla en sık görülen klinik formu, PPMS hastaları %11 oranıyla en az görülen klinik formu oluşturuyordu. SPMS ve RPMS hastalarımızın oranı %29 düzeyindeydi ve sekonder progresif grupta tanıdan ortalama 7.8 yıl sonra progresyon başlamıştı.

MS'de lezyonlar birden çok yerde oluşur ve farklı zamanlarda gelişir. MS tanısı için spesifik bir test yoktur. Klinik bulgular, hasta takibi ve yardımcı tanı yöntemleri ile tanı konulmaktadır⁽³⁾. BOS ve GUP gibi incelemeler, klinik olarak tanı koyma yetersizliği olduğunda değerlendirmeye alınmaktadır. Tanı konulduğunda, hastalığın nasıl seyir göstereceğini öngörmek oldukça zordur. Yaş, cinsiyet, başlangıç semptomları, atak sıklığı, klinik form gibi klinik ve demografik faktörlerin MS prognozunda belirleyici olduğu bilinmektedir^(7,9). MS hastalarının %10 ya da daha fazlasında görülen başlangıçtaki nörolojik semptomlar ve belirtiler yorgunluk, optik nörit, internükleer oftalmopleji, nistagmus, baş dönmesi, yürüme bozuklukları, his kaybı, artan derin tendon refleksleri, bacaklarda halsizlik, spastisite ve mesane bozukluklarıdır⁽⁵⁾. Hastaların %50 ya da daha yüksek bir oranında hastalığın herhangi bir döneminde görülen semptom ve belirtilerse kognitif değişiklikler, öfori, depresyon, yorgunluk, optik atrofi, ataksi, cinsel bozukluklar, piramidal ve duyuşsal belirtilerdir⁽¹⁰⁾. Hastalığın başlangıcında piramidal, serebellar etkilenmenin olması ve santral sinir sisteminin birden çok bölgesinin etkilenmesi kötü prognoz göstergesidir^(7,9,10). Hastalarımızdan progresif seyirli olanların RRMS'lilere göre başlangıçta daha fazla motor, serebellar, otomatik, kognitif veya birden çok bölge ile ilgili semptomlar sergilediği görülmüştür.

BOS OKB pozitifliğinin prognozu belirlemede yardımcı olabileceği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir⁽¹¹⁻¹³⁾. Olgularımızın BOS incelemesi sonuçları, OKB negatifliğinin MS hastaları için iyi bir prognostik faktör olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

UP'ler, MS düşünülen ve görsel semptomları olmayan bir hastada anormal GUP ya da beyinsapı lokalizasyonunu düşündürecek semptom ve bulguları olmayan bir hastada patolojik BİUP verileri gibi bilgiler sağladıklarında tanıya önemli katkıda bulunurlar⁽¹⁴⁾. MRG, MS'de tanının konulması, progresyonun izlenmesi ve tedavinin takibinde en önemli tanısal yöntemdir⁽¹⁵⁾. Ancak, görüntüleme yöntemleri

sinir sistemini tutan lezyonlar hakkında daha çok anatomik bilgiler sağlarken, UP'ler yardımı ile sinir sistemi içinde iletimin fizyolojik özellikleri hakkında veri elde edilebilir^(16,17). UP'ler bu özellikleri sayesinde klinik, muayene ve MRG'nin MS tanısı için yetersiz olduğu durumlarda lezyonlar hakkında ek bilgiler sağlayabilir ve tanıya katkıda bulunabilir⁽¹⁸⁾. Bizim olgularımızın tamamında MRG'lerde MS'i düşündüren lezyonlar olmakla birlikte olguların bir kısmında, tanıya olan katkıları nedeniyle UP incelemelerinden yararlanmıştı. Olgularımızda sırasıyla GUP, p.tibial SUP'da, daha az oranda da median SUP ve BİUP'da anormallik bulunmuştur.

MS hastalığının tedavisi atak tedavisi, hastalığın seyri üzerine etkili olan immun düzenleyici tedavi ve semptomatik tedavi olarak üç başlık altında toplanmaktadır. Etki mekanizmaları farklı olan tedavi stratejileri ile MS tedavisinde alınan sonuçlar bugün için henüz yeterince yüz güldürücü değildir. Oldukça pahalı olmaları yanında immun sistem üzerine titizlik göstermeden yapılacak müdahaleler immun kaskadda önceden tahmin edemediğimiz sonuçlara neden olacaktır. Bu nedenle, MS tedavisinde immunmodülatör ve immun-supresör ilaçların kullanılması nöroimmunoloji konusunda bazı bilgilere sahip olmayı gerektirmektedir. RRMS hastalarının tedavisinde immunmoduluar ilaçlar belirli endikasyonlarla kullanılmaktadır⁽¹⁹⁾. Ancak bu grup hastalar içinde immunmoduluar tedavilere yanıt vermeyen, standart relapsing remitting formdan daha agresif gidiş ve klinik özellik taşıyan veya beklenen ortalama süreden daha hızlı sekonder progresif forma dönüşen hastalarda immunsüpresan ajanlardan yararlanılmaktadır⁽²⁰⁾. MS'de çeşitli otoimmun patolojik mekanizmaların rol oynadığı anlaşıldığından beri çeşitli tedavi stratejileri denenmiştir. MS'nin ilerlemesini yavaşlatmak hatta durdurmak amacı ile immun sisteme etkili çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan immunsüpresan tedavi ile santral sinir sisteminde bazı antijenlere karşı gelişmiş olan istenmeyen immün cevabın baskılanması, doku

zedelenmesinin azaltılması amaçlanmaktadır⁽²¹⁾. İmmüno-supresyonda kullanılan ajanların bazıları daha genel bir immüno-supresyon yaparken, bir kısmı da bazı moleküller üzerinden selektif etki yapmaktadır. Günümüzde progresif MS'de en çok kullanılan ilaçlar steroidler, azatioprin ve siklofosfamid'dir⁽²²⁾. Spesifik immunsüpresyon enfeksiyonlara duyarlılık artışına yol açmadan immun sistemi baskılar. MS tedavisinde başarılı immunsüpresif protokollerin ortak hedefleri mononükleer hücre aktivasyonunu önlemek, sitokin ekspresyonunu yada sitokin-reseptör ilişkisine mani olmak, endotel hücre aktivasyonunu önlemek ve progresyonu geciktirip, atakları önlemektir^(21,22). Bizim İmmüno-supresan tedavi uyguladığımız MS hastalarında azatioprin ve methotrexate alan gruplarda atak gözlenmedi ve EDSS'lerinde belirgin değişiklik olmadı. Mitoksantron grubunda ise hastaların progresyonunda gerileme ve EDSS'lerinde düzelme saptandı.

SONUÇ

Gerek klinik ve görüntüleme, gerekse laboratuvar bulgular açısından MS olgularının karakteristik özelliklerini belirlemek hastalığın etiyopatogenezine ışık tutacaktır. MS'nin patogenezini anlamaya yönelik çalışmalarda ilerleme sağlandıkça etiyolojiye yönelik sağaltım umutları artacaktır.

Geliş Tarihi : 15.07.2004

Yayına kabul tarihi : 19.10.2005

Yazışma adresi:

Dr. Murat TERZİ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Nöroloji Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Paty DW, Noseworthy JH, Ebers GC. Diagnosis of multiple sclerosis. In: Pathy DW, Ebers GC, eds. Multiple sclerosis. Philadelphia: FA Davis. 1997: 48-134.
2. Vukusic S, Confavreux C. The natural history of multiple sclerosis. In: Cook SD, ed. Handbook of

- multiple sclerosis. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2001; 433-447.
3. Domzal TM. Multiple sclerosis-certain clinical and diagnostic problems. *Neurol Neurochir Pol.* 1999; 32: 61-64.
 4. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: ageographically based study. *Brain.* 1989; 112: 133-146.
 5. Paty DW, Ebers GC. Clinical features. In: Paty DW, Ebers GC, eds. *Multiple sclerosis.* Philadelphia: FA Davis, 1997; 135-191.
 6. Miller AE. Clinical features. In: Cook SD, ed. *Handbook of multiple sclerosis.* 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2001; 231-232.
 7. Kantarci OH, Weinshenker BG. Prognostic factors in multiple sclerosis. In: Cook D, ed. *Handbook of multiple sclerosis.* 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2001; 449-463.
 8. Ebers GC, Sadovnick AD. Epidemiology. In: Paty DW, Ebers GC, eds. *Multiple sclerosis.* Philadelphia: FA Davis, 1997; 5-28.
 9. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, Karabudak R, Sutlas N, Agaoglu J, Turan F, Ozmenoglu M, Togrul E, Demirkiran M. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). *Neurology.* 1998; 51: 765-772.
 10. Confavreus C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1430-1438.
 11. Lefvert AK, Link H. Ig G production within the central nervous system: a critical review of proposed formulae. *Ann Neurol.* 1985; 17: 13-20.
 12. Farrell MA, Kaufmann JCE, Gilbert JJ, et al. Oligoclonal bands in multiple sclerosis: clinical-pathologic correlation. *Neurology.* 1985; 35: 212-218.
 13. Avasarala JR, Cross AH, Trotter JL. Oligoclonal Band Number as a Marker for prognosis in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 2001; 58: 2044-2045.
 14. Grana EA, Kraft GH. Electrodiagnostic abnormalities in patients with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994; 75: 778-82.
 15. McDonald WI, Fazekas F, Thompson AJ. Diagnosis of multiple sclerosis. *Zh Neurol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2003; 2: 4-9.
 16. Anlar O, Yombul T, Kisli M. Peripheral sensory and motor abnormalities in patients with multiple sclerosis. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2003; 43: 349-351.
 17. 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.
 18. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2001; 103: 1-11.
 19. Goodin D, Frohman E, Garmany G, et al. Disease-modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology.* 2002; 58: 168-178.
 20. Weinshenker BG, Issa M, Baskerville J. Meta-analysis of the placebo-treated groups in clinical trials of progressive MS. *Neurology.* 1996; 46: 1613-1619.
 21. Liu C, Blumhardt LD. Disability outcome measures in therapeutic trials of relapsing remitting multiple sclerosis: effects of heterogeneity of disease course in placebo cohorts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 68: 450-457.
 22. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, et al. Overview of Azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet.* 1991; 338: 1051-1055.