



TÜRKİYE MULTİPL SKLEROZ DERNEĞİ

bülteni

Aralık '23 Sayı 2





Türkiye Multipl Skleroz Derneği Bülteni

Aralık 2023

Sayı: 2

Üç ayda bir yayımlanır.

Türkiye Multipl Skleroz Derneği Adına
İmtiyaz Sahibi ve Genel Yayın Yönetmeni

Doç. Dr. Melih Tütüncü

Editör

Doç. Dr. Serkan Demir

Yayın Türü

Yerel Süreli Yayın

Grafik Tasarım ve Uygulama

Galenos Yayınevi

Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21

34093 Fındıkzade-İSTANBUL

Yayıncı Sertifika No: 14521

Tel: +90 (530) 177 30 97

E-posta: info@galenos.com.tr

Online Yayınlanma Tarihi: Aralık 2023

İçindekiler

2-3 >

BAŞKAN'DAN

Doç. Dr. Melih Tütüncü

4-5 >

EDİTÖR'DEN

Doç. Dr. Serkan Demir

6-9 >

BÖLÜM 1

MULTİPL SKLERÖZ

MS SEMPTOMLARI

- BAŞLANGIÇ SEMPTOMLARI
- MS İÇİN ANLAMLI ÖZELLİKLER / KIRMIZI BAYRAKLAR

MS ÇEŞİTLERİ

- RADYOLOJİK İZOLE SENDROM (RIS)
- KLİNİK İZOLE SENDROM (KIS)
- RELAPSİNG REMİTTİNG MS (RRMS)
- PROGRESİF MS (SPMS - PPMS)

10-21 >

BÖLÜM 2

MS TANISINA KISA BİR BAKIŞ

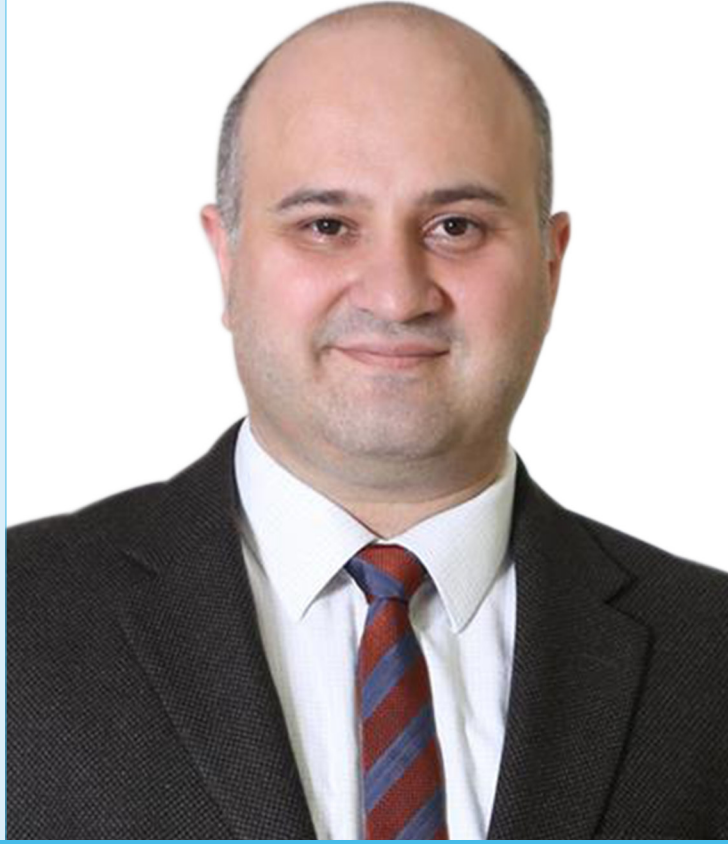
MS TANISI İÇİN YAPILAN TETKİKLER

PRİMER TESTLER

- KAN TETKİKLERİ
- MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)
- ZAMANDA YAYILIM KRİTERLERİ
- MEKANDA YAYILIM KRİTERLERİ
- MCDONALD 2017 KRİTERLERİ
- MCDONALD 2017 PPMS KRİTERLERİ
- BEYİN OMURİLİK SIVISI (BOS) İNCELEMELERİ

YARDIMCI TESTLER

- UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLER
- VEP TESTİ (VISUAL EVOKED POTENTIAL)
- SEP TESTİ (SOMATOSENSORY EVOKED POTENTIAL)
- BAEP TESTİ (BRAINSTEM AUDITORY EVOKED POTENTIAL)
- OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ (OKT)
- MS'TE KOGNİSYON DEĞERLENDİRME
- ÜRODİNAMİK İNCELEMELER



Doç. Dr. Melih Tütüncü

Türkiye MS Derneği Yönetim Kurulu Başkanı
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi

Merhaba,

2020 yılından bu yana e-bülten olarak yayınlanan ve artık gelenekselleşen MS Bültenimizin Aralık sayısı ile tekrar bir aradayız.

Bu sayıda "MS semptomları, MS çeşitleri. MS tanısı için yapılan tetkikler ve yardımcı testler" konuları detaylı şekilde anlatılmıştır.

Bültenimizden fayda sağlamanızı umuyor; bu vesile ile 2024 yılında sağlıklı, mutlu ve huzurlu günler diliyorum.

Doç. Dr. Melih Tütüncü

Başkan



Doç. Dr. Serkan Demir
Türkiye MS Derneği Bilimsel Kurul Başkanı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şehit Prof. Dr. İlhan Varank
Sancaktepe Eğitim Araştırma Hastanesi

Sayın Meslektaşlarım,

Özellikle asistan arkadaşlarımız için MS tanısı ile ilgili küçük bir bülten hazırladık. Daha önce yine derneğimiz bünyesinde çıkardığımız referans kitabımız baz alınarak yazdığımız bu bültenin faydalı olmasını dileriz.

Yakın dönemde hayatımıza giren MOGAD, girecek olan McDonald 2023 kriterleri ve pediatrik MS ile ilgili de gelecek sene bir bülten yazacağız.

Saygılarımla,

Doç. Dr. Serkan Demir
Yönetim Kurulu Üyesi

MULTİPL SKLEROZ

Multipl skleroz (MS), dünya çapında 2,5 milyondan fazla kişiyi etkileyen merkezi sinir sisteminin en yaygın kronik enflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır.

20-40 yaş aralığında kadınlarda 2 kat kadar daha fazla görülmesine rağmen hemen her yaş aralığında görülebilir. Ülkemizde MS'li kadın/erkek hasta oranı yaklaşık 3/1'dir.

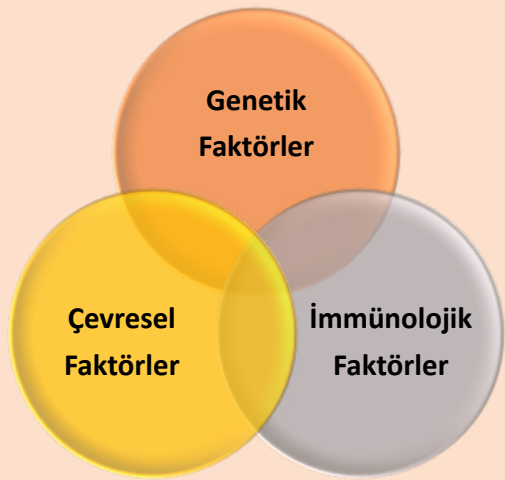
MS başlangıç yaşı	
Relapsing-remitting MS	25-29
Sekonder progresif MS	40-49
Primer progresif MS	39-41
MS prevalansı ortalama 41-61/100.000'dir.	

Multifaktöryel bir hastalıktır. Enflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon klinik belirti ve bulguların altındaki ana patolojik mekanizmalardır. MS'nin patofizyolojisine yönelik bilgi birikimi bu alanda yapılan çalışmalar ışığında hızla artsa da etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik ve çevresel faktörlerin bir arada rol aldığı bir hastalık olduğuna dair deliller mevcuttur.

Sigara, diyet, güneş ışığı-yukarı enlem kuşaklarında yaşıyor olmak, D vitamini, ergenlik ve çocukluk döneminde obezite ve geçirilmiş enfeksiyonlar (EBV) çevresel etkenler olarak gösterilebilir.

Irksal özellik (beyaz ırkta sık) gösterir. Monozigotlarda (%20-30) dizigotlara göre daha siktir (%2-5). Birinci ve ikinci derece akrabalarında MS olanlarda hastalık ortaya çıkma riski ortalama 10-20 kat artar.

Özellikle HLA-DRB1 lokusu olmak üzere, majör doku uygunluk kompleksinin (MHC) bazı sınıf I ve sınıf II alelleri ile MS gelişim riski arasında belirgin ilişki bulunmuştur.



MS SEMPTOMLARI

Başlangıç semptomları	
Semptom	Yüzde (%)
Ekstremitelerde duysal semptom	31
Görme kaybı	16
Motor (subakut)	9
Diplopi	7
Yürüme bozukluğu	5
Denge bozukluğu	4
Yüzde duysal semptom	3
Lhermitte belirtisi	2
Vertigo	2
Mesane problemleri	1
Ekstremitte ataksisi	1
Akut transvers miyelit	1
Ağrı	<1
Diğer	3
Polisemptomatik başlangıç	14

ANLAMLI ÖZELLİKLER

- Relaps ve remisyonlar
- 15-50 yaş arası başlangıç
- Optik nörit
- Lhermitte bulgusu
- İnternükleer oftalmopleji
- Yorgunluk (Fatigue)
- Sıcak duyarlılığı (Uhthoff fenomeni)

MS için kırmızı bayraklar

MS dışında ailesel nörolojik hastalık öyküsü
Kolay lokalizasyon bulgusu vermeyen non-spesifik semptom ve muayene bulguları (saf yorgunluk, vb.)
Hiperakut presentasyon (dakikalara kadar gelişen defisit)
Kısa süreli semptomlar
Leptomeningeal tutulum
Meningismus ve/veya baş ağrısı
Ensefalopati
Konvülsiyon
Kortikal defisit (afazi apraksi, aleksi, ihmal)
İlerleyen ataksi veya bilişsel işlev bozukluğu
Rijidite-kalıcı distoni
Tam düzelmeyen şiddetli optik nörit
Eş zamanlı gelişen bilateral optik nörit
Tam veya dalgalı seyir gösteren oftalmopleji
Multipl kraniyal nöropatiler
MRG'de komplet transvers miyelit ve/veya longitudinal spinal kord lezyonu
Devamlı belirgin sırt ağrısı
Tekrarlayan semptomlar ve tek bir anatomik bölge ile açıklanabilen bulgular
Hızlı ilerleyen hastalık
Erken demans
Kilo kaybı, ateş ve gece terlemeleri gibi sistemik hastalık belirtileri
50 yaşın üstü veya 15 yaşın altı başlangıç

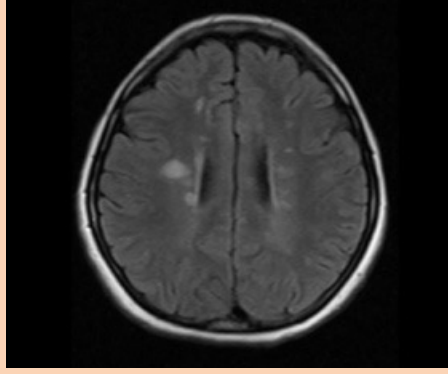
MS ÇEŞİTLERİ

Radyolojik İzole Sendrom (RIS)

Öyküsünde nörolojik bozuklukla ilişkili düzelen klinik semptomu olmayan kişilerde baş ağrısı, epilepsi vb. herhangi bir sebeple çekilen manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) rastlantısal olarak korpus kallozumu tutan ya da tutmayan ovoid, iyi sınırlı, homojen görümlü odak, santral sinir sisteminde yayılım açısından Barkhoff kriterlerini karşılayan ve >3 mm T2 hiperintens lezyon ve de beyaz cevherde vasküler patolojiye uymayan lezyonların görülmesi durumu RIS olarak adlandırılır.

Bu sendrom, hastalar klinik belirti ve bulgulara sahip olmadığından bir MS fenotipi olarak belirlenmemiştir.

RIS olarak isimlendirilmeden önce MRG bulgularının toksik maddeye maruz kalma, madde bağımlılığı ya da ilaç kullanımı ile ilişkili olmadığının gösterilmesi, korpus kallozum tutulumu göstermeyen lökoareozis ya da diğer yaygın beyaz cevher patolojilerinin ve MRG bulgularını açıklayabilecek başka patolojilerin dışlanması gereklidir.



Resim: Aksiyel FLAIR kesitte herhangi bir nörolojik bozukluk düşündürecek klinik semptomu olmayan hastanın periventriküler demiyelinizan lezyonları görülmektedir (Dr. Serkan Demir arşivinden alınmıştır)

Klinik İzole Sendrom (KİS)

Santral sinir sisteminin (SSS) bir veya birden fazla bölgesinde enflamasyon/demiyelinizasyon sonucu ortaya çıkan ve en az 24 saat süren ilk nörolojik epizoda verilen isimdir, ilk ataktır.

2017 McDonald Kriterleri ile beyin omurilik sıvısında oligoklonal bant pozitifliğinin gösterilmesi ve zamanda/ mekanda yayılım kriterlerini karşılayan MRG bulguları olan kişiler artık MS tanısı almaktadırlar.

Lublin ve arkadaşlarının 2014 senesinde yayınladıkları makalelerinde hastalığın aktif olup olmamasına göre sınıflandırılması önerilmektedir.

2013 KİS-RRMS için fenotip tanımlaması:

KLİNİK İZOLE SENDROM – RRMS

AKTİF

AKTİF DEĞİL

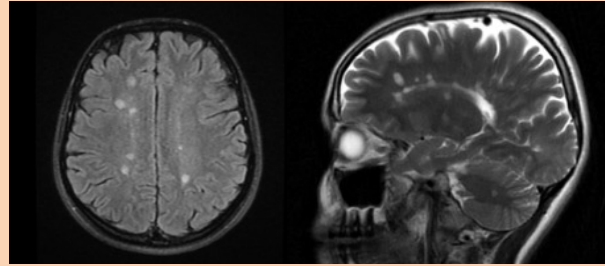
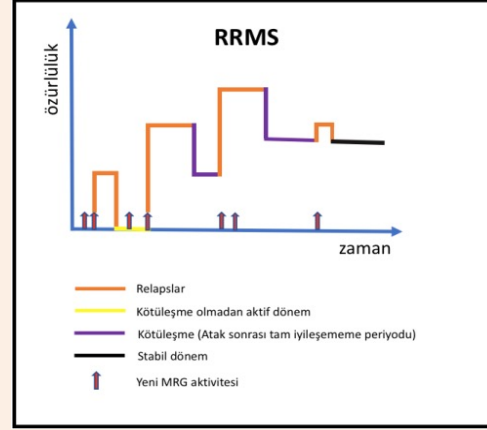


Aktivite: Klinik atak ve/veya MRG'de gadolinum tutan lezyonlar ve/veya yeni/boyutu artmış T2 lezyonlar

Relapsing Remitting MS (RRMS)

Ataklar arasında progresyon gözlenmeyen ve akut atakları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri mevcut olan MS fenotipidir.

Lublin ve arkadaşlarının 2014 senesinde yayınladıkları makalelerinde hastalığın aktif olma durumuna göre fenotiplendirilmesi önerilmektedir (KİS bölümünde grafiği verilmiştir).



Resim: RRMS tanısı ile takip edilen hastanın aksiyel FLAIR ve sagittal T2 periventriküler demiyelinizan lezyonları görülmekte (Dr. Serkan Demir arşivinden alınmıştır)

Progresif MS (SPMS-PPMS)

Bazı hastaların hastalık sürecine özürlülük eklenebilir.

RRMS'de bir süre sonra atak sayısı azalır ve hastalık tablosuna özürlülük eklenir. Buna "sekonder progresif MS" (SPMS) adı verilmektedir.

Bazı hastaların ise başlangıçtan itibaren klinik tablolarında bir ilerleme ve özürlülüğe artış gözlenebilir, bu fenotipe ise "primer progresif MS" (PPMS) denilmektedir.

Lublin ve arkadaşlarının 2014 senesinde yayınladıkları makalelerinde hastalığın aktif ve progresif olma durumlarına göre fenotiplendirilmesi önerilmektedir.

2013 progresif MS için fenotip tanımlaması

PROGRESİF HASTALIK

- PRİMER PROGRESİF
- SEKONDER PROGRESİF

AKTİF VE PROGRESİF

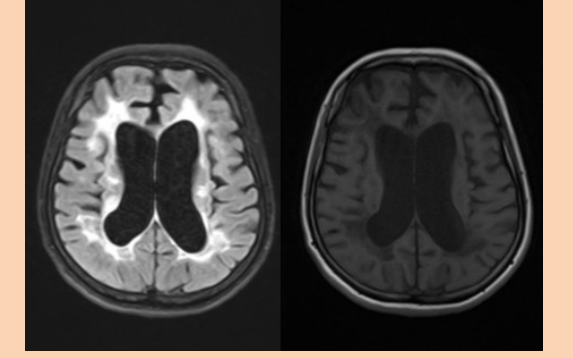
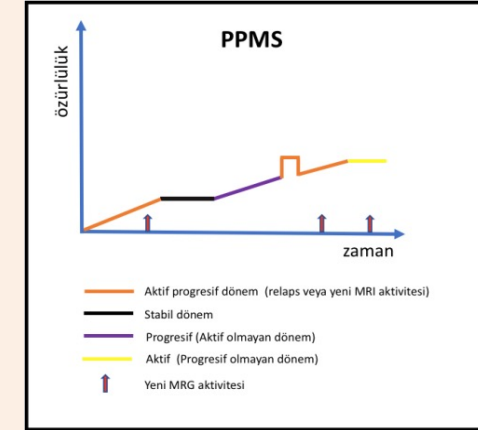
AKTİF FAKAT PROGRESİF DEĞİL

AKTİF DEĞİL PROGRESİF

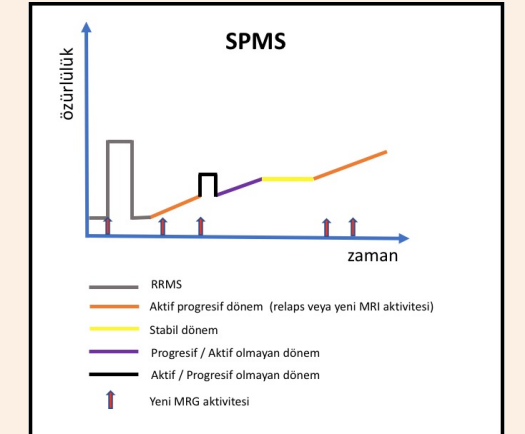
AKTİF DEĞİL PROGRESİF DEĞİL

Aktivite: Klinik atak ve/veya MRG'de gadolinum tutan lezyonlar ve/veya yeni/boyutu artmış T2 lezyonlar

Progresyon: En az senede bir kez klinik değerlendirme ile ölçülen progresyon



Resim: SPMS bir hastanın aksiyel FLAIR ve T1 sekans MRG örnekleri. Artmış periventriküler lezyon yükü ve atrofi dikkati çekmektedir (resimler Dr. Serkan Demir arşivinden alınmıştır)



KAYNAKLAR

1. Daniel SR, Claudia FL, Peter AC. N Engl J Med 2018;378:169-180.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2008;372:1502.
3. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. Handb Clin Neurol 2014;122:231.
4. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. Neurology 2008;71:129.
5. Börü UT, Taşdemir M, Güler N, Ayık ED, Kumaş A, Yıldırım S, et al. Prevalence of multiple sclerosis: door-to-door survey in three rural areas of coastal Black Sea regions of Turkey. Neuroepidemiology 2011;37:231-235.
6. Olek MJ, Mowry E. Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis. Uptodate 2017.
7. Aksel Siva, Uğur Uygunoğlu, Melih Tütüncü. Kapımda 100 Hasta Beklerken Multipl Skleroz. 2014.
8. Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. Health Technol Assess 2002;6:1.
9. Olek MJ. Clinical course and classification of multiple sclerosis. Uptodate 2018.
10. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. Neurology 2009;72:800-815.
11. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. Eur Neurol 2014;72(Suppl 1):1-5.
12. National MS Society 2008 www.nationalmssociety.org
13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018;17:162-173.

MS TANISINA KISA BİR BAKIŞ

MS TANISI İÇİN YAPILAN TETKİKLER

Testlerin MS'de anormal olma yüzdeleri	
VEP	50-90
BAEP	20-55
SEP	50
BOS oligoklonal band pozitifliği	85-95
BOS IgG indeksi	75
Beyin MRG	70-95
MS: Multipl skleroz, VEP: Visual evoked potential, BAEP: Beyin sapı uyandırılmış potansiyelleri, SEP: Somaosensory evoked potential, BOS: Beyin omurilik sıvısı, IgG: İmmünoglobulin G, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme	

PRİMER TESTLER

Kan Tetkikleri

MS tanısı için önerilen tetkikler	
Hemogram	D vitamini
Sedimentasyon	B12 düzeyi
C-reaktif protein	Folik asit
Kan şekeri	Lipid paneli
Karaciğer fonksiyon testleri	ANA (>1/320 paternleri) ANA pozitif ise ENA profili
Böbrek fonksiyon testleri	Antifosfolipid antikorlar
Tiroid fonksiyon testleri	VDRL
• Tetkik sonuçlarına göre ve hasta anamnezine göre hastaya ek tetkikler istenebilir.	

İstenebilecek ek tetkikler

Biyopsi (deri, lenf nodülü, beyin-leptomeninks, diğerleri)
Anjiyografi (serebral, fluorescein, MR)
Elektrofizyoloji (sinir iletimleri, EMG)
Akciğer grafisi (hiler adenopati)
Diğerleri (Schirmer testi, tükrük bezi sintigrafisi, SPECT, Kveim testi, Gallium scan gibi)

• Özellikle yüksek hastalık aktivitesi gösteren hastalarda fingolimod veya monoklonal antikor tedavi düşünüldüğü durumlarda bu tetkiklere ek olarak varisella zoster IgG, hepatit markerları ve anti-HIV istenmelidir.

• Yukarıdaki tetkiklere ek olarak rituksimab, ocrelizumab ve alemtuzumab tedavisi alacak olan hastalarda Sağlık Bakanlığı "İlaç Güvenlik İzlem Formu" doldurulması istenmekte ve tüberküloz taraması şart koşulmaktadır.

• Tüberküloz taraması için ülkemizde PPD (tüberkülin deri testi) sağlıklı sonuçlar vermemektedir. Bu sebeple PPD'ye oranla daha sensitif ve spesifik olan kanda bakılan T-spot ve Quantiferon testi yapılması önerilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Multipl skleroz (MS) tanı ve takibinde MRG çok önemli bir yere sahiptir. MRG yüksek yumuşak doku çözünürlüğü sayesinde MS lezyonlarını ayrıntılı olarak gösterir. MRG lezyonları saptamada hassastır fakat kesin tanı koyulmasında bazı kriterlerin kullanılması gerekliliği doğmuştur. Günümüzde MS tanısında McDonald Kriterleri kullanılmakta ve bu tanıyı koyarken lezyonların santral sinir sisteminin farklı zamanlarda (zamanda yayılım) farklı yerlerinde (mekanda yayılım) gösterilmesi ilke edinilmiştir.

Konvansiyonel MRG Tekniği

- T2/PD (dual eko)
- FLAIR
- T1 +/- kontrast

Konvansiyonel MRG ile MS plaklarının karakteristik yerleşim, pattern ve şekilleri değerlendirilir. T2 parlak lezyonlar enflamasyon, ödem, gliosis ve aksonal kaybı temsil ederken T1 kontrast tutulumu parankimal hücre infiltrasyonu ve yoğun enflamatuvar aktivite ile yeni lezyonları gösterir.

MRG'nin Teknik Özellikleri

• Beyin ve spinal kordun MRG incelemelerinin mutlaka 1,5 Tesla ve üzerindeki alan gücü olan MRG cihazlarında yapılması önerilir. Olanak varsa günümüzde klinik kullanımda daha sık kullanılmaya başlanan 3 Tesla MRG tercih edilmesi önerilir. Bu güç yüksek rezolüsyon sağlamaktadır. Açık cihazlar ise genellikle 0,5 Tesla veya altında güçtedir ve rezolüsyonu daha düşüktür. Manyetik alan gücü ne kadar fazla ise cihaz o kadar güçlü ve hızlıdır, elde edilen görüntüler daha iyi kalitedir ve daha ince kesitler elde edilebilir. Öte yandan kapalı cihazla yapılan tetkik de açık cihazdan daha hızlı olacağı için hastanın hareket etme olasılığı azalır, dolayısıyla bu da görüntü kalitesini artırır. Yeni cihazlarda hassas hastalara klostrofobik etkiye bulunma olasılığı da azalmıştır. Bu nedenle kapalı cihaz öncelikle tercih edilmelidir. Ancak çok özel bir durum olarak ve başka çare kalmazsa klostrofobik hastada açık MRG cihazlarında, daha düşük alan yoğunluklarında çekim seçeneği kabul edilebilir.

• Ardı sıra kesit aralığı 5 mm'den fazla olmamalı, olanak varsa, kesit aralığının 3 mm'ye kadar azalması tercih edilmelidir.

• MRG'lerin birbiriyle karşılaştırılabilmesi için aksiyal kesitlerin başlangıç düzlemi aynı olmalıdır. Kesitler subkallosal çizgi referans alınarak düzenlenmelidir.

• Kraniyal incelemelerde sagittal ve aksiyal T1, T2 ve FLAIR ve postkontrast aksiyal T1 ağırlıklı kesitler alınmalıdır.

- Spinal incelemeler aksiyal ve sagittal T2 ve STIR, T2 ve DIR, T2, postkontrast T1 planlarında yapılmalıdır.

- Optik sinirin görüntülenmesi için yağ baskılı optik sinire yönelik MRG istenmelidir.

- Kontrastlı inceleme 0,1 mmol/kg gadolinyum 30 saniye içinde verildikten sonra ve en az 5-10 dakika beklendikten sonra postkontrast yapılır.

- Gerekirse seçilmiş hastalarda; difüzyon MR, MR spektroskopisi (aktif demiyelinizasyon ve aksonal kayıp) tetkikleri gerçekleştirilebilir.

- MRG'nin fetüs üzerine zararlı etkisi gösterilmemiş olmakla birlikte, hamilelerin ilk üç ayda (organogenez döneminde), tıbbi açıdan yüksek düzeyde endikasyon yoksa, MR incelemesine alınmamaları tercih edilir.

MS Plak Özellikleri

MS için tipik periventriküler demiyelinizan lezyonların başlıca özellikleri;

- Ovoid,
- Ventriküle dik ("Dawson parmakçıkları"),
- Korpus kallosumda veya yanında,
- 3 mm veya üzeri ve geç dönemde birleşme eğiliminde olmaları

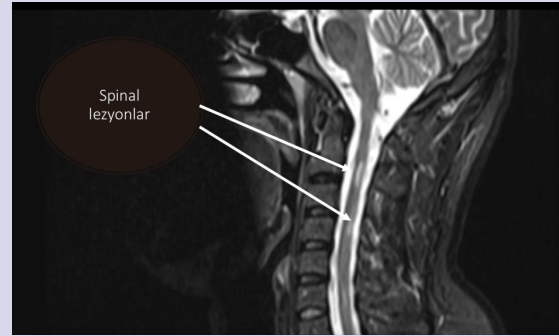
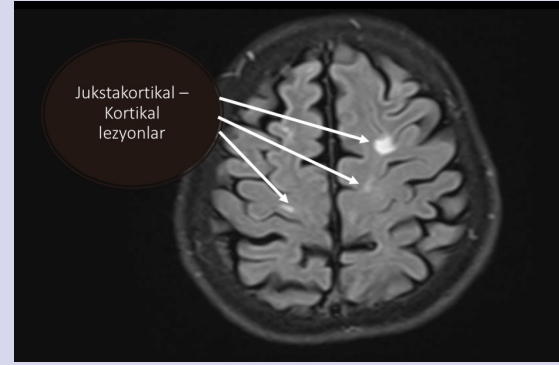
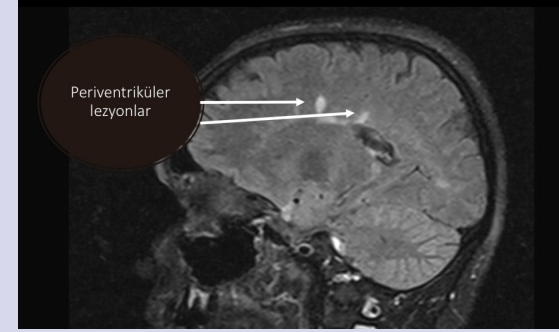
şeklinde özetlenebilir.

İnfratentorial plaklar genellikle brakium pontiste lokalize olup, derin serebellar ak maddede ve bazen kortiko-subkortikal olarak bulunabilir.

- Jukstakortikal plaklar genellikle subkortikal ak maddede bulunurlar.

- Gri madde etkilenmesi %10-15 oranında görülebilir.

- Jukstakortikal U liflerini tutan lezyonlar MS için tipiktir.



MRG görüntüleri Dr. Serkan Demir'in arşivinden alınmıştır

MRG Yapılmasının Önerildiği Durumlar

◆ Radyolojik İzole Sendrom ve MS Şüpheli Hastaya Yaklaşım

- Başlangıç MRG alındıktan sonra (kraniyal), klinik yakınma olmazsa genellikle 3-6 ay sonra kraniyal MRG tekrarlanır, bu sırada yakınma olmasa bile klinik bulgu varsa spinal MRG de alınabilir.

- İkinci incelemede başlangıç görüntülemesine göre fark yoksa bir yıl ve iki yıl sonra görüntüleme tekrarlanır. Stabil seyreden olgularda bir sonraki görüntülemenin 5 yıl sonra yapılması önerilmektedir.

◆ Klinik İzole Sendrom ve MS Şüpheli Hastaya Yaklaşım

- Hastanın ilk değerlendirmesinde; öykü, klinik belirti ve bulgular ile MS veya MS ilişkili bir durum düşünüldüğünde

öncelikle bir ön değerlendirme yapılır; aşağıdaki sırayla MRG planlanması önerilir.

1. Kontrastlı kraniyal MRG,

2. Tanıda şüphe devam ediyorsa veya kraniyal MRG bulguları yakınmaları yeterince açıklayamıyorsa spinal MRG (öncelikle servikal MRG),

3. Semptomlar spinal bir seviyeye işaret ediyorsa uygun bölgeye yönelik spinal MRG.

- Bulgu ve belirtilere dayanarak omurilik incelemesi beyin incelemelerinden önce yapılabilir (örneğin; miyelit ile prezente olan ilk atak),

- McDonald Kriterlerine göre MS tanısının konabilmesi için mekanda yayılım kriterleri için belirtilmiş merkezi sinir sistemi (MSS) bölgelerinden biri medulla spinalistir.



◆ MS Tanılı Hastalar

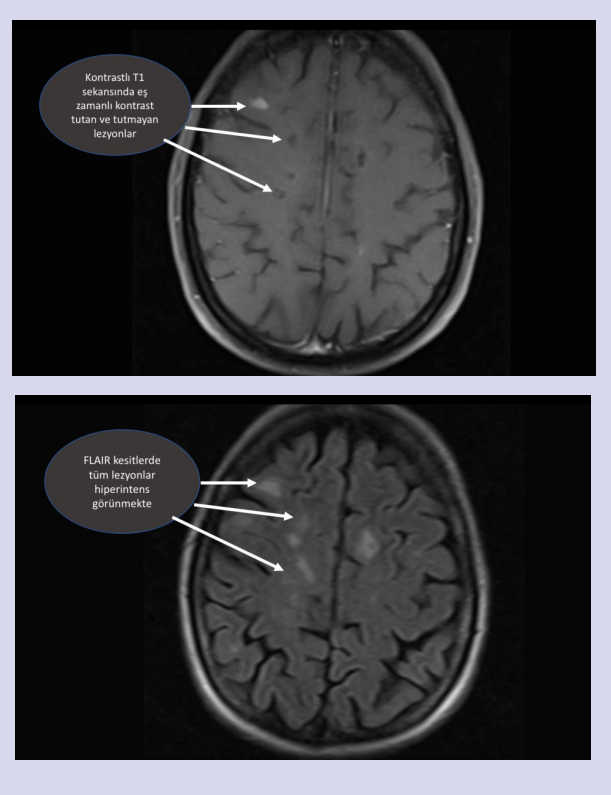
- Başlangıç değerlendirmesi için bir kraniyal MRG gereklidir.
- Aşağıdaki durumlarda kontrol MRG yapılması önerilir;
 1. Yeni bazal değerlendirme (önceki MRG'ler yok, yetersiz, kayıp veya imha edilmiş, önceki MRG'lerden sonra uzun süre geçmiş),
 2. Beklenmedik bir klinik kötüleşme, ikinci bir tanı olasılığı,
 3. Orijinal tanının tekrar değerlendirilmesi,
 4. Yeni bir tedaviye veya tedavide majör değişikliğe geçmeden önce yeniden değerlendirme,
 5. Yeni bir tedaviye geçildikten 6 ay sonra hastalık aktivitesi ve ilacın etkinliğini belirlemek amacıyla,
 6. Ayrıca subklinik hastalık aktivitesini değerlendirmek için birkaç yılda bir kontrol MRG'si gerçekleştirilir.
- Hastalar ve klinik gelişime göre bu süreler değişebilir; ancak yukarıdaki koşullardan biri olmadan hastalara çok sık görüntüleme yapılması önerilmemektedir.

- Omurilik ile ilgili hastalık aktivitesine işaret eden semptomları olan hastalarda kontrol değerlendirmesinde spinal MRG de yapılması, ya da kraniyal MRG'nin yerine spinal MRG yapılması tercih edilebilir.

- Progresif multifokal lökoensefalopati sürveyans protokolü sadece FLAIR ve difüzyon ağırlıklı görüntülemeleri içerir.

Zamanda Yayılım Kriterleri

- McDonald 2017 Kriterlerine göre; herhangi bir zamanda kontrast tutan ve tutmayan lezyonların birlikte olması veya önceki MR ile karşılaştırınca yeni bir T2 veya kontrast tutan lezyon olması (önceki MRG'nin zamanı önemli değildir).
- 2010 kriterlerinin aksine asemptomatik/semptomatik ayrımı yapılmamaktadır.

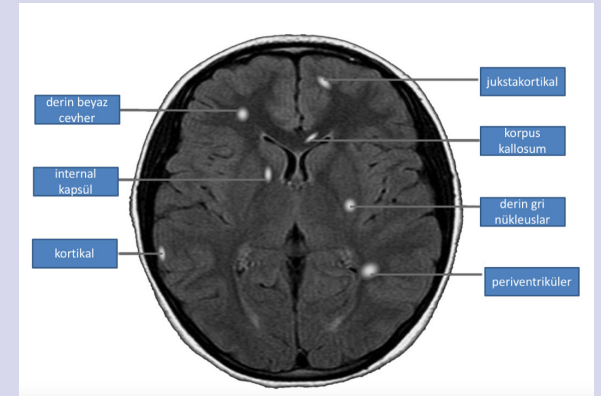
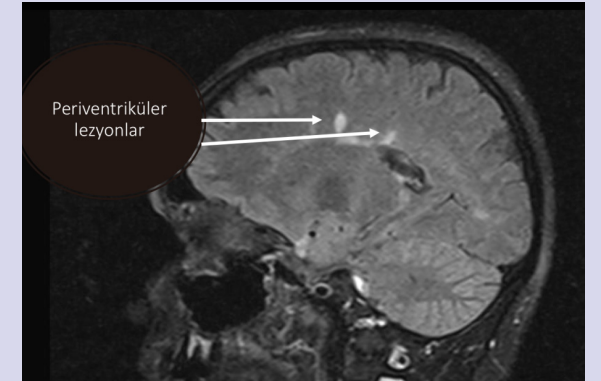
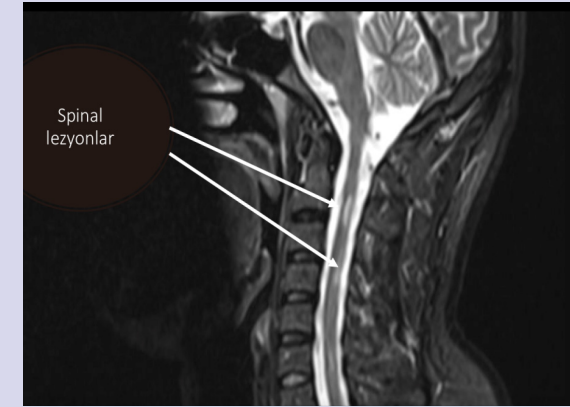
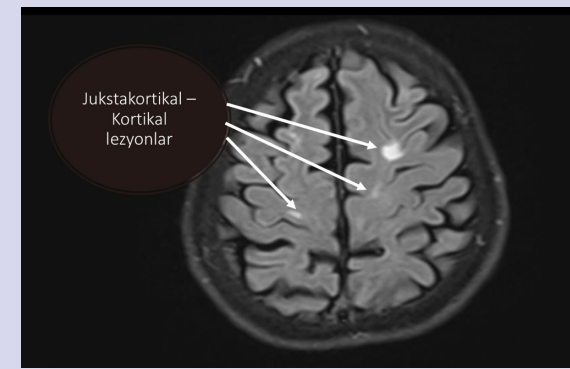


Mekanda Yayılım Kriterleri

- McDonald 2017 Kriterlerine göre; MS için karakteristik bir veya daha fazla T2 lezyonun aşağıdaki dört alandan ikisinde olması:
 - Periventriküler,
 - Kortikal/jukstakortikal,
 - İnfratentoryel,
 - Medulla spinalis.
- 2010 kriterlerinin aksine semptomatik/aseptomatik ayrımı yapılmamaktadır.
- Kortikal/subkortikal ayrımı yoktur.
- >50 yaş hastalarda ve vasküler risk faktörü olan hastalarda daha fazla sayıda periventriküler lezyon aranması önerilir.

McDonald 2017 PPMS Kriterleri

- Klinik relapstan bağımsız 1 yıl süreli hastalık özürüllük progresyonu (progresif veya retrospektif saptanabilir)
- Ek olarak aşağıdakilerden ikisi;
 - Aşağıdaki beyin bölgelerinden bir veya birkaçında MS için karakteristik ≥ 1 T2 hiperintens lezyon (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryel)
 - Omurilikte ≥ 2 hiperintens lezyon
 - BOS'de oligoklonal bandlar



McDonald 2017 Kriterleri

Klinik görünüm	MS tanısı için gerekli ek veri
Klinik ataklar ve >2 lezyona ait objektif klinik bulgu	Yok
Klinik ataklar ve 1 lezyona ait objektif klinik bulgu	MY: Farklı bir MSS bölgesini işaret eden ek bir klinik atak veya MR
1 klinik atak ve >2 lezyona ait objektif klinik bulgu	ZY: Farklı bir MSS bölgesini işaret eden ek bir klinik atak veya MR veya spesifik BOS OKB bulgusu
1 klinik atak ve 1 lezyona ait objektif klinik bulgu	MY: Farklı bir MSS bölgesini işaret eden ek bir klinik atak veya MR + ZY: Farklı bir MSS bölgesini işaret eden ek bir klinik atak veya MR veya spesifik BOS OKB bulgusu



Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) İncelemeleri

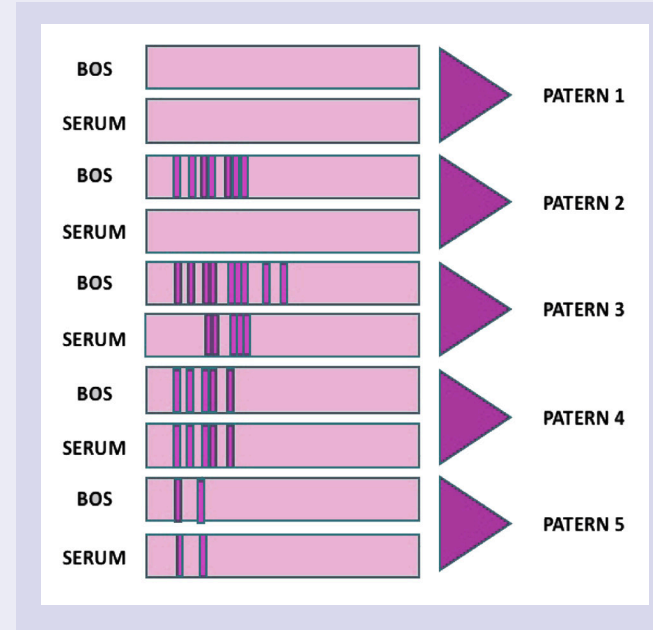
BOS Sitolojisi

- Lomber ponksiyon sonrası 2 saat içerisinde çalışılmalıdır.
- Şiddetli çalkalama ve sıcaklık değişimi önlenmelidir.
- Lökosit normal değer: $<5/\mu\text{L}$ 'dir.
- MS hastalığı için 5-50/ μL arası değerler normal kabul edilir.

Oligoklonal Bantlar

- Oligoklonal bant inceleme için izoelektirik fokuslama yöntemi tavsiye edilir.
- BOS ve serum aynı protein konsantrasyonlarına getirilerek aynı jelde paralel incelenir.
- Enflamasyon geçirmemiş kişilerde normalde BOS ve serumda OKB saptanmaz.

- MS hastalığında en sık görülen patern tip 2 ve daha az sıklıkla tip 3'tür.
- Tip 5 monoklonal bantlar sistemik bir gamopatiye işaret ediyor olabilir.



Patern 1: Normal (poliklonal patern)

Patern 2: BOS'de izole OKB

Patern 3: BOS ve serumda eş OKB, buna ek olarak BOS'a sınırlı OKB

Patern 4: BOS ve serumda eş OKB (ayna görüntüsü)

Patern 5: Monoklonal bantlar varlığı sistemik gamopati ifade eder (monoklonal patern)

Diğer BOS İncelemeleri

- Glikoz analizi için BOS ve serum örnekleri gerekir.
- Laktat analizi için sadece BOS yeterlidir.
- BOS glikozu kan glikozunun %50-60'ı oranındadır.
- BOS laktat referans aralığı 1,2-2,1 mmol/L (60 yaş üstü 2,5 mmol/L'ye çıkabilir).
- Total protein sadece BOS'da, albümin ise BOS ve serumda incelenir.

- MS hastalığında BOS proteini normal ya da hafif yüksek bulunabilir (15-45 mg/dL).
- MRZ reaksiyonu kızamık, rubella, zoster virüslerinin arasında en az 2 virüs antikorlarının intratekal sentezini gösterir. MS'de prevalansı %70-90'dır.
- IgG indeksi MS hastalığında BOS'da 0,7'nin genellikle üzerinde bulunur.

Örnek BOS Raporu

Phone	Receipt	22/07/2015	CP
Email	Physician		VP
Differential diagnostic question / suggested Diagnosis		Add. Information	
Inflammatory Process?			
Visual Inspection	Hemoglobin	Lactate	Tot. Protein
clear	0	6,0 mmol/l	1563 mg/l
turbid	+		
xanth	++		
blood	+++		
art. blood			
CELLS			
Cell count	337 / μL	Ery	0 / μL
Lymphoc %		%	
Monoc %		%	
N. Granuloc %		%	
Plasma c %		%	
Other Cells			
PROTEINS			
Albumin	809 mg/l	35,2 g/l	QAlb = 23
IgG	189 mg/l	13,6 g/l	QIgG = 13,9
IgA	55,7 mg/l	2,9 g/l	QIgA = 19,2
IgM	31,4 mg/l	5,9 g/l	QIgM = 5,3
Oligoclonal IgG			
CSF-spec. bands	0	o/*	Type 1
Specific Antibodies			
Synthesis in CNS: A1a1.5, n.d. = not detectable			
Measles-AI =	Borr.-AI(IgG) =	TP-AI (IgG) =	
Rubella-AI =	Borr.-AI(IgM) =	TP-AI (IgM) =	
VZV-AI =	HIV-AI =		
HSV-AI =	Toxop.-AI =		
CMV-AI =	EBV-AI =		
Surrogate marker (Tumor, Dementia, Hemorrhage, Psychiatric diseases)			
Interpretation			
Normal CSF-Report	☐	Normal proteins	☐
B-CSF barrier dysfunction	☒	Cell count increased	☒
Inflammatory process	☒	Lactate increased	☒
AB-synthesis in CNS	☐	Path. Dementia markers	☐

Resim: Nörotüberküloz örneği olan bir Reiber ölçeği

- Reiber ölçeğinde hücre sayımı, BOS laktat, oligoklonal bant değerlendirmesi, gerekli olduğunda viral antikor incelemesi, BOS ve serum proteinlerinin karşılaştırılması not edilir.

YARDIMCI TESTLER

Uyandırılmış Potansiyeller

Bu incelemeler gerçek zamanlı olarak fizyolojik sistemin durumunu gösterir.

Fizyolojik sistem bir noktadan uyarıldığında anatomik yol takip ediliyorsa anatomik yol üzerinden, takip edilemiyorsa diğer uç noktadan yanıtlar alınır ve değerlendirilir.

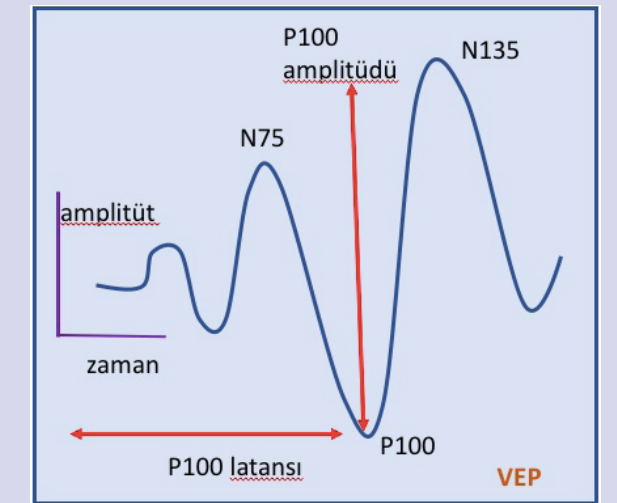
Bu yanıtların akson boyunca iletilen akımdan ya da sinaptik boşalımın olduğu sabit bir kaynaktan köken kabul edilir.

Değerlendirmede yanıt olup olmaması, ardışık yanıtlar arası sürenin normal olup olmaması ve diğer tarafa göre amplitüd asimetrisi olup olmaması önem taşıyan parametrelerdir.

Bu incelemelerde alt sınır değerleri inceleme koşullarına bağlı değiştiği için o laboratuvara özgü değerler kullanılmalıdır.

VEP Testi (Visual Evoked Potential)

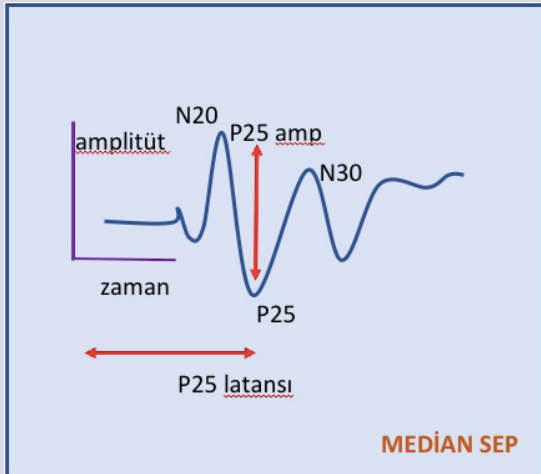
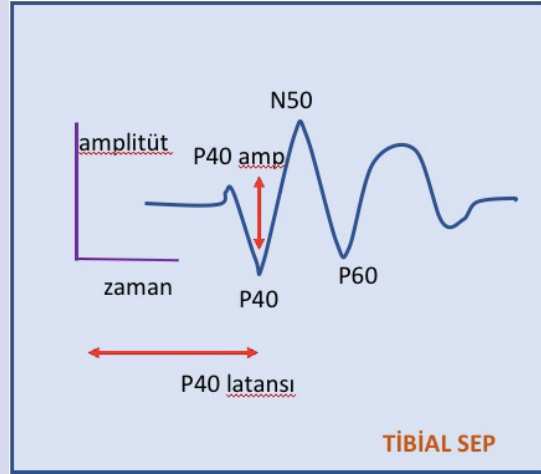
- Bir göze flaş veya dama tahtası şeklinde (patern) değişen görsel uyarılar verilerek oksipital korteks üzerinden uyandırılmış potansiyeller elde edilir.
- VEP kaydı sırasında N75-P100-N135 dalgaları elde edilir.
- Yalnızca demiyelinizasyonun olduğu optik nörit atağında P100 latansı uzarken, amplitüd genellikle değişmez. Amplitüd düşüklüğü aksonal yıkımı gösterir. Demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyonun birlikte olduğu durumlarda hem latans uzar hem de amplitüd düşer.
- VEP optik sinir lezyonlarında oldukça duyarlı bir incelemedir.



Resim: Dr. Serkan Demir tarafından çizilmiştir

SEP Testi (Somaosensory Evoked Potential)

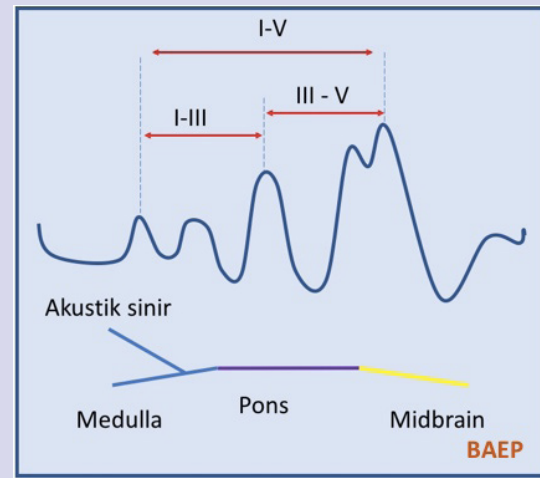
- Periferik sinir sistemi üzerine verilen uyarı, pleksus, radikls, spinal kord arka kordon, medial lemniscus, talamus ile primer duyuşal kortekse gelir. Yöntem duyuşal anatomik yolun fizyolojik gerçek zamanlı incelenmesidir.
- Uyarı yerleri üst ekstremitede median, alt ekstremitede tibial sinirdir. Bu sinir uyarımlı kaslarda hafif bir kasılmanın görüleceğı şekilde düşük şiddette uyarı verilir.
- Median SEP uygulamasında N20 veya P25 dalgalarının latansında uzama veya amplitüdlerinde düşüklük olup olmadığı test edilir. Tibial SEP'te ise P40 latans ve amplitüdü değerlendirilir.



Resim: Dr. Serkan Demir tarafından çizilmiştir

BAEP testi (Brainstem Auditory Evoked Potential)

- Beyin sapı uyandırılmış potansiyelleri (BAEP) rutin kullanımda en az kullanılan uyandırılmış potansiyellerdir. MRG'ye göre daha az duyarlı olması dezavantajdır. Buna rağmen klinik belirti vermeyen beyin sapı lezyonlarını saptamakta kullanılabilir.
- Beyin sapı işitsel yollarını etkileyen bir patolojik sürecin varlığında lezyonun etkilediğı düzeyden sonraki potansiyellerin latansları uzar veya kaybolur. Anormalliği en çok yansıtan parametre interpike latanslardır.
- I-III interpike latansının uzaması VIII. sinir ve alt ponsa ilişkin patolojik durumları (akustik nörinom gibi), III-V interpike latansındaki uzama orta-pons ve alt mezensefalondaki lezyonlara işaret eder.



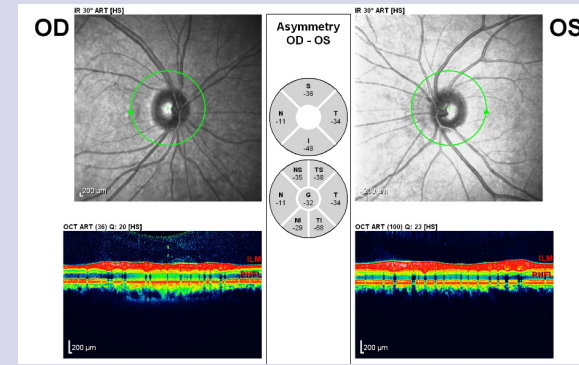
Resim: Dr. Serkan Demir tarafından çizilmiştir

Optik Koherans Tomografi (OKT)

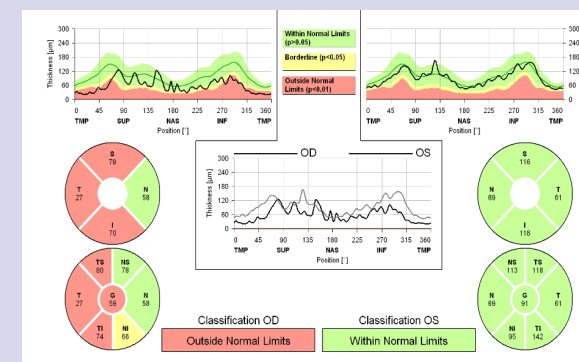
- OKT, retina dokusunun mikron düzeyinde, yüksek çözünürlükte tomografik kesitlerini alarak görüntüleyen "optiksel biyopsi" olarak da adlandırılabilen, retina tabakalarının kalınlığı hakkında bilgiler veren, yüksek çözünürlüklü, non-invaziv bir görüntüleme tekniğidir.
- Görüntülemenin fiziksel temeli, optik yansıma farklılıklarına dayanır.
- Retinal sinir lifi tabakası (RSLT) hiperreflektiviteye sahip olduğu için OKT'de sınırları ve kalınlığı güvenilir bir şekilde saptanabilir.



- Retinal sinir lifleri gangliyon hücrelerinin aksonları olup iç retina boyunca seyredirler ve arka kısımda birleşip optik siniri oluştururlar.
- Retinal gangliyon hücre aksonları, lamina kribrozadan geçinceye kadar miyelin içermezler.
- RSLT kalınlığında azalma aksonal dejenerasyonun göstergesidir ve **prognoz** hakkında önemli bilgiler verebilir.
- Peripapiller bölgede RSLT kalınlığı "çift hörgüç" paterni gösterir
- Hörgücü, kalın inferior ve superior kadranslar, aradaki çukurlukları ise ince nazal ve temporal kadranslar oluşturmaktadır.



Resim: Sağ optik nevritle bir hastanın OKT örneğı. Sağda çift hörgüç görünümü kaybolmuş ve RSLT kalınlığı incelmıştır



Resim: Özellikle temporal kadranda daha belirgin olmak üzere RSLT kalınlığında azalma mevcuttur

MS'de Kognisyon Değerlendirme

- MS hastalarının santral sinir sisteminin (SSS) tutulan bölgesine ve demiyelinizasyon odağının büyüklüğüne bağlı olarak motor, somatosensoriyal, görsel, **kognitif** ve psikiyatrik bozukluklar olmak üzere çok çeşitli ve değişken semptomlar görülebilmektedir.
- Nöropsikolojik testlerle yapılan değerlendirmeler MS'li hastaların %40-65'inde kognitif bozuklukların varlığını göstermektedir.
- MS'de ortaya çıkan kognitif bozuklukların etiopatogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır.
- Son yıllarda özellikle radyoloji alanındaki gelişmelerle birlikte MS'de kognitif bozuklukların etiopatogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmalar ivme kazanmıştır. Bu konu üzerinde yoğunlaşan çalışmalar MS'de görülen kognitif bozuklukların daha önce bilinenin aksine çok yaygın olduğunu ortaya koymuştur.
- Radyolojik izole sendrom aşamasında bile kognitif bozukluk görülebilmektedir.
- MS'de en sık etkilenen kognitif fonksiyon bilgi işleme hızıdır.
- Bilgi işleme hızını ölçmekte en sık kullanılan testler SDMT ve PASAT'dir.

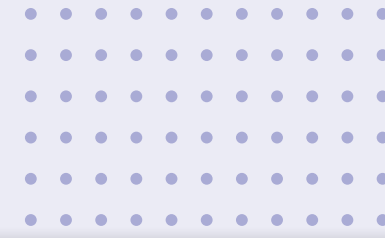
MS'li hastalarda görülebilen kognitif bozukluklar

Bellek sorunları
Bilgi işlem hızında düşme (en sık etkilenen)
Dikkat bozukluğu
Yönetici ve yürütücü fonksiyonlarında bozulma
Öğrenme güçlüğü
Daha az sıklıkla demans

Kognitif Testler

Single Digit Modalities Test (SDMT)

- Kısa sürede tamamlanır (yaklaşık 5 dk),
- SDMT'nin yapılabilmesi için herhangi bir elektronik cihaza ihtiyaç yoktur. Kalem, kağıt ve süre tutmak için saat yeterlidir.



Key								
⌂	÷	⌂	⌂	⌂	>	+	⌂	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

⌂	⌂	÷	⌂	⌂	>	÷	⌂	>	÷	⌂	>	⌂	÷

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

- PASAT ile dikkati sürdürme ve bilgi işleme hızı değerlendirilir.
- PASAT'ta 2" ve 3" olmak üzere iki form bulunmaktadır.
- Hastadan 2" veya 3" aralarla ardışık olarak söylenen son iki sayının toplanması istenir.
- PASAT 61 tek haneli sayı dizisinden oluşur ve ses bandı ile hastaya dinletilir. Hastadan, 3 saniye aralıklarla duyduğu her bir sayıyı bir önceki duyduğu sayı ile toplayıp söylemesi istenir.
- Doğru cevap sayısının toplanmasıyla PASAT skoru elde edilir ve 0-60 arasında olan PASAT skoru not edilir.

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)												
3 second						2 second						
1	4	8	1	5	1	3	7	2	6	9		
5	12	9	6	4	10	9	8	15				
4	7	3	5	3	6	8	2	5	1			
13	11	10	8	9	14	10	7	6				
5	4	6	3	8	1	7	4	9	3			
6	9	10	9	11	9	8	11	13	12			
7	2	6	9	5	2	4	8	3	1			
10	9	8	15	14	7	6	12	11	4			
8	5	7	1	8	2	4	9	7	9			
9	13	12	8	9	10	6	13	16	16			
3	1	5	7	4	8	1	3	8	2			
12	4	6	12	11	12	9	4	11	10			
Totale dei numeri						Totale dei numeri						

Ürodinamik İncelemeler

Mesane kontrolünde bozukluk MS hastalarının yaklaşık %75'inde görülür ve farklı mekanizmalar ile oluşur:

1. Depolama bozuklukları (inkontinans, sık ve acil işeme gereksinimi, noktüri) detrusör kasında hiperaktivite ve azalmış mesane hacminden kaynaklanmaktadır.

2. Boşaltım bozuklukları (idrar retansiyonu, zor boşaltım, taşma inkontinansı) geniş-atonik mesaneden kaynaklanmaktadır.

3. Depolama ve boşaltım bozuklarının birlikte olması (hem sık ve acil işeme gereksinimi hem de idrarı yapmakta zorlanma; detrusör-sfinkter dissinerjisi) şeklinde özetlenebilir.



1. Tam idrar tetkiki,
2. Böbrek fonksiyonlarının analizi,
3. İşeme günlüğü,
4. Ultrasonografi [hidronefroz ve/veya üriner sistem taşları saptanabilir, işeme sonrası artık (rezidü) idrar tayini yapılabilir].
5. Ürodinamik çalışmalar:

- Ürodinamik çalışma olarak üroflowmetri, dolum sistometrisi, videoürodinami alt üriner sistem fonksiyonlarının incelenmesinde, dolum ve işeme sırasında mesane basınç-hacim ilişkisini değerlendirmede kullanılabilir.
- İlk basamak tedavi sonucunda semptomlarında düzelme olmayan, eşlik eden stres inkontinansı olan ve üst üriner sistem hasarı açısından risk taşıyan hastalarda genellikle ürodinamik inceleme yapılması önerilmektedir.
- Üroflowmetri ile işeme sonrası artık miktar değerlendirilmesi yapılabilir. Bu inceleme hem işeme paterni, hem de artık miktarı hakkında bilgi verir. Normal mesane hacminin 1/3'ünden fazla olan artık idrar miktarı patolojik olarak değerlendirilir.

KAYNAKLAR

1. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84:909.
2. Giesser BS. Diagnosis of multiple sclerosis. Neurol Clin 2011;29:381-388.
3. Ünal A, Mavioğlu H, Emre U. MS tanı ve tedavi kılavuzu. 2016.
4. Çiçek C, Çok G, Özhan M, Yaygın YE, Bilgiç A. Latent ve aktif tüberkülozu olan hastalarda tüberkülin deri testi ile quantiferon tb testinin karşılaştırılması. Enfeksiyon Dergisi 2006;20:15-18.
5. Ricklin ME, Lorscheider J, Waschbisch A, Paroz C, Mehta SK, Pierson DL, et al. T-cell response against varicella-zoster virus in fingolimod-treated MS patients. Neurology 2013;81:174-181.
6. Fine AJ, Sorbello A, Kortepeter C, Scarazzini L. Central nervous system herpes simplex and varicella zoster virus infections in natalizumab-treated patients. Clin Infect Dis 2013;57:849-852.
7. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010;362:387-401.
8. Bielekova B, Becker BL. Monoclonal antibodies in MS: mechanisms of action. Neurology 2010;74 (Suppl 1):S31-40.
9. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. Lancet Neurol 2016;15:292-303.
10. Toğrol RE, Demir S. Multipl Skleroz Tanı ve İzleminde Manyetik Rezonans İnceleme İlkeleri. MS tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2016.
11. Filippi M, Rocca MA, De Stefano N, Enzinger C, Fisher E, Horsfield MA, et al. Magnetic resonance techniques in multiple sclerosis: the present and the future. Arch Neurol 2011;68:1514-1520.
12. Toledano M, Weinshenker BG, Solomon AJ. A Clinical Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep 2015;15:57.
13. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet 2017;389:1336-1346.
14. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018;17:162-173.
15. Karabudak R. Temel ve Klinik Nöroimmunoloji. Beyin Omurilik Sıvısı ve Beyin Bariyerleri. 265-285.
16. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. Arch Neurol 2005;62:865-870.
17. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84:909-914.
18. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, Auger C, Castillo M, Río J, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. Brain 2018;141:1075-1084.
19. Temel ve Klinik Nöroimmunoloji, bölüm 22. Multipl sklerozda tanısal testler: Uyarılmış potansiyeller.
20. Giesser BS. Diagnosis of multiple sclerosis. Neurol Clin 2011;29:381-388.
21. Öge E, Yayla V. Uyarılmış Potansiyeller. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji E-kitap, 2009.
22. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. Ophthalmology 2006;113:324-332.
23. Henderson AP, Trip SA, Schlottmann PG, Altmann DR, Garway-Heath DF, Plant GT, et al. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. Brain 2008;131:277-287.
24. Saidha S, Calabresi PA. Optical coherence tomography should be part of the routine monitoring of patients with multiple sclerosis: yes. Mult Scler 2014;20:1296-1298.
25. Patti F, Amato MP, Tola, MA et al. Relationship between cognitive impairment and magnetic resonance imaging disease parameters in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the multicenter COGIMUS (COGNition Impairment in Multiple Sclerosis) study. Neurology 2008; 70(Suppl 1):P04.170.
26. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008;7:1139-1151.
27. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2015;14:302-317.
28. López-Góngor M, Querol L, Escartín A. A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: an appraisal of comparative longitudinal sensitivity. BMC Neurol 2015;15:40.
29. Sonder JM, Burggraaff J, Knol DL, Polman CH, Uitdehaag BM. Comparing long-term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis. Mult Scler 2014;20:481-488.
30. Nagels G, Geentjens L, Kos D, Vleugels L, D'hooghe MB, Van Asch P, et al. Paced visual serial addition test in multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2005;107:218-222.
31. Tombaugh TN. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). Arch Clin Neuropsychol 2006;21:53-76.
32. Tuncer A, Karabudak R. Multipl Skleroz Sürecinde İzlenen Semptomların Tedavisi. Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2016.
33. Karagüzel E, Kazaz İ. Multipl Sklerozlu Hastalarda İnkontinansın Yönetimi. Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni 2017;4:39-44.



TÜRKİYE MULTİPL SKLEROZ DERNEĞİ

Genel Merkez

19 Mayıs Mahallesi Celal Atik Sokak No: 2 34360 Şişli/İSTANBUL

Tel.: +90 212 275 22 96 Faks: +90 212 275 22 97

E-posta: bilgi@turkiyemsdernegi.org / tmsdernegi@gmail.com

Ankara Şubesi

Meşrutiyet Caddesi Ataç 2 Sokak No: 72 Daire: 1-2 Kızılay/ANKARA

Tel.: +90 312 435 82 20

E-posta: turkiyemsankara@gmail.com

www.turkiyemsankara.org

Gaziantep Şubesi

İncilipınar Mh. M. Aksoy Bulvarı Prestij İş Merkezi Kat: 1 No: 5 Şehitkamil/GAZİANTEP

Tel.: +90 549 822 76 89

E-posta: info@gaziantepmsdernegi.com

www.gaziantepmsdernegi.com

Sakarya Şubesi

Kemalpaşa Mah. 111. Sok. Platin Sitesi No:14 Serdivan/SAKARYA

E-posta: sakarya@turkiyemsdernegi.org

Çanakkale Şubesi

Güzelyalı Köyü, Güzelyalı Mevkii 56. Sok. No: 20 Merkez/ÇANAKKALE

E-posta: canakkale@turkiyemsdernegi.org

Bolu Şubesi

Sağlık Mah. Yiğit Sok. No:1 Merkez/BOLU

Tel.: +90 533 247 16 88

E-posta: bolu@turkiyemsdernegi.org



@turkiyemsdernegi



@TürkiyeMSDerneği



@TR_MS_Derneği