

# Multipl Sklerozda Uzun Dönem Engelliliğin Öngördürücüleri: 10 Yıla Uzanan Gerçek Yaşam Kohort Çalışması

## Predictors of Long-Term Disability in Multiple Sclerosis: Up to 10 Years of Follow-up in a Real-World Cohort Study

ib Cihat UZUNKÖPRÜ, ib Sinem CENGİZ, ib Yeşim BECKMANN

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Giriş ve Amaç:** Multipl skleroz (MS), klinik seyir açısından bireyler arasında belirgin değişkenlik göstermektedir; ancak uzun dönem engelliliğin erken öngördürücüleri henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Bu retrospektif kohort çalışmada demografik özelliklerin, aile öyküsünün, komorbiditelerin ve başlangıçtaki klinik ve radyolojik özelliklerin zaman içindeki engellilik progresyonuna etkisinin araştırılması amaçlandı.

**Yöntem:** Multipl skleroz hastalarını başlangıçtaki klinik bulgular, atak sıklığı, başlangıç manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikleri, erken radyolojik progresyon ve akut atak tedavisi açısından retrospektif olarak değerlendirdik. Ayrıca ilk atak sonrası iyileşme ile 1., 2., 5. ve 10. yıllarda değerlendirilen uzun dönem engellilik sonuçları arasındaki ilişkiyi inceledik.

**Bulgular:** Üç yüz kırk altı hastanın %69'u kadındı ve ortalama yaş 43,4±11,0 yılı. Hastaların çoğunda ataklı başlangıçlı hastalık vardı (%96).

Duyusal belirtiler ve optik nörit en sık başlangıç bulguları iken, motor ve serebellar başlangıç 1., 2. ve 5. yıllarda daha yüksek EDSS puanlarıyla anlamlı olarak ilişkiliydi. Tanıdan sonraki ilk yıldaki atak aktivitesi, beşinci yıl EDSS'si ile pozitif korelasyon gösterirken, tanı öncesindeki atak sıklığı uzun dönem progresyonla ilişkili değildi. Manyetik rezonans görüntülemesinde kontrast tutan lezyonların ne varlığı ne de sayısı engellilik progresyonunu öngördü.

**Sonuç:** Erken klinik fenotip ve erken tedavi yanıtı, MS'de önemli prognostik bilgiler taşımaktadır. Motor veya serebellar başlangıç, erken dönemde tam olmayan iyileşme ve tanı sonrasında devam eden atak aktivitesi, engellilik birikimi açısından daha yüksek riskli hastaları belirlemektedir. Spinal kord tutulumu, 10. yıl EDSS'si ile ilişkili tek MRG parametresiydi.

**Anahtar Sözcükler:** Atak, engellilik, manyetik rezonans görüntüleme, multipl skleroz, spinal kord.

### ABSTRACT

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) shows substantial interindividual variability in clinical course, yet early predictors of long-term disability remain incompletely defined. This retrospective cohort study aimed to investigate the impact of demographic characteristics, family history, comorbidities, and initial clinical and radiological features on disability progression over time.

**Methods:** We retrospectively evaluated MS patients with respect to initial clinical presentation, relapse frequency, baseline magnetic resonance imaging (MRI) characteristics, early radiological progression, and acute relapse treatment. We also examined the association between recovery after the first relapse and long-term disability outcomes, assessed at years 1, 2, 5, and 10.

**Results:** Of the 346 patients, 69% were female, and the mean age was 43.4±11.0 years. Most patients had relapsing-onset disease (96%).

Sensory symptoms and optic neuritis were the most common presenting symptoms, while motor and cerebellar onset were significantly associated with higher EDSS scores at years 1, 2, and 5. Relapse activity within the first year after diagnosis correlated positively with fifth-year EDSS, whereas relapse frequency prior to diagnosis showed no association with long-term progression. Neither the presence nor the number of contrast-enhancing MRI lesions predicted disability progression.

**Conclusions:** Early clinical phenotype and early treatment response carry important prognostic information in MS. Motor or cerebellar onset, incomplete early recovery, and persistent relapse activity after diagnosis identify patients at higher risk for disability accumulation. Spinal cord involvement was the only MRI parameter associated with 10-year EDSS.

**Keywords:** Disability, magnetic resonance imaging, multiple sclerosis, relapse, spinal cord.

**Cite this article as:** Uzunköprü C, Cengiz S, Beckmann Y. Predictors of Long-Term Disability in Multiple Sclerosis: Up to 10 Years of Follow-up in a Real-World Cohort Study. Arch Neuropsychiatry 2026;63:648–654. doi: 10.29399/npa.29520

### GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), hem enflamatuvar aktivite hem de nörodejeneratif süreçlerle karakterize, sonuçta kümülatif nörolojik engelliliğe yol açan kronik, immün aracılı bir hastalıktır. Genç erişkinlerde travma dışı nörolojik engelliliğin en sık nedeni olmaya devam etmektedir (1). Tanı kriterleri ve hastalık modifiye edici tedavilerdeki (DMT'ler) gelişmeler hastalık kontrolünü

önemli ölçüde iyileştirmiş olsa da uzun dönem sonuçlar oldukça heterojen kalmaktadır. Bazı hastalar onlarca yıl boyunca minimal engellilik düzeyini korurken, diğerleri tedaviye rağmen hızlı progresyon yaşamaktadır (2). Engellilik birikimi açısından daha yüksek risk taşıyan bireylerin belirlenmesi, MS yönetimindeki temel güçlüklerden biri olmaya devam etmektedir (3).

## Öne Çıkan Noktalar

- Motor ve serebellar başlangıç, daha yüksek EDSS skorlarıyla ilişkililiydi.
- İlk atak sonrası kısmi iyileşme, erken engellilik riskini artırdı.
- İlk yıl içindeki atak aktivitesi, daha yüksek 5. yıl EDSS ile ilişkililiydi.
- Spinal lezyon varlığı, 10. yıl EDSS ile ilişkili tek MRG parametresiydi.
- Kontrast tutan lezyonlar, engellilik progresyonuyla ilişkili değildi.

Erken klinik ve radyolojik özelliklerin önemli prognostik bilgiler taşıdığı düşünülmektedir. Önceki çalışmalar, başlangıç semptomlarının topografisinin, atak dinamiklerinin, MRG lezyon yükünün ve erken ataklar sonrası iyileşmenin uzun dönem sonuçlara etkisini incelemiştir (4-6). Ancak kohortlar arasında sonuçlar tutarsızdır ve birçok çalışma, hastalığın birden fazla erken özelliğini tek bir klinik çerçevede bütünleştirmek yerine ayrı ayrı öngördürücülere odaklanmaktadır (7,8). Ayrıca güncel tanı ve tedavi uygulamalarını yansıtan uzunlamasına gerçek yaşam verileri sınırlı kalmaktadır.

Rutin bakımda klinisyenler, çoğu zaman güçlü bireyselleştirilmiş risk sınıflandırma araçları olmadan, belirsizlik altında erken tedavi kararları vermek zorundadır. Kolayca elde edilebilen klinik ve MRG belirteçlerinin gelecekteki engellilikle ilişkisinin anlaşılması, özellikle daha yakın izlemde veya yüksek etkinlikli tedaviye daha erken geçişten yarar görebilecek hastaların belirlenmesinde, daha kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerini destekleyebilir.

Bu çalışmada, kesin MS tanılı hastalardan oluşan geniş bir gerçek yaşam kohortunda erken demografik, klinik ve radyolojik özellikler ile uzun dönem izlemdeki engellilik progresyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı. Hastalığın birden fazla erken özelliğini eş zamanlı inceleyerek, erken prognostik değerlendirmeyi geliştirebilecek ve tedavi kararlarına yön verebilecek, klinikte kolayca değerlendirilebilen öngördürücüleri belirlemeyi hedefledik.

## YÖNTEM

Bu, tek merkezli retrospektif bir kohort çalışmasıydı. Kasım 2018 sonrasında MS polikliniğimize başvuran ve kesin MS için 2017 McDonald tanı kriterlerini karşılayan 629 MS hastasının tıbbi kayıtlarını inceledik. Yeterli uzunlamasına değerlendirmeyi sağlamak amacıyla, başvuru sonrasındaki ilk beş yıl içinde izlemde ayrılan hastalar dışlandı. Bazı hastalara sevkten birkaç yıl önce tanı konulmuş olduğundan, başka bir merkezde tanı almış olsalar bile izlem yılları hastalık başlangıcından itibaren hesaplandı. Kalan 346 hasta nihai analize dâhil edildi. Klinik, radyolojik ve tedaviyle ilişkili değişkenler hasta dosyalarından elde edilerek tanı sonrasındaki 1., 2., 5. ve verisi mevcut olduğunda 10. yıldaki engellilik progresyonuyla ilişkili olarak değerlendirildi (n=98). Multipl skleroz tanı tarihi, 1., 2., 5. ve 10. yıl değerlendirmeleri için başlangıç tarihi olarak kabul edildi. Engellilik progresyonu, genişletilmiş engellilik durum ölçeği (EDSS) kullanılarak değerlendirildi. Progresyon, başlangıç EDSS'si 0-1 olan hastalarda  $\geq 1,5$  puan, EDSS'si 2-5 olanlarda  $\geq 1$  puan ve EDSS'si  $\geq 6$  olanlarda  $\geq 0,5$  puan artış olarak tanımlandı. 'Tam olmayan iyileşme', EDSS puanının atak öncesi EDSS'den yüksek olmasının atak sonrasında  $\geq 6$  ay boyunca devam etmesi olarak tanımlandı. Rutin klinik bakım kapsamında tüm hastalara tanı sırasında ve yıllık izlem ziyaretlerinde standart MS protokolüyle

beyin ve spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Çalışma, yerel kurumsal etik kurul tarafından onaylandı ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 26 (statistics standard concurrent user version) IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı (n), yüzde (%) ve ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde gruplar arası karşılaştırmalar bağımsız örneklem t-testiyle yapıldı; diğer durumlarda Mann-Whitney U testi uygulandı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısıyla değerlendirildi. Birden fazla yanıtı izin veren sorular çoklu yanıt yöntemiyle analiz edildi. Çalışma değişkenlerinin engellilik sonuçlarına etkisi doğrusal regresyon analiziyle incelendi. p-değerinin  $<0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya kesin MS tanılı toplam 346 hasta dâhil edildi. Bunların 239'u (%69) kadın, 107'si (%31) erkekti. Ortalama yaş  $43,41 \pm 10,99$  yılıdır. Merkezimize başvurmada önce tanı alan hastalarda tanı, ortalama  $62,73 \pm 88,69$  ay önce konulmuştu (Tablo 1). Hastalık başlangıcında 332 hastada (%96) atak ve düzelmelerle seyreden MS (RRMS) ile uyumlu ataklı seyir varken, 14 hasta (%4) ataklı-progresif seyir (RPMS) göstermekteydi. 20 hastada (%5,8) pozitif MS aile öyküsü vardı; bunların 8'inde (%40) birinci derece, 12'sinde (%60) ikinci derece bir akraba etkilenmişti (Tablo 1).

Komorbid durumlar arasında hastaların %4,6'sında hipertansiyon, %4,0'ında diyabet, %0,6'sında koroner arter hastalığı, %1,4'ünde romatolojik hastalık, %1,4'ünde migren, %3,8'inde tiroid bozuklukları, %0,3'ünde psoriasis ve %0,9'unda ailesel Akdeniz ateşi bulunmaktaydı.

Başlangıç bulguları hastaların %33,2'sinde duysaldı; bunu optik nörit (%26,9), beyin sapı tutulumu (%19,9), motor semptomlar (%17,9), spinal semptomlar (%15,9) ve serebellar semptomlar (%12,7) izliyordu. Motor ve serebellar başlangıç, 1., 2. ve 5. yıllarda daha yüksek EDSS puanlarıyla anlamlı olarak ilişkililiydi; bu durum uzun dönem engellilik progresyonuna olumsuz bir etkiyi göstermekteydi (Tablo 2).

Tanıdan önceki bir yıl içinde 79 hasta hiç atak geçirmemiş, 255 hasta bir, 11 hasta iki ve bir hasta üç atak geçirmişti. Tanıdan önceki iki yıl

**Tablo 1.** Çalışma kohortunun demografik verileri

|                                                          | n                               | %    |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------|------|
| <b>Yaş</b> $\bar{x}$ ortalama $\pm$ SS<br>M (min-maks)   | 43,41 $\pm$ 10,99<br>43 (17-78) |      |
| <b>Cinsiyet</b>                                          |                                 |      |
| Kadın                                                    | 239                             | 69,0 |
| Erkek                                                    | 107                             | 31,0 |
| <b>Hastalık süresi/ay</b><br>$\bar{x}$ ortalama $\pm$ SS | 62,73 $\pm$ 88,69               |      |
| <b>Hastalık seyri</b>                                    |                                 |      |
| Ataklı                                                   | 332                             | 96   |
| Progresif                                                | 14                              | 4    |
| <b>Ailesel MS</b>                                        |                                 |      |
| Yok                                                      | 326                             | 94,2 |
| Var                                                      | 20                              | 5,8  |
| <b>Akrabalık derecesi</b>                                |                                 |      |
| 1. derece                                                | 8                               | 40   |
| 2. derece                                                | 12                              | 60   |

MS: multipl skleroz.

**Tablo 2.** Başlangıç semptom alanları ile 1., 2., 5. ve 10. yıl EDSS puanları arasındaki ilişkinin çok değişkenli doğrusal regresyon analizleri

| Öngördürücü                             | Regresyon katsayısı (B) | SH    | %95 Güven aralığı |        | t       | p      |
|-----------------------------------------|-------------------------|-------|-------------------|--------|---------|--------|
|                                         |                         |       | Alt               | Üst    |         |        |
| Model katsayıları - 1. yıl EDSS (n=346) |                         |       |                   |        |         |        |
| Sabit terim                             | 0,8408                  | 0,198 | 0,451             | 1,231  | 4,238   | <0,001 |
| Duyusal                                 | 0,0132                  | 0,190 | -0,361            | 0,388  | 0,0692  | 0,945  |
| Optik nörit                             | 0,1422                  | 0,206 | -0,263            | 0,548  | 0,6899  | 0,491  |
| Motor                                   | 0,6289                  | 0,211 | 0,215             | 1,043  | 2,986   | 0,003  |
| Serebellar                              | 0,6459                  | 0,236 | 0,182             | 1,110  | 2,737   | 0,007  |
| Beyin sapı                              | 0,0483                  | 0,213 | -0,371            | 0,468  | 0,2265  | 0,821  |
| Spinal kord                             | 0,1492                  | 0,225 | -0,293            | 0,591  | 0,6638  | 0,507  |
| Model katsayıları - 2. yıl EDSS (n=346) |                         |       |                   |        |         |        |
| Sabit terim                             | 0,8277                  | 0,200 | 0,435             | 1,220  | 4,146   | <0,001 |
| Duyusal                                 | -0,0251                 | 0,191 | -0,401            | 0,351  | -0,131  | 0,896  |
| Optik nörit                             | 0,2344                  | 0,208 | -0,174            | 0,643  | 1,129   | 0,260  |
| Motor                                   | 0,6785                  | 0,212 | 0,261             | 1,096  | 3,197   | 0,002  |
| Serebellar                              | 0,7876                  | 0,238 | 0,319             | 1,256  | 3,309   | 0,001  |
| Beyin sapı                              | 0,0860                  | 0,213 | -0,334            | 0,506  | 0,403   | 0,687  |
| Spinal kord                             | 0,0516                  | 0,226 | -0,394            | 0,497  | 0,228   | 0,820  |
| Model katsayıları - 5. yıl EDSS (n=346) |                         |       |                   |        |         |        |
| Sabit terim                             | 0,8123                  | 0,227 | 0,366             | 1,259  | 3,578   | <0,001 |
| Duyusal                                 | -0,20336                | 0,217 | -0,631            | 0,224  | -0,9357 | 0,350  |
| Optik nörit                             | 0,01603                 | 0,236 | -0,449            | 0,481  | 0,0679  | 0,946  |
| Motor                                   | 0,90701                 | 0,241 | 0,432             | 1,382  | 3,759   | <0,001 |
| Serebellar                              | 0,95132                 | 0,271 | 0,420             | 1,483  | 3,510   | <0,001 |
| Beyin sapı                              | 0,18734                 | 0,243 | -0,291            | 0,665  | 0,7711  | 0,441  |
| Spinal kord                             | -0,00402                | 0,258 | -0,511            | 0,503  | -0,0156 | 0,988  |
| Model katsayıları - 10. yıl EDSS (n=98) |                         |       |                   |        |         |        |
| Sabit terim                             | 0,8345                  | 0,255 | 1,499             | 3,267  | 3,272   | <0,001 |
| Duyusal                                 | -0,8076                 | 0,427 | -1,652            | 0,0367 | -1,892  | 0,061  |
| Optik nörit                             | -0,6195                 | 0,439 | -1,488            | 0,2490 | -1,411  | 0,161  |
| Motor                                   | 0,5688                  | 0,434 | -0,291            | 1,428  | 1,309   | 0,193  |
| Serebellar                              | 0,4242                  | 0,578 | -0,719            | 1,567  | 0,734   | 0,464  |
| Beyin sapı                              | -0,0592                 | 0,458 | -0,965            | 0,8468 | -0,129  | 0,897  |
| Spinal kord                             | -0,2733                 | 0,504 | -1,270            | 0,7233 | -0,543  | 0,588  |

1., 2., 5. ve 10. yıl EDSS puanları için ayrı çok değişkenli doğrusal regresyon modelleri kuruldu. Başlangıç semptom alanlarının tümü, var (1) veya yok (0) olarak kodlanmış ikili öngördürücüler olarak eş zamanlı biçimde modele alındı; ilgili semptomun yokluğu referans kategori olarak kullanıldı. B değerleri, standardize edilmemiş regresyon katsayılarını temsil eder ve diğer başlangıç semptom alanları sabit tutulduğunda, her bir semptom alanının varlığı ile yokluğu arasındaki düzeltilmiş ortalama EDSS puanı farkını gösterir. Sabit terim, tüm semptom göstergeleri yok olarak kodlandığında tahmin edilen EDSS puanını temsil eder. GA: güven aralığı; EDSS: genişletilmiş engellilik durum ölçeği; SH: standart hata. Kalın yazılmış değerler, p <0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. EDSS: genişletilmiş engellilik durum ölçeği.

**Tablo 3.** Yıllara göre atak sayıları ile EDSS puanları arasındaki ilişki

|                              |                 | Tanıdan önceki 1<br>yıldaki atak sayısı | Tanıdan önceki 2<br>yıldaki atak sayısı | Tanıdan sonraki 1<br>yıldaki atak sayısı | Tanıdan sonraki 2<br>yıldaki atak sayısı | Toplam Ataklar   |
|------------------------------|-----------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------|
| <b>1. yıl EDSS<br/>n=346</b> | Spearman $\rho$ | 0,053                                   | 0,076                                   | 0,049                                    | 0,033                                    | 0,205            |
|                              | p               | 0,338                                   | 0,162                                   | 0,371                                    | 0,551                                    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>2. yıl EDSS<br/>n=346</b> | Spearman $\rho$ | 0,014                                   | 0,045                                   | 0,054                                    | 0,053                                    | 0,213            |
|                              | p               | 0,794                                   | 0,416                                   | 0,326                                    | 0,330                                    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>5. yıl EDSS<br/>n=346</b> | Spearman $\rho$ | -0,004                                  | 0,039                                   | 0,119                                    | 0,068                                    | 0,235            |
|                              | p               | 0,938                                   | 0,471                                   | <b>0,030</b>                             | 0,213                                    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>10. yıl EDSS<br/>n=98</b> | Spearman $\rho$ | 0,087                                   | 0,123                                   | 0,082                                    | 0,138                                    | 0,268            |
|                              | p               | 0,313                                   | 0,155                                   | 0,343                                    | 0,112                                    | <b>0,002</b>     |

Değerler, karşılık gelen iki yönlü p değerleriyle birlikte Spearman sıra korelasyon katsayıları ( $\rho$ ) olarak sunulmuştur. Pozitif katsayılar, daha yüksek atak sayılarının daha yüksek EDSS puanlarıyla ilişkili olduğunu gösterir. Atak zaman pencereleri tanı tarihine göre tanımlanmış, bir ve iki yıllık dönemler zaman aralıkları olarak hesaplanmıştır. Kalın yazılmış değerler, p <0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. EDSS: genişletilmiş engellilik durum ölçeği.

inde 48 hasta hiç atak geçirmemiş, 268 hasta bir, 26 hasta iki, üç hasta üç ve bir hasta dört atak geçirmişti. Tanıdan sonraki ilk yılda 261 hasta ataksız kalırken, 72 hasta bir, 11 hasta iki, birer hasta ise üç ve dört atak geçirmişti. Tanıdan sonraki ilk iki yıl içinde 220 hasta hiç atak geçirmemiş,

79 hasta bir, 38 hasta iki, beş hasta üç, iki hasta dört, bir hasta beş ve bir hasta altı atak geçirmişti. İlk atakta hastaların %43,1'i spontan iyileşmiş, %53,2'si intravenöz metilprednizolon (IVMP), %3,7'si ise plazmaferez ile birlikte IVMP almıştı. Tedavi sonrasında %74,3'ünde tam iyileşme

**Tablo 4.** 1., 2., 5. ve 10. yıl EDSS puanları ile atak yönetimi kategorisi arasındaki ilişkinin çok değişkenli multinomiyal lojistik regresyon analizi

| Atak tedavisi                   | Öngördürücü  | Tahmin  | %95 Güven aralığı |        | SH    | z       | p            | Odds oranı |
|---------------------------------|--------------|---------|-------------------|--------|-------|---------|--------------|------------|
|                                 |              |         | Alt               | Üst    |       |         |              |            |
| IVMP ile spontan iyileşme       | Sabit terim  | 0,6044  | 0,0365            | 1,172  | 0,290 | 2,0859  | <b>0,037</b> | 1,830      |
|                                 | 1. yıl EDSS  | -0,3031 | -1,436            | 0,831  | 0,578 | -0,5240 | 0,600        | 0,7385     |
|                                 | 2. yıl EDSS  | -0,1629 | -1,331            | 1,006  | 0,596 | -0,2733 | 0,785        | 0,8497     |
|                                 | 5. yıl EDSS  | 0,0342  | -0,4887           | 0,557  | 0,267 | 0,1283  | 0,898        | 1,0348     |
|                                 | 10. yıl EDSS | -0,0317 | -0,3795           | 0,316  | 0,177 | -0,1785 | 0,858        | 0,9688     |
| IVMP ve PLEX - spontan iyileşme | Sabit terim  | -2,768  | -4,786            | -0,750 | 1,030 | -2,6885 | <b>0,007</b> | 0,0628     |
|                                 | 1. yıl EDSS  | -2,879  | -5,610            | -0,149 | 1,393 | -2,0668 | <b>0,039</b> | 0,0561     |
|                                 | 2. yıl EDSS  | 1,343   | -0,6156           | 3,302  | 1,000 | 1,3441  | 0,179        | 3,832      |
|                                 | 5. yıl EDSS  | 0,3785  | -1,272            | 2,029  | 0,842 | 0,4494  | 0,653        | 1,460      |
|                                 | 10. yıl EDSS | 0,0372  | -1,137            | 1,211  | 0,599 | 0,0621  | 0,951        | 1,037      |

1., 2., 5. ve 10. yıllarda ölçülen EDSS puanları ile atak yönetimi kategorisi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için çok değişkenli multinomiyal lojistik regresyon modeli kullanıldı. Spontan iyileşme referans kategori olarak belirlendi. Model sonuçları regresyon katsayıları (β), standart hatalar, Wald z istatistikleri, p değerleri ve %95 güven aralıklarıyla birlikte odds oranları olarak sunulmuştur. (IVMP n: 84, Spontan iyileşme n: 149, IVMP ve PLEX n: 13)  
IVMP: intravenöz metilprednizolon; PLEX: plazmaferez; EDSS: genişletilmiş engellilik durum ölçeği.

**Tablo 5.** Başlangıç lezyon lokalizasyonları ile 1., 2., 5. ve 10. yıl EDSS puanları arasındaki ilişkinin çok değişkenli doğrusal regresyon analizleri

| Öngördürücü                             | Tahmin   | SH    | %95 Güven aralığı |       | t       | p            |
|-----------------------------------------|----------|-------|-------------------|-------|---------|--------------|
|                                         |          |       | Alt               | Üst   |         |              |
| Model katsayıları – 1. yıl EDSS (n=346) |          |       |                   |       |         |              |
| Sabit terim                             | 0,12334  | 0,446 | -0,7556           | 1,002 | 0,2762  | 0,783        |
| Periventriküler                         | -0,00654 | 0,434 | -0,8604           | 0,847 | -0,0151 | 0,988        |
| Perikallozal                            | 0,80632  | 0,282 | 0,2519            | 1,361 | 2,8631  | <b>0,005</b> |
| Jukstakortikal/Kortikal                 | -0,06773 | 0,155 | -0,3738           | 0,238 | -0,4356 | 0,663        |
| Beyin sapı                              | 0,21140  | 0,170 | -0,1241           | 0,547 | 1,240   | 0,216        |
| Serebellar                              | 0,30771  | 0,178 | -0,0425           | 0,658 | 1,729   | 0,085        |
| Spinal kord                             | -0,00421 | 0,152 | -0,3034           | 0,295 | -0,0277 | 0,978        |
| Optik sinir                             | -0,09707 | 0,564 | -1,2081           | 1,014 | -0,1720 | 0,864        |
| Model katsayıları – 2. yıl EDSS (n=346) |          |       |                   |       |         |              |
| Sabit terim                             | 0,20847  | 0,452 | -0,6811           | 1,098 | 0,4614  | 0,645        |
| Periventriküler                         | 0,06341  | 0,439 | -0,8007           | 0,928 | 0,1445  | 0,885        |
| Perikallozal                            | 0,68096  | 0,285 | 0,1200            | 1,242 | 2,3900  | <b>0,018</b> |
| Jukstakortikal/Kortikal                 | -0,10478 | 0,158 | -0,4168           | 0,207 | -0,6611 | 0,509        |
| Beyin sapı                              | 0,70012  | 0,272 | 0,1652            | 1,235 | 2,574   | <b>0,011</b> |
| Serebellar                              | 0,27056  | 0,182 | -0,0875           | 0,629 | 1,487   | 0,138        |
| Spinal kord                             | -0,00536 | 0,154 | -0,3095           | 0,299 | -0,0347 | 0,972        |
| Optik sinir                             | -0,23664 | 0,640 | -1,4958           | 1,023 | -0,3700 | 0,712        |
| Model katsayıları – 5. yıl EDSS (n=346) |          |       |                   |       |         |              |
| Sabit terim                             | 0,2179   | 0,528 | -0,8216           | 1,257 | 0,4128  | 0,680        |
| Periventriküler                         | -0,0594  | 0,513 | -1,0693           | 0,950 | -0,1159 | 0,908        |
| Perikallozal                            | 0,9633   | 0,333 | 0,3077            | 1,619 | 2,892   | <b>0,004</b> |
| Jukstakortikal/Kortikal                 | -0,1043  | 0,184 | -0,4663           | 0,258 | -0,5675 | 0,571        |
| Beyin sapı                              | 0,71058  | 0,285 | 0,1505            | 1,271 | 2,4932  | <b>0,013</b> |
| Serebellar                              | 0,4337   | 0,210 | 0,0196            | 0,848 | 2,0618  | <b>0,040</b> |
| Spinal kord                             | 0,4235   | 0,142 | 0,1452            | 0,702 | 2,9891  | <b>0,003</b> |
| Optik sinir                             | 0,0234   | 0,667 | -1,2902           | 1,337 | 0,0351  | 0,972        |
| Model katsayıları – 10. yıl EDSS (n=98) |          |       |                   |       |         |              |
| Sabit terim                             | 1,914    | 1,871 | -1,753            | 5,581 | 1,023   | 0,309        |
| Periventriküler                         | 0,726    | 2,165 | -3,5795           | 5,031 | 0,335   | 0,738        |
| Perikallozal                            | 0,955    | 1,152 | -1,3366           | 3,246 | 0,828   | 0,410        |
| Jukstakortikal/Kortikal                 | 0,231    | 0,412 | -0,5886           | 1,052 | 0,561   | 0,576        |
| Beyin sapı                              | 0,823    | 0,433 | -0,0378           | 1,684 | 1,901   | 0,061        |
| Serebellar                              | 0,555    | 0,442 | -0,3243           | 1,435 | 1,255   | 0,213        |
| Spinal kord                             | 0,541    | 0,183 | 0,177             | 0,905 | 2,954   | <b>0,004</b> |
| Optik sinir                             | -1,024   | 1,010 | -3,0311           | 0,984 | -1,014  | 0,314        |

1., 2., 5. ve 10. yıl EDSS puanları için ayrı çok değişkenli doğrusal regresyon modelleri uygulandı. Değerler; standardize edilmemiş regresyon katsayıları, standart hatalar (SH), %95 güven aralıkları (GA), t istatistikleri ve p değerleri olarak sunulmuştur. Kalın yazılmış değerler, p <0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Spinal kord lezyonları, 5. ve 10. yıllarda daha yüksek EDSS puanlarıyla anlamlı olarak ilişkililiydi. EDSS: genişletilmiş engellilik durum ölçeği.

sağlanırken, %25,7'sinde iyileşme tam değildi. Hastalık modifiye edici tedavi başlanmadan önce ortalama EDSS puanı  $1,20 \pm 1,52$  idi (medyan 1, aralık 0-7). Tanıdan önceki iki yılda veya tanıdan sonraki ilk iki yıl içinde görülen atak sıklığı ile izlem boyunca EDSS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak tanı sonrasındaki ilk yılda ortaya çıkan atak sayısı, beşinci yıl EDSS puanıyla pozitif korelasyon gösterdi. Toplam atak sayısı, izlem yıllarındaki EDSS puanlarıyla pozitif ilişkiliydi (Tablo 3). İntravenöz metilprednizolon tedavisi ile spontan iyileşme karşılaştırıldığında, zaman içindeki EDSS progresyonu ile ilişki saptanmadı. Bununla birlikte, spontan iyileşen hastalar IVMP ve plazmaferes ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında, ilk yıl EDSS progresyonu riski spontan iyileşen grupta 17,8 kat daha yüksekti (Tablo 4). Başlangıç MRG'sinde hastaların %96,8'inde periventriküler, %91,6'sında perikallosal, %60,2'sinde jukstakortikal/kortikal, %32,6'sında beyin sapı, %28,1'inde serebellar, %59,8'inde spinal ve %1,8'inde optik sinir tutulumu vardı. Hastaların %27'sinde kontrast tutan lezyonlar mevcuttu; %13,1'inde bir, %6,4'ünde iki, %5,3'ünde üç, %1,1'inde dört, %1,1'inde beş lezyon vardı. Birinci yıl izlem MRG'sinde hastaların %24,5'inde lezyon progresyonu gözlenirken, %75,5'inde yeni lezyon saptanmadı. Yeni lezyonu olan hastalar arasında tutulum %70,5'inde periventriküler, %59'unda perikallosal, %49,1'inde jukstakortikal/kortikal, %26,2'sinde beyin sapı, %21,3'ünde serebellar ve %32,7'sinde spinaldi; optik sinirde progresyon gözlenmedi. Başlangıç lezyon lokalizasyonunun engellilik progresyonu ile ilişkisi şöyleydi: perikallosal lezyonlar birinci yıl EDSS'siyle; perikallosal ve beyin sapı lezyonları ikinci yıl EDSS'siyle; perikallosal, beyin sapı, serebellar ve spinal lezyonlar ise beşinci yıl EDSS'siyle korelasyon gösteriyordu. Spinal lezyonlar, onuncu yıl EDSS progresyonu ile ilişkili tek MRG parametresiydi (Tablo 5). Kontrast tutan lezyonların varlığı veya sayısı ile EDSS progresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

## TARTIŞMA

Merkezimize ilk başvuru sonrasında en az beş yıl izlenen, kesin MS tanılı 346 hastadan oluşan bu retrospektif kohortta demografik profil; 43,4 yıllık ortalama yaş ve MS'nin bilinen cinsiyet dağılımını yansıtan kadın predominansı (kadın/erkek oranı ~2,2) dâhil olmak üzere, önceki kesitsel bildirimlerle genel olarak uyumluydu (9). Kohortumuzdaki PPMS oranı (~%4-5), yayımlanmış aralıkların (yaklaşık %5-15) alt sınırındaydı (10). Bu farklılığın muhtemelen çok faktörlü olmasına karşın, zaman içinde tanı süreçleri ve fenotipik tanımlardaki değişikliklerle ve daha erken tanı ile DMT kullanımının yaygınlaştığı dönemde hastalığın erken klinik görünümündeki olası değişimlerle ilişkili olabilir.

Hastalarımızın %5,8'inde MS aile öyküsü vardı; bunların %40'ında birinci derece, %60'ında ise ikinci derece akrabalar etkilenmişti. Bu oran, Türkiye'den daha önce bildirilen bazı oranlardan ve birleştirilmiş uluslararası tahminlerden daha düşüktür (11,12); bu durum, popülasyonlar arasında ailesel MS sıklığında iyi bilinen heterojenliği vurgulamaktadır. Çalışma tasarımı, saptama yöntemleri ve bölgesel genetik yapıdaki farklılıklar bu değişkenliğe katkıda bulunabilir.

Komorbiditelerin, hem hastalık seyrini hem de tedavi tercihlerini etkileyerek MS sonuçlarını değiştiren önemli etmenler olduğu giderek daha fazla kabul edilmektedir. Büyük kayırt çalışmaları, çoğunlukla psikiyatrik ve kardiyovasküler durumların baskın olduğu önemli komorbidite yükleri bildirmiştir (13). Ancak komorbidite örüntüleri ülkeler ve sağlık hizmeti ortamları arasında büyük farklılıklar göstermektedir (14,15). Kohortumuzda kaydedilen hipertansiyon, diyabet, tiroid bozuklukları, migren, romatolojik hastalık, koroner arter hastalığı, psoriasis ve ailesel Akdeniz ateşi oranları, çeşitli uluslararası çalışmalarda bildirilenlerden genel olarak daha düşüktü. Bu durum, popülasyon özelliklerindeki farklılıkları, retrospektif dosya incelemelerinde eksik bildirim, izlemin sürdürülmesiyle ilişkili seçilimi ve çalışmanın tasarımını yansıtabilir. Önemli olarak, bazı komorbiditeler DMT maruziyetinin

kendisinden de etkilenebilir; örneğin alemtuzumab ve daha az ölçüde interferon- $\beta$  sonrasında tiroid otoimmünitesi gelişmesi, nedensel yorumu güçleştirmektedir (16,17). Bu değerlendirmeler, standart tanımlar ve uygun karşılaştırma grupları kullanılarak prospektif komorbidite değerlendirmesi yapılması gereğini vurgulamaktadır (18).

Çalışmamızdaki temel gözlemlerden biri, başlangıç klinik fenotipinin prognostik önemiydi. Motor ve serebellar başlangıç, 1., 2. ve 5. yıllarda daha yüksek EDSS puanlarıyla anlamlı olarak ilişkiliydi ve olumsuz bir engellilik seyrine işaret ediyordu. Bu bulgu, efferent sistemleri tutan başlangıcın, multifokal tutulumun veya sfinkter bozukluğunun daha kötü uzun dönem prognozla ilişkili olduğunu gösteren önceki çalışmalarla uyumludur (19). Biyolojik ve işlevsel açıdan, motor ve serebellar yolların erken tutulumu, kompensatuvar rezervi sınırlı olan işlevsel açıdan kritik ağlardaki hastalık aktivitesini yansıtabilir; EDSS özellikle yürüme ve koordinasyon bozukluklarına duyarlıdır (20). Sonuçlarımız, ilk atak topografisinin klinikte kolayca elde edilebilen prognostik bilgiler sağladığı ve izlem yoğunluğu ile tedavi stratejisi planlanırken dikkate alınması gerektiği görüşünü desteklemektedir.

Hastalığın erken dönemindeki atak dinamikleri, prognoz araştırmalarında temel bir konu olmaya devam etmektedir. Önceki çalışmalar, sık erken atakların ve daha kısa ataklar arası sürelerin daha erken engelliliği ve SPMS'ye geçiş öngördüğünü ileri sürmüştür (21-23). Ancak yaşam boyu atak yükü ile uzun dönem engellilik arasındaki ilişkinin gücü değişkenlik göstermiştir (24). Kohortumuzda tanıdan önceki iki yıldaki ve tanıdan sonraki ilk iki yıl içindeki atak sayıları, sonraki EDSS puanlarıyla anlamlı olarak ilişkili değildi. Buna karşılık, tanıdan sonraki ilk yılda ortaya çıkan ataklar beşinci yıl EDSS'siyle pozitif korelasyon gösterdi ve toplam atak sayısı izlem boyunca EDSS ile pozitif ilişkiliydi. Birlikte değerlendirildiğinde bu bulgular, erken tedaviye rağmen devam eden enflamatuvar aktivitenin; hatırlama yanlılığına ve sağlık hizmetine erişimdeki heterojenliğe açık olabilen tanı öncesi atak öyküsüne kıyasla, gelecekteki engellilik için daha fazla bilgi sağlayan bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Klinik açıdan bu durum, erken hastalık kontrolünün ve tedavi başladıktan sonra atak aktivitesi devam ettiğinde tedavinin hızla optimize edilmesinin önemini desteklemektedir.

Akut atak yönetimi ve iyileşme de klinik açıdan anlamlı bulundu. Kohortumuzda hastaların yaklaşık yarısı ilk atak için IV metilprednizolon alırken, daha küçük bir alt grup IVMP ve plazmaferes almıştı. Genel olarak, IVMP tedavisi spontan iyileşmeyle karşılaştırıldığında izlem boyunca EDSS progresyonu tutarlı bir ilişki göstermedi. Ancak spontan iyileşme, IVMP ve plazmaferes ile karşılaştırıldığında, ilk yıl EDSS progresyonu riski spontan iyileşme grubunda belirgin olarak daha yüksekti. Kombinasyon tedavisi alan hasta sayısının çok az olması ve endikasyon ile başlangıç şiddetine bağlı karıştırıcılık olasılığı nedeniyle bu karşılaştırmanın yorumunda dikkatli olunmalıdır. Bununla birlikte, daha genel mesaj klinik açıdan anlamlıdır: şiddetli ataklarda iyileşmeyi en üst düzeye çıkarmak ve işlevsel rezervi korumak için kurtarma stratejilerine geçiş gerekçelendirilebilir.

Bu kavramla uyumlu olarak, kohortumuzda ilk atak sonrası tam olmayan iyileşme, sonraki engellilik progresyonu riskinde belirgin artışla ilişkiliydi (2. yılda daha yüksek risk dâhil). Bu bulgu, erken ataklardan sonra kalan defisitinin daha kötü sonuçları öngördüğünü gösteren prospektif ve uzun dönem gözlemsel çalışmalarla uyumludur (25-27). Mekanistik açıdan tam olmayan iyileşme; daha fazla akut aksonal hasarı, sınırlı remiyelinizasyon kapasitesini veya azalmış merkezi sinir sistemi rezervini yansıtabilir ve böylece daha sonraki progresyona giden süreci hızlandırabilir. Bu bulgular, atakların önlenmesinin, etkin biçimde tedavi edilmesinin ve tam iyileşmeyen hastaların yakından izlenmesinin önemini vurgulamaktadır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikleri sıklıkla prognozu değerlendirmek ve başlangıç DMT seçimine yön vermek için kullanılır. Önceki literatür, infratentorial ve spinal kord lezyonlarını tutarlı biçimde daha kötü uzun dönem sonuçlarla ilişkilendirmiştir (28). Kohortumuzda başlangıç lezyonlarının periventriküler, perikallozal, jukstakortikal/kortikal, beyin sapı, serebellar, spinal ve optik sinir bölgelerindeki dağılımı tanımlandı. Bununla birlikte, başlangıçta gadolinyum tutan lezyonların ne varlığı ne de sayısı engellilik progresyonunu öngördü. Bu durum, kontrast tutulumunun esas olarak geçici enflamatuvar aktiviteyi yansıttığını ve uzun dönem engellilikten çok yakın dönem atak riskiyle daha güçlü korelasyon gösterdiğini düşündüren kanıtlarla uyumludur (29). Güncel kohortlarda makul bir klinik açıklama, tedavinin karıştırıcı etkisidir: MRG'de yüksek enflamatuvar aktivitesi olan hastalarda sıklıkla erken dönemde daha etkili tedavilere geçilmesi, uzun dönem engellilik farklılıklarını azaltıyor olabilir.

Kontrast tutulumunun aksine, başlangıçtaki radyolojik tutulum prognostik değer taşıyordu. Hastaların dörtte birinde yıllık izlem MRG'sinde yeni lezyonlar görülmesine karşın, başlangıç lezyon lokalizasyonu zaman içindeki EDSS ile daha belirgin ilişkiler ortaya koydu: perikallozal tutulum erken EDSS değişimleri; beyin sapı, serebellar ve spinal lezyonlar beşinci yıl engelliliğiyle ilişkiliydi; spinal kord tutulumu ise onuncu yıl EDSS progresyonuyla ilişkili tek MRG parametresi olarak öne çıktı. Spinal kord patolojisinin motor işlev ve yürüme üzerinde orantısız derecede büyük etkisi bulunması ve kompanse edilebilir kapasitenin sınırlı olması nedeniyle bu örüntü klinik açıdan tutarlıdır. Bu sonuçlar, tek başına akut kontrast tutulum yükü ölçümlerine kıyasla, lezyon topografisinin—özellikle spinal ve infratentorial tutulumun—prognostik önemini pekiştirmektedir.

Bazı sınırlılıklar kabul edilmelidir. En önemli husus, çalışmanın retrospektif tasarımıdır. Veriler dosya incelemesinden elde edilmiş olup eksik veya düzensiz kayıtlar daha fazla hastanın dâhil edilmesini engellemiştir; bu durum seçim yanlılığına yol açabilir. Bir diğer sınırlılık, belirli tedavi alt gruplarındaki hasta sayısının görece az olmasıdır; bu durum, belirli tedavilerin uzun dönem engellilik progresyonu üzerindeki farklı etkilerini yeterince değerlendirme olanağımızı kısıtlamıştır. Özellikle, ikinci veya üçüncü basamak yüksek etkinlikli tedavilerin ilk basamak ("naif") tedavi olarak başlanması 5. ve 10. yıl EDSS sonuçlarına etkisi güvenilir biçimde değerlendirilememiştir. Bu sınırlılıklara rağmen çalışmanın dikkate değer güçlü yönleri bulunmaktadır. Uzun dönem MS progresyonuna ilişkin önceki araştırmalarla karşılaştırıldığında, kohortumuz görece geniş ve iyi tanımlanmış bir hasta popülasyonunu temsil etmektedir. Klinik kayıtlar ve MRG izlemi, MS'ye özel bir klinikte sistematik olarak yürütülmüş ve tutarlı uzunlamasına veriler sağlanmıştır. Başlangıç klinik fenotipi, MRG tutulum örüntüleri ve uzun dönem engellilik arasında gözlenen ilişkiler, mevcut literatürle genel olarak uyumlu olup bulgularımızın dış geçerliliğini desteklemektedir. Önemli olarak, sonuçlarımız erken tedavi kararlarını destekleyebilecek, klinik açıdan anlamlı bilgiler sunmaktadır.

Sonuç olarak, multipl skleroz hastaları tanı anından itibaren kapsamlı biçimde değerlendirilmeli; uzun dönem engellilik riskinde artışa işaret eden erken klinik ve radyolojik özelliklere özellikle dikkat edilmelidir. Bulgularımız; motor ve serebellar başlangıcın, tedavinin uygulandığı erken dönemde devam eden atak aktivitesinin, erken dönemde tam olmayan iyileşmenin ve özellikle spinal radyolojik tutulumun daha olumsuz engellilik seyrine ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu yüksek riskli özelliklerin erken tanınması, daha yakın izlemi ve zamanında tedavi eskalasyonunu gerektirebilir. Kolayca elde edilebilen bu klinik ve MRG belirteçlerinin rutin değerlendirmeye dâhil edilmesi, MS'de engellilik birikimini önlemeyi ve uzun dönem sonuçları iyileştirmeyi amaçlayan daha bireyselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımını desteklemektedir.

**Etik Komite Onayı:** İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2023/578).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir- YB, CU; Tasarım- YB, CU, SC; Denetleme- CU; Kaynaklar- CU; Malzemeler- SC; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- SC, CU; Analiz ve/veya Yorum- YB; Literatür Taraması- SC, CU; Yazıyı Yazan- YB, CU, SC; Eleştirel İnceleme- YB, CU.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar, bu makalenin araştırılması, yazılması ve/veya yayımlanması için herhangi bir mali destek almamıştır.

**Yazım Sürecinde Üretken Yapay Zekâ ve Yapay Zekâ Destekli Teknolojilerin Kullanımına İlişkin Beyan:** Bu çalışmanın hazırlanması sırasında yazarlar, karmaşık bilimsel içeriğin açıklığını ve okunabilirliğini artırmak üzere yeniden ifade edilmesine yardımcı olmak amacıyla Grammarly kullanmıştır. Bu araç/hizmetin kullanımının ardından yazarlar içeriği gözden geçirmiş, gerekli düzenlemeleri yapmış ve yayının içeriğine ilişkin tüm sorumluluğu üstlenmiştir.

**Veri Erişilebilirliği Beyanı:** Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, hasta mahremiyeti nedeniyle kamuya açık değildir; ancak makul bir talep üzerine sorumlu yazardan temin edilebilir.

## KAYNAKLAR

- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:1430–1438. [Crossref]
- Mrabet S, Garcia EC, Giovannoni G. Prediction of long-term outcome in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2025;103:106667. [Crossref]
- Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Çuklina J, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain*. 2022;145:3147–3161. [Crossref]
- De Meo E, Bonacchi R, Moiola L, Colombo B, Sangalli F, Zanetta C, et al. Early predictors of 9-year disability in pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2021;89:1011–1022. [Crossref]
- Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003;126:770–782. [Crossref]
- Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010;133:1914–1929. [Crossref]
- Scott TF, Diehl D, Elmalik W, Gettings EJ, Hackett C, Schramke CJ. Multiple sclerosis relapses contribute to long-term disability. *Acta Neurol Scand*. 2019;140:336–341. [Crossref]
- Tiftikcioglu BI, İlgezdi I, Zorlu Y, Sener U, Tokucoglu F. Long-term disability and progression in spinal onset multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2018;118:217–225. [Crossref]
- Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13:700–722. [Crossref]
- Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007;6:903–912. [Crossref]
- Bulut S, Kılıç H, Demir CF. Yukarı Fırat bölgesinde multipl skleroz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve demografik özellikleri. *Fırat Tıp Derg*. 2011;16:84–90.
- Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, Honarvar NM, Bitarafan S. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:43–47. [Crossref]
- Magyar M, Sorensen PS. Comorbidity in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2020;11:851. [Crossref]
- Marrie RA, Fisk JD, Fitzgerald K, Kowalec K, Maxwell C, Rotstein D, et al. Etiology, effects and management of comorbidities in multiple sclerosis: recent advances. *Front Immunol*. 2023;14:1197195. [Crossref]
- Marrie RA, Yu BN, Leung S, Elliott L, Caetano P, Warren S, et al. CIHR Team in Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Rising prevalence of vascular comorbidities in multiple sclerosis: validation of administrative definitions for diabetes, hypertension, and hyperlipidemia. *Mult Scler*. 2012;18:1310–1319. [Crossref]
- Zhang J, Shi S, Zhang Y, Luo J, Xiao Y, Meng L, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD010968. [Crossref]
- Syed YY. Alemtuzumab: a review in relapsing remitting multiple sclerosis. *Drugs*. 2021;81:157–168. [Crossref]

18. Leal Rato M, Santos M, de Sá J, Ferreira J. Comorbid autoimmune disorders in people with multiple sclerosis: a retrospective cohort study. *J Neuroimmunol.* 2023;385:578226. [\[Crossref\]](#)
19. Zhang Y, Xu Y, Xu T, Yin H, Zhu Y, Peng B, et al. Prediction of long-term disability in Chinese patients with multiple sclerosis: a prospective cohort study. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102461. [\[Crossref\]](#)
20. Kalnina J, Trapina I, Sjakste N, Paramonova N. Clinical characteristics and dynamics of disability progression in a cohort of patients with multiple sclerosis in Latvians. *Neurol Sci.* 2024;45:3347–3358. [\[Crossref\]](#)
21. Tur C, Carbonell-Mirabent P, Cobo-Calvo Á, Otero-Romero S, Arrambide G, Midaglia L, et al. Association of early progression independent of relapse activity with long-term disability after a first demyelinating event in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2023;80:151–160. [\[Crossref\]](#)
22. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, Cohen JA, Correale J, Graves J, et al.; International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol.* 2023;22:78–88. [\[Crossref\]](#)
23. Brieve L, Calles C, Landete L, Oreja-Guevara C. Current challenges in secondary progressive multiple sclerosis: diagnosis, activity detection and treatment. *Front Immunol.* 2025;16:1543649. [\[Crossref\]](#)
24. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Deluca GC, Muraro PA, Ebers GC. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2013;70:214–222. [\[Crossref\]](#)
25. Scott TF, Schramke CJ. Poor recovery after the first two attacks of multiple sclerosis is associated with poor outcome five years later. *J Neurol Sci.* 2010;292:52–56. [\[Crossref\]](#)
26. Sotiropoulos MG, Lokhande H, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Glanz BI, Bakshi R, et al. Relapse recovery in multiple sclerosis: effect of treatment and contribution to long-term disability. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2021;7:20552173211015503. [\[Crossref\]](#)
27. Novotna M, Paz Soldán MM, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, et al. Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology.* 2015;85:722–729. [\[Crossref\]](#)
28. Dekker I, Sombekke MH, Balk LJ, Moraal B, Geurts JJ, Barkhof F, et al. Infratentorial and spinal cord lesions: cumulative predictors of long-term disability? *Mult Scler.* 2020;26:1381–1391. [\[Crossref\]](#)
29. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet.* 1999;353:964–969. [\[Crossref\]](#)