

Multipl Sklerozda Ölüm Nedenleri: 16 Yıllık Bir Seride Kesitsel Analiz

Uzm. Dr. Serkan Özakbaş

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Burak Paköz

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç Dr. İhsan Şükrü Şengün

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Barış Baklan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Göksemin Demir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Bülent Ünlü

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Zühal Bahar

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hemşirelik Yüksekokulu

Prof. Dr. Egemen İdman

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

İletişim:

Dr. Serkan Özakbaş,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, İnciraltı, İzmir

Tel: 0.232. 277 77 77- 5439

Faks: 0.232. 277 77 21

e-mail: serkano35@hotmail.com

* 36. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur

Multipl Sklerozda Ölüm Nedenleri: 16 Yıllık Bir Seride Kesitsel Analiz

ÖZET Multipl Skleroz (MS)'lü birçok hasta birkaç on yıl yaşar ve ölüm sıklıkla hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkar. MS'de 4 temel ölüm nedeni vardır: Direkt MS atakları ile eşlik edenler, MS'e bağlı gelişen komplikasyonlar, MS ile ilişkisiz nedenler ve intihar. Sunulan bu çalışma MS'de ölüm nedenlerini belirlemeye çalışmaktadır. Onaltı yıllık bir dönemde, 944 kayıtlı MS olgusunun 26'sı ölüm nedeni ile kaybedilmiştir. Bu hastaların %65'i kadın, %35'i erkektir. Ortalama başlangıç yaşı 32.3±10.6y, ölüm yaşı 42.7±14.4 yıldır. Olguların %88'i relapsing-

remitting (RR), %8'i primer progressif (PP) MS'dir. RRMS'lerin tümü sekonder progressif MS (SPMS)'e dönüşmüştür. En sık rastlanılan başlangıç bulgusu spinal tutuluştur. (%46.1). Bunu sırasıyla beyinsapı ve serebellar tutuluş (%23), pür serebellar sendrom (%11.9) ve optik sinir tutuluşu (%11.9) izledi. %61 olguda ölüm nedeni MS'e bağlı komplikasyondur. %28'inde ölüm MS dışı nedenlerle oluştu. %7.6 olgu MS eksaserbasyonu sırasında öldü. İntihar ile ölüm %3.8 bulundu. Bu inceleme verileri MS'li hastalarda ortalama ölüm yaşından daha küçük olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Ölüm, Prognoz, Yaşam Beklentisi

Causes of Death in Multiple Sclerosis: Cross-sectional Analysis of 16 Years Period

ABSTRACT Most patients with multiple sclerosis (MS) survive for several decades and death often occurs in late course of MS. There are four major causes of death in MS: Directly associated with an attack, due to secondary complications, non-MS related, and suicide. The present study is carried out to define the causes of death in MS. We observed 26 patients who died (65% women, 35% men, mean age at onset of disease 32.3±10.6 yrs, mean age at death 42.7±14.4 yrs) among 944 recorded MS patients. During sixteen years period the most

frequent initial symptom was spinal involvement (46.1%). This was followed by brainstem involvement with cerebellar symptoms (23%), pur cerebellar involvement (11.9%) and optic neuritis (11.9%). In 16 (61%) patients, death was directly related with complications owing to MS, in 7 (28%) patients, death was due to non-MS related causes. In 2 (8%) patients death was associated with brainstem involvement during acute exacerbation. In 1 (3.8%) patient death was due to suicide. Data from this study indicates the mean death age in MS patients is lower than general Turkish population of death age for both male and female.

Key Words: Multiple Sclerosis, Death, Prognosis, Survive

GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS) başlangıcından sonraki yaşam süresi konusunda yapılmış birçok çalışma vardır (2,10,12,14,18,19). MS başlangıcından sonraki yaşam beklentisi oldukça değişkendir ve çok az olgu dışında 3 ya da 4 on yıl kadar yaşar ve ölüm hastalığın geç dönemlerinde komplikasyonlara ya da başka nedenlere bağlı olarak karşımıza çıkar (5,18,23). Birçok çalışmada MS'de hastalık seyri ve ölüme dek uzanan olumsuz prognozu etkileyen etmenler araştırılmıştır (5,12,24). Multipl sklerozda ölüm nedenleri 4 ana başlıkta toplanabilir: 1. MS relapsı ile ilişkili direkt MS'e bağlı ölüm, 2. MS'li

hastada komplikasyonlara bağlı ölüm (örneğin; pnömoni, pulmoner emboli, solunum ve böbrek yetmezliği, dehidratasyon, sepsis), 3. MS ile ilişkili olmayan nedenlere bağlı ölüm (örneğin; strok, akut myokard enfarktüsü, kaza, malignite), 4. İntihar

Bu çalışmada ölüm nedeni ile kaybedilen 26 MS'li hastada, cinsiyet, başlangıç yaşı, başlangıç belirtisi ve bulguları, hastalık seyri, eşlik eden tablolar, ortalama yaşam süresi ve ölüm nedenleri incelenmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER:

Sunulan bu çalışmada, 1985-2001 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı tarafından izlenen 944 MS'li hastayı içeren bir seride bu izlem dönemi içinde ölüm nedeni ile kaybedilen 26 kesin MS tanılı hastanın analizi yapılmıştır. Hastalık başlangıç zamanı klinik kayıtların ayrıntılı analizi ve retrospektif olarak MS'e bağlanabilecek ilk semptom ve bulguların incelenmesi ile elde edilmiştir. Tablo 1'de hastaların cinsiyet, başlangıç yaşı, ortalama yaşam süresi, hastalık seyri, ölüm öncesi EDSS skoru, ölüm yaşına ilişkin demografik özellikleri sunulmuştur. 24 hastada ölüm nedeni hastane kayıtlarına dayanmaktadır. Yalnızca 2 hastada ölüm nedeni aile tarafından sunulan ölüm raporlarından elde edilmiştir. Hiçbir olguda otopsi yapılmamıştır.

BULGULAR:

Onaltı yıllık izlem periyodu boyunca demyelinizan hastalıklar polikliniğimize kayıtlı Poser ve ark.⁽¹³⁾ kriterlerine göre kesin MS tanılı

944 hastanın 26'sı ölüm nedeni ile kaybedilmiştir. Bu olguların 18'i (%65) kadın, 8'i (%35) erkektir. Ortalama başlangıç yaşı 32.3±10.6 y (15-52 y)'dir. İki olguda hastalık juvenil çağda başlamıştır (Başlangıç yaşı 15 ve 16y). Hastaların 17'si (%65) ölüm öncesi dönemde yüksek EDSS skoruna sahipti. Ölüm sırasında ortalama yaş 42.7±14.4 yıldı. En sık görülen başlangıç belirtisi ve bulgusu spinal tutuluşa ilişkin yürüme güçlüğüydü (%46.1). Bunu, serebellar ve beyin sapı tutuluşuna ilişkin bulgular izledi (%23). Pür serebellar tutuluş ve optik nevrit ile başlangıç, olguların %11.9'unda aynı oranlarda saptandı. Olguların %7.6'sında serebral tutuluşa ilişkin kognitif bozukluk ve mood değişiklikleri ilk başlangıç belirtilerini oluşturdu (Tablo 2).

Hastalık, olguların %88'inde relapsing-remitting, %8'inde primer progresif seyir gösterdi. Relapsing- remitting seyirli olguların tümü 1-17 yıl içinde ortalama 7.0±4.4 yılda sekonder progresif forma dönüştüler. Yalnızca 1 olgu (%4), Marburg formunda hızlı progressif seyirle kaybedildi. İki erkek, 2 kız kardeşten oluşan 4 olgu (%15) ailevi MS öyküsüne sahipti. Her iki

Tablo 1: 26 MS olgusunun demografik özellikleri

Hastalık başlangıç yaşı	32,3 ± 10,6 yıl
Ortalama yaşam süresi	11 yıl
Cinsiyet	18 K, 8 E
Relapsing-Remitting MS	23 hasta (% 88)
Primer Progresif MS	2 hasta (% 8)
Marburg Hastalığı	1 hasta (% 4)
Ölüm sırasında yaş	42,7 ± 14,47 y
Ölüm öncesi ortalama EDSS skoru	7,46 ± 1,58

Tablo 2: 26 MS olgusunun başlangıç belirtisi ve bulguları

Spinal	12 hasta (% 46,1)
Beyin sapı ve serebellar	6 hasta (% 23)
Serebellar	3 hasta (% 11,5)
Optik nevrit	3 hasta (%11,5)
Serebral	2 hasta (% 7,6)

ailede de hastalık erkek kardeşlerde daha önce ve erken yaşta başladı ve her iki erkek kardeş kendi kız kardeşlerinden daha erken kaybedildi.

Onaltı hastada (%61) ölüm nedeni MS'e bağlı komplikasyonlardı. Bunların 7'sinde (% 43) birden çok komplikasyon söz konusuydu. Kalan 9 hastada (%57) pnömoni, (5 hasta), derin anemi ve trombositopeni (2 hasta), pulmoner emboli (1 hasta), üriner enfeksiyona bağlı sepsis (1 hasta) ölüm nedeni olarak belirlendi. Yedi hastada (%28) ölüm MS dışı nedenlerle oluştu. Dört hastada (%15.3) (2 erkek, 2 kadın) ölüm nedeni maligniteydi. İki olgu diferansiye olmamış epidermoid karsinom, 1 olgu Hodgkin Hastalığı, 1 olgu ise serviks adenokarsinomu sonucu kaybedildi. Yirmialtı olgunun 3'ünde (%11.5) strok (2 serebral hemoraji, 1 serebellar enfarkt) ölüm nedeniydi. İki olguda (%7.6) ölüm akut eksaserbasyon sırasında oluşan bulber tutuluşa bağlı gelişti. Bir hastada (%3.8) ölüm nedeni intihardı. (Tablo 3)

TARTIŞMA:

Hernedeğin MS, öldürücü bir hastalık değilse de geçmişte yapılmış birçok çalışma MS'de yaşam beklentisinin normal popülasyondan kısa

olduğunu ortaya koymaktadır. Leibowitz ve ark.⁽⁸⁾ kendi serilerinde MS'li hastalarda ortalama yaşam süresini 17.4 yıl olarak bildirdiler. Kurtzke ve ark.⁽⁷⁾ olgularının %76'sının MS başlangıcından itibaren 20, %69'unun 25 yıllık bir yaşam süresine sahip olduğunu saptadılar. Phadke⁽¹²⁾'nin serisinde ortalama yaşam süresi 24.5 yıl olarak bildirildi. Riise ve ark.⁽¹⁶⁾'nın serisinde tanıdan sonra ortalama yaşam süresi 27 yıl olarak belirlendi. Poser ve ark.⁽¹⁴⁾'nin çalışmasında ortalama yaşam süresi daha önce bildirilenlerden daha uzun, 35-42 yıl olarak, bildirildi. Wynn ve ark.⁽²⁵⁾ 25 yıllık bir yaşam beklentisinin olguların %76'sı için geçerli olduğunu buldular. Sadovnick ve ark.⁽¹⁹⁾ 2348 olguyu kapsayan Kanada çalışmasında, standardize ölüm oranının 2 ve yaşam beklentisinin normal popülasyondan yalnızca 6-7 yıl kısalmış olduğunu saptadılar. Midgard ve ark.⁽⁹⁾ MS'li erkeklerde 15, kadınlarda 24 yıla ulaşma olasılığını %75 olarak belirlediler. Bizim serimizde 16 yıllık izlem dönemi içinde kaybedilen 26 olguda ortalama başlangıç yaşı 32.3±10.6 yıl, ortalama yaşam süresi 11 yıl ve ölüm sırasındaki ortalama yaş 42.7±14.4 yıl olarak belirlendi. Ölüm nedenlerine bakılmaksızın, ortalama yaşam süresi açısından yapılan karşılaştırmalarda, bizim olgularımızda

Tablo 3 : Ölüm Nedenleri

MS'e bağlı komplikasyonlar:	16 hasta (% 61)
Pnömoni	5 hasta
Derin anemi ve trombositopeni	2 hasta
Pulmoner emboli	1 hasta
Sepsis	1 hasta
Birden çok komplikasyon	7 hasta
MS ile ilişkisiz nedenler:	7 hasta (% 28)
Malignite	4 hasta
Strok	2 hasta
Diğer	1 hasta
Akut relaps ile eşlik eden ölüm:	2 hasta (% 8)
İntihar:	1 hasta (% 4)

ortalama yaşam süresi literatürde bildirilen değerlerden oldukça kısa olduğu görülmektedir. Yine bizim olgularımız için ortalama ölüm yaşı Türkiye Sağlık İstatistikleri 2000 raporlarına göre Türk toplumu için bildirilen ortalama ölüm yaşından da (E=66 y, K=71 y, ort.=68 y) oldukça düşüktür (22)

Birçok çalışmada erken başlangıçlı erişkin hastaların ve çocukluk çağında başlayan MS'lerin ve kadın hastaların daha iyi bir yaşam beklentisine sahip olduğu bildirilmektedir (3,9,17,23,25). Bizim çalışmamızda ölüm nedeniyle kaybedilen 26 olgunun 2'si Juvenil başlangıçlı olgulardı. Poser ve ark.(14) erken başlangıçlı kadın hastaların erkek hastalara göre daha iyi bir yaşam beklentisine sahip olduklarını bildirdiler. Beklenen yaşam süresinin hastalığın kendisinden çok cinsiyet ve yaşla ilişkili olup, geç başlangıçlı hastalarda yaşam beklentisinin az oluşunun hastalıktan bağımsız olarak, yaşlı bireyin daha az bir yaşam şansına sahip oluşunun yansıması olduğu öne sürülmektedir (9,14). Multipl sklerozda bazı başlangıç semptomlarının hastalık seyri, bağımsız hareket ve yetenek kısıtlanması için ön belirleyici olduğu varsayılmaktadır. Hastalık başlangıcında motor ve serebellar bulguların varlığı olumsuz prognoz açısından önem taşımaktadır (11,12,16,23).

Oysa hastalık başlangıcında duysal belirtilerin(9) ve optik nevrinin (12) varlığı iyi prognoz habercisi olarak kabul edilir. Bizim morbiditesi yüksek, mortalite ile sonuçlanmış olgularımızda literatürle uyumlu olarak ilk başlangıç belirti ve bulguları arasında ilk sırayı spinal, ikinci sırayı serebellar ve beyin sapı tutuluş bulguları almaktadır. Bu başlangıç belirtileri hastanın yalnızca günlük yaşam aktivitelerini etkileyen yüksek EDSS skorlarının gelişmesine neden olmayıp aynı zamanda sandalye ya da yatağa bağlı bu olgularda komplikasyon şansını da artırmaktadır. Hastalık başlangıcında varolan spinal ve serebellar tutuluşun kötü prognoza yol açmasını açıklayabilen biyolojik temel açık değildir. Koch- Henriksen ve Brønnum-Hansen (2) serebellar yapıların hastalık sürecine santral sistemin diğer parçalarında daha dirençli olduğunu, başlangıçta serebellar bulguların varlığının daha yaygın ve diffüz bir tutuluşun kanıtı olduğunu ve bu nedenle olumsuz prognoz açısından bir ipucu olabileceğini varsaymaktadır. Brønnum-Hansen ve ark.(2) en yüksek mortaliteyi serebellar semptomlarla başlayan olgularda

saptadılar. Ağır hareket ve yetenek kısıtlanması ile sonuçlanacak progresif bir gidiş ile ölüm arasındaki ilişki doğal bir beklentidir. Çünkü MS komplikasyonları yüksek EDSS skoru (>7.5)'na sahip sandalye ya da yatağa bağımlı hastalarda ortaya çıkar (14,18). Bizim hastalarımızda ortalama EDSS skoru 7.4±1.5'di ve % 61'i hastalığa bağlı komplikasyonlardan öldüler. En sık rastlanan komplikasyon akciğer enfeksiyonuydu. Phadke (12) kendi serisinde komplikasyonlara bağlı ölümü % 62 olarak saptadı. Sadovnick ve ark.(18) hastaların % 50'sinin MS'e bağlı komplikasyonlardan öldüğünü bildirdiler. Diğer araştırma sonuçlarında da MS'de ölüm nedeni olarak ilk sırayı komplikasyonlar oluşturdu (2,5,14,21).

Bizim hastalarımızda MS'de ölüm nedenleri arasında ikinci sırayı MS ile ilişkisiz nedenler oluşturdu. Malignite ile kaybedilen hastalarımızda ortalama yaşam süresi ve ölüm öncesi ortalama EDSS skoru tüm hastaların ortalama değerlerinden düşük bulundu. Tarihsel değerlendirmeler ışığında, Zimmerman ve Netsky(26) otopsi yapılmış 50 MS olgusunda malignite sıklığını %20 olarak bildirmişse de Allen ve ark. (1) 120 olguluk otopsi serisinde, MS'de sistemik ya da SSS malignitelerinde artışa ilişkin bir veri saptamadılar. Bizim serimizde bu oran %15.3 bulundu. Sadovnick ve ark.(18) MS ve malignite eşliğini beklenenden az buldular. İmmün sistemde bazı değişikliklerin MS'li hastayı maligniteden koruyabileceği varsayılsa da bazı yetersiz otopsi çalışmaları ile MS'e bağlı bazı bulguların maligniteye atfedilebileceğini düşündüler ve kendi serilerinde bu oranı %15.1 olarak bildirdiler. Midgård ve ark.(9) Norveç kanser kayıtlarına dayalı araştırmalarında MS'de kanser riskinde azalma olduğunu ve bunun MS'lilerde karsinogenik ajanlarla karşılaşmanın azlığına ya da MS'li immün sisteminin daha canlı ve aktif oluşuna bağladılar. Bizim hastalarımızdan yalnızca ikisi akut MS eksereserasyonu sırasında gelişen bulber tutuluş bulguları ile kaybedildi.

Bizim serimizde yalnızca bir olguda ölüm nedeni intihardı. Bu olgu 8 yıllık hastalık öyküsü olan, EDSS skoru 3 bulunan ve 3 yıldır İnterferon beta kullanan bir hastaydı. Hasta uzun süredir izlemimiz dışında ve başka bir hastane tarafından kontrol edilmekteydi. Bu hastanın ilginç özelliği, hastalığının akut bir psikoz ile başlamış ve

nörolojik bulgularının ilk bir ay içinde gelişmiş olmasıydı. Literatürde İsrail verileri MS'lilerde intihar sıklığının genel populasyondan 14 kat fazla olduğunu göstermektedir (4). British Columbia'nın yaşam istatistik verileri MS topluluğunda intiharın aynı yaş genel popülasyondan 7.5 kez fazla olduğunu ortaya koymaktadır (15). Multipl Sklerozda depresyon %40-50 oranında ve MS'de beklenen intihar girişimi ve akt genel populasyondan yüksektir (20). Stenager ve ark. (21) MS'de intiharın standart mortalite oranını 1.83 olarak belirlediler ve erkeklerde, hastalığı 30 yaş öncesinde başlayanlarda ve 40 yaştan önce tanı alanlarda intiharın yüksek olduğunu ve bunun tanının ilk beş yılı içinde gerçekleştiğini bildirdiler. Weinshenker (23) benzer biçimde MS'li hastalarda intiharın 7 kat fazla olduğunu bildirdi. Türk aile yapısının koruyucu özelliği ve toplumumuzda MS'lilerin genellikle yalnız yaşamamaları, depresyona ilişkin bulguların erken farkedilme ve tedavi edilme şansını artırmaktadır.

Sunulan bu çalışmada hastane ve ölüm raporlarına dayanılarak ölüm nedenleri belirlenmiş 26 olguya ilişkin analiz sonuçları bildirilmiştir. 26 olguluk bu seriye ve 16 yıllık bir kesit analizine dayanarak Multipl sklerozda en sık ölüm nedeninin yüksek EDSS skoruna sahip olan hastalarda komplikasyonlar sonucu olduğu söylenebilir. Bu tablo doğal ki geç başlangıçlı primer progresif seyirli hastalarda ve hızlı sekonder progresyona giden relapsing remitting hastalarda karşımıza çıkmaktadır. Ancak görülen tek ve reddedilmez gerçek, bu zaman dilimi içinde belli bir merkeze kayıtlı 944 hasta arasından ölüm nedeni ile kaybedilmiş MS'li hastalarda, yaşam süresinin, toplumumuz için 2000 yılı istatistik verileri ile karşılaştırıldığında her iki cinsiyet için de kısa oluşudur.

KAYNAKLAR

1. Allen IV, Miller IDH, Hutchinson MG. General disease in 120 necropsy-proven cases of multiple sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*-1978;4:279-284.
2. Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Hyllested K. Survival of patients with multiple sclerosis in Denmark: a nation-wide, long-term, epidemiological survey *Neurology*-1994;44:1901-1907.
3. Hanefeld FA, Christen HJ, Kruse B et al. Childhood and juvenile multiple sclerosis. In: multiple sclerosis, Its impact from childhood to adolescence (Edby H Bauer, FA Hanefeld, WB Saunders) London, 1993: 14-52.
4. Kahana E, Leibowitz U, Alter M. Cerebral multiple sclerosis. *Neurology*-1971;21:1179-1185.
5. Koch- Henriksen N, Bronnum-Hansen H, Stenager E. Underlying cause of death in Danish patients with multiple sclerosis : results from Danish Multiple Sclerosis Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1998;65:56-59
6. Koch- Henriksen N, Bronnum-Hansen H. Survival in multiple sclerosis, *Frontiers in multiple sclerosis*. Vol.2 (Eds Siva, J Kesselring, AJ Thompson), Martin-Dunitz, London, 1999: 75-84.
7. Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B et al. Studies on the natural history of multiple sclerosis. V Longterm survival in young men. *Arch Neurol*-1970;22:215-225.
8. Leibowitz U, Kahana E, Alter M. Survival and death in multiple sclerosis. *Brain*-1969;92:115-130.
9. Midgard R, Albrektsen G, Riise T et al. Prognostic factors for survival in multiple sclerosis: a longitudinal, population based study in More and Romsdal Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1995;58:417-421.
10. Midgard R, Glatte E, Gronning M, Riise T, Edland A, Nyland H. Multiple sclerosis and cancer in Norway. A retrospective cohort study. *Acta Neurol Scand*-1996;93:411-415.
11. Miller DH, Hornabrook RW, Purdie G. The natural history of multiple sclerosis: a regional study with some longitudinal data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1992, 55: 341-346.
12. Phadke JG. Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis : results from an epidemiological survey in north east Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1987;243:181-182.
13. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. 1n: the diagnosis of multiple sclerosis (Eds Poser CM, Paty DW, Mc Donald W1, Scheinberg L, Ebers GC). Thieme Stratton New York-1984;225-229.
14. Poser S, Kurtzke JF, Poser W et al. Survival in multiple sclerosis *Journal of clinical epidemiology*-1989;42:159-168.
15. Province of British Columbia, Ministry of Health, Division of Vital statistics, Annual Report-1987.

16. Riise T, Gronning M, Fernandez O et al. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multi-center study. *Acta Neurol Scand*-1992;85:212-218.
17. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain*-1993;116:117-134.
18. Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*-1991-41:1193-1196.
19. Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC. Et al. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*-1992;42:991-994.
20. Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Multiple sclerosis and mental disorders. *Semin Neurol*-1990;10:254-261.
21. Stenager EW, Stenager E, Koch-Henriksen N, Bronnum-Hansen H et al. Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1992;55:542-545.
22. TTB Türkiye Sağlık İstatistikleri-2000.
23. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol*-1994;36: 506-511.
24. Williams ES, Jones DR, McKernan RO. Mortality rates from multiple sclerosis: geographical and temporal variations revisited. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1991;54:104-109.
25. Wynn DR, Rodriguez M, O'Fallon M, et al. A reappraisal of the epidemiology of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*-1990;40:780-786.
26. Zimmerman Am, Netsky MG. The pathology of multiple sclerosis. *Res Publ Assoc Res Neu Ment Dis*-1950;28:271-312.