

ARAŞTIRMA
MAKALESİ

Betül Şereflican¹
Şule Aydın Türkoğlu²

¹Bolu Abant İzzet Baysal
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları
A.B.D

²Bolu Abant İzzet Baysal
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji A.B.D

Yazışma Adresi:

Betül Şereflican
Bolu Abant İzzet Baysal
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları
A.B.D, 14030, Bolu, Türkiye
Tel: +90 5304670441
Email: ozbetul@yahoo.com

Geliş Tarihi: 02.08.2018
Kabul Tarihi: 04.01.2019
DOI: 10.18521/ktd.450319

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Bolu Yöresindeki Multipl Skleroz Hastalarında Görülen Dermatolojik Bulgular

ÖZET

Amaç: Multipl skleroz (MS) inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün bir santral sinir sistemi hastalığıdır. Bu rahatsızlığa psikiyatrik bozukluklar, hipertansiyon, hiperlipidemi, uyku bozuklukları gibi başka hastalıklar da eşlik edebilmektedir. Çalışmamızda, MS tanısı almış bireylerin dermatolojik hastalıklar açısından incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, Mc-Donald kriterlerine göre relapsing remitting ya da progresif relapsing MS tanısı alan 45 hasta dahil edildi. Hastalara, ayrıntılı dermatolojik muayene yapıldı.

Bulgular: MS hastalarına tanı konulan dermatolojik hastalıklar, 18 ana grupta incelendi. Bu hastalıklardan en sık görülen altı hastalık sırasıyla; nevüsler (%62.22), saç hastalıkları (%60), benign neoplazmlar (%57.77), oral mukoza hastalıkları (%55.55), infeksiyöz dermatozlar (%48.88), kserozis kutis (%48.88) idi.

Sonuç: MS hastalarında eşlik eden dermatolojik hastalıklar konusunda elimizde yeterli veri yoktur. MS etyopatogenezindeki inflamatuvar yolaklar, vitamin eksiklikleri ve tedavi için kullanılan ilaçlar dermatolojik bulguların görülmesine yol açabilir. MS hastalarının kapsamlı dermatolojik muayenesi erken tanı ve tedavi imkanı nedeniyle önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Cilt, Dermatoloji

Cutaneous Findings in Patients with Multiple Sclerosis in Bolu

ABSTRACT

Objective: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune central nervous system disease characterized by inflammation, demyelination, and axonal damage. Diseases such as psychiatric disorders, hypertension, hyperlipidemia, sleep disorders may coexist with MS. In this study, we aimed to evaluate the patients with MS for dermatological diseases.

Methods: Forty-five patients who were diagnosed with relapsing remitting or progressive relapsing MS according to McDonald's criteria were included in the study. Detailed dermatological examination was performed.

Results: Dermatological diseases diagnosed in MS patients were analyzed in 18 major groups. The six most frequently encountered diseases were; nevus (62.22%), hair diseases (60%), benign skin tumors (57.77%), oral mucosa diseases (55.55%), infectious dermatoses (48.88%), xerosis cutis (48.88%), respectively.

Conclusion: We do not have enough data about the accompanying dermatological diseases of MS patients. Inflammatory pathways in MS etiopathogenesis, vitamin deficiencies and drugs used for treatment can lead to the presentation of dermatological findings. The comprehensive dermatological examination of MS patients is important because of early diagnosis and treatment.

Keywords: Multiple Sclerosis, Cutaneous, Dermatology.

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sistemini etkileyen, inflamatuvar ve demiyelinizan otoimmün bir hastalıktır. Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (1). İmmün reaktif hücre migrasyonu sonucu gelişen myelin hasarı MS ataklarına neden olur. İnflamasyon primer olarak T-lenfosit aracılığıdır. İnterlökin 1, 12, 17, 23 inflamasyonun tetiklenmesinde rol oynamaktadır. Sistemik enfeksiyon, psikişik stres gibi durumlarda özellikle sitokin ve nitrik oksit düzeylerindeki değişikliklere bağlı olarak atak sıklığının arttığı belirtilmiştir (2). MS tanısı, alternatif tanıları dışlamak kaydı ile klinik ile konulmakta, diagnostik alanındaki son gelişmelerle birlikte, lezyonların uzayda ve zamanda yayıldığı göstermeye dayanmaktadır. Mc Donald tanı kriterleri, 2010 ve en son olarak da 2017 revizyonu ile birlikte, yaygın olarak kabul edilmektedir (3,4,5). MS hastalarının klinik bulgularının ölçümü zor olmakla beraber, klinik çalışmalar ve özürülük takibinde Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (- Expanded Disability Status Scale-EDSS) klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır (6,7,8).

Yapılan bir araştırmada MS'li kişilerin aileleri araştırıldığında vitiligo, tip I diabet, graves hastalığı gibi başka otoimmün hastalıkların varlığı MS ve diğer otoimmün hastalıklar için ortak olabilecek yatkınlık genlerinin tanımlanabileceğini düşündürmüştür (9). İnflamasyonla seyreden bu hastalığın başka bir otoimmün hastalık olan büllöz pemfigoidle birlikte görüldüğü birçok vaka bildirilmiştir ki, iki hastalık arasındaki muhtemel bir bağlantı tartışılmaktadır (10). Genetik faktörlerin yanısıra çevresel faktörlerin de etyolojide rol oynadığı bu hastalıkta başta D vitamini olmak üzere B12 vitamini ve folik asit eksikliğinin de etyolojide rol oynayabileceği gösterilmiştir (11).

MS'in inflamasyonla seyreden otoimmün bir hastalık olmasından dolayı dermatolojide benzer yollarla seyreden başka hastalıkların ve etyolojisinde vitamin eksikliklerinin de olabilmesi nedeniyle vitamin eksikliğinde görülebilen cilt bulgularının MS hastalarına eşlik edebileceğini düşünmekteyiz. MS hastalarında spesifik olarak cilt bulgularını inceleyen kapsamlı bir çalışma bildiğimiz kadarıyla literatürde yer almamaktadır. Biz bu çalışmada takipli MS hastalarında kapsamlı bir dermatolojik muayene yaparak eşlik edebilecek cilt hastalıklarını belirlemeyi planladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, Aralık 2017-Mayıs 2018 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine başvuran, Mc-Donald kriterlerine göre relapsing remitting ya da progresif relapsing MS tanısı ile takipli, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar ile yapıldı. Araştırma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na 2017/187 no ile onaylandı. MS hastaları, Deri ve Zührevi Hastalıkları Bölümünde aynı dermatoloji hekimi

tarafından kapsamlı bir dermatolojik muayeneden geçirildi. Deri, saç, mukoza, tırnak bulguları kaydedildi. MS hastaları arasından, iki tanesi halen sistemik steroid tedavisi almakta olanlar dışında diğerleri sistemik steroid kullanımı en az dört hafta önce kesilmiş olan, interferon, glatiramer asetat, fingolimod, teriflunomid, dimetil fumarat, azatioprin tedavileri altındaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık tipi, MR görüntüleme bulguları, kullandığı ilaçlar, MS hastalık şiddetini ölçkeklendiren EDSS, eşlik eden hastalık hikayesi kaydedildi.

Tüm istatistiksel analizler "SPSS for Windows 17.0" programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak frekans, yüzde, ortalama ± standart sapma, median (min-max) değerleri verildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 45 MS hastasının 34'ü (%75,5) kadın, 11'i (%24,5) erkek idi. Kadın hastaların yaşları 15 ile 62 yaş arasında değişmekte olup ortalaması 39,12±10,92 yıl, erkek hastaların yaşları 19-59 yaş arasında değişmekte olup ortalaması 35,36±12,02 yıl idi. Kadın hastalarda ortalama hastalık süresi 80,91±74,69 ay, erkek hastalarda 82,91±103,11 ay idi. Hastalık şiddet skoru olarak tanımlanan EDSS kadınlarda 1 ile 4 arasında değişmekte olup median değeri 2, erkeklerde ise 1 ile 5 arasında değişmekte olup median değeri 2 idi. Görüntüleme bulgularında kadın hastaların 10'unda kranial, 24'ünde kranial+spinal lezyonlar; erkek hastaların ikisinde kranial, dokuzunda kranial+spinal lezyonlar saptanmıştı. Kadın hastaların dördü, erkek hastaların ikisi progresif relapsing MS, diğerleri relapsing remitting MS tanısıyla takipliydi. Kadın hastalarda ikisinde kardeşinde de MS öyküsü, erkek hastalardan birinde kardeşinde, birinde de kuzeninde MS öyküsü mevcuttu. Kadın hastaların 18'i interferon, yedisi fingolimod, dördü glatiramer asetat, üçü teriflunomid, biri azatiopirin, biri de bitkisel tedavi almaktaydı. Erkek hastaların dördü glatiramer asetat, üçü fingolimod, biri interferon, biri teriflunomid, biri azatiopirin, biri de dimetil fumarat kullanmaktaydı. Kadın hastaların dördünde depresyon, dördünde tiroid bezi hastalığı, üçünde geçirilmiş tiroidektomi operasyonu, birinde akdeniz anemisi, birinde diabet, birinde hipertansiyon, birinde idrar inkontinansı, birinde mide ülseri öyküsü eşlik etmekteydi. Erkek hastaların birinde Lyme hastalığı, birinde de kalp ritm bozukluğu nedeniyle kardiyak ablasyon öyküsü mevcuttu.

Dermatolojik hastalıklar enfeksiyöz dermatozlar, ekzemalar, kserozis kutis, benign neoplazmlar, ürtiker-anjionötik ödem, saç hastalıkları, tırnak hastalıkları, oral mukoza hastalıkları, pigmentasyon bozuklukları, nevüs ve hamartomlar, keratoz pilaris, liken simpleks kronikus, vasküler değişiklikler, akneiform hastalıklar, stria, kallus, hirsütizm ve diğer grup

olmak üzere 18 ana grupta kategorize edildi ve bu gruplarda alt başlıklar altındaki hasta sayıları belirlendi.

En sık görülen hastalık grubu nevüsler (%62.22) olup, bunu saç hastalıkları (%60), benign neoplazmlar (%57.77), oral mukoza hastalıkları (%55.55), infeksiyöz dermatozlar (%48.88), kserozis kutis (%48.88), tırnak hastalıkları (%35.55), stria (%22.22), vasküler değişiklikler (%33.33), akne (%17.77), keratoz pilaris (%15.55), hirsütizm (%15.55), ekzemalar (%13.33), pigmentasyon bozuklukları (%13.33), kallus (%6,66), ürtiker (%6.66), liken simpleks kronikus (%4.44) izlenmekteydi (Tablo 1).

İnfeziyöz dermatozlar içerisinde fungal infeksiyonlar 13 hastada görülerek ilk sırada yer almakta olup bu 13 hastanın 11'inde tinea unguium mevcuttu. Bakteriye infeksiyonlar yedi hastada gözlemlenmiş olup bu hastaların tamamında follikülit tespit edildi. Viral infeksiyonlu iki hastada ise verrü gözlemlendi. Saç hastalıkları içerisinde en çok gözlenen frontal seyrelme sadece kadın hastalarda gözlemlendi. İkinci sıklıkta görülen saç hastalığı yine kadınlarda gözlenen telogen effluvium olarak tespit edildi. Androjenetik alopesi ve pitriazis kapitis simpleks dörder hastada gözlenerek ardından gelmekteydi. Oral mukoza hastalıkları içerisinde paslı dil 11 hasta ile ilk sırada yer alırken, fissure dil yedi hasta ile takip etmekteydi. Beyaz plak, tekrarlayan oral aft ve stomatit peşi sıra gelen tanılardı. Benign neoplazmalar içerisinde senil anjiom 15 hasta ile bu grubun yarısından fazlasını oluştururken; akrokordon, seboreik keratoz, milyum üçer hastada, sebace nevus iki hastada tespit edildi. Tırnak hastalıkları içerisinde yedi hastada tırnak distrofisi, altı hastada lökonişi, iki hastada periungual soyulma, bir hastada tırnak batması saptandı. Pigmentasyon bozuklukları içinde beş hastada postinflatuar hiperpigmentasyon, bir hastada melazma tespit edildi. Ekzemalar grubunda üç hastada seboreik dermatit, iki hastada kontakt dermatit, bir hastada staz dermatiti gözlemlendi. Plantar hiperkeratoz, efelid, lipoatrofi, aktinik keratoz, atrofoderma, fotosensitivite diğer hastalık grubunu oluşturmaktaydı.

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan immunolojik, genetik ve histopatolojik çalışmalar, MS hastalığında bağışıklık sisteminin anahtar rol oynadığını göstermektedir. Akut demiyelinizan beyaz cevher lezyonları; mononükleer fagosit, T lenfosit, B lenfosit infiltrasyonunun miyelin yıkımına eşlik ettiğini gösterir. Mononükleer fagositler, lezyonlardaki baskın hücrelerdir. Bu hücreler edinsel bağışıklık sisteminin diğer üyeleriyle etkileşime girebileceği gibi tek başına nöroinflatuar doku hasarına da yol açabilir. MS, diğer otoimmün hastalıklar ile komorbidite göstermemesine rağmen, hastalıkla ilişkili lokusların yaklaşık % 22'si romatoid artrit, psoriasis ve otoimmün tiroid hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklar ile de ilişkilidir (12).

Tablo 1. Multipl Skleroz Hastalarında Görülen Dermatolojik Hastalıklar ve Sıklıkları

DERMATOLOJİK HASTALIKLAR	HASTA SAYISI/ORAN
İnfeziyöz Dermatozlar	22/ %48.88
fungal	13/ %28.88
bakteriyel	7/ %15.55
viral	2/ %4.44
Nevüs ve hamartomlar	28/ %62.2
Saç hastalıkları	27/ %60
frontal seyrelme	12/ %26.66
telogen effluvium	7/ %15.55
androjenetik alopesi	4/ %8.88
pitriazis kapitis simpleks	4/ %8.88
Oral mukoza hastalıkları	25/ %55.55
paslı dil	11/ %24.44
fissüre dil	7/ %15.55
beyaz plak	5/ %11.11
tekrarlayan oral aft	1/ %2.22
stomatit	1/ %2.22
Benign neoplazmlar	26/ %57.77
senil anjiom	15/ %33.33
akrokordon	3/ %6.66
seboreik keratoz	3/ %6.66
milyum	3/ %6.66
sebace nevüs	2/ %4.44
Tırnak hastalıkları	16/ %35.55
tırnak distrofisi	7/ %15.55
lökonişi	6/ %13.33
periungual soyulma	2/ %4.44
tırnak batması	1/ %2.22
Kserozis kutis	22/ %48.88
Pigmentasyon Bozuklukları	6/ %13.33
hiperpigmentasyon	5/ %11.11
melazma	1/ %2.22
Stria	10/ %22.22
Vasküler değişiklikler	15/ %33.33
telenjektazi	10/ %22.22
varis	5/ %11.11
Akne	8/ %17.77
Keratoz pilaris	7/ %15.55
Ekzemalar	6/ %13.33
seboreik dermatit	3/ %6.66
kontakt dermatit	2/ %4.44
staz dermatiti	1/ %2.22
Hirsütizm	7/ %15.55
Ürtiker	3/ %6.66
Diğer deri hastalıkları	13/ %28.88
plantar hiperkeratoz	4/ %8.88
efelid	3/ %6.66
lipoatrofi	3/ %6.66
aktinik keratoz	1/ %2.22
atrofoderma	1/ %2.22
fotosensitivite	1/ %2.22

Biz, inflamatuvar mekanizmalarla seyretmesi ve diğer otoimmün hastalıklarla da olası ilişkisi nedeniyle MS hastalarında inflamatuvar, otoimmün kökenli dermatolojik hastalıkların gelişiminin

uyarılabilceğini düşündük. Fakat literatürde MS hastalarında görülen deri bulgularıyla ilişkili yeterli veri yer almamaktadır. Fanouriakis ve ark.; Girit Üniversitesinde tanı alan MS ve sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarını incelediklerinde %1-1.2 prevalansa eşdeğer olarak dokuz hastada MS ve SLE birlikteliği gözlemlenildi. Bu dokuz hastanın tamamında fotosensitivite, beşinde malar raş, ikisinde oral aft, birinde kronik ürtiker, birinde saç kaybı mevcuttu. Literatürdeki MS ve SLE birlikteliklerine baktıklarında ise dokuz vaka bildirimine rastlanıldı ve bu vakalarda da iki hastada fotosensitivite, iki hastada malar raş, bir hastada skarlı alopesi, bir hastada oral aft tespit edildi (13). Sepcic ve ark. bir olguda ailesel MS varlığı ile beraber liken planus birlikteliği bildirmişlerdir (14). Anonide ve ark. liken planuslu 50 hastanın ölüm nedenini incelediklerinde, MS gibi otoimmün hastalıkların genel popülasyona göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (15). McGrath ve ark. MS hastasında kronik yara üzerinde gelişen liken sklerozis vakası bildirmişlerdir (16). Danimarka ve Amerika'dan bildirilen iki büyük popülasyonlu çalışmada MS ve psoriasis arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (17,18). Diğer yandan Edwards ve ark. ile Ramagolopan ve ark.larının MS hastaları ile ilgili yaptıkları çalışmalarda ise psoriasis sıklığı normal popülasyona göre yükseklik göstermemiştir (19,20). Bizim çalışmamızda otoimmün bir hastalık olan SLE; eritemli skuamli hastalıklar grubunda olan liken planus ve psoriasis MS hastalarının hiçbirinde gözlenmemiştir. Fakat SLE hastalarında da gözlenen parametreler fotosensitivite ve oral aft birer hastada gözlenmiştir. Uzun yıllar boyunca büllöz pemfigoid ile MS arasında bir ilişki olabileceği vaka serileri üzerinden tartışıldı (21,22,23). Lai ve ark. ise metaanalizlerinde büllöz pemfigoid hastalarında MS hastalığına yakalanma riskinin 12 kattan fazla arttığını belirtmişlerdir (24). Bizim çalışmamızda MS hastalarının hiçbirinde büllöz pemfigoid lezyonlarına rastlanmadı. Bu sonuç, hasta sayımızın görece az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Literatürde MS ile beraber sistemik sklerozis ve pemphigus vulgaris vakaları birlikteliği de bildirilmiştir (25,26,27). Bizim çalışmamızda böyle bir birlikteliğe rastlanmamıştır. Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızdaki MS hastalarında inflamatuvar dermatozların görülmemesi, son dönemde MS hastalığı tedavisinde kullanılan yeni nesil ajanların antiinflamatuvar ve immünmodulatuvar etkileriyle inflamatuvar dermatozları maskeleyen sonucunda olabilir diye düşünmekteyiz.

Senil anjiomlar, edinsel kutanöz vasküler proliferasyon ile karakterize, anjiyogenik faktörlere bağlı gelişen, etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış benign neoplazilerdir (28). Bizim çalışmamızda 15 vaka sayısı ile yüksek oranda senil anjiom hastası tespit edilmiştir. MS hastalarında da özellikle erken dönemde vasküler endotelial growth faktör salınımı ile beraber anjiyogenin görüldüğü bildirilmiştir (29). MS hastalarımızda fazla sayıda senil anjiom

görülmesi, her iki hastalıkta da anjiyogenik faktörlerin patogeneizde etkili olmasıyla açıklanabilir.

Telenjektaziler bağ dokusu, radyasyon alımı, güneş hasarı gibi nedenlere bağlı olabileceği gibi kortikosteroid, venlafaksin, α -interferon gibi ilaçlara bağlı da gelişebilmektedir (30). Bizim çalışmamızda 10 hastada telenjektaziler görülmüştür. MS hastalarına sıklıkla daha önceki ataklarında kortikosteroid tedavisi verildiği bilgisinden hareketle bu vakaların kortikosteroid kullanımıyla ortaya çıkması muhtemel sebeplerden olabilir.

D vitamini eksikliği, nörolojik, kardiyovasküler, otoimmün bir çok hastalıkta etyolojide rol oynamaktadır. Dermatolojik hastalıklar ile ilişkisine baktığımızda iktiyozlar, otoimmün kutanöz hastalıklar, akne, telogen effluvium, kadınlarda androjenetik alopesi gibi saç kayıpları, enfeksiyonlar ile ilişkili bulunmuştur (31). MS'li hastalarda da D vitamini eksikliğini sıklıkla gördüğümüzden dolayı çalışmamızda yedi kadın hastada gördüğümüz telogen effluvium ve 12 kadın hastamızda gördüğümüz ve kadınlarda androjenetik alopesinin başlangıç aşaması olarak da değerlendirebileceğimiz frontal seyrelme, ayrıca sekiz hastada gördüğümüz akne, MS-D vitamini ilişkisi açısından değerlendirilebilir. Ayrıca zaman zaman foliküler hiperkeratozla prezente olan iktiyozlar da (32), D vitamini eksikliğiyle ilişkili olabileceğinden, yedi vakada gördüğümüz keratoz pilaris de dikkat çekmektedir. Saçlarda dökülme ve seyrelme ile giden saç hastalıklarının bizim çalışmamızda yüksek oranda görülmesinin bir diğer nedeni de MS tedavisinde kullanılan interferon, fingolimod, teruflunomid gibi ilaçlar olabilir. Hangi tedavinin saç dökülmesiyle anlamlı ilişkisi olduğuna dair istatistiksel çalışma ise hasta sayımızın yetersizliği nedeniyle yapılamamıştır. Hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmaların artmasıyla bu konudaki yorumların daha sağlıklı olacağını düşünmekteyiz.

Vitamin B12 eksikliğinde deride hiperpigmentasyon, keilit, glossit, fissure dil gibi oral, peroral lezyonlar, saçlarda kırılma görülmemektedir (33,34). Vitamin B12 eksikliğinin de MS ile ilişkisi olabileceğini göz önüne aldığımızda yedi hastamızda gördüğümüz fissure dil ve beş hastamızda gördüğümüz hiperpigmentasyon bu bağlantı ile ilişkili olabilir diye düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, saç dökülmesi ile seyreden saç hastalıklarının, paslı dil ve fissure dil ile seyreden oral mukoza hastalıklarının ve senil anjiomların sıklığı dikkat çekmektedir. Fazla sayıda görülen nevüslerin ise sıklıkla çocukluk yaş grubunda ortaya çıkmalarından (35) dolayı hastalık ile ilişkili olmayabileceğini düşünmekteyiz. MS etyopatogenezindeki inflamatuvar yolaklar, vitamin eksiklikleri ve MS için kullanılan ilaçlar bu hasta grubunda dermatolojik bulguların görülmesine yol açabilir. Çalışmamızın kontrol grubunun olmaması ve sınırlı hasta sayısı kısıtlılıklardır. MS hastalarının kapsamlı dermatolojik muayenesi olası kutanöz

hastalıklar için erken tanı ve tedavi imkanı vermesi nedeniyle önemlidir. Bu yöndeki kapsamlı çalışmaların artması ile sistemik inflamatuvar bir

hastalık olan MS'in dermatolojideki bir çok hastalıkla ilişkisinin saptanabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Love S. Demyelinating diseases. *J Clin Pathol* 2006; 59(11):1151-9.
2. Sevim S. Multipl Skleroz Atakları Üzerine Güncelleme: Tanım, Patofizyoloji, Özellikler, Taklitçiler ve Tedavi. *Turk J Neurol* 2016;22:99-108.
3. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69(02):292–302
4. Lee DH, Peschke M, Utz KS, et al. Diagnostic value of the 2017 McDonald criteria in patients with a first demyelinating event suggestive of relapsing remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018. doi: 10.1111/ene.13853.
5. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F , et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 162-73.
6. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444-52.
7. Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, et al. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2004; 218(1-2): 3–7
8. Pascual AM, Boscá I, Coret F, et al. Evaluation of response of multiple sclerosis (MS) relapse to oral high-dose methylprednisolone: usefulness of MS functional composite and Expanded Disability Status Scale. *Eur J Neurol*. 2008;15(3):284-8.
9. Heinzlef O, Alamowitch S, Sazdovitch V, et al. Autoimmune diseases in families of French patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2000;101(1):36-40.
10. Patsatsi A, Murrell DF. Multiple sclerosis is the neurological disorder most highly associated with bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2017; 176(6):1428-29.
11. Khosravi-Largani M, Pourvali-Talatappeh P, Rousta AM, et al. A review on potential roles of vitamins in incidence, progression, and improvement of multiple sclerosis. *eNeurologicalSci*. 2018;10:37-44.
12. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):406-19.
13. Fanouriakis A, Mastorodemos V, Pamfil C, et al. Coexistence of systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis: prevalence, clinical characteristics, and natural history. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(6):751-8.
14. Sepić J, Ristić S, Perković O, et al. A case of lichen ruber planus in a patient with familial multiple sclerosis. *J Int Med Res*. 2010;38(5):1856-60.
15. Anonide A, Rebora A. What lichen planus patients die of. A retrospective study. *Int J Dermatol*. 1989;28(8):524-6.
16. McGrath EJ, Davies MG. Lichen sclerosus arising from a chronic wound and coexistent with multiple sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(1):139-41.
17. Guido N, Cices A, Ibler E, et al. Multiple sclerosis association with psoriasis: a large U.S. population, single centre, retrospective cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):e397-e398.
18. Egeberg A, Mallbris L, Gislason GH, et al. Risk of multiple sclerosis in patients with psoriasis: a Danish Nationwide Cohort Study. *J Invest Dermatol* 2015;136(1):93–98.
19. Edwards LJ, Constantinescu CS. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic. *Mult Scler* 2004;10(5): 575–581.
20. Ramagopalan SV, Dymant DA, Valdar W, et al. Autoimmune disease in families with multiple sclerosis: a population-based study. *Lancet Neurol* 2007; 6(7): 604–610.
21. Simjee S, Konqui A, Razzaque Ahmed A. Multiple sclerosis and bullous pemphigoid. *Dermatologica* 1985; 170(2):86–9.
22. Masouye I, Schmied E, Didierjean L, et al. Bullous pemphigoid and multiple sclerosis: more than a coincidence? Report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21(1):63–8.
23. Kirtschig G, Walkden VM, Venning VA, et al. Bullous pemphigoid and multiple sclerosis: a report of three cases and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20(6):449–53.
24. Lai YC, Yew YW, Lambert WC. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2007-15.
25. Gorodkin R, Leahy B, Neary D, et al. Coexistence of systemic sclerosis and multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004;251(12):1524-5.
26. Meiner Z, Zlotogorski A, Brautbar C. Pemphigus associated with multiple sclerosis. *Clin Exp Dermatol*. 1992;17(3):217.

27. Friedel J, Jeandel C, Abensour M, et al. Multiple sclerosis and autoimmune skin bullae: a case of pemphigus vulgaris. *Dermatologica*. 1987;175(3):159-60.
28. Darjani A, Rafiei R, Shafaei S, et al. Evaluation of Lipid Profile in Patients with Cherry Angioma: A Case-Control Study in Guilan, Iran. *Dermatol Res Pract*. 2018;2018:4639248.
29. Girolamo F, Coppola C, Ribatti D, et al. Angiogenesis in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2:84.
30. Schieving JH, Schoenaker MHD, Weemaes CM, et al. Telangiectasias: Small lesions referring to serious disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21(6):807-15.
31. Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *J Adv Res*. 2015;6(6):793-804.
32. Schmitt JV, Lima BZ, Souza MC, et al. Keratosis pilaris and prevalence of acne vulgaris: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2014;89(1):91-5.
33. Demir N, Doğan M, Koç A, et al. Dermatological findings of vitamin B12 deficiency and resolving time of these symptoms. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(1):70-3.
34. Kim J, Kim MJ, Kho HS. Oral manifestations in vitamin B12 deficiency patients with or without history of gastrectomy. *BMC Oral Health*. 2016;16(1):60.
35. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res* 2003;16(3):297-306.