

BÖLÜM 5

MULTİPLE SKLEROZ'DA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Öğr. Gör. Nurcan CONTARLI¹

Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR²

¹ Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Karabük, Türkiye. nurcancontarli@karabuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-3269-1056

² Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Karabük, Türkiye. mehmetozdemir@karabuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-9506-0131

GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS), genellikle 20-40 yaş aralığında bireylerde merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyen otoimmün, kronik ve demiyelinizan özellikte bir hastalıktır (Hafler ve ark., 2005). Hastalık, Jean Martin Charcot tarafından 1868 yılında yeni bir sinir sistemi hastalığı olarak bildirilmiştir (Zalc, 2018). 20. Yüzyıl öncesinde sadece olgular şeklinde tanımlanırken, 20. yüzyılın başlarından itibaren sık rastlanılan hastalıklar arasında yer almıştır. Hastalığın başlangıç yaşına bakıldığında hastaların %1'den azının çocuklukta ve yaklaşık %2-10'unun 50 yaş sonrasında ortaya çıktığı gözlenmektedir (Börü ve ark., 2018). Hastalığın prevalansı coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermekle birlikte dünyada yaklaşık 1 milyon MS tanılı hasta olduğu bilinmektedir (Lucchinetti ve ark., 2000). MS fiziksel, emosyonel, sosyal ve kognitif işlevleri etkileyen engelliliğe yol açan en önemli hastalıklardan birisidir. Ataklarla seyreden hastalık kişiden kişiye klinik farklılıklar göstermekte, zaman içerisinde ani kötüleşme, iyileşme veya spontan şekilde düzelleme görülebilmektedir. Hastalık genellikle 10-30 yıllık sürede ciddi geri dönüşü olmayan nörolojik sakatlığa yol açmaktadır (Compston ve Coles, 2008; Lucchinetti ve ark., 2000). Genç erişkinlerde daha sık görülürken; ilerlemiş yaş, ölüm oranını arttırmaktadır (Compston ve ark., 2006).

1.1. Multiple Skleroz Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi

Etiyolojisi net olmayan MS hastalığının oluşumunda hem genetik hem de çevresel etmenlerin katkısı olduğu bildirilmektedir (Katsara ve Apostolopoulos, 2018). MS; genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörler, viral/bakteriyel etmenler, inflamatuvar ve otoimmün cevapla salınan sitokinler ve birtakım etyolojik faktörlerin bileşiminden meydana gelen bir hastalıktır. MS kalıtsal bir hastalık değilken, hastalığın kan bağı olan kişilerde sık görülmesi genetik faktörlerin etyolojide önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir (Ghasemi ve ark., 2017). MS hastalarının birinci dereceden akrabalar arasında görülme olasılığı genel popülasyona oranla 10-50 kat daha fazladır (Garg ve Smith, 2015). MS hastalarının monozigot ikizlerinde ise bu oran 300 kata kadar çıkabilmektedir. İkiz kardeşler üzerinde yapılan çalışmalar MS etyolojisinde genetik faktörlerin önemini dikkat çekse de hastalığın genetik faktörlerden mi yoksa yetiştirme ortamında ortak çevresel faktörlerden mi kaynaklandığı net anlaşılamamıştır (Howard ve ark., 2016; Mumford ve ark., 1994).

MS'in etyolojisinde rol oynayan çevresel faktörlerden biri de sigara kullanma ve düşük D vitamini düzeyidir. Sigara içmeyen bireyler, içenlere kıyasla %50 daha az hastalık riskiyle karşı karşıyadır (Palacios ve ark., 2011). Ayrıca sigaranın relapsing remitting MS'den sekonder progresif MS'e geçişi hızlandırdığı belirtilmiştir (Hernán ve ark., 2005). Sigaranın MS oluşma riskini artırması bileşenlerinin immünomodülatör ve nörotoksik etki mekanizmalarıyla açıklanırken, net etkisi hala bilinmemektedir. Ayrıca sigara, MS ile tetiklenen solunum yolu enfeksiyonlarının süresini ve görülme sıklığını artırır (Ascherio ve Munger, 2007; Sopori ve Kozak, 1998; Graham, 1990).

MS hastalığının ortaya çıkmasında rol aldığı düşünülen bir diğer faktör de bağırsak florasıdır. Bağırsak florasının geçirgenliği bazı mikrobiyolojik ve immünolojik tehditler karşısında bozulur ve bazı kommensal bakteriler ve büyük moleküller mukoza zarına geçer. Bu da bağırsak florasını bozarak MS oluşumunu tetikleyebilmektedir (Odenwald ve Turner, 2017).

Hastalığın Avrupa ve Amerika'daki genç yetişkinlerde görülme insidansı 1/1000'dir (Lucchinetti ve ark., 2000). Türkiye'de ise bu oranın 1000 genç yetişkinde 0,4-1 arasında olduğu tespit edilirken, 30'lu yaşlarda başlangıç gösterdiği ve genetikle ilişkili görülme oranının %11,5 olduğu bildirilmiştir (Bulut ve ark., 2011). Prevelans çalışmaları hastalığın beyaz ırkta ve Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, İsrail, Yeni Zelanda ve Güney Avustralya'da görülme oranı artarken, tropikal bölgelerde ve Asya ülkelerinde daha az görüldüğü bildirmektedir (Nielsen ve ark., 2005). MS'e Amerikan Kızılderilileri'nde rastlanmamıştır (Rosati, 2001).

Ekvator'dan uzak bölgelerde yaşamak daha yüksek MS görülme oranlarıyla ilişkilendirilmektedir. Ayrıca bu bölgelerde yaşayanlar daha az Güneş ışığına maruz kaldıkları için azalan D vitamini üretimi MS riskini tetikleyebilmektedir (Hayes, 2000). Yapılan çalışmalarda bol D vitamini içerikli balık ve omega 3'ten zengin beslenmenin MS riskini azalttığı ve hastalığın hafif seyretmesini sağladığı bildirilmektedir (Hayes, 2000).

MS gibi otoimmün hastalıklar için bazı araştırmacılar endüstrileşmiş ülkelerde temizlik şartlarının daha iyi olduğu göz önüne alarak, Hijyen Teorisi'ni öne sürmüşlerdir. Bu teoriye göre erken yaşlarda parazitler ve çeşitli mikroorganizma gibi hastalık etmenlerine maruziyet yaşamayanların

bağışıklık sistemleri normal şekilde gelişmemektedir. Bu da ilerleyen zamanlarda MS gelişimine zemin hazırlamaktadır (Sheikh ve Strachan, 2004).

1.2. Multiple Skleroz Patofizyolojisi

MSS'deki demiyelinize plaklar, MS'de ayırt edicidir (Compston ve ark., 2006; Frohman ve ark., 2006). Akut plaklarda inflamatuvar bulgularla birlikte lezyon boyunca yayılmış demiyelinizasyon da gözlenir (Frohman ve ark., 2006). Akut plaklarda genellikle düzensiz kenarlar, parankimal ödem ile hücre infiltrasyonu görülür (Frohman ve ark., 2006). Plakların sınırındaki lenfosit infiltrasyonunun, antijene spesifik olduğunu düşündürmektedir. Adaptif immün yanıtın MSS'deki miyelin ve sinir hücrelerinin harabiyetine sebep olduğu düşünülmektedir (Wu ve Alvarez, 2011).

Özellikle genetik yatkınlığı olan kişilerde bazı bakteriyel ve viral ajanların etyolojide yer aldığı düşünülmeyle birlikte Epstein-Barr virüsünün MS ile güçlü birliktelik gösterdiği bilinmektedir (Ruprecht, 2020). Özellikle yaşamın ilerleyen dönemlerinde Epstein-Barr enfeksiyonu ortaya çıkan bireylerde MS gelişme riskini 2-3 kat arttırabilmektedir. Enfekte olmayan ya da negatif Epstein-Barr serolojisine sahip olan bireylerde MS gelişme riski düşüktür (Marrodan ve ark., 2019).

MS hastalığında Th17 hücreleri ve CD4⁺ T helper (Th) 1 miyelin kılıf içeriğini antijen olarak algılayarak otoreaksiyon geliştirirler (Hafler ve ark., 2005; Sospedra ve Martin, 2005). Yani MS, T ve B hücrelerinin nedeni henüz anlaşılamayan bir şekilde, miyelin kılıfı antijen bir madde olarak algılaması ve yok etmeye çalışması sonucunda oluşan plak oluşumu ile karakterizedir (Steinman, 1996).

Aslında MS hastalığının patofizyolojik mekanizmasının başlamasına vücuda giren antijenlerin sebep olduğu düşünülmektedir. Vücuttaki antijen sunan hücreler, dolaşıma giren antijenleri yakalar. T lenfositler ile antijen sunan hücreler arasındaki etkileşim sonucunda adaptif otoimmün yanıt başlar (Gandhi ve ark., 2010). Dolaşımdaki T lenfositleri, kan-beyin bariyeri duvarına bağlanır. Deforme olmuş kan-beyin bariyerini geçerek MSS ulaşan T lenfositler burada miyelin kılıfını hedef alan inflamatuvar sitokinleri üretirler. T lenfositler ve makrofaj infiltrasyonlarına bağlı olarak gelişen inflamatuvar yanıt; oligodentrosit ölümü, nöronal demiyelinizasyon ve gliotik skarlaşma durumlarına neden olur (Namaka ve ark., 2008; Trapp ve Nave, 2008). Plaklar MSS'de çoğunlukla periventriküler beyaz cevher, korpus kallosum, optik sinir, medulla spinalis, serebellar pedinkül ve beyin sapını etkiler (Compston

ve Coles, 2008). Aksonlar hastalığın erken evrelerinde nispeten korunabilse bile hastalık ilerledikçe geri dönüşsüz şekilde hasara maruz kalırlar (Trapp ve ark., 1998). Akson hasarının derecesi, aktif lezyon alanlarında gelişen inflamasyon şiddeti ile ilişkilidir. Şiddetli bir alevlenmede miyelin kılıftaki inflamatuvar hasar, aksonlara da etki edebilir. İlerleyen zamanlarda klinik olarak sessiz olan lezyonlar da aksonal hasara dahil olabilir. MS'nin aslında miyelin kaybı ile ilişkili bir hastalık olduğu bilinse de; lezyonlarının erken evresinde aksonal hasar da rapor edilmiştir (Ferguson ve ark. 1997). Aksonal kaybın MS hastalarının ilerleyici ve geri dönüşü olmayan semptomlarının en büyük sebebi olduğu düşünülmektedir (Hernandez ve ark., 2014).

1.3. Multiple Skleroz Tanısı

MS hastalığının erken döneminde tanı koyabilmek, tedavi seçimi ve hasta takibi için oldukça önemlidir. Kesin tanı koyabilmek için kullanılan bir laboratuvar yöntemi yoktur. Fakat klinik belirtileri, seyri ve yardımcı laboratuvar yöntemleri göz önünde bulundurulabilir (Öztürk ve ark., 2017).

MS tanısı için kan/ıdrar tahlillerinde tespit edilebilen hastalığa özgü bir biyobelirteç yoktur. Bu yüzden tanıda hasta hikayesi ve nörolojik muayene temel alınır (Ulucan Karnak, 2020). Klinik patolojik çalışmalarda ataklar, ateş veya enfeksiyon olmaksızın anatomik bir lokalizasyonla ilişkilendirilebilen inflamatuvar ve demiyelinizan lezyonların neden olduğu nörolojik bozuklukların ortaya çıktığı dönemler olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın progresyonunun kesin olarak atak tanımı yapılabilmesi için hastalığa ait nörolojik belirtilerin en az 24 saat devamlılığı gereklidir (Lublin ve ark., 2014). Kliniğe atak şikayeti ile başvuran hastalarda, tanıyı doğrulamada gadolinyum içerikli intravenöz madde verilerek yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılır (Thompson ve ark., 2000).

1.4. Multiple Skleroz Klinik Tipleri

MS klinik seyir açısından bireyler arasında farklılık gösteren atak, remisyon ve progresyon denilen klinik süreçlerle karakterize nörolojik bir hastalıktır. Hastalık tekrarlayan ataklar eşliğinde seyretmekle beraber, ataksız seyreden progresif tipleri de vardır. MS hastalarında iyi prognozun göstergeleri; kadın cinsiyet, erken yaşlarda başlaması ve başlangıçtan sonraki ilk 5 sene boyunca çok hafif özür durumu sergilemesidir. Kötü prognozun göstergeleri ise; erkek cinsiyeti, geç yaşta başlaması, sık atak geçirme, ilk 2 atak arası sürenin az olması, ilk ataktan sonra tam iyileşme olmaması, hızlı gelişen özür durumu ve serebellar etkilenimdir (Kamm ve ark., 2014).

MS, santral sinir sistemini etkilediği bölgeye göre otonom, motor, duyu ve bilişsel bozuklukları içeren oldukça heterojen bir hastalıktır (Noseworthy ve ark., 2000). Farklı belirti ve bulgulara yol açan MSS hasarı ile karakterize olan MS, klinik olarak alt gruplara ayrılmaktadır. Hastalığa ait özellikler dikkate alınarak 1996 yılında Relapsing Remitting MS (RRMS), Primer Progresif MS (PPMS), Sekonder Progresif MS (SPMS) ve Relapsing Progresif MS (RPMS) başlıkları altında 4 farklı MS klinik tipi tanımlanmıştır. İlerleyen yıllarda hastalık hakkında edinilen bilgilerin artışıyla 2013 yılında bu başlıklara Radyolojik İzole Sendrom (RİS) ve Klinik İzole Sendrom (KİS) tipleri de eklenerek son halini almıştır (Lublin ve ark., 2014).

1.4.1. Relapsing Remitting MS (RRMS)

MS tanılı olguların %85'ini içeren en sık görülen tipidir. RRMS'de, alevlenme döneminin ardından remisyon süreci gözlenir. Atak sıklığı hastadan hastaya değişse de 1,5 yılı aşmamaktadır. Genellikle hastalar 30'lu yaşlarda RRMS tanısı almaktadır (Steinman, 2009). Az da olsa beyin atrofisi ve akson kaybı gözlenen RRMS diğer MS tiplere göre daha yavaş ilerler. Bu tip zamanla sekonder progresif MS tipine dönüşebilir (Confavreux ve Vukusic, 2006; Thompson ve ark., 2000; McDonald ve ark., 2001; Glad ve ark., 2006).

1.4.2. Primer Progresif MS (PPMS)

Tanı alan hastaların %10-15'ini oluşturur. Omurilikte myelopati ve atrofi gibi ciddi etkilenmeler söz konusuysen, az miktarda da olsa beyin lezyonları da görülebilir. Nörolojik semptomları remisyon dönemleri olmadan ciddi şekilde progresyon gösterir. PPMS hastalarda hastalığın başından itibaren sürekli nörolojik engeller gözlendiğinden MS'nin en zayıflatıcı tipidir (Ghasemi ve ark., 2017). Hızlı progresyonla beraber düzelmenin hiç olmadığı veya hafif geçici olduğu bir hastalık seyri görülür (Confavreux ve Vukusic, 2006; Thompson ve ark., 2000; McDonald ve ark., 2001; Glad ve ark., 2006).

1.4.3. Sekonder Progresif MS (SPMS)

RRMS'deki kadar sık sık atak gözlenmemekle birlikte birçok hastada atak görülmeden progresyonu da söz konusudur. Genellikle atakların şiddeti zamanla artar ve yoğunlaşır. Ayrıca hastalığın semptomları ataklar olsun veya olmasın geri dönüşsüz şekilde kötüleşerek progresif form gösterir. RRMS tanılı hastaların neredeyse yarısının 10-15 yıl içinde hastalığın bu formunu geliştirdiği tespit edilmiştir (Bishop ve Rumrill, 2015).

1.4.4. Relapsing Progresif MS (RPMS)

Hastaların %5'inde ortaya çıkar. RPMS, PPMS ile benzerlik gösterir fakat bu hastalarda, progresyonların yanı sıra tam düzelmenin olmadığı remisyon dönemleri de eşlik eder. Bu sebeple geçirilen ilk atağa kadar PPMS'den ayırt edilmesi çok zordur (Lublin ve ark., 2014).

1.4.5. Radyolojik İzole Sendrom (RİS)

RİS terimi ilk olarak 2009 yılında tanımlanmıştır. RİS, daha önce bir klinik semptom olmadan tesadüfen MRG'de demiyelinizasyon şüphesi uyandıran anormallikleri tanımlamaktadır (Okuda ve ark., 2009). RİS, hem faydalanılan MRG bulguları tek başına MS tanısı koymada yetersiz olduğu için hem de klinik açıdan hastalar semptom göstermediğinden aslında ayrı bir MS tipi olarak kabul edilmemektedir. Fakat RİS tipine sahip bireylerin neredeyse %35'inin beş yıllık takiplerinde MS ile uyumlu klinik semptom geliştirdikleri gözlenmiştir (Okuda ve ark., 2014). Bu sebeple RİS tanısı alan hastalar MS gelişme riski altında olup ve takip edilmelidir.

1.4.6. Klinik İzole Sendrom (KİS)

Nörolojik semptomlarla karşılaşılan ve demiyelinizan bir hastalığı düşündürecek klinik bir olayı ifade eden KİS semptomlarının MS atakları gibi enfeksiyon veya ateş bulgusu olmaksızın en az 24 saat boyunca sürmesiyle karakterizedir. KİS tanısı alan bireylerin çoğuna ait MRG bulgularında asemptomatik demiyelinizan beyaz cevher lezyonları görülmektedir. Fakat beyaz cevherde rastlanılan bu lezyonlar MS tanı kriterlerine tam karşılık gelmemektedir (Miller ve ark., 2012). KİS, MS tiplerinden biri olarak kabul edilmekte olup hastalığın seyrini belirlemek için takip edilmesi gerekir. Bireylerin ilerleyen süreçte hastalığa ait kriterleri karşılayarak hastalık tanısı alma ihtimalleri yüksektir. Hastaların %60-70'lik kısmının 20 yıl içinde klinik olarak ikinci bir demiyelinizan olay açığa çıkardığı tespit edilmiştir (Fisniku ve ark., 2008).

1.4.7. Benign ve Malign MS

Hastalığın ilerleyişini ve şiddetini tanımlamak için kullanılan bu terimler MS tipi olarak sınıflandırılmaz. MS'in seyri 10-20 yıl uzun bir klinik stabiliteden sonra bile kötüleşebilir. Bu yüzden benign ve malign MS terimleri kesin bir tanıdan ziyade hastalığın içinde bulunulan sürecini ifade etmede kullanılır (Lublin ve ark., 2014).

1.5. Multiple Skleroz Klinik Özellikleri

Günler ve haftalar içinde başlayan MS bulgularında platoya geldikten sonra kademeli bir iyileşme görülür. Bazı hastalarda ise yıllarca sessiz kaldıktan sonra sinsi bir ilerleme olabilir (Dobson ve Giovannoni, 2019). MS ile ilişkili gözlenen inflamatuvar lezyonlar MSS yapıları boyunca yayılır. Dolayısıyla bir travma olmaksızın lezyonların yer, şiddet ve ebatına bağlı farklı nörolojik sistemler tarafından yürütülen fonksiyonlarda bozukluklar ortaya çıktığı için MS hastalığı, travmaya bağlı olmayan nörolojik engelliliğin primer sebebi olarak kabul edilmektedir (Huang ve ark., 2017).

MSS'de demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon olaylarının sonunda göz hareketlerinde ağrı, bulanık görme, diplopi gibi görme ile ilgili problemler; yanma, uyuşma, karıncalanma, yüzeysel ve derin duyu kaybı gibi duysal bozukluklarla beraber halsizlik, yorgunluk, kas kuvvetsizliği, spastisite, tremor, denge bozukluğu ve ataksi nedeniyle gözlenen yürüme bozuklukları, duygu-durum bozuklukları ve bilişsel bozukluklar ile mesane-bağırsak problemleri en yaygın olarak görülen semptomlar olarak sıralanabilir. Bu semptomların yanı sıra daha az görülen dizartri, disfaji, solunum problemleri, işitme kayıpları, nöbet ve baş ağrısı gibi bulgular da ortaya çıkabilir. Bu bulguların sonucunda MS hastalarında sekonder semptomlar da ortaya çıkabilmektedir (Tablo 1). Sedanterlik, kas atrofisi, osteoporoz, idrar yolu enfeksiyonları, uyku bozuklukları, mesleki, psikososyal komplikasyonlar hastalığın uzun dönemde gelişebilen sekonder semptomlarına örnek verilebilir (Ghasemi ve ark., 2017; Vidal-Jordana ve Montalban, 2017).

MSS'de gözlenen bu disfonksiyonlar, sağlıklı kişilerle MS'li bireyler kıyaslandığında hareket açığa çıkarmadaki reaksiyon zamanı bozukluklarına ve hareketin kalitesinin etkilenmesine sebep olmaktadır. Yapılan çalışmalarda; bilginin işlenme hızında azalmanın serebellar, beyin sapı, piramidal bulgular gibi disfonksiyonlarla ilişkisi bulunamamıştır. Fakat MSS'deki disfonksiyonların artışıyla, hastalığın progresyonunun reaksiyon zamanı üzerine çeşitli etkilerinin açığa çıktığı düşünülmektedir (Reicker ve ark., 2007).

Tablo 1: MS'nin klinik semptomları (Karabudak, 2013).

Motor semptomları	Duyusal semptomlar	Bilişsel ve psikiyatrik semptomlar	Diğer semptomlar
Kortikospinal yol tutulumu	Uyuşukluk	Depresyon	Optik nörit
Başlangıçta unilaterale, zamanla bilateral tutulum	Gerilme ve karıncalanma	Bipolar bozukluk	Bulanık görme
Spastisite artışı	Yanma	Bellek sorunları	Dizartrik konuşma
Spastisite ile görülen ağrı, kramp ve spazm	Gövde ve ekstremitelerde gözlenen duyu kayıpları	Görsel ve işitsel dikkat eksikliği	Yorgunluk
Derin tendon refleksi artışı	Lhermitte belirtisi		Akut hastalarda yürüme ataksisi, kronik hastalarda ise gövde ataksisi
			Boşaltım sorunları

MS'de hastalık evresi ve nörolojik özürlük takibi için kullanılan Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) 1983 yılında John F. Kurtzke tarafından geliştirilmiştir. EDSS; hastanın fonksiyonel durumunun değerlendirildiği 8 başlıktan oluşmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Kurtzke, 1983).

Skor	Klinik Bulgular
0	Normal nörolojik durum
1-4,5	Tam bağımsız yürüyebilir.
5-5,5	Yürüme yardımcısı kullanmadan yürüyebilir fakat aralıksız yürüme mesafesi azalmıştır.
6	Yürürken tek taraflı desteğe ihtiyacı vardır.
6,5	Yürümek için iki taraflı desteğe ihtiyacı vardır.
5-9,5	İleri derecede yürüme gücü mevcut.
7-9,5	Tekerlekli sandalyeye ve giderek yatağa bağımlılık söz konusudur
10	Ölüm

1.6. Multiple Skleroz Tedavisi

Tüm kronik hastalıklar gibi MS de semptomlarıyla hastaların yaşam kalitelerini ciddi derecede etkilemektedir. Son verilere göre dünyada yaklaşık 2,3 milyon kişinin MS tanılı olduğu bilinmektedir (Schiess ve Calabresi, 2016) ve bu hastaların tedavileri çok yüksek maliyet oluşturmaktadır (Compston ve ark., 2006). MS hastalarının tedavisinde yaşam kalitesini yükseltmek için farmakolojik yöntemlerin yanı sıra fizyoterapi, tamamlayıcı ve alternatif tıp adı verilen birtakım yöntemler ve kök hücre tedavisi gibi farmakolojik olmayan yöntemler kullanılabilir. Bu tedavilerin kullanımı ile hastaların fonksiyonelliği artmakta ve sonuç olarak maliyetler azalmaktadır (Alghwiri ve ark., 2020).

MS'de görülen semptomlardan biri olan spastisite yönetimi için uygun germe egzersizleri, baklofen, botulinium toksin, tizanidin, benzodiazepinler ve kas gevşetici yöntemler de kullanılabilir. Yorgunluk tedavisinde potasyum kanal blokörleri, modafinil, amantadin önerilebilir. Depresyon yönetimi için SSRI'lar kullanılabilir. Ağrılı durumlar, kas spazmları ve trigeminal nevralji tutulumlarında ise antikonvülzan ilaçlar verilir. Hastaların seksüel disfonksiyon ve üriner problemlerinde ise üroloji desteği istenebilir (de Sa ve ark., 2011).

1.6.1. Multiple Skleroz'da Semptomlara Yönelik Fizik Tedavi

MS değerlendirmesinde karşılaşılan semptomlar, lezyonun lokalizasyonuna bağlı olarak değişiklikler göstermektedir. En sık görülen semptomlar arasında kortikospinal yol tutulumuna bağlı olarak tonus bozuklukları, kas kuvvet kayıpları, optik nörit gibi motor bulgular, uyuşma, karıncalanma, yanma, derin ve yüzeysel duyu kayıpları gibi somatosensoriyal bulgular, postural kontrol ve denge bozuklukları, bilişsel problemler, anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar, uyku bozuklukları, yorgunluk, mesane ve bağırsak problemleri ve cinsel disfonksiyon yer alır (O'Connor, 2002; Fox ve ark., 2006). Sıklıkla karşılaşılan başlangıç semptomları duysal karakterde olup spinotalamik, posterior kolon ile arka kök lezyonları sonucunda ortaya çıkar. Mesane problemleri ile bilişsel bozukluklara genellikle hastalığın daha geç dönemlerinde rastlanan ciddi özür yaratan problemlerdir. Ayrıca günlük yaşamda hastaların sıklıkla şikayetçi olduğu yorgunluk semptomu da hastalara en çok zorluk yaratan problemlerdendir.

Yorgunluk: MS hastalarının en yaygın şikayetlerinden biri olan yorgunluğun etyolojisi net değildir. Fakat ataksi, spastisite, kas güçsüzlüğü, depresyon ve ortam sıcaklığı gibi etmenlere bağlı olarak hissedilebileceği düşünülmektedir. Yorgunluk kavramı genelde hastalar tarafından aşırı derecede yorgunluk hissi, enerji yokluğu ya da kendini tükenmiş hissetmek olarak tanımlanır. Bazı hastalar sürekli olarak hissettikleri bir yorgunluktan şikâyet ederken bazıları ise herhangi bir efor sonrasında hissettikleri yorgunluktan şikâyet ederler ve bunu güçsüzlükten ayırmak pek mümkün olmaz. Yorgunluk hem var olan özürülülüğün artmasına hem de rehabilitasyonla elde edilmiş ilerlemelerin kaybedilmesine sebep olabilir (Kesselring, 1999).

Yorgunluk semptomu çoğunlukla farmakolojik ajanlarla tedavi edilebilmektedir. Farmakolojik tedavinin yanı sıra, hastalarda genel dayanıklılığı artırma amacıyla yapılan aerobik egzersizler, enerji tasarrufu sağlayıcı teknikler ve kardiyovasküler uygunluğun sağlanmasına yönelik yaklaşımlarla yorgunluk şikâyeti hafifletilebilir. Enerji tasarrufu sağlayıcı teknikler, hastaya herhangi bir işin nasıl daha kolay yapılabileceği, vücut pozisyonu değişiklikleri, uygun dinlenme pozisyonları, günlük işlerini dinlenme aralıkları vererek gün içinde nasıl dengeli şekilde yapması gerektiğini içerir. Enerji tüketimini sağlayabilmek için uygun postür ve yardımcı aletlerden faydalanılabilir. Hastaya kendini yoran işlerden kaçınması veya başkalarıyla iş bölümü yapması, düzenli uyuması, aerobik dayanıklılık egzersizleri, kuvvetlendirme egzersizleri, yoga gibi kendini zinde hissetmesini ve aynı zamanda sosyalleştirebilecek etkinliklere katılımı, kilo vermesi, alkol tüketimini azaltması ve sigaradan uzak durması önerilir. Hastanın serin duş alması ve buz uygulaması da yorgunluğun azaltılmasında faydalı olmaktadır (Dombovy, 1998; Lisak, 2001; Kraft,1998).

Spastisite: MS'nin klinik seyrinde hastaların %75-90'ında spastisiteye ilişkin bulgular gözlenmektedir. Spastisite kas güçsüzlüğü ile veya ciddi fonksiyonel bozukluklarla karakterize olabilir. Spastisite genelde hastaların alt ekstremitelerini etkilemekte olup özellikle adduktör bölge kaslarını tutma eğilimindedir. MS özellikle progresif aşamada sıklıkla ağrılı olan ekstansör ve fleksör spazmlar şeklinde görülebilir. Spazmların şiddeti hastaların günlük yaşam aktivitesini, hijyenini, uyku kalitesini etkiler ve ekstremitelerinde kontraktür gelişmesine neden olabilir. Ancak bazı durumlarda hastanın özellikle ekstansör spastisitesi transfer ve ambulasyonunu kolaylaştırmanın yanında paralize kaslarda kas tonusunun

korunmasını sağlayarak derin ven trombozu ve basınç yarası riskini önlemektedir. Tüm bu avantajlarına rağmen genel olarak spastisitenin kişinin günlük yaşam aktivitelerini, mobilitesini, mesane fonksiyonlarını bozan ve seksüel yaşantısını olumsuz yönde etkileyen bir semptomdur (Clanet ve Azais-Vuillemin, 1997).

Güçsüzlük: MS hastaları genelde alt ekstremitelerinde asimetrik kas güçsüzlüğünden şikâyet ederler. İkinci en yaygın görülen şikâyet ise tek bacak ile ipsilateral üst ekstremitte tutulumu ya da tek bacakta hissedilen güçsüzlüktür. Hastaların yalnızca üst ekstremitelerde güçsüzlük hissetmesi pek mümkün değildir (Schwid ve ark., 1999; Ponichtera, 1993). Kas güçsüzlüğünü gidermede kullanılan fizyoterapi ve rehabilitasyon metotları arasında elektrik stimülasyonu, yardımcı cihaz kullanımı ve egzersiz yer alır (Kraft, 1998). Hastaya özel bir programla planlanan egzersizler hastanın semptomlarının seyrine göre uyarlanmalıdır. Zayıf kaslarda kuvvet artırımı için aktif-yardımlı dirençli egzersizler ve proprioseptif girdiyi artırıcı nöromusküler fasilitasyonu stimüle edici egzersizler kullanılabilir. Kuvvetlendirme için yalnızca dirençli egzersizlerin tercih edilmesi hastanın sarf edeceği ciddi efor sonrası yorgunluk yaratarak fonksiyonel durumu kötüleştirir (Freeman, 2001; Kraft, 1998; Petajan ve White, 1999).

MS hastalarına önerilen egzersizlerin vücut sıcaklığını veya yorgunluğu arttırmadan yapılan yürüme, bisiklet, yüzme, genel kondisyon egzersizleri ve aerobik egzersizlerin submaksimal düzeyde olması önemlidir. Aerobik egzersizlerin hastalarda öfke, depresyon ve yorgunluk semptomlarını azalttığı da bildirilmiştir (Petajan ve White, 1999).

Lokal kas gruplarında güçlendirme sağlamak için elektrik stimülasyonu kullanılabilir. Eğer genel kuvvetlendirme amaçlı yapılan yöntemler mobilitiyi sağlamada yetersiz kalırsa yürüyüşteki bozukluğu azaltmak için yardımcı cihazlar kullanılabilir (Stolp-Smith ve ark., 1997; Kraft, 1998). MS hastalarında yaygın tercih edilen alt ekstremitte cihazı standart ya da eklemli (Ankle Foot Orthosis) AFO'dur. Eğer hastada düşük ayak, dizde hiperekstansiyon, spastisite, yürümede bozukluk ve propriosepsiyon duyusunda bozukluk varsa AFO'nun en faydalı cihaz olabileceği bildirilmektedir. Eğer alt ekstremitelerin proksimal kısımlarında da güçsüzlük varsa uzun yürüme cihazları kullanılabilir, fakat bu cihazların ağır olmaları ve kozmetik açıdan iyi görünmemesi hastalar tarafından daha az tercih edilmelerine neden olmaktadır (Mutluay, 2006).

Mesane ve barsak sorunları: MS'de alt üriner sistem disfonksiyonları sık görülen sorunlar arasındadır. Semptomlar sık idrara çıkma, inkontinans, sıkışma, noktüri, üriner retansiyon ve idrarda tutukluk olarak kendini gösterebilir. Mesane bozukluklarının derecesi hastanın motor ve duysal bozuklukları ile özürülüğün şiddetiyle orantılıdır. Alt ekstremitelerde görülen güçsüzlük ve spastisite varlığı mesane disfonksiyonlarına sebep olmaktadır. Bu sebeple hastalarda mobilitenin artırılması, spastik kasların gevşetilmesine yönelik yaklaşımlar mesane kontrolünü arttıracaktır (Goodwin ve ark., 1997). Barsak disfonksiyonu olarak en sık konstipasyon görülür ve konstipasyonu düzeltmek için bol sıvı tüketimi ve uygun bir diyet önerilebilir (Kraft, 1998; Stolp-Smith ve ark., 1997).

Dizatri ve disfaji: Yorgunluk, kas güçsüzlüğü, koordinasyonda bozukluk, tremor ve anormal kas tonusu sebebiyle artikülasyon bozuklukları, konuşma hızının değişmesi, ses kısıklığı, peltek konuşma, nazone konuşma ve oral iletişimle ilgili problemler görülebilir. Peltek konuşmayı iyileştirmek için duraklamalar kullanılmak, cümleleri kısaltmak, artikülasyonu abartmak, ses seviyesini yükseltmek gibi tekniklerdir (Mutluay, 2006). Bu yöntemlerin yanı sıra yüz kaslarının gücünü ve çene açıklığını arttıran egzersizler ve bazı yardımcı teknolojik araçlardan faydalanılabilmektedir. Disfajili hastalarda aspirasyonu önlemek amacıyla yemek yerken gövde uygun pozisyona getirilmeli, alınan besinlerin uzun çiğnenmesi ve dikkatli yutulması önerilmeli, ıslak ve yarı yumuşak yiyeceklerle koyu sıvılar tüketilmesi önerilmelidir. Yorgunluk, hastalarda çiğneme zorluk yaratabileceğinden daha fazla yemek yenilen öğünler erken saatlere alınır bu sorun önlenir (Frankel, 1995).

Bilişsel fonksiyonlarda bozukluklar: MS hastalarının %50-60'ında duysal ve bilişsel değişiklikler görülmektedir. Hafıza, mantık yürütme ve problem çözme yeteneğinde yavaşlama gibi bozukluklar sıklıkla görülür. Konuşmanın akıcılığı ve bilginin işleyiş hızı da etkilenebilir fakat entelektüel fonksiyonların tümüyle bozulmasıyla nadiren karşılaşılır. Bilişsel fonksiyonları iyileştirmek için izlenen rehabilitasyon stratejileri genellikle şikayetleri kompanse etmeye yöneliktir. Bu stratejiler içinde bilgisayar destekli hafıza egzersizleri, teyp kayıtları, çalar saatler veya alarm uyarıcı sistemleri, not defteri kullanılabılır (Frankel, 1995).

Ambulasyon/Mobilite: Hastanın ambulasyon/mobilitesini ilgilendiren sorunlar en yaygın olan şikayetler arasındadır. Hastalığın başlangıcından sonraki 15 yıl içinde hastaların %50-60'ının yürümelerine yardımcı tekerlekli sandalye gibi araçlara ihtiyaç duydukları bildirilmektedir (Ebers ve Sadovnick, 1998; Runmarker ve Anderson, 1993). Hem ambulasyona yardımcı olmak hem de hastanın güvenliği sağlama, enerji tüketimi azaltma ve enduransı arttırmak için tercih edilecek yürüme cihazları, baston, tekerlekli sandalye, koltuk değneği, walker, scooter gibi özel araçların seçilmesi önemlidir (Ebers ve Sadovnick, 1998). Tekerlekli sandalye tercihi hastaya özel olmalıdır, ölçü alınırken amaç spinal kolon, pelvis ve ekstremitelerin düzgün pozisyonda tutmaya ve hastanın güvenliğini sağlamaya dikkat edilmelidir. Ayrıca hastaya tekerlekli sandalye üzerinde ağırlık aktarma, öne ve geriye doğru kayma gibi mobilizasyon eğitimi de verilirse daha etkili kullanımı mümkün olacaktır. Hastanın yorgunluk, güçsüzlük, tremor gibi şikayetleri kullandığı tekerlekli sandalyeyi iyi idare edebilmesini engelleyebilir, böylesi durumlarda akülü tekerlekli sandalye modelleri önerilebilir. Hastanın gövde kontrolü ve üst ekstremitelerdeki fonksiyonları sağlıklı ise üç tekerlekli scooter da tercih edilebilir (Frankel, 1995).

Günlük yaşam aktiviteleri: Hastaların fonksiyonel bağımsızlık kazanmaları rehabilitasyon programlarının en önemli hedefidir. Hastanın günlük yaşam aktivitelerine katılımını artırmak için planlanan fonksiyonellik kazandırmaya yönelik egzersizler ve ambulasyon eğitimi hayati değer taşır. Bu kazanımların yanı sıra banyo, tuvalet, giyinme, hijyen, yatak mobilitesi ve düzenli beslenme için verilecek bir eğitim günlük yaşam aktivitelerine katılımı artırarak kendine yetebilmeyi sağlar. Ayrıca tüm bu aktivitelere transfer eğitimleri, transferlerde kayma tahtası ya da hidrolik lift kullanma veya başkasından yardım isteme gibi alternatifler eklenmesi hastanın enerji tüketimini azaltır. Ayrıca hastanın evde veya iş yerinde yapacaklarını kolaylaştırıcı çevre modifikasyonları ile araba kullanırken güvenliğini sağlamak için çeşitli düzenlemeler yapmak aktivitelere katılımı artırır (Stolp-Smith ve ark., 1997).

Sıcağa hassasiyet: Artan vücut sıcaklığına karşı oluşan duyarlılık MS hastalarında sıklıkla görülen bir durumdur. Egzersiz, sıcak banyolar, güneş banyosu, ateş, yorgunluk veya vücut ısısını yükselten faktörler bu duyarlılığı tetikleyebilir (Ebers ve Sadovnick, 1998). MS'li hastalarda özellikle yaz aylarında uzun süreli yolculuklardan kaçınma, güneş ışığını yansıtan giysiler, güneş gözlüğü ve şapka kullanılması gibi sıcağa intoleransı gidermek için

alınabilecek birtakım önlemler vardır. Bu durumun giderilmesinde havuza girme veya serin duş alma, hidroterapi kullanma da önerilebilir. Ek olarak, egzersiz sırasında ekstremitelerin suya daldırılması, ıslak giysiler giyme veya egzersizlerin havuzda yapılması gibi yöntemlerin tercih edilmesinin de vücut ısısının artmasını engellediği, dolayısıyla yorgunluğu azaltabileceği bildirilmektedir (Petajan ve White, 1999; Woyciechowska ve ark., 1995).

Ağrı: MS hastalarında hissedilen ağrıyı gidermek için en iyi metot ağrıya sebep olan faktörlerin azaltılması, ortadan kaldırılması veya semptomatik tedavidir. Vücut postürünün korunması, uygun pozisyonlama ve planlanan germe egzersizleri ile ağrı ve eklem kontraktürlerinin önlenmesi ya da giderilmesi atılabilecek önemli adımlardandır. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), ağrıyı azaltmada en sık kullanılan elektroterapi yöntemlerinden biri olup etkisi kısa süreli olmaktadır (Dombovy, 1998; Kesselring, 1999; Stolp-Smith ve ark., 1997).

Solunum problemleri: MS hastalarındaki pulmoner fonksiyon bozuklukları ile ilgili semptomlar hastanın fonksiyonel kapasitesi ve hastalığın şiddetiyle ilişkilidir. MS hastalarında meydana gelen ekspiratuar kaslardaki zayıflık ve üst ekstremitte kas güçsüzlüğü ile bu sorunun ciddiyeti artmaktadır (Mutluay, 2006). Ekspiratuar kaslardaki zayıflık fazla olduğunda ise hastalarda gözlenen yetersiz öksürme, sekresyon atılımında zorlanmalar solunum komplikasyonlarına neden olmaktadır (Ebers ve Sadovnick, 1998). Solunum kas güçsüzlüğünün tedavisinde bu kasları hedef alan kas eğitiminin faydalı olduğu bildirilmektedir (Gosselink ve ark., 2000; Klefbeck ve Nedjad, 2003).

MS ve yürüyüş: Yürüme; yaşamı sürdürebilme, bilişsel işlevler ve yaşam kalitesi için önemli ve geçerli kabul edilen evrensel sağlık göstergesidir (Lord ve ark., 2013). Aynı zamanda MS’de işlevsel gerileme, engellilik birikimi ve yaşam kalitesini yansıtan önemli bir fonksiyon olarak bildirilmektedir (LaRocca, 2011; Heesen ve ark., 2008). Hastaların %41’inde gözlenen yürüme bozukluğu hastaların sosyal katılımlarının kısıtlanmasına, günlük yaşam aktivitelerinin azalmasına, emosyonel problemlere, yaşam kalitelerinin azalmasına neden olmaktadır (Givon ve ark., 2009; Larocca, 2011). Yürüme bozuklukları, hastada belirgin bir engel olmadığında hastalığın erken dönemlerinde hafif (EDSS 0-1,5) olsa da zamanla kötüleşme eğilimindedir (Novotna ve ark., 2016). MS’e özgü bir yürüyüş bulunmamakla birlikte yürüme performansı, yürüyüş biyomekaniği, yürüyüş hızı ve dengesi, yürüyüşün spatiotemporal parametreleri ile yürüyüş boyunca enerji harcaması

farklı derecelerde etkilenebilir (Cameron ve Nilsagard, 2018). Ayrıca MS'li bireylerle sağlıklı bireylerin yürüyüşlerini kıyaslayan çalışmalarda, yürüyüş farklı parametrelerinin daha fazla etkilendiği bulunmuştur (Givon ve ark., 2009; Martin ve ark., 2006; Crenshaw ve ark., 2006). MS hastaları genelde yürüyüşü başlatmada güçlük çekerler (Laudani ve ark., 2006).

1.6.2. Multiple Skleroz'da Farmakolojik Tedavi

Metilprednizolon: MS ataklarının tedavisi için intravenöz metilprednizolon tedavisi altın standart olarak kabul edilir (Berkovich, 2016). Steroidler hücre çekirdeğinin içine girerek IL-1, IL-2, TNF α gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışını inhibe ederler (Schweingruber ve ark., 2012). Metilprednizolon kan-beyin bariyerini geçebilen bir glukokortikoiddir (Frohman ve ark., 2007). 3-10 gün süre ile kullanılacak olan günlük önerilen doz 500-1000 mg, 1 saatte 100-150 cc %5 dekstroz içinde gidecek şekilde verilir. Tedavi boyunca hastanın diyetinde karbonhidrat ve tuz tüketimi kısıtlanır. Bu kısıtlama tedavi bitişini takip eden 1 haftada azaltılarak sonlandırılır (Öztürk ve ark., 2017).

Plazmaferez: Ataklar her ne kadar yüksek dozdaki pulse steroide tepki verse de hastaların bazılarında bu cevap alınmaz. Steroid yan etkisi ile karşılaşılabilir veya steroide cevap vermeyen hasta grubunda plazmaferez tercih edilebilmektedir. Alınan sıvının yerine, vericiye ait plazma veya serum fizyolojik içinde albümin verilmektedir. Asıl mekanizma ise dolaşımdan patolojik olan antikörlerle sitokinleri çıkarmaktır (Berkovich, 2016).

Intravenöz İmmünglobulin (İVİG): İVİG, sağlıklı bireylerin plazmalarından saflaştırılan bir üründür. Etki mekanizması; kompleman inhibisyonu, sitokinlerle T ve B hücre işlevlerinin modülasyonu, patolojik otoantikörleri nötralizasyonu, sitokin antagonistleri üretimi, mikrobial ve toksin inhibisyonu sayılabilir. İVİG, genellikle gebelikte karşılaşılacak ataklarda tercih edilmektedir (Berkovich, 2016).

1.6.3. İmmünomodulator Enjeksiyon Tedavisi

İnterferonlar: INF β antiviral, immünmodülatör ve antiproliferatif etkisi ile MS'de kullanılmaktadır. INF β antiinflamatuvar etkisi inflamatuvar sitokinleri (INF, TNF α , IL-17) azaltırken sitokinleri (IL-10, IL-4) artırmaktadır. Serbestleşen oksijen radikallerinin proliferasyonunu engeller. Kan-beyin bariyerinin yıkımından görevli metalloproteinazların aktivitesini azaltır. 1993'te Relapsing Remitting MS tedavisinde FDA (Food and Drug

Administration) tarafından onaylanan ilk interferon, interferon β -1b'dir (Ingwersen ve ark., 2016). İnterferon β -1a'nın haftada bir kez intramusküler kullanımı, haftada 3 kez de subkutan kullanımı yapılabilir. İnterferonların yorgunluk, halsizlik, titreme gibi yan etkileri görülebilir. İnterferon seçimi hastadan hastaya değişkenlik göstermekle birlikte, hastalığın klinik tablosuna da dikkat edilmelidir (Öztürk ve ark., 2017).

Glatiramer asetat: 1995 yılından FDA onayı alınan, 4 aminoasidin birleşmesi ile oluşturulmuş miyelin basic proteinin bir analogu olan iyi tolere edilen, sentetik immünomodülatör tedavidir. Lenfosit polarizasyonunu proinflamatuvar Th1'den antiinflamatuvar Th2'ye kaydırır. İnterferonlar gibi grip benzeri yan etkileri yoktur. Fakat enjeksiyon yerinde yakınmalarla lipoatrofiye yol açabilir. Gebelik kategorisi B'dir. Glatiramer asetat günde 1 kez subkutan 20 mg kullanılır (Ingwersen ve ark., 2016; Michel ve ark., 2015).

1.6.4. Oral Tedaviler

Teriflunomid: 1998 yılından beri romatoid artrit tedavisi için kullanılan bir immünomodülatör ajandır. Teriflunomide, mitokondrial dihidro-ototat dehidrogenaz isimli enzimi non-kompetitif, spesifik ve geri dönüşlü olarak inhibe ederek novo pirimidin sentezini inhibe eder. Spesifik olarak antijen ile indüklenmiş, hızlı proliferasyon gösteren lenfositlere etki göstererek aktif T ve B lenfositleri azaltır (Michel ve ark., 2015; Ziemssen ve ark., 2015). Tedaviyi aniden kesmeyi gerektirecek bir yan etkisinin ortaya çıkması durumunda ise ilacın etkisini hızlıca sonlandırabilen kolestiramin alımı önerilir. MS'nin yıllık relaps hızını düşürebilmek için 7 mg'lık dozunun yeterli olduğu, fakat bu dozun özürülülük birikimi üzerinde etkili olmadığı bilinmektedir. Özürülülük birikimi üzerine etkin olan ve genellikle tercih edilen doz miktarı 14 mg'dır. Yapılan çalışmalarda, ilacın yıllık MS atak oranında %31-36'lık bir azalma sağladığı bildirilmiştir (Ziemssen ve ark., 2015, Torkildsen ve ark., 2016). Yan etkileri arasında hepatotoksisite, nazofarenjit, enfeksiyonlara karşı yatkınlık, influenza, saç dökülmesi veya saçlarda azalma, baş ağrısı, bulantı ve diyare sıralanabilir. Bunların yanı sıra Warfarin kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Gebelerde kontrendikedir, erkek hasta kullanıyorsa eşinin korunması gereklidir (Ziemssen ve ark., 2015).

Dimetil fumarat (DMF): 1958 yılından beri fumarik asit esterleri psöriazis hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Eşlik eden hastalık psöriazis olup fumarik asit esterlerini kullanan MS hastalarında semptomların

stabil olmasının ardından bu hastalıkların benzer otoimmün yapılı olması sebebiyle ve aynı molekülünden fayda görebileceği düşünülmüştür. Çalışmalar, RRMS'de DMF'nin hastalığın relaps ve disabilitesinde azalma sağladığını göstermiştir. DMF'nin etkileri arasında, lenfositlerin ölümünü indükleme, Th1'den Th2'ye immünitinin kaymasını sağlama, oksidatif strese karşı Nrf2 antioksidan cevabı aktive etme, inflamatuvar sitokinleri düzenleme, antioksidan cevabı artırma ve inflamatuvar yanıtı azaltmaya yardımcı olma gibi etkiler sıralanabilir. DMF'nin Faz III çalışmalarından elde edilen verilere göre yıllık ataklarda %44-53'lük bir azalma sağladığı bildirilmiştir. DMF, 240 mg dozunda günde 2 kez alınır (Ziemssen ve ark., 2015; Torkildsen ve ark., 2016). Gastrointestinal sistem belirtileri, lenfopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar ve kızarma yan etkilerindedir. Kullanım için lenfosit sayısının >0.500 olması gereklidir. Gebelik kategorisi ise C'dir (Dubey ve ark., 2016; Prosperini ve Pontecorvo, 2016).

Fingolimod: Sfingozin 1 fosfat reseptör modülatörü 2010 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Lenfositleri lenf nodlarında tutarak fonksiyonunu korumaya yardımcı olur. İlaç bırakıldıktan sonra birkaç gün içinde periferik lenfosit sayısında artış gözlenir ve birkaç hafta içinde normal seviyelere ulaşılır. Fingolimod, 0,5 mg/gün dozda kullanılmaktadır. Faz III çalışmalarında yıllık karşılaşılan relaps oranlarında %52-54'lük, disabilite artışında ise %25-30'lük bir azalma sağladığı gösterilmiştir (Ingwersen ve ark., 2016; Torkildsen ve ark., 2016).

Yan etkileri arasında karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulmalar, bradikardi, geçici atrioventriküler bloklar, lipid profilinde bozulma, lenfopeni, influenza, varisella ve kriptokokal menenjit gibi enfeksiyonlara yatkınlık, maküler ödem, diyare, sırt ağrısı, hipertansiyon, baş ağrısı ve öksürük sayılabilir. Tedavinin ilk 3-4 ayında gelişen maküler ödem tedaviye başladıktan sonraki 3-4. ayda oftalmolojik bir değerlendirme ve 6 ayda bir optik koherens tomografi ile değerlendirilmelidir. Ödem, ılımlı ve asemptomatik özelliktedir fakat görme problemlerine yol açabilir (Öztürk ve ark., 2017). İlk doz alımından sonra bir saat içinde kalp hızında azalma gözlenir ve azalma yaklaşık 4 saatte maksimum seviyeye çıkar. Bu yan etkinin sebebi ise fingolimodun kalp kasındaki SIP1R'e bağlanmasıdır. Hipokalemiye disopiramid, kinidin, amiodaron gibi antiaritmiklerle eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (Öztürk ve ark., 2017).

Lakuinimob: Lakuinimob, karboksamid kökenlidir, CD4 ve CD8 lenfositlerin ve makrofajların santral sinir sistemine infiltrasyonunu azaltır. İlaç immünomodülatör etkili olup IL-12 ve TNF α gibi inflamatuvar sitokin aktivitesini azaltma, TGFB, IL-10 ve IL-4 gibi anti-inflamatuvar sitokin aktivitesini arttırmada etkindir. Yapılan çalışmalarda, plasebo etkisi ile karşılaştırmalı hastalar 24 ay boyunca izlenmiş ve atak sayısında orta derece azalma ile EDSS ile değerlendirilen hastalık progresyonunda azalma olduğu gözlenmiştir. Başka bir çalışmada ise INF β -1a ve plasebo etkisi ile karşılaştırmalı hastalar 24 aylık takiplerinde yıllık atak sıklığında %21'lik azalma, EDSS değerlendirmede hastalığın progresyonunda azalma ile MRG'da gözlenen beyin atrofisinde azalma görülmüştür (Thöne ve Linker, 2016).

Yan etkileri arasında karın ağrısı, diyare, baş ağrısı, karaciğer enzimlerinde yükselme, solunum yolları enfeksiyonu sayılabilir. İlacın gebelik üzerine etkisi bilinmemekte ve ülkemizde kullanılmamaktadır (Thöne ve Linker, 2016).

1.6.5. İnfüzyon Tedavileri

Natalizumab: 2004 yılında ABD'de onay alan fakat progresif multifokal lökoensefalopati (PML) riski nedeniyle 2005 yılında geri çekilen natalizumab daha sonra 2006 yılında yeniden piyasaya sürüldü. Kan-beyin bariyerinden otreaktif lökositlerin çıkışını engeller, inflamasyonu önler. Yapılan bir çalışmada yıllık atak oranında %68'lik bir azalma ile 24 haftalık takipte disabilite %42'lik bir azalma sağladığı bildirilirken, başka bir çalışmada ise yıllık atak oranında %55'lik bir azalma ile 24 haftalık takipte disabilitede %23'lük bir azalış raporlanmıştır (Ingwersen ve ark., 2016).

Alemtuzumab: CD52'yi hedef alan monoklonal antikordur, 2014 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Doğal öldürücü hücrelerde ve dolaşımdaki monositlerin sayısında azalma sağlar. 2012 yılında 800 RRMS'li hasta dahil edilerek yapılan bir çalışmada alemtuzumab ve interferon β -1a subkutan etkisi karşılaştırılmış ve Alemtuzumab alan grubun relaps oranında %49,4; disabilite oranında %42'lik bir azalma olduğu tespit edilmiştir (Babij ve Perumal, 2015). Yan etkileri arasında deri döküntüsü, bulantı, baş ağrısı, titreme, ateş, ürtiker, herpes, idrar yolu ve üst solunum yolları enfeksiyonu, tiroid kanseri, otoimmün hastalık, idiopatik trombositopenik purpura, infüzyon reaksiyonu, melanom ve lenfoproliferatif hastalıklar sayılabilir (Ziemssen ve ark., 2015).

Okrelizumab: B lenfosit antijeni CD20'yi hedefine alan bir antikordur. B hücrelerinin depleksyonunu yapar. Yapılan bir çalışmada, plasebo etkisi ile haftada 1 kez verilen okrelizumab 600/2000 mg interferon β -1a karşılaştırılmıştır. Gadolinium tutan T1 lezyonu sayısında 600 mg'da %89 oranında, 2000 mg'da ise %96 oranında bir azalma gözlenmiştir. Yıllık yaşanan atak oranında da 600 mg'da %80, 2000 mg'da ise %73 oranında bir azalma gözlemlenmiştir (Palavra, 2015).

1.6.6. İmmünosüpresan Tedaviler

Mitoksantron: Mitoksantron sentetik bir antrakenidion kökenli, proliferen immün hücrelerini hedef alan immünosüpresif bir ajandır. Giderek kötüleşen RRMS ve SPMS'de metrekaireye 5 veya 12 mg ve her 3 ayda bir intravenöz infüzyon şeklinde verilir, yıllık atak hızının plasebo etkisi ile kıyaslandığı bir çalışmanın sonunda ataklarda %66'lık bir azalma sağladığı raporlanmıştır. İlacın akut myeloid lösemi ve kardiyotoksik yan etkilere sahip olması kullanımını sınırlandırmaktadır (Torkildsen ve ark., 2016).

Siklofosfamid: T ve B hücrelerini etkileyen, otoimmün hastalıklar veya kanser tedavisi için geniş spektrumlu, alkilleyici ve sitotoksik bir ajandır. Kötü progresif gösteren MS üzerine faydalı etkileri olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Babij ve Perumal, 2015).

KAYNAKÇA

- Alghwiri, A. A., Jamali, F., Aldughmi, M., Khalil, H., Al-Sharman, A., Alhattab, D., ... & Awidi, A. (2020). The effect of stem cell therapy and comprehensive physical therapy in motor and non-motor symptoms in patients with multiple sclerosis: a comparative study. *Medicine*, 99(34).
- Ascherio, A., & Munger, K. L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 61(6), 504-513.
- Babij, R., & Perumal, J. S. (2015). Comparative efficacy of alemtuzumab and established treatment in the management of multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1221-1229.
- Berkovich, R. (2016). Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Translational Neuroimmunology in Multiple Sclerosis*, 307-326.
- Bishop, M., & Rumrill, P. D. (2015). Multiple sclerosis: Etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment. *Work*, 52(4), 725-734.
- Börü Ü, T., Bilgiç, A. B., Köseoğlu Toksoy, C., Yılmaz, A. Y., Tasdemir, M., Sensöz, N. P., . . . Bölük, C. (2018). Prevalence of Multiple Sclerosis in a Turkish City Bordering an Iron and Steel Factory. *J Clin Neurol*, 14(2), 234-241.
- Bulut, S., Kılıç, H., & Demir, C. F. (2011). Yukarı Fırat Bölgesinde Multipl Skleroz Tanısı İle İzlenen Hastaların Klinik Ve Demografik Özellikleri. *Fırat Tıp Dergisi*, 16(2), 84-90.
- Cameron, M. H., & Nilsagard, Y. (2018). Balance, gait, and falls in multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology*, 159, 237-250.
- Clanet, M. G., & Azais-Vuillemin, C. (1997). What is new in the symptomatic management of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis: Clinical Challenges and Controversies*. AJ Thompson, CH Polman, R. Hohlfeld (Eds.). Martin Dunitz: London, 235-42.
- Compston A, Confavreux C, Lassman H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J. The story of multiple sclerosis. McAlpine's Multiple Sclerosis. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006:3.
- Compston, A., Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet*, 372(9648):1502-17.

- Confavreux, C., & Vukusic, S. (2006). Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, 129(3), 606-16.
- Crenshaw, S. J., Royer, T. D., Richards, J. G., & Hudson, D. J. (2006). Gait variability in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 12(5), 613-619.
- de Sa, J. C. C., Airas, L., Bartholome, E., Grigoriadis, N., Mattle, H., Oreja-Guevara, C., ... & Kieseier, B. C. (2011). Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 4(3), 139-168.
- Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis—a review. *European journal of neurology*, 26(1), 27-40.
- Dombovy, M.L. (1998). Multiple Sclerosis and Parkinson's Disease Rehabilitation; Principles of Neurologic Rehabilitation (Lazar RB, ed) New York, McGraw-Hill, 173-198.
- Dubey, D., Cano, C. A., & Stüve, O. (2016). Update on monitoring and adverse effects of approved second-generation disease-modifying therapies in relapsing forms of multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*, 29(3), 278-285.
- Ebers, G., Sadovnick, D. (1998). Epidemiology; Multiple Sclerosis Contemporary Neurology Series (Paty D, Ebers GC, eds) Philadelphia, FA Davies Company, 5-22.
- Ferguson, B., Matyszak, M. K., Esiri, M. M., & Perry, V. H. (1997). Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain: a journal of neurology*, 120(3), 393-399.
- Fisniku, L. K., Brex, P. A., Altmann, D. R., Miszkiel, K. A., Benton, C. E., Lanyon, R., ... & Miller, D. H. (2008). Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*, 131(3), 808-817.
- Fox, R. J., Bethoux, F., Goldman, M. D., & Cohen, J. A. (2006). Multiple sclerosis: advances in understanding, diagnosing, and treating the underlying disease. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 73(1), 91-102.
- Frankel, D. (1995). Multiple Sclerosis; Neurological Rehabilitation (Umphred DA, ed) 3. Baskı, St. Louis, Mosby, 588.
- Freeman, J. A. (2001). Improving mobility and functional independence in persons with multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 248, 255-259.

- Frohman, E. M., Racke, M. K., & Raine, C. S. (2006). Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. *New England Journal of Medicine*, 354(9), 942-955.
- Frohman, E. M., Shah, A., Eggenberger, E., Metz, L., Zivadinov, R., & Stüve, O. (2007). Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. *Neurotherapeutics*, 4, 618-626.
- Gandhi, R., Laroni, A., & Weiner, H. L. (2010). Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, 221(1-2), 7-14.
- Garg, N., & Smith, T. W. (2015). An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and Behavior*, 5(9), e00362.
- Ghasemi, N., Razavi, S., & Nikzad, E. (2017). Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell Journal (Yakhteh)*, 19(1), 1.
- Givon, U., Zeilig, G., & Achiron, A. (2009). Gait analysis in multiple sclerosis: characterization of temporal–spatial parameters using GAITRite functional ambulation system. *Gait & posture*, 29(1), 138-142.
- Glad, S., Nyland, H., & Myhr, K. M. (2006). Benign multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113, 55-57.
- Goodwin, R.J, Fowler, C.J. (1997). Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction. In: Thompson A, Polman C, Hohlfeld R (eds). Recent Advances. Multiple Sclerosis: Clinical Challenges and Controversies. Martin Dunitz Ltd, London, 265-281.
- Gosselink, R., Kovacs, L., Ketelaer, P., Carton, H., & Decramer, M. (2000). Respiratory muscle weakness and respiratory muscle training in severely disabled multiple sclerosis patients. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 81(6), 747-751.
- Graham, N. M. (1990). The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective. *Epidemiologic reviews*, 12, 149-178.
- Hafler, D.A., Slavik, J.M., Anderson, D.E., O'Connor, K.C., De Jager, P., Baecher-Allan, C. (2005). Multiple sclerosis. *Immunological Reviews*, 204:208-31.
- Hayes, C. E. (2000). Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proceedings of the Nutrition Society*, 59(4), 531-535.

- Heesen, C., Böhm, J., Reich, C., Kasper, J., Goebel, M., & Gold, S. M. (2008). Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Multiple Sclerosis Journal*, 14(7), 988-991.
- Hernán, M. A., Jick, S. S., Logroscino, G., Olek, M. J., Ascherio, A., & Jick, H. (2005). Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain*, 128(6), 1461-65.
- Hernandez, A.L., O'Connor, K.C., Hafler, D.A. (2014). Multiple Sclerosis. In: Rose NR, Mackay IR, editors. *The Autoimmune Diseases* (Fifth Edition). Boston: Academic Press; 735-56.
- Howard, J., Trevick, S., & Younger, D. S. (2016). Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*, 34(4), 919-39.
- Huang, W. J., Chen, W. W., & Zhang, X. (2017). Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Experimental and therapeutic medicine*, 13(6), 3163-66.
- Ingwersen, J., Aktas, O., & Hartung, H. P. (2016). Advances in and algorithms for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*, 13, 47-57.
- Kamm, C. P., Uitdehaag, B. M., & Polman, C. H. (2014). Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *European neurology*, 72(3-4), 132-141.
- Karabudak, R. (2013). *Temel ve Klinik Nöroimmünoloji*. Ankara: ADA Basım Yayın Ltd. Şti., 177.
- Katsara, M., & Apostolopoulos, V. (2018). Editorial: Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Therapeutics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 14(2), 104-105. <http://doi.org/10.2174/157340641402180206092504>.
- Kesselring J. (1999). Long-term Management and Rehabilitation in Multiple Sclerosis; *Frontiers in Multiple Sclerosis*, London, 243- 252.
- Klefbeck, B., & Nedjad, J. H. (2003). Effect of inspiratory muscle training in patients with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 84(7), 994-999.
- Kraft, G. H. (1998). Rehabilitation principles for patients with multiple sclerosis. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 21(2), 117-120.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1444.

- LaRocca, N. G. (2011). Impact of walking impairment in multiple sclerosis: perspectives of patients and care partners. *The Patient: Patient-Centered Outcomes Research*, 4, 189-201.
- Laudani, L., Casabona, A., Perciavalle, V., & Macaluso, A. (2006). Control of head stability during gait initiation in young and older women. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 16(6), 603-610.
- Lisak, D. (2001). Overview of symptomatic management of multiple sclerosis. *Journal of Neuroscience Nursing*, 33(5), 224-230.
- Lord, S., Galna, B., Verghese, J., Coleman, S., Burn, D., & Rochester, L. (2013). Independent domains of gait in older adults and associated motor and nonmotor attributes: validation of a factor analysis approach. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 68(7), 820-827.
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., ... & Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3), 278-286.
- Lucchinetti, C., Brück, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., & Lassmann, H. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 47(6), 707-717.
- Marrodan, M., Alessandro, L., Farez, M. F., & Correale, J. (2019). The role of infections in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 25(7), 891-901.
- Martin, C. L., Phillips, B. A., Kilpatrick, T. J., Butzkueven, H., Tubridy, N., McDonald, E., & Galea, M. P. (2006). Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability. *Multiple Sclerosis Journal*, 12(5), 620-628.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., ... & Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 50(1), 121-127.
- Michel, L., Larochele, C., & Prat, A. (2015). Update on treatments in multiple sclerosis. *La Presse Medicale*, 44(4), e137-e151.

- Miller, D. H., Chard, D. T., & Ciccarelli, O. (2012). Clinically isolated syndromes. *The Lancet Neurology*, 11(2), 157-169.
- Mumford CJ, Wood NW, Kellar-Wood H, Thorpe JW, Miller DH, Compston DA. The British Isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology*. 1994;44(1):11-5.
- Mutluay, F. K. (2006). Multipl skleroz rehabilitasyonu. *Türk Nöroloji Dergisi*, 12(2), 134-143.
- Namaka, M., Truscott, D., Leong, C., Grossberndt, A., & Klassen, D. (2008). Multiple sclerosis: etiology and treatment strategies. *The Consultant Pharmacist*, 23(11), 886-896.
- Nielsen, N. M., Westergaard, T., Rostgaard, K., Frisch, M., Hjalgrim, H., Wohlfahrt, J., ... & Melbye, M. (2005). Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *American journal of epidemiology*, 162(8), 774-778.
- Noseworthy, J.H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., Weinshenker, B.G. (2000). Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 343:938-52.
- Novotna, K., Sobisek, L., Horakova, D., Havrdova, E., Lizrova Preiningerova, J. (2016). Quantification of Gait Abnormalities in Healthy-Looking Multiple Sclerosis Patients, *European Neurology*, 76(3- 4), 99-104.
- O'Connor, P. (2002). Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: an overview. *Neurology*, 59(6 suppl 3):S1-533.
- Odenwald, M. A., Turner, J. R. (2017). The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(1), 9-21. <http://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.169>.
- Okuda, D. T., Mowry, E. M., Beheshtian, A., Waubant, E., Baranzini, S. E., Goodin, D. S., ... & Pelletier, D. (2009). Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 72(9), 800-805.
- Okuda, D. T., Siva, A., Kantarci, O., Inglese, M., Katz, I., Tutuncu, M., ... & Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC) and Club Francophone de la Sclérose en Plaques (CFSEP). (2014). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PloS one*, 9(3), e90509.
- Öztürk, S., Aytaç, G., Kızılay, F., Sindel, M. (2017). Multipl Skleroz. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 3(3), 137-147.
- Palacios, N., Alonso, A., Brønnum-Hansen, H., & Ascherio, A. (2011). Smoking and increased risk of multiple sclerosis: parallel trends in the

- sex ratio reinforce the evidence. *Annals of epidemiology*, 21(7), 536-542.
- Palavra, F. (2015). Monoclonal antibodies for multiple sclerosis treatment. *Acta Medica Portuguesa*, 28(5), 640-651.
- Petajan, J. H., White, A. T. (1999). Recommendations for physical activity in patients with multiple sclerosis. *Sports medicine*, 27, 179-191.
- Ponichtera-Mulcare, J. A. (1993). Exercise and multiple sclerosis. *Medicine and science in sports and exercise*, 25(4), 451-465.
- Prosperini, L., & Pontecorvo, S. (2016). Dimethyl fumarate in the management of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations. *Therapeutics and clinical risk management*, 339-350.
- Reicker, L. I., Tombaugh, T. N., Walker, L., & Freedman, M. S. (2007). Reaction time: An alternative method for assessing the effects of multiple sclerosis on information processing speed. *Archives of clinical neuropsychology*, 22(5), 655-664.
- Rosati, G. (2001). The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological sciences*, 22, 117-139.
- Runmarker, B., & Andersen, O. (1993). Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain*, 116(1), 117-134.
- Ruprecht, K. (2020). The role of Epstein-Barr virus in the etiology of multiple sclerosis: a current review. *Expert review of clinical immunology*, 16(12), 1143-1157.
- Schiess, N., & Calabresi, P. A. (2016). Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*, 36(4), 350-356. doi:10.1055/s-0036-1585456.
- Schweingruber, N., Reichardt, S. D., Lühder, F., & Reichardt, H. M. (2012). Mechanisms of glucocorticoids in the control of neuroinflammation. *Journal of neuroendocrinology*, 24(1), 174-182.
- Schwid, S. R., Thornton, C. A., Pandya, S., Manzur, K. L., Sanjak, M., Petrie, M. D., ... & Goodman, A. D. (1999). Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology*, 53(4), 743-743.
- Sheikh, A., & Strachan, D. P. (2004). The hygiene theory: fact or fiction?. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery, 12(3), 232-236.
- Sopori, M. L., & Kozak, W. (1998). Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *Journal of Neuroimmunology*, 83(1-2), 148-156.

- Sospedra, M., & Martin, R. (2005). Immunology of multiple sclerosis. *Annu. Rev. Immunol.*, 23, 683-747.
- Steinman, L. (1996). Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell*, 85(3), 299-302.
- Steinman, L. (2009). A molecular trio in relapse and remission in multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*, 9(6), 440-447.
- Stolp-Smith, K. A., Carter, J. L., Rohe, D. E., & Knowland III, D. P. (1997, December). Management of impairment, disability, and handicap due to multiple sclerosis. In *Mayo Clinic Proceedings*, 72(12), 1184-1195.
- Thompson, A. J., Montalban, X., Barkhof, F., Brochet, B., Filippi, M., Miller, D. H., ... & McDonald, W. I. (2000). Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 47(6), 831-835.
- Thöne, J., & Linker, R. A. (2016). Laquinimod in the treatment of multiple sclerosis: a review of the data so far. *Drug Design, Development and Therapy*, 1111-1118.
- Torkildsen, O., Myhr, K.M., Bo, L. (2016). Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *European Journal of Neurology*, 23(1), 18-27.
- Trapp, B. D., Nave, K. A. (2008). Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu. Rev. Neurosci*, 31, 247-269.
- Trapp, B. D., Peterson, J., Ransohoff, R. M., Rudick, R., Mörk, S., & Bö, L. (1998). Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 338(5), 278-285.
- Ulucan-Karnak, F. (2020). Multiple Skleroz Hastalığına Karşı Tedavi Yaklaşımları. *Erü Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 7(2), 49-54.
- Vidal-Jordana, A., & Montalban, X. (2017). Multiple sclerosis: epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects. *Neuroimaging Clinics*, 27(2), 195-204.
- Woyciechowska, J., Israel, D. J., Hoffman, R. G., & Wittmers, L. E. (1995). Application of cooling techniques during exercise in MS patients. *MS Management*, 2(2), 25-30.
- Wu, G. F., & Alvarez, E. (2011). The immunopathophysiology of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*, 29(2), 257-278.
- Zalc, B. (2018). One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. *Brain*, 141(12), 3482-3488.

Ziemssen, T., De Stefano, N., Sormani, M. P., Van Wijmeersch, B., Wiendl, H., & Kieseier, B. C. (2015). Optimizing therapy early in multiple sclerosis: an evidence-based view. *Multiple sclerosis and related disorders*, 4(5), 460-469.