



T.C

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**BİRİNCİ BASAMAK İMMUNMODULATUAR TEDAVİ ALAN
RRMS HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER OTONOMİK
FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Yakup GÖNÜLAL

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Dürdane AKSOY

TOKAT/2024

ONAY SAYFASI

Etik Kurulumuzun 28.09.2023 tarihli toplantısında görüŖülen 23-KAEK-217 kayitnumaralı **"Birinci Basamak Immunmodulator Tedavi Alan RRMS Hastalarında Kardiyovasküler Otonomik Fonksiyonların Değerlendirilmesi"** başlıklı alışmanınız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan hemen her zaman ulaşabildiğim anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Dürdane AKSOY'a, kısa bir süre önce kliniğimizden ayrılan değerli hocam Prof.Dr Semiha Gülsüm KURT'a, eğitime büyük katkı sağlayan birbirinden değerli hocalarım Prof. Dr. Betül ÇEVİK, Doç. Dr.Orhan SÜMBÜL, Dr. Öğr. Üyesi Yusuf KOÇAK ve Dr. Öğr. Üyesi Uğur KULU' ya, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan, hemşire, tıbbi sekreter arkadaşlarım ve Nöroloji ailesinin her bir ferdine, EMG konusunda bana destek olan Makbule CİHANGİR'e,

Ve sevgili MS hastalarım,

Desteklerini her zaman hissettiğim, emek ve sevgileri ile bugünlere geldiğim aileme ve yaşama hevesim hayat arkadaşım Aslı GÖNÜLAL' a teşekkür ederim.

Dr.Yakup GÖNÜLAL

ÖZET

Birinci Basamak İmmunmodulator Tedavi Alan RRMS Hastalarında Kardiyovasküler Otonom Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Dr.YakupGÖNÜLAL,

Nöroloji Anabilim Dalı,

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Tokat, 2024

Multipl Skleroz (MS); sıklıkla genç yetişkinlerde ortaya çıkan bir bölümü ataklarla ve remistonla ilerleyen, daha az oranda progresif ilerleyen, ciddi yeti yitimi ve aynı zamanda iş kaybına yol açan, genetik ve çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleriyle ortaya çıktığı varsayılan enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize santral sinir sisteminin otoimmünkronik bir hastalığıdır (1). Kas gücü zaafı, duyuşsal belirtiler, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, diplopi, görme bulanıklığı, dizartri, bellek-konsantrasyon-dikkat bozukluğu gibi kognitif yakınmalar sık görülen bulgulardır. Çok fazla gün yüzüne çıkmamış olmakla birlikte MS’ de çeşitli yollarla otonom disfonksiyona yol açmaktadır. Bilindiği üzere fingolimod gibi bazı MS ilaçları kardiyak olumsuz etkilere yol açtığından tedavi sırasında kardiyak takip son derece önemli olmuştur. Bununla birlikte diğer immunmodulator ajanların otonom sinir sistemine veya kardiyak otonom fonksiyonlara olumlu/olumsuz etkisi çok iyi aydınlatılabilmiş değildir. MS hastalarında SSS hasarına bağlı belirti ve bulgular ortaya çıkabilir. Bunların bazıları çok sık, bazıları da kırmızı bayrak kabul edilecek kadar nadir ortaya çıkarlar. Ekstremitelerde güçsüzlük, uyuşma, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, diplopi, görme bulanıklığı, dizartri, bellek-konsantrasyon-dikkat bozukluğu gibi kognitif yakınmalar sık görülen belirtilerdir. Daha seyrek olanlar ise hareket bozuklukları, demans düzeyinde kognitif yıkım, epileptik nöbet, baş ağrısı, kortikal belirtiler, işitme kaybı, amiotrofi gibi belirti ve bulgulardır.

Amaç: Bu çalışmada RRMS tedavisinde kullanılan birinci basamak immünmodülatuar ajanların özellikle kardiyak otonom fonksiyonlar üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçlamaktayız. Çalışmamızdan elde edilecek sonuçlar, MS hastalarının tedavi planlarının oluşturulmasında ve yönetilmesinde kardiyak sağlık açısından dikkate alınması gereken faktörlerin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Ayrıca, bu çalışma, immünmodülatuar tedavilerin kardiyak sağlık üzerindeki potansiyel etkilerini daha geniş bir perspektiften değerlendiren az miktarda çalışmalardan biri olma özelliği taşıyacaktır. Bu kapsamda araştırmamız, immünmodülatuar tedavilerin otonom sinir sistemi üzerindeki potansiyel etkilerini araştırarak yeni çalışmalara örnek teşkil edecektir. MS' in primer olarak otonom disfonksiyona yol açması bilinmekle birlikte, MS tedavisinde kullanılan ilaçların bu otonom disfonksiyonu geriye döndürmede ne kadar etkili olabileceği ve ilaçların olası otonom bulgulara bir kötüleşmeye yol açıp açmayacağı değerlendirilecektir. Otonom sistemi değerlendirmede kullanılan çok sayıda yöntem bulunmaktadır. Bunların önemli bir kısmı kullanım ve uygulama güçlükleri nedeniyle terk edilmiştir. Günümüzde uygulama alanı bulan otonomik disfonksiyon tanı yöntemleri güvenilir sonuç vermektedir. Seçilmiş, güvenli test yöntemleri dört gruba ayrılabilir: Kardiyovasküler testler, pupil reaksiyon testleri, lakrimal sekresyon testi, deri potansiyel kayıtlaması. Çalışmaya McDonald kriterlerine göre MS tanısı konmuş 93 hasta dahil edilmiştir. RRMS tanısı konulmuş, son 1 yıldır İnterferon-beta 1 veya dimetilfumarat tedavilerinden herhangi birini alan, EDSS skoru 5' in altında olan RRMS hastaları ile; en az 1 yıldır MS kliniği ve tanısı olup herhangi bir tedavi almayan hastalar dahil edildi. Dimetilfumarat kullanan 32, İnterferon-beta 1 a kullanan 32 ve immünmodülatuar tedavi almayan 30 hasta olmak üzere toplam 94 hasta çalışmaya alındı.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda sempatik deri yanıtı latansı ile yüksek hastalık aktivitesinin göstergesi olan dizabilite arasında ilişki bulunmuştur. Dizabilite(EDSS)arttıkça SSR latansı uzamıştır. Özellikle bu fark EDSS skoru veya yaş ortalaması yüksek olan İnterferon beta-1a kullananlar ile ilaç kullanmayan(stabil) hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kalp hızı değişkenliği parametrelerindeki azalma ile yüksek hastalık aktivitesi arasında ilişki bulunmuştur. Azalmış HRV değerlerine bakıldığında dimetilfumarat kullanan hasta grubunun otonom dizabilitesinin ilaç kullanmayan gruba göre daha belirgin olduğu anlaşılmaktadır. Bu

fark Dimetilfumarat kullanan hasta grubunun dizabilitesinin yüksek olması ve yaş ortalamasının yüksek olması ile açıklanabilir. Bu, daha ciddi otonomik disfonksiyonun MS'te daha fazla genel sakatlık ile ilişkili olduğu potansiyel bir ilişkiyi düşündürmektedir. Sonuç olarak RRMS tedavisinde erken dönemde yüksek etkinlikli ilaçların kullanılması hastalarda dizabilite ilerlemesini önlemenin yanında, otonom sinir sistemi bozukluklarına da engel olacaktır. Bu anlamda RRMS tanısı konulduktan sonra yüksek etkinlikli tedavilerin erken başlanması otonom sinir sisteminin korunması açısından da önemlidir.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, otonom disfonksiyon, immunmodulator tedaviler.

ABSTRACT

Evaluation of Cardiovascular Autonomic Functions in RRMS Patients Receiving First-Line Immunomodulatory Therapy

Dr. Yakup GÖNÜLAL,

Department of Neurology,

Tokat Gaziosmanpasa University Faculty of Medicine,

Tokat, 2024

Multiple Sclerosis (MS), is an autoimmune chronic disease of the central nervous system characterized by inflammation, demyelination and axon damage, some of which often occur in young adults, leading to attacks and remission, progressive progression to a lesser extent, leading to severe disability and job loss, presumed to occur through complex interactions of genetic and environmental factors (1). Motor weakness, sensory symptoms, ataxia, bladder problems, fatigue, diplopia, visual symptoms such as blurred vision, cognitive complaints such as dysarthria, memory-concentration-attention disorders are common symptoms. Although it has not surfaced much, it leads to autonomous dysfunction in MS in various ways. As is known, cardiac follow-up has been extremely important during treatment, since some MS medications, such as fingolimod, lead to cardiac adverse effects. However, the positive/negative effects of other immunomodulatory agents on the autonomic nervous system or cardiac autonomic functions have not been well elucidated. Although all the signs and symptoms associated with SSS damage may occur in MS patients, some occur very often, and some occur rarely enough to be considered a red flag. Visual symptoms such as weakness in the extremities, sensory symptoms, ataxia, bladder problems, fatigue, diplopia, blurred vision, cognitive complaints such as dysarthria, memory-concentration-attention disorders are common symptoms. On the other hand, movement disorders, epileptic seizures, headaches, cognitive destruction at the dementia level, cortical symptoms, hearing loss, amyotrophy are rare signs and symptoms. In this study, we aim to investigate the effects of first-line immunomodulatory agents used in the treatment of RRMS, especially on cardiac autonomic functions. The results obtained from our study will contribute to the understanding of the factors that should be taken

into account in terms of cardiac health when creating and managing treatment plans for MS patients. In addition, this study will be one of the few studies to evaluate the potential effects of immunomodulatory therapies on cardiac health from a broader perspective. In this context, our research will serve as an example of new studies that will investigate the potential effects of immunomodulatory therapies on the autonomic nervous system. Although it is known that MS primarily leads to autonomous dysfunction, it will be evaluated how effective the drugs used in the treatment of MS can be in reversing this autonomous dysfunction and whether the drugs will lead to a deterioration in possible autonomous findings. There are a large number of methods used to evaluate an autonomous system. Some of them have been abandoned due to usage and application difficulties. Autonomic dysfunction diagnostic methods, which are currently finding application, provide reliable results. Selected, safe test methods can be divided into four groups: Cardiovascular tests, pupil reaction tests, lacrimal secretion test, skin potential recording. 93 patients diagnosed with MS according to McDonald criteria were included in the study. RRMS Patients who have received any of the Interferon-beta 1a or dimethylfumarate treatments for the last 1 year, with an EDSS score below 5; patients who have had an MS clinic and diagnosis for at least 1 year and have not received any treatment were included to study. A total of 94 patients were enrolled in the study, including 32 patients using dimethylfumarate, 32 patients using Interferon-beta 1 a and 30 patients not receiving immunomodulatory therapy.

In our study, a relationship was found between sympathetic skin response latency and Disability, which is an indicator of high disease activity. The SSR latency was prolonged as the disability(EDSS) increased. In particular, this difference was found statistically significant between those using Interferon beta-1a with a high EDSS score and an average age and Decontaminated(stable) patients. An association has been found between a Decrement in the parameters of heart rate variability and high disease activity. When looking at the decreased HRV values, it is understood that the autonomous disability of the patient group using dimethylfumarate is more pronounced than the group not using drugs. This difference can be explained by the high disability of the patient group using Dimethylfumarate and the high average age. As a result, the use of high-efficacy drugs in the treatment of RRMS will interfere with the disability of patients, as well as prevent autonomic dysfunction, in this sense, early initiation of high-

efficacy treatments after diagnosis of RRMS is important for the protection of the autonomic nervous system.

Keywords: Multiple sclerosis, autonomic dysfunction, immunomodulatory therapies.



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar	xii
KISALTMALAR.....	xiii
GİRİŞ	1
MULTİPL SKLERoz TANIMI.....	1
BÖLÜM I: GENEL BİLGİLER	3
1.1. MULTİPL SKLERoz TANIMI.....	3
1.2. TARİHÇE	3
1.3. EPİDEMİYOLOJİ	3
1.4. ETİYOLOJİ	4
1.5. PATOGENEZ.....	4
1.6.TANI.....	5
1.6.1. Tanıda Klinik Özellikler	5
1.6.2.Konvansiyonel Manyetik Rezonans	7
1.6.2.1. Tipik İşaretler.....	8
1.6.3.Beyin Omurilik Sıvısı İncelemeleri Oligoklonal Bant	10
1.6.4.Uyarılmış Potansiyeller.....	12
1.6.4.1Görsel Uyandırılmış Potansiyel(VEP).....	12
1.6.4.2.Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyeller (SEP).....	13

1.6.4.3.Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyeller (BAEP)	13
1.6.5.Optik Koherens Tomografi (OKT)	13
1.6.6.Ayırıcı Tanı.....	14
1.7. MULTİPL SKLEROZ KLİNİK ALT TİPLERİ.....	15
1.7.1.Klinik İzole Sendrom(KİS).....	15
1.7.2.Relapsing Remitting MS(RRMS).....	15
1.7.3. Primer progresif Sekonder Progresif MS.....	16
1.8 KLİNİK BULGULAR.....	16
1.8.1. Duyusal Belirtiler.....	16
1.8.2.Motor Belirtiler	17
1.8.3. Beyinsapı Belirtileri.....	17
1.8.4. Görsel Belirti ve Bulgular	17
1.8.5.Serebellar Belirti ve Bulgular	18
1.9. MS TEDAVİSİ	18
1.9.1.Atak Tedavisi	18
1.9.2. RRMS’de 1. Basamak Enjektabl İmmünomodülatör İlaçlar	20
1.9.3 Oral Tedaviler	23
1.9.4. Hedefe Yönelik Tedaviler.....	27
1.9.5.Üçüncü Basamak Tedaviler	31
1.10.ÖZEL DURUMLAR	31
1.10.1.Multipl Skleroz ve Aşılar.....	31
1.10.2.Gebelik ve Laktasyonda İMT	33
1.11. MULTİPL SKLEROZDA KARDİYAK OTONOM DİSFONKSİYON	35
1.12.1. Multipl Sklerozda Kardiyak Otonom Disfonksiyon.....	36
1.11.1.1.Otonom Disfonksiyon Testleri.....	37
1.11.2.Multipl Sklerozda Ortostatik Hipotansiyon.....	42

1.11.3. Multipl Sklerozda Kalp Hızı Değişkenliği	43
1.11.4. Multipl Sklerozda SSR	45
BÖLÜM II: MATERYAL VE METOD	49
2.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ	50
2.2. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ	50
2.3. VERİ TOPLAMA VE ÇALIŞMA SÜRECİ	51
2.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	51
BÖLÜM III: BULGULAR	52
BÖLÜM IV: TARTIŞMA	63
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	72
KAYNAKLAR	75
EKLER.....	95
Ek 1. MULTİPL SKLEROZDA ENGELLİLİK ÖLÇEKLERİ	95
EK 2. MULTİPL SKLEROZ'DA ÖZÜRLÜLÜK DURUMÖLÇEĞİ(EXPENDED DISABILITY STATUS SCALE 'EDSS').....	96
Ek3. 25 ADIM YÜRÜME TESTİ	101
Ek 4. 9 DELİKLİ TEST.....	101
Ek 5. PASAT TESTİ	101

TABLOLAR

Tablo 1.1: 2017 Revize mcdonald kriterleri (thompson ve arkadaşları)	6
Tablo 1.2: MS ayırıcı tanısındakırmızı bayraklar	9
Tablo 1.3: İnterferon beta'lar: kullanımı, yan etkiler ve takip.....	21
Tablo 1.4: MS ilaçlarının gebelik kategorileri	34
Tablo 1.5: Otonomik disfonksiyonun sınıflaması.....	36
Tablo 1.6: Merkezi sinir sistemi kaynaklı otonom disfonksiyon ile giden hastalıklar	36
Tablo 1.7: HRV ölçümlerinden bir seçki ve açıklamaları	44
Tablo 3.1: Hastalarda nitel özelliklerin dağılımı (n=94)	52
Tablo 3.2: Nicel değişkenlerin dağılımı (n=94).....	53
Tablo 3.3: Gruplar arasında nitel özelliklerin dağılımı (n=94).....	54
Tablo 3.4: DMF, interferon beta-1a ve ilaçsız gruplar arasında nicel değerlerin dağılımı ve karşılaştırılması(n=94)	55
Tablo 3.5: Etken kodu'na göre yaş değerlerinin dağılımı (n=94).....	56
Tablo 3.6: Etken kodu'na göre emglatans değerlerinin dağılımı (n=94).....	56
Tablo 3.7: Etken kodu'na göre emgamlitud değerlerinin dağılımı (n=94)	57
Tablo 3.8: Etken kodu'na göre SDNNİND değerlerinin dağılımı (n=94)	57
Tablo 3.9: Etken kodu'na göre RMSSD değerlerinin dağılımı (n=94).....	58
Tablo 3.10: Etken kodu'na göre PNN 50 değerlerinin dağılımı (n=94).....	58
Tablo 3.11: Etken kodu'na göre HF değerlerinin dağılımı (n=94)	59
Tablo 3.12: Etken kodu'na göre VLF değerlerinin dağılımı (n=94).....	59
Tablo 3.13: Gruplar arasında azami QTC değerlerinin dağılımı (n=94)	60
Tablo 3.14: Etken kodu'na göre edss değerlerinin dağılımı (n=94)	60
Tablo 3.15: Sistolik ve diastolik tansiyonları ayakta yüksek olan hastaların dağılımı(n=12)	61
Tablo 3.16: Cinsiyete göre latans değerlerinin dağılımı (n=94)	61
Tablo 3.17: Yaş ile HRV arasındaki ilişki	62

KISALTMALAR

ADEM: Akut Dissemine Ensefalomyelit
ANS: Otonom Sinir Sistemi
BAEP : İşitsel Uyarılmış Potansiyel
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
EDSS : Genişletilmiş Özürlülük Skalası
FLAIR: Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging
Gd: Gadolinyum
HF: Yüksek frekanslı güç
HRV: Kalp atış hızı değişkenliği
Ig: İmmünglobülin
İVİG: İntra Venöz İmmünglobulin
İMT: İmmünmodülatör tedavi
İNF: İnterferon
İNO: İnternükleer oftalmopleji
IgG: İmmünglobulin G
LF,: Düşük frekanslı güç;
MS: Multipl skleroz
NMO: Nöromiyelitis Optika
OKB: Oligoklonal Bant
ON: Optik Nörit
pNN50,: Ardışık RR aralığı farkı >50 ms olan atımların yüzdesi;
PNS,: Parasempatik sinir sistemi;
PPMS: Primer Progresif Multipl Skleroz
RMSSD,: Ardışık RR aralığının farklarının ortalama karekökü;
RRMS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz
SEP: Somatosensöriyel Uyarılmış Potansiyel
SDANN: 5 dakikalık RR aralığının SD'
SDNN: Tüm RR aralıklarının SD'si;
SNS: Sempatik sinir sistemi;
SPMS : Sekonder Progresif Multipl Skleroz
SSS, MSS: Santral (Merkezi) Sinir Sistemi
TP: Toplam güç;
VEP: Görsel Uyarılmış Potansiyel
VLF: Çok düşük frekanslı güç

GİRİŞ

MULTİPL SKLEROZ TANIMI

Multipl Skleroz (MS), morfolojik olarak inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliosis ile kendini gösteren, santral sinir sisteminin kronik inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır.(1)

Nörolojik özürüllüğün nüks ve düzelme ataklarının tipik klinik özelliği bu patolojik ayırt edici özelliği yansıtır. Bununla birlikte, MS'in en eski nöropatolojik tanımlarından bazıları, beyin ve omuriliğin atrofinin yanı sıra mikroskobik aksonal hasara atıfta bulunmuştur [Benzer şekilde, relapsing-remitting MS'li hastaların çoğunun nihayetinde ilerleyici sakatlık birikimi (ikincil ilerleme) yaşayacağı, diğerlerinde ise sakatlık tahakkukunun başlangıçtan itibaren ilerleyici olduğu (birincil ilerleme) uzun zamandır kabul edilmektedir. İmmünomodülatör tedavideki gelişmeler, nükseden-düzelen MS'li hastaların bakımında devrim yaratmıştır. (2)

MS, etyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamakla birlikte; genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin beraberce rol oynadığı düşünülen heterojen, kompleks ve multifaktöryel etyolojiye sahip bir hastalık olduğu düşünülmektedir (3).

Dünya çapında 2,2 milyondan fazla insanı etkilemektedir [4]. MS, çeşitli fiziksel ve bilişsel eksikliklere neden olan ciddi zayıflatıcı bir hastalıktır. MS'in etiyolojisi büyük ölçüde bilinmemektedir; bununla birlikte, genetik yatkınlıkla birleşen çevresel bir faktörün CNS antijenlerine karşı otoimmün bir yanıtı tetiklediğine inanılmaktadır. Viral enfeksiyonlar uzun zamandır MS patolojisine katkıda bulunan önemli bir çevresel faktör olarak kabul edilmektedir [5]. Esas olarak B hücrelerini hedef alan bir virüs olan Epstein-Barr virüsü en iyi çalışılmıştır 6,7,8], ancak şimdiye kadar MS'e özgü bir viral enfeksiyon tanımlanmamıştır.

MS için 200'den fazla risk lokusu, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları kullanılarak tanımlanmıştır.(9)

İnsan lökosit antijeni (HLA) genleri, özellikle sınıf 2 HLA-DR2 (HLA-DRB1*1501), MS hastalığı riski ile en güçlü şekilde ilişkilidir [10].

MS tanısı esas olarak klinik bir tanıdır, semptom ve bulgularla hastalığın klinik seyri dikkate alınarak tanı konulur. Hala kesin tanı koyduran bir laboratuvar yöntemi

yoktur. Fakat MRG, BOS incelemesi ve uyarılmış potansiyeller(beyin sapı uyarılmış potansiyel-BAEP, görsel uyarılmış potansiyel(VEP, somatosensoriyal uyarılmış potansiyel(SEP) tanıya ulaşmada katkıda bulunmaktadır (11).

MS hastalarının çoğunluğu başlangıçta, klinik semptomların nüksetmesini semptomların kısmen veya tamamen iyileştiği bir remisyon döneminin izlediği tekrarlayan bir remisyon hastalığı seyri ile başvurur. Nükslerin klinik belirtilerinin akut inflamasyon ve demiyelinizasyonun bir sonucu olduğu düşünülmektedir [12]. Zamanla, nükseden-düzelen MS hastalarının önemli bir kısmı, nörolojik semptomların sürekli kötüleşmesini içeren ilerleyici bir hastalık formu (sekonder-ilerleyici MS) geliştirecektir. Hastaların küçük bir yüzdesi başlangıçta primer-progresif MS ile başvurur, burada hastalık nüks fazı olmadan sürekli ilerler. Devam eden nörodejenerasyon, ilerleyici hastalığın karakteristiğidir ve MS hastalarında kalıcı, geri dönüşü olmayan hasardan sorumlu olduğuna inanılmaktadır (13,14,15).

MS tedavilerinin çoğu, aşırı aktif bir bağışıklık sistemini düzenlemek için hareket eden immünoterapilerdir. Bu ilaçların, özellikle Relaps ve remisyonlarla giden MS'li hastalar olmak üzere hastaların çoğunluğu için daha iyi bir yaşam kalitesi sunmada etkili olduğu kanıtlanmıştır [15,16].

BÖLÜM I: GENEL BİLGİLER

1.1. MULTİPL SKLEROZ TANIMI

MS santral sinir sisteminde ak madde daha fazla olmak üzere, derin gri maddeyi ve korteksi de etkileyebilen demiyelinizan plaklar ve akson hasarıyla karakterize, kronik inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır (17). Demiyelinizasyona ek olarak gelişen aksonal dejenerasyonun MS'te ortaya çıkan irreversibl nörolojik dizabilitenin temel nedeni olduğu artık aşık bir bilgidir. Bu verilerin ışığında MS; kronik, otoimmün, demiyelinizan, inflamatuvar ve nörodejeneratif bir santral sinir sistemi hastalığı olarak tanımlanmaktadır (18).

1.2. TARİHÇE

MS'in tanınması ve bu alanda yapılan çalışmalar 1830'lu yıllarda Jean Cruveilhier'in MS lezyonlarını tanımlaması ve 1835 yılında patoloji atlasında yayınlaması ile başlamıştır. Fakat MS ile özdeşleşen ilk isim Jean Martin Charcot'tur. MS tanı kriterlerini tanımlayan ilk kişi olan Charcot, intansiyonel tremor, nistagmus gibi diğer nörolojik semptomları da tanımlamıştır. MS için ilk kez tanı kriterleri oluşturma çalışmaları; definite (kesin) MS, propable (muhtemel) MS ve possible (mümkün) MS olmak üzere MS'in üç gruba ayrılması 1954 yılında Millar ve Allison tarafından tasarlanmıştır. Daha sonrada kronolojik olarak, Marburg 1936, Allison ve Miller 1954, Schumacher 1965, Mc Alpine 1972, Poser 1983ve günümüzde halen kullanımda olan Mc Donald 2001, 2005, 2010, 2017 kriterleri.(19,20). MS tanısında büyük değişiklikler yapılması ve yeni tanı kriterleri belirlenmesi Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin kullanıma girmesiyle sağlanmış oldu (20,21).

1.3. EPİDEMİYOLOJİ

20-40 yaş grubunda, özellikle kadın cinsiyette en sık karşılaşılan nörolojik hastalık olan MS; en sık görüldüğü kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da prevalans 800-1000'de 1 gibi yüksek değerlerdeyken, hastalığın seyrek görüldüğü Ekvator ve kutup bölgelerinde prevalans 1/100.000gibi düşük değerlere inmektedir (22).Dünya çapında yaklaşık 2,8 milyon (35,9/100.000) kişi MS hastasıdır. MS görülme sıklığı gelişmekte olan ülkelerde ve çocuklar arasındada artmaktadır(23)Kuzey Avrupa, ABD'nin kuzey

bölgeleri, Kanada, Avustralya güneyi ve Yeni Zelanda yüksek prevalans; Asya, Meksika, Güney Amerika'nın kuzeyi ve Kolombiya düşük prevalans bölgesi olarak belirtilmiştir.

MS'in Türkiye'deki prevalansı için geniş çaplı prevalans çalışması olmamakla birlikte Türkiye'nin orta risk grubunda olduğu tahmin edilmektedir.(24) MS ilk dekatlarda ve 7.dekattan sonra oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklere oranla ortalama başlangıç yaşı 5 yıl daha erkendir. Relapsing Remitting MS (RRMS), ortalama 25-30'lu yaşlarda daha erken başlamakta ve 40-49'lu yaşlarda sekonder progresif MS (SPMS) forumuna dönmektedir. Primer progresif MS (PPMS) ise ortalama 39-41'li yaşlarda başlamaktadır(25,26).

MS, genç yaş grubunda nontravmatik Merkezi Sinir Sistemi hastalıkları içinde en sık kalıcı engelliliğe yol açan hastalık olarak ön plana çıkmaktadır (26).

1.4. ETİYOLOJİ

MS'in etiyolojisi karmaşık ve çok faktörlü olup, ağırlıklı olarak bağışıklık sistemini yönlendiren genlerdeki bilinen genetik duyarlılık faktörleri ile bulaşıcı ajanlar, güneşe maruz kalma ve D vitamini eksikliği, sigara içme ve obezite gibi çevresel faktörler arasındaki etkileşimi içerir.(27)

Genetik yatkınlık kanıtları, ailesel MS vakalarından elde edilmektedir. Birinci derece akrabalar için yaşam boyu risk %5, monozigot ikizlerde MS gelişim riski %25, çift yumurta ikizlerinde ise MS gelişim riski %5 olarak tahmin edilmektedir. İkiz kardeşler arasında yapılan çalışmalar; Mendelian olmayan geçiş paterninde, immünolojik, nöroprotektif ve miyelin-ilişkili genler arasında karmaşık ilişkilerin varlığını göstermektedir (28). Kuzey Avrupa'da MS ile HLA-DRB5*01:01,HLA-DRB1*15:01, HLA-DQB1*06:02 arasında ilişkiler saptanmış ve en güçlü genetik risk HLA-DRB1*15:01 allel olarak belirlenmiştir(29).

1.5. PATOGENEZ

MS'in patogenezinde, çok fazlasayıda gen ve çok fazla çevresel faktörün karşılıklı karmaşık etkileşimleri söz konusudur (30). MS hastalığının, akut inflamatuvar lezyonlar ve buna bağlı kan beyin bariyerinin (KBB) yıkımı ile başladığı düşünülmektedir (31). Aktive T hücreleri kan beyin bariyerini; integrinler, selektinler ve matriks metalproteinazlar (MMP) aracılığı ile aşarak Merkezi Sinir Sistemi içine

girerler. Merkezi Sinir Sistemine lökosit girişi başta KBB üzerinden olmak üzere, koroid pleksus üzerinden BOS'a geçiş ve postkapiller venüllerden Virchow-Robin aralıklarına geçiş yolları ile olmaktadır (32,33). SSS'ye girerek venlerin çevresinde biriken aktive T hücreleri; interlökin 1, 2, 6, 15, tümör nekroz faktör (TNF) alfa ve interferon gama salarak inflamatuvar reaksiyonları başlatırlar (34). Bu reaksiyonla birlikte T lenfositler, makrofajları da aktive ederek hem miyelinin fiziksel olarak hasarlanmasına hem de, TNF alfa, reaktif oksijen radikalleri gibi mediatörler aracılığı ile komplemanı uyarak demyelinizasyona yol açar (35).

MS patogenezinde viral enfeksiyonun rolü birçok çalışmada öne sürülmüştür (36-38). Epstein-Barr virüsü (EBV) ile enfekte olmuş ve bulaşıcı mononükleoz tanısı almış bireylerde MS riskinin daha yüksek olduğuna ilişkin epidemiyolojik kanıtlara dayanmaktadır (36). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Bjornevik ve ark. EBV enfeksiyonu ile MS arasındaki ilişkiye dair güçlü kanıtlar sundu (37). Bu çalışma aynı zamanda EBV'yi MS'e neden olan potansiyel bir bulaşıcı ajan olarak tanımlamıştır. Bu virüsün MS patogenezindeki rolü, yüksek anti-EBV serum antikor titreleri (39-40) ve MS lezyonlarında EBV'nin saptanması (41) ile de desteklenmektedir.

1.6.TANI

1.6.1. Tanıda Klinik Özellikler

MS tanısındaki ana prensip, SSS içindeki lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve mekanda yayılımının gösterilmesi ve benzer özelliklere sahip alternatif hastalıkların klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile dışlanmasıdır. Kesin MS tanısını koymak için patognomonik bir klinik veya laboratuvar bulgu yoktur. Uzun yıllardır tanı kriterleri oluşturmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. İlk olarak 1965 yılında Schumacher paneli ile kesin MS tanı kriterleri belirlenmiştir.(42)

2001 yılında McDonald öncülüğünde toplanan uluslararası panelde 'McDonald kriterleri' olarak belirlenmiş yeni tanı kriterleri geliştirilmiş ve yayınlanmıştır. Bu tanı kriterlerinde MRG'nin katkısı belirginleştirilmiş, görsel uyandırılmış potansiyeller (VEP) ön plana çıkarılmış ve progresif MS tanı kriterleri eklenmiştir. BOS bulgularının tanıya katkısını benzer şekilde korinmıştır. Yalnızca OKB pozitifliği değil,

immunglobulin G (IgG) indeks yüksekliği de tanıyı destekleyici BOS bulgusu olarak kabul edilmiştir. Böylece ilk ataktan itibaren MS tanısı koymanın önü açılmıştır.(43).

Tablo 1.1: 2017 Revize mcdonald kriterleri (thompson ve arkadaşları)

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok ^a
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak ^b	Yok ^a
≥2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

2016 MAGNIMS MRG kriterlerine göre MS tanısında mekanda yayılım için MRG kriterleri: Mekanda yayılım MSS'nin aşağıdaki beş bölgesinin en az ikisinde tutulumun gösterilmesi gerekli olduğu önerilmiştir:

- ≥3 periventriküler lezyon,
- ≥1 infratentoryal lezyon,
- ≥1 spinal kord (omurilik) lezyonu,
- ≥1 optik sinir lezyonu,
- ≥1 kortikal veya jukstakortikal lezyon.

1.6.2.Konvansiyonel Manyetik Rezonans

MS tanı ve takibinde manyetik rezonans görüntüleme(MRG) hayati öneme sahiptir. Beyin ve omuriliğin MRG'si, özellikle ak cevher lezyonlarının saptanmasında hassastır ve MS için tipik olan lezyonları belirlemede etkilidir. Güncel MS tanı kriterleri spesifik MRG özelliklerini tanımlamaktadır ve bu özelliklerden yola çıkılarak hastalığın zamanda ve mekanda yayılımının güçlü kanıtları sağlanabilmektedir. Günümüzde MS tanısında kullanılan kriterler doğrultusunda lezyonların merkezi sinir sisteminin(MSS)'de farklı zamanlarda farklı yerlerindeki varlığının gösterilmesi yanında alanındaki değişiklikler ve aynı zamanda beyin dokusunun zaman içinde gösterdiği hacimsel farklılıklar MRG'de izlenmektedir. Konvansiyonel MRG ile MS plaklarının tipik yerleşim, patern ve şekilleri değerlendirilir. T2 hiperintens lezyonlar enflamasyon, ödem, gliosis ve aksonal kaybı temsil ederken, T1 kontrast tutulumu, parankimal hücre infiltrasyonu ve yoğun enflamatuvar aktivite ile yeni lezyonları göstermede etkindir. T1-hipointens lezyonların varlığının kronik süreci gösterdiği ve progresif hastalarda söz konusu olduğu düşünülür. Bu nedenle klinik izole sendrom (KİS) olarak takip edilen bir hastada T1-hipointens lezyon görülmesi yerleşmiş bir MS sürecine işaret edebilir.(43)

Tipik yerleşimli MS plaklarının özelliklerine gelince; periventriküler lezyonların temel özellikleri; ovoid, ventriküle dik (Dawson parmakçıkları), korpus kallosumda veya yanında, 3 mm veya üzeri ve geç dönemde konfluan olmaları şeklinde kısaca özetlenebilir. Akut plaklar hiperintens görülür ve etrafında ödem alanı mevcuttur. İnfratentorial plaklar genel olarak ponsta lokalize olup, derin serebellar beyaz cevherde ve bazen kortikosubkortikal olarak bulunabilmektedir. Jukstakortikal plaklar genellikle subkortikal ak maddede bulunmakla birlikte tegri madde etkilenimi olabilir. Jukstakortikal U-liflerini tutan lezyonlar MS için karakteristiktir. Jukstakortikal; korteksin hemen komşuluğunda veya temas eden ve esas olarak subkortikal U-liflerini tutan anlamını taşımaktadır.(44) Son zamanlarda intrakortikal, lökokortikal ve jukstakortikal lezyon ayrımının güç olduğu göz önüne alınarak uzman konsensusu ile tüm bu lezyonlara kortikal/jukstakortikal lezyon adı verilmiştir. Genel olarak jukstakortikal ve periventriküler lezyonların tespit edilmesinde FLAIR incelemelerin, infratentoryal lezyonların saptanmasında T2 incelemelerin daha hassas olduğu kabul edilmektedir. Beyin sapı tutulumu periferaldir bununla birlikte trigeminal traktusa yakındır ya da 4.

ventriküle komşuluk gösterir. Küçük damar hastalığında da beyin sapı tutulumu olabilir ancak simetrik ve santral olması MS'den ayırır. Halbuki MS'de periferiktir. Kontrast tutma bir başka özelliktir. İlk başlarda olan perivenüler enflamasyon kan-beyin bariyerinin bozulmasıyla ilişkili olarak homojen kontrast tutar, sonrasında bu açık halka kontrast tutulumu görünümüne evrilebilmektedir. Kontrast tutumu yaklaşık olarak birkaç ay devam eder. Kontrast tutan ve tutmayan lezyonların beraber olduğunun görülmesi zamanda yayılımın delilidir.(45) Kontrast tutulumuna sebep olan ödem azalınca sadece lezyonun merkezindeki alan T2 hiperintens olarak kalır. T1 incelemede lezyonlar izo veya hipointens olarak görünmektedir. Kallozoseptal ara yüzde çoklu küçük hipointens lezyonlar görülebilir aynı zamanda korpus kallozum incelmışte görülebilir. Beyin atrofisi ilerleyen hastalık döneminin bulgularındandır ve T1 incelemelerde daha belirgin görülür. T2 lezyonlar tipik olarak hiperintensdir, akut olanların etrafında ödem mevcuttur. Yüksek alan gücü ile yapılan çalışmaların çoğu T2 plakların çoğunun perivenüler olduğunu ortaya çıkarmıştır. FLAIR sekansında lezyonlar karakteristik olarak hiperintensdir. FLAIR incelemeleri, jukstakortikal ve periventriküler lezyonların belirlenmesine, T2 infratentoryal lezyonların belirlenmesinde daha hassastır. T1 kontrastlı çekimlerde aktif lezyonlar çoklukla açık halka kontrast tutulumu gösterme eğilimindedir. MR spektroskopide plaklar incelendiğinde N-asetil aspartat pikleri azalmış, aktif fazda ise kolin ve laktat artmış olarak bulunur.(46)

Spinal kord (omurilik) lezyonları çoğunlukla hastalığın süreci içinde gelişir ve servikal bölgede torakal bölgeye nazaran daha sık görülürler. Genellikle 1,5-2 vertebra segmentinden daha kısa uzunlukta, puro şeklinde [primer progresif MS'de (PPMS) daha diffüz olabilir], periferik yerleşimli, asimetrik, dağınık, kraniyal lezyonlara göre daha az kontrast tutan veya tutmayan, ender olarak şişme ve kitle etkisi yapan lezyonlardır.(47)

1.6.2.1. Tipik İşaretler

Santral ven işareti: Özellikle 3 boyutlu 3Tesla ve üstü incelemelerde daha net görünen bir bulgu olup MS plaklarının perivenüler yerleşim gösterdiği, santralinden geçtiği ve plak yönelimini ven seyrinin belirlediği esasına dayanmaktadır.

Demir birikimi: Özel bir MR tekniği olan duyarlılık ağırlıklı görüntüleme tekniği (SWI) ile saptanmaktadır. MS plakları kronikleştikçe kan yıkım elemanları birikir, demir artar ve SWI ile görülebilirlik belirginleşir. Süreç ilerledikçe enflamasyona bağlı olarak

kaudat, putamen ve talamusda demir birikimi olur ve SWI kesitlerinde gösterilebilir(48).

Kara delik: Aksonal kaybı göstermede daha özgül bir belirteç olarak değerlendirilmektedir.

T2 lezyonlar birçok farklı nedenle (ödem, enflamasyon, gliosis ve aksonal kayıp) ortaya çıktığı bilindiğinden bu konuda yeterli değildir.(49)

Ependimal ‘Dot-Dash’ işareti; Kallozo septal yüzey boyunca ortaya çıkan minik alternan hiperintens lezyonlardır. İnce kesit sagittal FLAIR görüntülemelerde erken bir ependimal düzensizlik olarak görülebilir.

Dawson parmakları: MS için tipik bulgudur, penetran venüllerin etrafındaki enflamasyonunun neticesinde ortaya çıkar. Bu damarlar ventriküler yüzeye dik uzanır. En iyi görüldüğü sekans sagittal görüntülemelerdir.(50)

Tablo 1.2:MS ayırıcı tanısındakırmızı bayraklar

Majör kırmızı bayraklar	
Serebral venöz tromboz	Nörobeçet, vaskülitler, menenjit, antifosfolipid/ antikardiyolipin sendromları
Kortikal enfarkt	Tromboembolizm, trombotik trombositopenik purpura, vaskülit
Kanama/mikrokanamalar	Amiloid anjiyopati
Meningeal kontrast tutulumu	Kronik menenjit, sarkoidoz, MSS vaskülit, lenfositoz
Özellikle anterior temporal ve inferior frontal lobların tutulumu	CADASIL
Lakünler	Hipertansif hastalık, CADASIL, Susac
Sürekli Gd tutulumu ve lezyonların büyümeye devam etmesi	Lenfoma, glioma, sarkoidoz, vaskülit
Tüm lezyonların kontrast tutması	Vaskülit, lenfoma, sarkoidoz
Dentat nükleusta T2 hiperintens görünüm	Serebrotendinöz ksantomatozis
Büyük/yayılan beyin sapı lezyonu	Nörobeçet, pons gliomu
Lezyonların çoğunluğunun kortikal/ subkortikal aralıkta olması	Embolik enfarkt, vaskülit, PML
Orta ve minör kırmızı bayraklar	
Hidrosefali	Sarkoidoz, menenjit, lenfoma veya başka MSS tümöral olayı
Parankimde noktasal kontrastlanma	Sarkoidoz, vaskülit
Lezyonların simetrik dağılması	Lökodistrofi

1.6.3.Beyin Omurilik Sıvısı İncelemeleri Oligoklonal Bant

Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) İncelemeleri, BOS’da oligoklonal bant(OKB) saptanması ve IgG indeks yüksekliği MS tanısında önemli yeri olan parametrelerdendir. 2017 revize McDonald kriterlerinde BOS Oligoklonal bant pozitifliğinin ikinci klinik atak ya da MRG de ortaya çıkacak yeni bulgu yerine zamanda yayılımın kanıtı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. OKB pozitifliği ve IgG indeksi intratekal IgG sentezini göstermektedir. İntratekal IgG sentezi MS için karakteristiktir olsada MS’e özgül bir bulgu değildir. Beyin ve meninkslerin akut-kronik enflamasyonunda, enfeksiyonlarında, paraneoplastik hastalıklarda ve hatta bazı enflamatuvar olmayan nörolojik hastalıklarda da görüldüğü bilinmektedir. (51)

IgG indeksi, BOS ve serum IgG düzeylerinin oranının, BOS ve serumdaki albumin düzeyi oranına bölünmesi ile elde edilen bir parametredir. Üst sınırı konusunda tartışmalar olmakla beraber genelde 0.70 üzerindeki değerler artmış olarak kabul edilir. Oligoklonal Bant, intratekal IgG sentezinin kalitatif göstergesidir. Duyarlılığı ve özgüllüğü IgG indeksinden belirgin fazladır. MS’in başlangıcında negatif bulunabilsede, ilerleyen dönemlerde pozitiflik görülebilir. Pozitif saptandıktan sonra bir daha kaybolmazlar. Kabul görüp önerilen yöntem, BOS ve serumda “izoelektrik fokuslama” ile OKB’lerin incelenmesidir. BOS’da OKB’nin pozitif olup, serumda negatif olması (pattern 2), veya BOS’da serumdan daha fazlası ayda band gözlenmesi (pattern 3) SSS’de immünolojik aktivasyonu göstermektedir. İzoelektrik fokuslama tekniği ile klinik kesin MS olgularının %90’ından fazlasında OKB pozitifliği gözlenebilir. Ülkemizde pozitiflik oranı batı ülkelerine göre daha düşük görünmektedir.(52)

Oligoklonal bant: Tip 2 MS %95 ve SSPE%100 oranında görülür MSde hastaların büyük çoğunluğunda Tip 2 pozitif iken, %25 Tip 3 pozitif olarak saptanmıştır. MS’ de OKB varlığı hastalık sürecinin her koşulunda devam etmekle birlikte, SLE ve Sarkoidoz gibi hastalıklardakortikosteroid tedavisi ile değişebilir. Otoimmün bağ dokusu hastalığı, vaskülit, inflamatuvar nöropati veya neoplastik hastalık gibi sistemik inflamatuvar hastalıklar genellikle sadece sistemik hümoral yanıtı (tip 4) tetikler ve bu da BOS ve serumda aynı bantlarla kendini gösterir (53).

BOS inceleme rutin tetkiklerinin MS tanısına katkısı yoktur ama ayırıcı tanıda önemlidir. Bu nedenle mutlaka değerlendirilmelidir. MS’de BOS renksiz, berrak

görünümdedir ve BOS basıncı normal sınırlardadır. BOS'ta hücre sayısı MS hastalarının önemli bir kısmında 5-35 hücre/mm³'tür. Hücre sayısının 50 hücre/mm³'ten fazla değerlerde olması MS'de beklenen bir durum değildir. Fakat ADEM gibi MS varyantlarında hücre sayısı fazla olabilmektedir. Bu hücrelerin %90'ı aktive lenfosit, <%5 polimorf nüveli lökositir. BOS proteini hastaların çoğunda normal sınırlardadır. MS'lilerin yarısında BOS'ta total protein hafif yükselmiştir (50-70 mg/dl).

MS'de tek ve en sabit laboratuvar bulgusu BOS'ta oligoklonal IgG yüksekliğidir (91). İntratekal IgG sentezi 2 ayrı yöntemle belirlenir:

- 1- Kalitatif yöntem olan oligoklonal bant (OKB)
- 2- Kantitatif yöntem olan IgG indeksi

OKB, batı toplumlarında, MS olgularının %95'inde pozitifken; IgG indeksi ise hastaların %70'inde yüksek olarak bulunur (92). Hem OKB hem de artmış IgG indeksi, intratekal IgG sentezini gösterir ancak kalitatif yöntemlerin kantitatif yöntemlere göre daha sensitif olduğu bilinmektedir (92). BOS'ta bulunan IgG'nin iki ayrı kaynağı vardır. İntratekal sentezlenen IgG ve serumdan BOS'a geçen IgG'dir.(54)

Normalde intratekal IgG sentezi ihmal edilebilecek düzeydedir. Sağlıklı bireylerde BOS'ta bulunan IgG'nin kaynağı serumdur. İntratekal sentezlenen IgG daima patolojiktir. İntratekal sentezlenen IgG, meninkslerdeki B lenfosit foliküllerinden ya da MS plakları içindeki perivasküler B lenfositlerden kaynaklanmaktadır. IgG sentez artışı %70-90 MS olgusunda saptanır. Günlük pratikte en çok kullanılan IgG indeks aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$\text{IgG indeksi} = [\text{BOS IgG/serum IgG}] : [\text{BOS Alb/serum Alb}]$$

$$\text{Referans Aralık} = 0,28-0,76 \text{ (93).}$$

OKB tayini için Uluslararası uzlaşma raporlarının sonucuna göre İzoelektrik Foküsleme (IEF) yöntemi ve seçici olarak da agaroz kullanılması önerilmektedir. İntratekal IgG sentezinin olduğu diğer hastalıklar ise viral ensefalit, nörosifiliz, nörobruselloz gibi enfeksiyöz hastalıklar, subakut sklerozan panensefalit (SSPE), sarkoidoz, Behçet hastalığı, Sjögren sendromu, Guillain Barre sendromu, sistemik lupus eritematozus, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) ve paraneoplastik sendromlar, diabetes mellitus, borelliozis olarak sıralanabilir (63). Çok sayıda bant (10 ya da daha çok) yalnızca MS'de görülür (94). SSPE'de OKB'lerin çoğu kızamık virüsüne karşı oluşan antikorlardan

kaynaklanır. Fakat MS'de henüz hastalığa spesifik herhangi bir antijene karşı antikor tanımlanamamıştır. (55)

İnflamasyon geçirmemiş kişilerde normalde BOS ve serumda OKB saptanmaz. Oligoklonal patern bulgusu için en az iki bandın varlığı gerekir. Beş OKB patern bulgusu vardır, patern 2 ve 3 intratekal sentez anlamına gelmektedir.

- Patern 1: Normal
- Patern 2: Bantlar sadece BOS'ta bulunmakta, serumda görülmemektedir.
- Patern 3: BOS ve serumda eş OKB, bunun yanı sıra BOS'a sınırlı OKB
- Patern 4: BOS ve serumda eş OKB (ayna OKB paterni)
- Patern 5: Monoklonal bantlar (normalde BOS ve serumda eş şekilde saptanır), varlığı sistemik gamopati ifade eder (monoklonal patern).

1.6.4.Uyarılmış Potansiyeller

1.6.4.1Görsel Uyandırılmış Potansiyel(VEP)

Görmeyi sağlayan optik sinirin retinadan itibaren beyindeki görme merkezine kadar olan tüm geçiş yollarındaki işlevlerini değerlendirir. VEP özellikle görme bozukluklarının değerlendirilmesi için kullanılır. Görsel yol, MS'te miyelin, akson hasarının ve onarımının değerlendirilmesi için son derece önemlidir. Optik Sinir lezyonlarının çok sık görüldüğü bir lokalizasyon. Bir göze flaş ya da dama taşı şeklinde değişen görsel uyarıların verilmesi ve oksipital korteks üzerine yerleştirilen elektrotlarla yanıtların kaydedilmesi. VEP'ler, görsel patolojinin varlığını doğrulamak veya görsel yolun subklinik asemptomatik tutulumunu saptamak için kullanılır.Yanıtların demyelinizan ya da aksonal etkilenim açısından değerlendirilmesi.Konvansiyonel Patern uyarı ile 150 derece santral görme alanı uyarılır, periferik retina uyarılmaz. Ayrıca daha duyarlı olan Multifokal VEP santraldeki 10 periferdeki 240 dereceye dek yerleştirilmiş 60 adet 4x4 dama taşı paterninin bağımsız yer değiştirmesi ile elde edilir.(56)

ON semptomlarının başlangıcından itibaren 6 ay içinde test edilen hastaların %90'ında, ancak 2 yıldan fazla zaman geçtiğinde yaklaşık %70'inde VEP'lerin anormal olduğu bildirilmiştir. VEP latans etkilenimi MS için ön planda iken NMO ve Nörobeçet için amplitüd etkilenimi önemlidir. ON'de en sık görülen bulgu amplitüd azalması ile birlikte P100 dalgasının latansında uzamadır. ON'de amplitüd etkilenmesi üyileşebilir, ancak latans uzamaya devam eder. MS'de ON öyküsü olan hastalarda

VEP'lerin duyarlılığı yaklaşık %77-100 iken MS'li genel hastalarda anormal VEP'lerin sıklığı çalışmalarda %42'den %100 arasında değişir.(57)

1.6.4.2.Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyeller (SEP)

Periferik sinir uyarımı arka kordon, medial lemniskus, talamus ve primer duyuşal korteks yolunu izler. MS'de özellikle posterior kord lezyonlarında SEP patolojik saptanmaktadır Üst ve alt ekstremitelerden elde edilen SEP, dorsal kolonları ve talamo-kortikal duyu sistemini değerlendirir. SEP'in tanısai değeri, spinal MRG'de demiyelinizan lezyon kanıtı olmayan hastaların tanısai değerlendirmesinde en belirgindir. Tibial SEP, duyuşal semptom ve bulguları olmayan MS hastalarının %80'e varan kısmında patolojik bulgular veren en değeri EP'ler arasında kabul edilmektedir.(58)

1.6.4.3.Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyeller (BAEP)

Bir kulağı işitsel uyarı verilmesi kohlear sinir sonrası beyin sapı işitme yollarında ortaya çıkan potansiyellerin kayıt edilmesidir. Duyarlılığı en az olan evoke potansiyeldir.. BAEP'ler, işitme siniri ve beyin sapı içindeki işitsel yolların semptomatik ve asemptomatik işlev bozukluklarını tespit ve lokalize etmek için kullanılır.

1.6.5.Optik Koherens Tomografi (OKT)

MS hastalarında optik sinir çok sık etkilenen bölgelerin başındadır. Klinik olarak ON öyküsü olmayan hastalar değerlendirildiğinde VEP ve postmortem otopsi çalışmaları subklinik tutulum sıklığının çok daha yüksek görülebileceğini belirtmektedir.(59) Gerçek zamanlı optik biyopsi olarak da tanımlanabilen optik koherens tomografi (OKT)'nin, son zamanlarda MS hastalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. OKT, düşük koherens interferometreyle fundusa gönderilen ışığın retina katmanlarının kalınlığı ile orantılı olarak değişen hızda geri yansıması ve cihaz tarafından yansıyan ışığın ölçülmesi prensibine dayanan bir görüntüleme yöntemidir.(60)

MS hastalığının prognozunu değerlendirmede ve kullanılan tedavilere yanıtın değerlendirilmesinde, atrofi ve histopatolojik değerlendirmede en net bilgiyi sunsada, pratik uygulamada özel olguların ayırıcı tanısı dışında yeri yoktur. OKT ile optik sinir incelemesinin neredeyse histopatolojik inceleme ile benzer güvenilir bulgular sunduğu gösterilmiştir. Ek olarak, retina sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlığı görme keskinliği, görme alanı, düşük-kontrastlı görme keskinliği, kontrast duyarlılığı, renkli görme, pupil

reaksiyonu ile korelasyon göstermektedir. OKT ile RNFL incelemesi, demiyelinizan ON ayırıcı tanısında da önemli bulgular sağlamaktadır. Çalışmalar nöromiyelitis optika (NMO) hasta grubunda RNFL incelenmesi ve atrofi gelişiminin MS ile kıyaslandığında çok daha progresif olduğunu doğrulamaktadır.(61)

Kognitif Testler: MS'te kognitif bozukluklar, sık görülür ve özürllülüğün önemli bir parçasıdır. MS'li hastaların takibinde en yaygın kullanılan EDSS kognisyonu değerlendirmede yetersiz olmakla birlikte rutinde kognitif fonksiyonları ölçen ayrı ölçekler de pek kullanılmamaktadır. Son yıllarda MS'de tedavinin etkisini değerlendirme ve ilaç değişim kararını vermede No Evidence of Disease Activity-3 (NEDA-3) kavramı sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. NEDA-3, özürllülük progresyonu, yıllık atak sayısı, MRG lezyon aktivasyonunu içeren bir değerlendirme ölçeğidir.(62)

1.6.6.Ayırıcı Tanı

MS ilişkili MSS'nin enflamatuvar demiyelinizan hastalıkları;
Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM),
Nöromiyelitis Opika Spektrum Bozuklukları (NMOSD),
Myelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) ile ilişkili demiyelinizan hastalıklar,
Tümeaktif MS, Balo'nun konsantrik sklerozu, Akut MS (Marburg tip) gibi MS varyant olarak değerlendirilen hastalıklar.

MS ile benzerlik gösterbilen MSS'de demiyelinizasyonla giden diğer hastalıklar;
Enflamatuvar vasküler hastalıklar; Primer SSS vaskülit, Sistemik kolajen/vasküler hastalıklar, SLE, Antifosfolipid antikor sendromu, Primer Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, Susac sendromu, Serebral Otozomal Dominant Subkortikal İskemik Lezyonlar (CADASIL)
Hereditör hastalıklar; Adrenolökodistrofi, Metakromatik lökodistrofi, Globoid (Krabbe) lökodistrofi, Hereditör erişkin başlangıçlı Alexander hastalığı.

Enfeksiyöz Tablolar; Toksoplazmoz, tüberküloz, Lyme, Progresif multifokal lökoensefalopati, HIV ensefaliti. Granülomasyonla giden hastalıklar; Sarkoidoz,

Yer kaplayan lezyonlar; SSS tümörleri ve metazistik tümörler, Primer SSS lenfoması. Paraneoplastik hastalıklar; Mitokondriyal hastalıklar; Nutrisyonel hastalıklar(63).

1.7. MULTİPL SKLEROZ KLİNİK ALT TİPLERİ

MS klinik tipleri Lublin ve arkadaşları tarafından 2013 yılında klinik izole sendrom (KİS), relapsing (ataklı) MS ve progresif (kötüleşen) MS olarak üç başlık altında kategorize edilmiştir. Bu temel seyirler içerisinde hastalık aktivitesinin (atak gelişmesi, MR de lezyon aktivitesi) ya da hastalık ilerlemesi/özürlülüğün giderek artması hastalığın alt seyirlerini belirlemek açısından belirgin önem kazanmıştır.(64) Progresif relapsing terimi artık kullanılmamakta olup, bu hastalar progresif-aktif hastalar grubu içine alınmıştır. KİS, MS fenotipleri arasına alınmıştır. Radyolojik izole sendrom hastalar klinik belirti ve bulgulara sahip olmadığından bir MS fenotipi olarak değerlendirilmemiştir.(65).

1.7.1.Klinik İzole Sendrom(KİS)

KİS: İzole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı tutulumu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde klinik bulgu veren, MR’de MS’i düşündüren semptomatik ya da asemptomatik (sessiz) lezyonların gözleendiği, SSS’nin enflamatuvar demiyelinizan doğada etkilendiği ilk nörolojik tablo KİS olarak isimlendirilmektedir. Zaman içinde MS gelişen hastaların %85’inde klinik başlangıç tek bir ak madde lezyonuna bağlı akut veya subakut bir nörolojik bozuklukla karakterizedir. Bu durum klinik izole sendrom (KİS) olarak adlandırılmaktadır. MS tanısı için gerekli olan SSS’de mekanda ve zamanda dağılım kriterlerini karşılayan MRG lezyonları yoktur. KİS’te hastanın daha önceden demiyelinizan hastalık öyküsü ile ilgili hiçbir kanıt yoktur. MRG lezyonu görülen KİS hastaları için uzun dönemde (>10 yıl) MS gelişme riski %60’ın üzerinde iken; MRG lezyonu görülmeyen KİS hastaları için uzun dönemde MS gelişme riski yaklaşık %20 olarak bulunmuştur (66-69)

1.7.2.Relapsing Remitting MS(RRMS)

En yaygın görülen form olup, akut atakları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri mevcuttur. Ataklar arasında hastalıkta klinik ilerleme gözlenmediği kabul edilmektedir. Kendi içinde iki formu mevcuttur.

Aktif RRMS

Non-aktif RRMS

1.7.3. Primer Progresif Sekonder Progresif MS

Progresif seyreden MS: Hastalık seyri sırasında disabilitenin eklendiği aşamadır. Atak ve iyileşmeler ile giden başlangıç dönemlerini takiben atak sayısının azaldığı, düzelmenin az olduğu, özürllülüğün giderek arttığı ikincil ilerleyici süreç gözlenebilir. Sürekli bir özürllülük artışı gözlenebilir veya iyileşme olmaksızın, başlangıçtan itibaren hastalığın kötüleşmesi gözlenebilir.(70) Aktif hastalık; klinik olarak tam düzelen ya da sekel bırakan atakların olduğu ve/veya manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) T1 incelemede kontrast tutan ve/veya T2 incelemelerde hiperintens yeni lezyon ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır. Benign MS önemli düzeyde sekel bırakmayan seyrek ve hafif ataklar ile karakterize, MRG’de düşük lezyon yükünün görüldüğü retrospektif olarak konulan bir tanıdır. Hastalığın başlangıcından itibaren 15 yıl sonra bile “Genişletilmiş Özürllülük Durum Ölçeği” (EDSS) skorları ≤ 3 olan hastalar benign MS olarak kabul edilir.(71)

1.8 KLİNİK BULGULAR

1.8.1. Duyusal Belirtiler

MS’de en sık görülen belirti olan duysal belirtiler erken belirti olarak %20-55 oranında görülürken, MS’in seyri boyunca %50-70 oranında görülmektedir (72). Uyuşukluk, ağrı, ısı ve dokunma duyusu bozuklukları iğnelenme, yanma hissi, bazen Brown-Sequard tipi duyu bozukluğu görülebilir. Vibrasyon ve pozisyon duyusunda bozulma arka kordon derin duyu yollarının tutulumuna bağlı olarak görülürken; ağrı, ısı ve dokunma duyusu bozuklukları ise lateral ve anterior spinotalamik traktus tutulumuna bağlı görülmektedir. Servikal spinal kordun posterior kolumnayı tutan hastalıklarında görülen Lhermitte belirtisi (başın fleksiyonu ile gövdeye ve bacaklara doğru yayılan elektriklenme hissi) en çok MS’de görülmektedir (73,74). Ancak Lhermitte bulgusu MS’e özgü değildir. Servikal bölgedeki inflamasyonda, disk ve tümör basılarında da görülebilmektedir. MS hastalarında kol ve bacaklarda yanıcı, batıcı tarzda olan nöropatik ağrı da sık görülen bir duysal belirtidir. Spastisite nedeniyle bacaklarda ağrı, kramp sık görülebilenken, radiküler ağrı herhangi bir bası olmaksızın gelişebilir.

MS hastalarında baş ağrısı ile MS arasında bir ilişki olmamasına rağmen periaquaduktal gri bölgede yeni soliter lezyonlar şiddetli akut baş ağrısı yapabilmektedir. İnterferon tedavisi gören MS hastalarında ilaca bağlı olarak gerilim tipi baş ağrısı ve migren sıklığında artma görülmektedir (75,76).

1.8.2.Motor Belirtiler

Piramidal yol tutulumuna bağılı olarak motor güç kaybı görölmektedir. Spastisiteye daha sık olarak bacaklarda rastlanır ve ağır spastik parapareziye yol açar. Spastisiteye bağılı spazm, sertlik, kramp ve ağrı görölür. Derin tendon refleksleri artar, patolojik refleks alınır. Kas atrofisi MS hastalarında beklenen bir bulgu değıldir, fakat ileri dönemde immobilitateye bağılı hastalarda el ve kalça kaslarında atrofi gözlenebilir. Omurilikten çıkan sinir köklerinin (radiks) demyelinizasyonununa bağılı olarakta yaygın atrofiler görölebilmektedir (77).

1.8.3. Beyinsapı Belirtileri

Oküler motilite bozukluklarına çok sık rastlanmaktadır. Horizontal düzlemde görölen nistagmus sık olup %50-60 oranında görölmektedir. Bazen görmede bulanıklık ve diplopi gibi şikayetler olabilir. MS'inkarakteristik belirtilerinden birisi de, 3, 4.ve 6. kranial sinir nukleuslarını birleştiren medial longitudinal fasikulus (MLF) tutulumuna bağılı olarak izlenen ve etkilenen tarafta içe bakış kısıtlılığı (addüksiyon kısıtlılığı) kontralateral tarafta disosiye nistagmus bulguları veren internükleer oftalmopleji (İNO) olarak tanımlanmaktadır. MS'de 9. ve 10. kranial sinir tutulumuna bağılı nazone konuşma, patlayıcı tarzda ve sarhoşvari şekilde konuşma görölürken dizartri ve disfaji medullada vagus sinirinin tutulumunu gösterir. Psödobulber belirtiler bilateral kortikospinal yol etkileniminde görölür. Spastik kuadriparezi kortikospinal yolların beyin sapında tutulumuna bağılı olarak oluşabilirken, bu durum serebellar bağlantıları da tutarak ekstremit ve gövde ataksisine neden olabilmektedir (78,79, 80).

Fasial paralizi oluşursa genelde santral tipte olmaktadır. Trigeminal nevralji genç bir erişkinde sıklıkla erken bir belirtidir. İşitme bozukluğına nadiren rastlanmaktadır (78).

1.8.4. Görsel Belirti ve Bulgular

MS'in en sık belirtilerinden birisi deoptik nörittir. Genelde tek taraflı görme kaybı ile birlikte olan fotofobi ve göz hareketleri ile artan ağrı görölebilir. Göz bakısında görme keskinliğı azalır, renkli görmede bozulma olabilir. Detaylı görme alanı muayenesinde santral skotom görölebilir. Total görme kaybı nadiren olmaktadır. Göz bulguları genelde iyileşir. Sıklıkla geçirilmiş optik nörit veya retrobulber nöritte izlenen afferent pupil defekti ile karakterize olan Marcus Gunn pupil görölebilir. Multipl sklerozda optik nörit, makülopapüler demetin demiyelinizasyonuna bağılı temporal

solukluk, üveyit, primer optik atrofi, retinal ven kılıflanması, retinal sinir lif yıpranması, afferent- efferent pupilla defekti, Argyl- Robertson pupillası, optik disk ödemi, çeşitli görme alanı defektleri görülebilir. İnternükleer oftalmopleji MS için patognomiktir ve nadiren diğer etyolojilere bağlı görülür (81-83).

1.8.5.Serebellar Belirti ve Bulgular

Hastaların % 50'sinde görülen serebellar semptomlar en sık gövde ataksisi şeklinde görülür. Gövde ataksisi vermisin tutulmasıyla oluşmaktadır. Serebellar dizartri, intansiyonel tremor, dismetri ve disdiadokinezi gözlenebilecek durumlar arasındadır (84-85).

1.9. MS TEDAVİSİ

1.9.1.Atak Tedavisi

Multipl skleroz (MS) hastalığının relapsing-remitting formunun temel özelliği ataklar ve iyileşmelerin olduğu dönemler halinde seyretmesidir. Relapsing-progresif ve sekonder progresif seyirli olgularda da ataklarizlenebilir. Klinik seyrin yeniden tanımlandığı günümüzde progresif seyirli MS'ler aktif veya aktif olmayan olarak tanımlanabilmekte, aktivite kavramı da manyetik rezonans görüntüleme de (MRG) yeni ortaya çıkan lezyonların belirmesi veya var olanların genişlemesi ya da ilerleyici seyir sırasında atak olarak kabul edilen alevlenmelerin varlığının belirlenmesi olarak tanımlanmaktadır.(86)

MS'in enflamatuvar ve demiyelinizan nedenlerden kaynaklanan, yeni bulguların ortaya çıktığı veya evvelce var olan bulguların arttığı, en az 24 saat süren yeni nörolojik bulguların eklendiği, kötüleşme dönemleri atak olarak değerlendirilir. Atak belirtileri 24 saatten uzun sürmeli ve psödoatak (yalancı atak) dışlanmalıdır. Psödoatak vücut ısısında artışa neden olan enfeksiyon veya başka nedenlerle birlikte görülebilen, öncesinde yaşanmış semptomların tekrar belirmesi veya var olanların progresyonu durumudur.(87) Yoğun stres, uykusuz kalma, uzun süreli açlık, menstrüasyon ve benzeri durumlar da psödoatak ile ilişkili olabilir. Hemen her türlü fiziksel, biyolojik, psikojen etkenler psödoatağı tetikleyebilir. Bazen yalancı atak olarak kabul edilen semptomlar enfeksiyon tarafından perdelenerek günlerce de sürebilir. Bu durum gereğinden fazla kortizon tedavisine ya da tedaviye yanıtızsızlık olarak değerlendirip gereksiz tedavi değişimlerine yol açabileceğinden “yalancı atakların” gerçek ataktan ayırmak hayati önem taşır.(88)

Atak tedavisinde kullanılan Metilprednizolon(MP) hidrokortizonun kimyasal olarak modifiye edilmiş, sentetik halidir. Dokulara yayılımı fazla, oral biyoyararlanımı oldukça yüksektir ve kan-beyin bariyerini geçebilir. MP tedavisinin intravenöz uygulanması SSS’de etkin düzeye hızlı ulaşması sağlanır. Eşdeğer yüksek doz oral MP benzer etki gösterebilir ülkemizde yüksek doz oral MP preparatı olmaması oral toleransının olmaması nedeniyle tercih edilmemektedir. Uygulama genel olarak 1 gr/gün, ortalama 3-10 gün olarak belirlenir.(89) Özel durumlar dışında 1 gr/gün’den daha yüksek dozlar pek önerilmez. Çok ciddi, agresif ataklarda 2 gr/gün 5 gün süreyle seçenek olarak uygulayan merkezler mevcuttur. Yüksek doz IVMP tedavisinin gün içi ritmi bozmadan ve ACTH sentezini en az düzeyde inhibe edebilmek amacı ile olabildiğince sabahları, tek doz halinde 60-120 dakikalık sürede uygulanması en uygun yöntem kabul edilmektedir.(90)

Tedavi öncesi yapılması gereken tetkikler; Hemogram, CRP, sedimentasyon, AKŞ, HbA1c, Elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, akciğer filmi, tam idrar tetkiki, idrar kültürü, DEXA (seçilmiş vakalarda). Bu testler IVMP tedavi öncesi hastada genel bir sorun olmadığını göstermek ve subklinik bir enfeksiyon olasılığını dışlamak amacıyla mutlaka yapılmalıdır.(91) Prednol-L amp 250 mg, 4 adet (toplam 1000 mg/gün), 100-150 mL %5 D_x/izotonik medifleks içinde, 60-120 dakikada, intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. Uygulama için kullanılan serum, hastanın hipertansiyon, DM, obezite gibi sistemik tıbbi durumuna bağlı, tercihen %5 Dextroz, dengeli solüsyon veya %0,09 NaCl olabilir. Tedavi süresince tuz ve karbonhidrat kısıtlanmalıdır. Diyet kısıtlaması tedavi sonlandırılmasını takiben 1 hafta içinde kademeli olarak sonlandırılır. Tedavi süresince mide koruma amacıyla proton pompa inhibitörü ile birlikte antiasit başlanmalıdır.(92)

MS atak tedavisinde IVMP uygulamasının sonrasında, tedavinin oral kortizon ile azaltılarak kesilmesinin herhangi bir bilimsel kanıt yoktur. Olası yan etkiler nedeniyle ve ek bir katkı getirmediğinden IVMP bitiminde bu tedavinin oral kortizon ile azaltılarak kesilmesi önerilmemektedir.(93) Bu uygulama ayaktan yapılabilmekle birlikte bazı durumlarda hastaneye yatış tercih edilir. Hipertansiyon, DM, geçirilmiş ülser, bilinen duyu durum bozukluğu, enfeksiyon, çocuklar ve 50 yaş üstü hastalarda, hamilelik gibi özel durumlarda internasyon düşünülmelidir.

Yan Etkileri: KS tedavisi başlanmadan önce mutlaka enfeksiyon kontrolü yapılmalıdır. Gastrointestinal sistem ile ilgili hastalıklar dikkate alınmalıdır. Tedavi aşamasında dispepsi, epigastrik ağrı, yanma gözlenebilir. Diyabet öyküsü sorgulanmalı, riskli hastalar tedavi sırasında yakın takibe alınmalıdır. DM bilinen ve IVMP tedavisi gereken hastalar interne edilerek ve bir diyabet uzmanı ile birlikte tedavisi düzenlenerek uygulamaya başlanmalıdır. KS'lerin önemli yan etkilerinden biri osteoporozdur.(94) Bazı çalışmalar ise IVMP uygulama tedavisinin kemik yoğunluğu üzerine olumsuz etkisi olmadığını savunmaktadır. MS hastalarında saptanan kemik yoğunluğu azalmasının KS uygulamasından ziyade hareketsizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. Osteopeni varlığında KS kullanırken son derece dikkatli olunmalı ve gerekirse destek tedavisi eklenmelidir.(95) Hipertansiyon ve özellikle aritmisi olan hastalarda infüzyon süresinin daha uzun olmasına özen gösterilmelidir. Taşikardi veya bradikardi gelişme olasılığı göz önüne alınmalı ve ayaktan tedavi uygulaması mutlaka bir sağlık kurumunda yapılması ve bu sırada hastanın monitorizasyonu önem taşır.(96)

Başkaca yan etkiler arasında; Ağızda metalik tat, artralji, ateş basması, yüz kızarması, çarpıntı (taşikardi), duygu durum bozuklukları ve psikotik tablolar, uykusuzluk, yorgunluk, halsizlik görülebilir.

Plazmaferez: Kortikosteroid tedavisine yanıtı az ağır enflamatuvar demiyelinizan ataklarda (akut/atipik enflamatuvar-demiyelinizan ataklarda ve ADEM düşünülen tablolarda), hamilelikte ve NMOSD'de plazmaferez uygulanabilir.

IVIG (İntravenöz immunglobulin): Multiple skleroz ataklarının tedavisinde IVIG kullanımının etkinliğini savunmak için yeterince kanıt yoktur .(97)

1.9.2. RRMS'de 1. Basamak Enjektabl İmmünomodülatör İlaçlar

Relapsing remitting tip multipl skleroz (RRMS) tedavisinde hastalık seyrini olumlu yönde değiştirebilen tedaviler, immünomodülatör tedavi (İMT) olarak adlandırılır. Glatiramer asetat (GA) ve interferon-beta (IFN- β) tedavileri klasik enjekte edilebilen tedaviler olarak anılmakta ve 1. basamakta kullanılmaktadır. 1. basamak tedavide onay alan oral ajanlar ayrı bölümde ele alınacaktır.(98)

Tablo 1.3: İnterferon beta'lar: kullanımı, yan etkiler ve takip

Ürün	Uygulama	Yaygın yan etkiler	Tedavi öncesi	Tedavi altında
IFN- β 1b (Betaferon)	250 μ g SC/gün aşırı	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları, sık Nab	Tam kan sayımı, KCFT, TFT KC viral seroloji Psikiyatrik bakı	Tam kan sayımı, KCFT 1., 3., 6. ayda (ilk yıl)
IFN- β 1a (Rebif)	22/44 μ g SC/haftada üç kez	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları, sık Nab	Beta-HCG Enjeksiyon eğitimi, Yan etkiler konusunda	ve ardından 3-6 ay ara ile TFT yılda bir veya gerekirse 6 ayda bir
IFN- β 1a (Avonex)	30 μ g İM/haftada bir kez	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme	Bilgilendirme, Kontrasepsiyon önerme	Yan etki, tedavi uyumu takibi
Pegylated * IFN- β 1a (Plegridy)	125 μ g 2 haftada bir SC	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları		

*Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, Avrupa İlaç Ajansı onaylı, ülkemizde ruhsat başvuru aşamasındadır. HCG: Human koryonik gonadotropin

İnterferon Beta'lar: RRMS'te uzun vadeli koruyucu tedavide kullanılmakta olan IFN- β 'ların klinik olarak atak sıklıkğında azalma ile birlikte, atak şiddetini, radyolojik olarak yeni lezyon gelişimini ve lezyon yükünü azaltıcı etkileri bilinmektedir. IFN- β 1b (Betaferon) ve IFN- β 1a (Avonex ve İnterferon beta-1a) olmak üzere iki farklı rekombinant insan IFN- β ürünü vardır. Enjeksiyon yeri, uygulama sıklığı ve uygulanan doz açısından aralarında farklılıklar olsada her iki IFN- β 1a ürününün fiziksel yapısı ve özellikleri benzerdir. IFN- β 'lar, anti-viral, anti-profileratif özelliklerinin yanısıra immünmodülatuvar özelliklere de sahiptir (99). IFN- β potansiyel etkileri arasında; T hücrelerinin aktivasyon ve proliferasyonda azalma, proenflamatuvar sitokin üretiminde azalma, kan beyin bariyeri seviyesinde matriks metalloproteinlerin üretiminin inhibisyonu, adezyon molekül ekspresyonunda azalma, T regülatuvar hücre aktivitesinin düzenlenmesi, mikrogliyalarda antijen sunumunda azalma ve nörotrofik faktör ekspresyonu yapma sayılabilir.(100).

MS'te kullanımı

Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo-kontrollü pivot çalışmada IFN- β 1b'nin RRMS hastalarında atak sıklığını %34 oranında azalttığı ve 21 yıllık takiplerde mortalite riskini %47 oranında azalttığı gösterilmiştir. IFN- β 1b'nin (250 mcg, SC gün aşırı) plasebo ile karşılaştırıldığı çift kör, randomize, çok merkezli BENEFIT çalışması sonuçlarına göre erken dönemde başlanan IFN- β 1b klinik kesin MS (KKMS) gelişme riskini 3 yılda %41, 5 yılda %37 oranında azalttığı belirtilmiştir. Hastalığın erken dönemde başlanan IFN- β 1b 3 yılda özürlülük ilerleme riskini %40 oranında azalttığı kanıtlanmıştır. IFN- β 1a'nın (30 mcg, IM haftada bir) plasebo ile karşılaştırıldığı pivotal çalışma sonuçlarına göre özürlülük ilerlemesini yavaşlattığı, yıllık atak oranını ise %32 oranında düşüğü gözlenmiştir.(101)

Doz ve Uygulama Şekli; IFN- β 1b (Betaferon) ve IFN- β 1a (Avonex ve Rebif) olmak üzere iki tür rekombinant insan IFN- β ürünü bulunmaktadır. Enjeksiyon yeri, uygulama sıklığı ve uygulanan doz açısından aralarında farklılıklar bulunmaktadır.

Kontrendikasyonlar; İntihara meyilli olan ağır depresyon bulunması, karaciğer yetmezliği olması, gebelik ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Yan Etkilerin Yönetimi

Karaciğer fonksiyonlarının izlemi: Hafif düzeyde karaciğer enzimlerinin yükselmesi IFN β 'ler ile sıklıkla görülmektedir, çoğu kez semptom vermez ve geçicidir. Enzim düzeyleri 2,5-5 katına çıktığında ilaca geçici olarak ara vermek veya dozu düşürmek, 2 haftada bir KCFT bakmak gerekir. Eş zamanlı kullandığı ilaçlar gözden geçirilmeli, gerekirse ara verilmelidir. Normalin 5 katının üzerine çıktığında ilaç kesilerek takip edilmeli ve enzim düzeylerinin normale dönmesi beklenmelidir.(102)

Hematolojik fonksiyonların takibi: Lökopeni, nötropeni ve lenfopeni varlığında 1-2 hafta gibi daha yakın aralıklarla izlenmeli, kullandığı diğer ilaçlar gözden geçirilmeli gerekirse doz düşürülüp, geçici olarak ara verilmelidir. Nadiren ısrarlı ağır lökopeni (2500), lenfopeni(500), nötropeni(500-200) geliştiğinde ilaç kesilmeli ve kan tablosu yakından izlenmelidir.(103)

Enjeksiyon yeri reaksiyonları: Bu reaksiyonlar hastanın tolere edemeyeceği kadar ağırla olduğunda ve engellenemez (nekroz ya da ağır lipoatrofi gibi) sonuçlar doğurduğunda tedavinin değiştirilmesi gerekir.(104)

Spastisite: IFN- β 'ler spastisiteyi artırabildiğinden, spastisitenin çok belirgin olması durumunda tedavinin kesilmesigözden geçirilmelidir.

Psikiyatrik sorunlar: Ağır depresyonda olan ve intihar riski bulunan hastalarda IFN- β kullanırken son derece dikkatli olunmalı ve tedavi gözden geçirilmelidir. Ağrı; İnatçı baş ağrıları, kas ve eklem ağrıları IFN- β tedavisi sırasında görülebilir ve yaşam kalitesini bozabilir. MS'li kadınlar gebelik isteğinde: Hasta klinik ve radyolojik olarak aktif dönemde değilse hamilelik planlanabilir.(104) Gebelik öncesinde İMT ilaçların kesilmesi ve arınma eskiden önerilirken; güncel veriler ışığında günümüzde gebelik gerçekleşene kadar IFN- β tedavisinin devamı ve gebelik gerçekleşince kesilmesi konusunda uzlaşma bulunmaktadır.(105) Gebelik kategorisi C'dir. Hekim olası risk ve faydaları birlikte değerlendirmeli aile ile birlikte karar vermelidir. IFN- β altında iken devam eden gebeliklerden doğmuş sağlıklı bebekler de bildirilmiştir. Emzirme döneminde ise IFN- β kullanılması önerilmemektedir.(106).

1.9.3. Oral tedaviler

Teriflunomid: Teriflunomid leflunomidin aktif metabolitidir. Leflunomid biyolojik etkisini %95 oranında teriflunomide dönüşerek ortaya çıkarmaktadır. Teriflunomid mitokondriyal bir enzim olan dihidroorotat dehidrogenazı geri dönüşümlü biçimde inhibe ederek, de novo pirimidin sentezini bozmaktadır. İlaç T-hücre alt tiplerinde proinflatuvar hücrelerden düzenleyici hücrelere doğru dönüşümüne neden olmaktadır. Bunun en tipik örneği multipl skleroz (MS) hastalarında tipik olarak artmış olan CD4+ T hücre klonlarının azaltılması şeklindedir.(107)

Teriflunomidin MS'de kullanımı FDA tarafından Eylül 2012'de gerçekleşmiştir. İlaç 2014 yılında Türkiye'de 1. basamak tedavide kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır. EDSS 0 ila 5,5 arasında, sadece RRMS formunda olması gerekmektedir. Türkiye'de ilacın klinik izole sendromlarda kullanımına henüz onay verilmemiştir. Ülkemizde ilacın sadece 14 mg'lik tablet formu mevcuttur. Tedavi günde bir kez aç veya tok olarak verilmelidir.

Kontrendikasyonlar; Teriflunomidin kullanımını engelleyecek tıbbi durumlar çok enderdir. Bu durumlar arasında en dikkat çeken ise gebeliktir. İlaç kullanımı sırasında kadın hastalara mutlaka kontrasepsiyon önerilmelidir. Baba olmayı planlayan erkek hastalardaki durum ise daha farklıdır. Bu durum ilacın çok az miktarda da olsa semen içine geçmesinden kaynaklanır. Avrupa ve Türkiye ruhsatında baba olmayı planlayan erkeklere eliminasyon prosedürünün uygulanması önerilmese de, ABD'deki ruhsatında önerilmektedir.(108)

Dünyada 2018 yılı itibarı ile 90.000 den fazla hasta ilaca maruz kalmıştır. Faz 3 çalışmalarında teriflunomid alan grupta plaseboya göre bulantı, diyare, saçlarda seyrelme ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma daha fazlagörülmüştür.

Bir yıldan daha fazla teriflunomid kullanmış hastalarda tedavinin kesilmesi durumunda ilacın plazmadan tam olarak temizlenmesi sekiz aydan fazlasürmektedir. Bu nedenle gebelik, toksik hepatit, ağır nötropeni, tekrarlayan enfeksiyonlar, tüberküloz reaktivasyonu ve periferik nöropatinin gelişmesi gibi hallerde ilacın kesilmesi ve hızlandırılmış eliminasyon prosedürünün uygulanması önerilmektedir.

Teriflunomid için hızlandırılmış eliminasyon prosedürü şöyledir;

- Kolestiramin 8 gr günde 3 kez oral. 11 gün boyunca (intolerans durumunda 4 gr da kullanılabilir)
- Aktif kömür günde iki kez 50 gr oral. 11 gün boyunca

Fingolimod

Genel Bilgiler;

2-amino-2-2-4-octil fenil-etil propan-1,3-diol-hidroklorid kimyasal yapısına sahiptir. Isaria sinclairii adlı mantarın metabolitinden türetilmiş ve yapıcı endojen sifingozine benzeyen küçük, lipofilik özellikte bir moleküldür. Fingolimod başlıca etkilerini SIP reseptörleri üzerinden göstermektedir.

Türkiye’de Ruhsat Endikasyonu; Fingolimod 2010 yılında RRMS için FDA onayı almış bir oral tedavi formudur. Ülkemizde 1. basamak tedavileri olarak bilinen IFN- β , glatiramer asetat, teriflunomid ya da dimetil fumaratı en az bir yıl süreyle kullanmasına rağmen yeterli yanıt alınamamış olgularda ikinci basamak ilacı ya da başlangıçtan beri gürültülü başlayan, yüksek hastalık aktivitesine sahip olgularda özel izinle ilk seçenek olarak kullanılabilir. (109)

Dozlama ve Uygulama Şekli

Fingolimod 0,5 mg/gün dozunda oral yoldan alınır.

Yan Etkiler ve Yönetimi; İlk başta kardiyak değerlendirme şarttır. İlk dozdan itibaren bir saat içinde kalp hızı azalmaya başlar. Bu azalma, 4,5. saatte maksimum seviyeye ulaşır. Bradikardinin ender olarak 40/dk’nın altına düştüğü gözlenir. Böyle durumlarda tedavi sonlandırılmalıdır. Bu etki, fingolimodun kalp kasındaki SIP1R’e bağlanması ile gelişir. QT uzaması açısından riskli hastalarda ve QT aralığını uzatan

ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Nadiern geçici atrioventriküler (AV) bloklar da görülebilir. İlacın ağır lenfopeni gibi farklı bir nedenle ve geçici olarak kesildiği durumlarda dahi yeniden ilaç başlanacaksa yine kardiyak monitörizasyon gerekir. İlacın kullanımına ilk 15 gün içerisinde tek bir gün bile ara verilmişse; tedavinin 3. ve 4. haftalarda 7 günün üzerindeki kesintilerde, birinci aydan sonraki 14 günlük kesintilerin ardından da aynı prosedür gerekir. Monitörizasyon süresi olarak en az altı saat önerilir. Kalp hızı en düşük değere altı saatin sonunda ulaşan olgularda gözlem süresinin uzatılması gereklidir.(110)

KCFT testleri tedavinin 1, 3, ve 6. ayında ve sonrasında düzenli olarak izlenmelidir. KCFT beş kat üzerinde olduğu doğrulanırsa, fingolimoda ara verilmelidir. Transaminaz değerleri normale döndüğünde tedavi tekrar başlanabilir.

İlimli KBY hastalarında doz ayarlaması gerekmez, ağır böbrek yetmezliğinde metabolitlerinin 13 kat artabildiği bilinsede toksisite bildirilmemiştir. Lenfosit sayısı 200/mm³ altına düştüğünde tedavi kesilmelidir. İlaç kesiminden sonra birkaç gün içinde periferik lenfosit sayısı artmaya başlar, birkaç hafta içinde normal düzeylere gelmektedir. Tedavi sırasında lipid profilinde bozulmalar bildirilmiştir.

Tedavi ile enfeksiyonlara yatkınlık da artabilir. Enfeksiyonların sıklaşması, daha ağır seyretmesi ve fırsatçı enfeksiyonların gelişme riski göz önünde bulundurulmalıdır. Olgular, başlangıçta varisella zoster virüsü (VZV) antikorları [immünoglobulin (Ig) G] açısından değerlendirilmelidir. Antikor negatif hastalara VZV aşısı planlanmalı ve fingolimod başlanması bir ay ertelenmelidir. Fingolimod kullanırken canlı attenüe aşılardan olabildiğince kaçınılmalıdır.

Fingolimod kullanımını takiben toplam 15 adet progresif multifokal lökoensefalopati (PML) olgusu bildirilmiştir. Öncesinde immünoşüpresif tedavi alan veya natalizumab kullanan olgularda bu risk yükselmiştir.

Maküla ödemi gelişme ihtimali %0,4'dür. Maküler ödem açısından tedavinin ilk aylarında dikkatli olunmalıdır. Tedaviye başladıktan sonraki 3-4. ayda oftalmolojik değerlendirme ve mümkünse altıncı ayda OCT düşünülmelidir. Fingolimod tedavisi alan hastalarda bazal hücreli karsinom olguları bildirilmiştir.(111)

Kontrendikasyonlar; Son altı ayda geçirilmiş akut miyokard infarktüsü, unstabil anjina, stroke, geçici iskemik atak geçiren hastalar. Dekompanze kalp yetmezliği veya evre 3- 4 kalp yetmezliği olanlar, Mobitz tip II 2. ve 3. derece AV bloklar, hasta sinüs

sendromu, bazal QT interval ≥ 500 ms. ve sınıf Ia ya da sınıf III antiaritmik ilaç kullanımı durumunda ilaç kullanılmamalıdır.

Attenüe canlı aşılar yapılmamalıdır. Gebelik kategorisi C olan ilacın emzirme döneminde verilmesi de önerilmez.

Dimetilfumarat

Genel Bilgiler ve Etki Mekanizması;

Tedavinin anti-enflamatuvar, nöroprotektif ve antioksidan etkileri vardır. DMF in vivo ortamda esterazlarla monometil fumarata (MMF) hidrolize olur. MMF sitrik asit siklusuna girerek karbondioksit ve suya ayrışıp, esas itibariyle solunum yolu ile atılmaktadır.

Doz ve Uygulama Şekli

DMF günde iki kez alınan 120 veya 240 mg'lık kapsüller formu ile piyasaya bulunmaktadır. Başlangıç dozu 2x120 mg bir hafta kullanım sonrasında aşamalı olarak 2x240 mg/gün dozuna çıkılması önerilmektedir.

Yan Etkileri

Ateş basması: Yemek sırasında alınması ve asetil salisilik asit ile birlikte kullanımı bu yan etkide belirgin azalma sağlamaktadır. Karın ağrısı: İlk aylarda sıktır. En belirgin ilk ayda olup giderek azalır. İlaçların yemeklerle birlikte alınması yan etkiyi azaltmaktadır.

Lenfopeni: İlk yılda ortalama lenfosit sayısında %30 civarında azalma gözlenmektedir. Lenfosit sayısı altı ay süresince 500/mm³ altında seyrederse geçici ilaç kesilmesi düşünülebilir.

Gebelik ve Laktasyon; İlacın gebelikte kullanılması kontrendikedir (Kategori C). DMF ya da MMF'nin süte geçmesi ile ilgili kesin bilgi yoktur. Ciddi enfeksiyon, altı aydan uzun süren lenfosit sayısı azlığı (500/mm³ altında) ,altı aydan uzun süren karaciğer fonksiyon bozukluğu olması ilaç kesilmesini gerektiren durumlardandır.(112)

Kladribin

Genel bilgiler;

Kladribinin adeonozin deaminaz enzimini inhibe ederek etki gösteren sentetik bir pürin analogudur. Parenteral formları uzun süredir tüylü hücreli lösemi ve B hücreli kronik lenfositik lösemi tedavisinde kullanılmaktadır. Oral form ise MS tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Piyasada 10 mg'lık tabletler şeklinde formu

mevcuttur. İlk uygulamada oral olarak beş güne bölünerek toplam 3,5 mg/kg olacak şekilde verilir, bir ay sonra aynı dozda tekrar edilir. İkinci yılda da birinci yıl kürü gibi uygulanarak toplam dört kez verilir.(113).

1.9.4. Hedefe Yönelik Tedaviler

Giriş

Nöroimmünoterapide monoklonal antikorların hedef moleküllere selektif modülasyonu yeni bir terapötik yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Monoklonal antikorlar immünolojik hedefe yönelik spesifik moleküller olup, hedefe direkt olarak bağlanabileceği gibi başkaca mekanizmaları da kullanabilmektedir.

MS tedavisinde ilk kullanılan monoklonal antikor natalizumabtır. Hastalık aktivitesi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyonları üzerinde etkili olmasına rağmen, yan etkileri içinde progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gözlenebildiğinden çok yakın takibi yapılmalıdır. Hücre ve kompleman aracılı sitotoksiste yoluyla etkisini gösteren alemtuzumab atakların sıklığını ve şiddetini azaltmada oldukça etkilidir. Atak sıklığını azaltan başka bir molekül olan daklizumab ise interlökin (IL)-2 reseptörleri üzerinden etkisini göstermektedir. Rituksimab, okrelizumab ve ofatumumab B hücreleri üzerindeki CD20'ye karşı geliştirilmiş ajanlar olup kullandıkları epitoplara farklılık arz etmektedir. Ofatumumab tamamı ile insan kaynaklı moleküldür. Diğerleri ise hümanize edilmiş tiptedir. Okrelizumabın RRMS'teki etkisinin yanı sıra primer PPMS tipinde de progresyon üzerine etkili olduğu gözlenmiştir.(114)

Natalizumab

Genel Bilgiler;

MSS enflamasyonun başlıca elamanları olan lökositlerin beyin dokusuna geçmeleri, öncelikle kan beyin bariyeri vasküler endoteline yapışma (adezyon) ve ardından endotel arasından içeri geçebilmelerine (transmigrasyon) bağlıdır. Natalizumab, integrinlerin $\alpha 4$ alt ünitesine tutunarak bu adezyon sürecini engeller ve lökositlerin MSS dokusuna geçmesini azaltır. Tüm dünyada Eylül 2016 itibarı ile 161,300 hastanın natalizumab kullandığı ve bunlardan 698'inde PML geliştiği kayıtlara geçmiştir. Halihazırda natalizumab, Avrupa'da bir modifiye edici tedaviye (DMT) rağmen yüksek hastalık aktivitesi gösteren ya da hızlı ilerleyen (1 yıl içinde 2 atak ya da yakın geçmişteki MRG'ye göre kontrast tutan lezyon ya da ciddi T2 lezyon

sayısında artış) hastalarda onay almışken; Amerika'da ise başka bir ilaca yanıt vermeyen ve ilacın tolere edilemediği durumlarda önerilmektedir. Natalizumab başlanmadan önce serum anti-John Cunningham polyomavirüs(JCV) antikor indeksi bakılmalı ve olası PML ortaya çıkma riski belirlendikten sonra hasta ile konuşulmalı tedavi başlanmasına ve süresine birlikte karar verilmektedir.(115)

Dozlama ve Uygulama Şekli

Ortalama yarı ömrü 11 gün olan natalizumab (Tysabri) ayda bir kez 300 mg/gün intravenöz yolla verilmektedir. İlaç olası alerjik reaksiyonların tanı ve tedavisinin yapılabileceği merkezlerde verilmelidir. 100 mL izotonik içinde seyreltildikten sonra yaklaşık bir saatte infüzyonla verilir. Hasta infüzyon sırasında ve bittikten sonra bir saat kadar hipersensitivite reaksiyonları için takip edilmelidir. Hipersensitivite reaksiyonu profilaksisi için şu anda herhangi bir profilaktik ilaç verilmemektedir.(116)

Kontrendikasyonlar

PML varlığında ve bilinen aktif malignitelerde verilmemelidir.

Yan etkiler; İnfüzyon reaksiyonu (%4-14); İlk saatler içerisinde gelişen baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, yorgunluk, flushing, terleme, kaşıntı görülebilir. Hipersensitivite reaksiyonu (%4);Hafif düzeyde kaşıntı kızarıklıktan anafilaktik şoka ve ölüme kadar varabilen düzeyde olabilir. Genellikle ilk infüzyonlar sırasında ve özellikle infüzyonu takiben ilk saatler içinde görülür,

En hayati öneme sahip olay PML'dir.

Kalıcı nötralizan antikorlar (%6): MS hastalık aktivitesinin devam etmesi ve infüzyonla ilişkili durumlarla bağlantılı olduğu varsayılmaktadır. Tedavi başladıktan 6 ay sonra hastalık aktivitesi ve infüzyon reaksiyonları devam ediyorsa nötralizan antikorlara bakılmalı, eğer pozitif ise 3 ay sonra test tekrarlanmalı ve yine pozitif çıkarsa tedavi sonlandırılmalıdır.

Natalizumab ve Progresif Multifokal Lökoensefalopati

PML, JCV reaktivasyonu ile oluşan enfektif ve demiyelinizan sürecin beraber ilerlediği bir santral sinir sistemi hastalığıdır. JCV'nin primer enfeksiyonu hayatın ilk döneminde ortaya çıkar ve çoğunlukla semptomsuz seyreder. Virüs yaşam boyu böbrekler, kemik iliği ve lenfatik sistem gibi çeşitli dokularda latent kalır. Birçok çalışmada genel popülasyonda yaşla birlikte artmış (%60-70) seropozitiflik görülmektedir. Hastada JCV antikoru negatif ise PML riski düşüktür.(117)

PML gelişimi için risk faktörleri: Anti-JCV antikor pozitifliği, Natalizumab tedavisi öncesi immünosüpresan kullanımı, Natalizumab tedavisinin süresi (özellikle >2 yıl)

Natalizumab kullanan hastalarda, nörolojik belirti ve bulgulara kötüleşme eğilimi olduğunda ya da yenileri oluştuğunda akla mutlaka PML de gelmelidir. Klinik ve MRG bulguları PML düşündürüyorsa beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri yapılmalıdır. Kesin tanı, BOS inceleme ve/veya beyin biyopsisinde JCV DNA'nın (PCR ile) tespit edilmesi ile konulabilir. PML'den şüphelenildiğinde, natalizumab hemen kesilmeli, PML tanısı doğrulandığında ise plazmada bulunan natalizumabın temizlenmesini sağlamak için plazmaferez tedavisi uygulanmalıdır. PML erken tanınıp tedavi edilmediği takdirde ölümle sonlanabilir. İyileşmenin sekel bulgularla sonlanma olasılığı da yüksektir (118).

PML'nin MRG bulguları; MRG'de multifokal, subkortikal, özellikle U liflerini tutan, genellikle kontrast tutma eğiliminde olmayan, kitle etkisi göstermeyen, önceki görüntülemelerde saptanmayan, klasik MS plaklarına benzemeyen, değişken boyut ve şekilde lezyonlar görülür. MS' den farklı olarak talamus ve bazal ganglionlar tutulabilir. Tipik aktif PML lezyonunda, difüzyon ağırlıklı serilerde santralinde hipointens ve periferik halkasal hiperintens, çevresinde ve ADC'de hiperintens sinyal, T2-FLAIR'da hiperintens, T1'de hipointens sinyal izlenir.

Anti-CD20 Ajanlar (Rituksimab, Okrelizumab, Ofatumumab)

Genel Bilgiler;

MS uzun zamandan beri başlıca T hücre hastalığı olarak kabul edilirken, hayvan deneyleri ve MS'li hastaların BOS incelemelerinde bulunan oligoklonal bantların, BOS, beyin parenkimi ve periferik kanda dolaşan B hücre serilerinin özelliklerini inceleyen çalışmalar, MS patogenezinde B hücrelerinin çok önemli rolü olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca B hücrelerinin antijen sunucu özelliklerin bulunması MS patogenezindeki rollerini pekiştirmektedir.(119)

B-hücre alt tiplerinin birçoğu CD20 yüzey belirtecini barındırır. Monoklonal antikorlar rituksimab, okrelizumab ve ofatumumab da CD20 proteinine bağlanarak hücre yıkımına yol açarlar.

İlk anti-CD20 antikor olan rituksimab bir kimerik fare-insan monoklonal antikorudur. Rituksimab antijenine bağlandıktan sonra CD20 taşıyan B-hücre alt

tiplerini başlıca kompleman bağımlı sitotoksiste (KBS) ve daha az oranda antikör bağımlı hücrel sitotoksiste (ABSS) ile öldürmektedir. Hümanize edilmiş anti-CD20 antikoru okrelizumab ise daha çok ABSS yolundan etki göstermekte olup, bununla beraber KBS yolu, apoptoz ve antikör bağımlı fagositoz yollarının da aktivasyonunu sağlamaktadır. Tamamen insan anti-CD20 antikoru olan ofatumumab ise rituksimab ile benzer şekilde çoğunlukla KBS yolunu tercih etmektedir. Diğer iki molekülden farkı subkütan yolla uygulanmasıdır. Bu üç molekülün geniş bir B hücre serisini öldürmesi sonrası yukarıda bahsedilen mekanizmalar yolu ile MS’te süre giden enflamasyonu baskılamak yoluyla hastalık aktivitesini azalttığı düşünülmektedir.(120)

Okrelizumab

Türkiye’de Ruhsat Endikasyonu

EDSS skoru 7 ve altında olan primer progresif MS hastalarında, RRMS’ de veya sekonder progresif MS hastalarında; en az bir yıl süre ile INF- β veya teriflunomid veya dimetil fumarat veya glatiramer asetat tedavisine yanıt alınamadığı gösterilmiş olması durumunda kullanılabilir.

Dozlama ve Uygulama Şekli

İlk doz uygulaması 1. ve 15. günlerde 300 mg/gün, sonrasında ise tek günde 600 mg/gün olarak verilmektedir. Uygulama sırasında olabilecek olası alerjik reaksiyonların önüne geçmek için, infüzyon sırasında ilaç içindeki büyük partikülleri süzmeye yarayan filtre kullanımı önerilmektedir. Okrelizumab uygulanmadan önce dahiliye uzmanı tarafından güvenlik izlem formuna onay alınması gerekmektedir.(121)

Okrelizumab premedikasyonu (30-60 dakika öncesi)

Metilprednizolon 100 mg intravenöz, difenhidramin 50 mg tb oral, arasetamol 500 mg tablet oral olarak verilmelidir. Okrelizumab infüzyonu (premedikasyon bitiminden 30 dakika sonra) 300 mg okrelizumab 250 cc izotonik sıvısı içinde 30 mL/saat başlangıç dozu, yan etki olmaz ise 30 dakikada bir 30 mL/saat doz artışı ile maksimum 180 mL/saat hızına çıkılarak verilmelidir. Aktif enfeksiyonu olan hastalarda, immün sistemi ciddi şekilde baskılanmış durumda olan hastalarda ve bilinen aktif malignitesi olan hastalarda kontrendikedir.

1.9.5.Üçüncü Basamak Tedaviler

Mitoksantron

Anti-neoplastik ilaç olarak 1970'lerde geliştirilmiştir.

DNA onarım enzimi olan topoizomerez-2'yi inhibe ederek anti-neoplastik etki oluşturur.

Anti-neoplastik, immünsüpressif ve immünomodülatör etkisi olan bir ilaçtır.

Kardiyak toksisite: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma yoluyla miyokard fonksiyon bozukluğu yapar. Toksisitesi kümülatif doza bağımlı olarak artar. Ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında indiği durumlarda tedavi sonlandırılmalıdır. Tedavi sonlandırıldıktan sonra uygun aralıklarla(minimum yılda bir) EKG ve EKO takibi yapılmalıdır.(122)

Akut lösemi: Bu yan etki topoizomerez 2 enzim inhibisyonuna bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir.

1.10.ÖZEL DURUMLAR

1.10.1.Multipl Skleroz ve Aşılar

MS hastalarında araya giren enfeksiyonlar hastalığın seyrini kötüleştirir. Bu nedenle enfeksiyonlardan kaçınmak gerekmektedir. Enfeksiyonlardan korunma amacı ile uygulanan aşılama sonrası gelişen demiyelinizan hastalık bildirimlerinin varlığı, MS'te aşılama sırasında dikkatli davranılmasına yol açmıştır.(123)

Grip Aşısı

Piyasada biri inaktive enjektabl diğeri ise zayıflatılmış canlı nazal sprey şeklinde iki türde grip aşısı vardır. MS'li hastalarda gribal enfeksiyon geçirmenin atak riskini arttırdığının gösterilmesi, ayrıca MS'li hastaların griple ilişkili hastanede yatış riskinin daha yüksek olması ve pnömoni ile ölümlerin tanımlanması, grip aşısının önemini arttırmıştır. MS hastalarında grip aşısı ile aşılama sonrasında hastalığın kötüleşmediği çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. MS hastalarında çalışmalar çoğunlukla inaktive edilmiş enjektabl grip aşısı ile yapılmıştır ve almakta olduğu tedaviye bakılmadan tüm MS hastalarında güvenli bulunmuş ve önerilmiştir. (124)

Nazal influenza; MS hastalarına uygulanma önerilmiyor Özellikle immünosüpresan tedavi altındaki hastalarda aşıdan kaçınılması gerekliliği bildiriliyor.(125)

HBV Aşısı

MS hastalarında güvenli kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda aşılama sonrasında ataklarda herhangi bir artış gösterilememiştir.(126)

HPV Aşısı

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ortak görüş aşılama ile MS gelişme riski arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir. Alemtuzumab ile tedavi altında HPV ilişkili servikal malignite riskinin artması nedeniyle senelik pap smear taraması yapılması önerilirken, tedavi öncesi ve tedavi sırasında HBV aşılması ile ilgili özel bir öneri yoktur.(127)

Tetanoz Aşısı

Pek çok çalışma tetanoz aşısı ile MS gelişimi veya relaps riski arasında ilişki olmadığını bildirmektedir, kaldı ki aşılamanın MS hastalarında relaps riskini azalttığını gösteren yayınlar da mevcuttur.(128)

Kızamık, Kızamıkçık ve Kabakulak Aşısı

Veriler sınırlı olmakla birlikte bu aşının MS insidansını arttırdığına ait kesin kanıtlara ulaşılamamıştır. Ancak zayıflatılmış canlı aşı olmasından kaynaklı immünoşüpresif tedavi alanlarda aşılama kaçınılması önerilmektedir.(129)

Varicella Zoster Aşısı

Seropozitif MS hastalarında yapılan bir pilot çalışmada, aşılama sonrası hastaların çoğunluğunun aynı düzeyde seyrettiği veya iyileştiği bildirilmiştir. Platform tedaviler [interferon beta (IFN- β) ve glatiramer asetat] dışındaki diğer başka tedavilerde Herpes enfeksiyon riskinde artış söz konusudur.(130) Fingolimod, natalizumab ve alemtuzumab ile varicella zoster (VZV) enfeksiyon riskinin arttığı bilinmektedir. Aşılama sonrası ise bu risk azalmaktadır. VZV antikor tayini yapılması ve sonuç negatifse fingolimod ve alemtuzumab tedavisi öncesi profilaktik aşılama önerilmektedir. Suçiçeği geçirme öyküsü olmayan ve VZV antikorları negatif olan hastalarda en az dört hafta ara ile iki doz aşı önerilir.(131)

MS hastalarında aşılama kaçınılmamalıdır, ancak aşılama için hastalığın sessiz dönemini beklemek uygun olabilir. İmmünoşüpresif tedavi altındaki hastalarda canlı aşılarından (BCG, kızamık, polio, çiçek, suçiçeği) kaçınılmalıdır. Pnömonokok aşısı sadece pulmoner açıdan yüksek risk taşıyan, tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı hastalar için uygundur.(132)

1.10.2.Gebelik ve Laktasyonda İMT

Kontrasepsiyon

MS’de kontrasepsiyon yöntemleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, oral kontraseptif (OK) kullanımının hastalığın seyrine olumsuz etkisi olmadığı görülmüştür.(133) MS’li kadınlarda; tromboz riski, sigara kullanımı, auralı migren, ileri yaş vb. kişisel faktörler yoksa OK kullanmasında sakınca yoktur.(134)

Gebelik ve Laktasyon

MS’li kadınların gebe kalma ve sağlıklı çocuk sahibi olma yetileri sağlıklı kadınlardakine benzerdir. (135) MS’in düşük yapma, erken doğum, konjenital malformasyon ve infant mortalitesi üzerine etkisi yoktur. Ebeveynlerden biri MS’li ise, çocuğun MS olma ihtimali %3-5’tir (toplum oranı %0,2’dir).(136) Ebeveynlerin ikisinin de MS’li olması durumunda risk yüzde %6-12 civarına yükselmektedir. Araştırmalar gebeliğin özellikle üçüncü trimesterinde atak oranlarının azaldığını ve postpartum dönemin ilk üç ayında arttığını ortaya koymaktadır.(137) In vitro fertilizasyon tedavisi hastalık aktivitesini ve atak sıklığını arttırmıştır. ART, MS atak riskinde ortalama 7 kat, MRG aktivitesinde 9 kat artışa neden olmaktadır.(138) MS hastaları gebeliğin üçüncü ayından itibaren MR’a girebilir.Zorunlu olmadıkça kontrast madde kullanımından kaçınılmalıdır. MS’li kadınlarda hem klinik aktivitenin hemde radyolojik olarak MRG aktivitesinin gebelik döneminde azalabileceği, postpartum dönemde ise artabileceği göz önünde tutulmalıdır.(139)

İmmünomodülatör Tedaviler

İnterferonların (IFN- β) büyük moleküler ebatları plasental bariyeri geçemediğinden gebelikte kullanımında majör etkiler oluşmayacağı bildirilmektedir.(140) IFN- β ’lerin ya da GA’nın gebelik boyunca kullanımıyla ilgili günümüzde yapılan çalışmalarda İMT kullanımına atfedilmiş malformasyona rastlanmamıştır.(141)Günümüz verileri ışığında gebeliğin başlangıcında ya da gebeliği boyunca IFN- β ve GA kullanmış hasta verilerine dayanılarak IFN- β ve GA kullanırken herhangi bir arınma dönemine ihtiyaç duyulmadığı gebeliğin başlamasında sakınca olmadığı bildirilmektedir.(142)Hastalara verilecek uygun tavsiye gebeliği boyunca immünomodülatör ilaç kullanmamasıdır, ancak gebelik öncesi klinik olarak yüksek aktivitesi olan hastalarda IFN- β ve GA’ya devam edilmesi düşünülebilir.(143)

Natalizumab kullanımı ile ilgili olarak ilk kuşak immünomodülatör ilaçların kullanımında karşılaşılanlara benzer sonuçlar görülmüştür. Gebelikte kullanımı önerilmezken, gebelikten en az 3 ay önce ilaç kesilmelidir. Hasta ilaç kullanıyorken gebe kaldı ise, ilaç hemen kesilmeli doktoruna başvurulmalıdır.(144)

Fingolimodun gebelikte kullanımı ile ilgili günümüze kadar yapılan çalışmalardan elde edilen veriler %7,6 fötal malformasyona yol açtığı şeklinde olmuştur. Gebelik kararı verilmeden en az 2 ay önce ilaç kesilmelidir.(145)

Teriflunomid gebelikte önerilmez (kategori X). Prensip olarak gebelik kararından en az 2-3 ay önce ilaç bırakılmalıdır. İlaç hızlı eliminasyon ile uzaklaştırılma planlanıyor ise kan düzeyi 0,02mikrogram/ml nin altına inene dek gebelik önerilmez. (146)

DMF'ın gebelikte kullanımı önerilmemektedir. Prensip olarak gebelik planlanmadan en az 1 ay önce ilaç kesilmelidir.(147) Alemtuzumab gebelikte önerilmeyen tedavilerdendir. Son tedavi döngüsünden 4 ay geçmediyse gebe kalınmamalıdır. İmmünosüpresanlar kullanılıyor ise gebelikten en az 6 ay önce ilaç kesimine gidilmelidir. Bu grup ilaçlar azatiopürin dışında teratojen olarak değerlendirilir. Rituximab ve okrelizumab'ın gebelikte kullanımı uygun değildir. Kladribin ile ilgili veriler henüz çok kısıtlı olup yeterli değildir.(148) Ofatumumab ile ilgili deneyimler çok sınırlı olup yeterli veri yoktur. Laquinimod ile ilgili verilerde benzer şekilde kısıtlı olup yeterli veri yoktur. Daklizumab ile henüz deneyimler çok kısıtlı olup yeterli veri yoktur. İFN'ler, GA, natalizumab, fingolimod, teriflunomid, DMF, alemtuzumab, okrelizumab, rituximab ve immünosüpresanlar gebelik düşünüldüğünde kesilmeli, ilacın vücuttan atılımı için uygun süreler beklenmeli uygun koşullarda gebe kalınmalıdır.(149)

Tablo 1.4: MS ilaçlarının gebelik kategorileri

İnterferonlar	C	Metilprednizolon	C	Mitoksantron	D
Glatiramer asetat	B	Deksametazon	C	Azatiopirin	D
Natalizumab	C	Ocrelizumab	C	Siklofosfamid	D
Fingolimod	C	Rituximab	C	Metotreksat	X
Teriflunomid	X	Alemtuzumab	C	IVIG	C
Dimetil fumarat	C	Cladribine	D		

1.11. MULTİPL SKLEROZDA KARDİYAK OTONOM DİSFONKSİYON

Otonom sinir sistemi, kompleks santral bağlantıları ve yaygın periferik projeksiyonu ile canlılığımızın devamını, değişen iç ve dış çevre koşullarına uyumumuzu sağlar.

OSS 2 temel bölümden oluşmuştur. Bunlar sempatik (torakolomber) sinir sistemi ve parasempatik (kraniosakral)sinir sistemidir. (150)Santral otonom kontrolde, hipotalamus hayati bir role sahiptir. Afferent ve efferent bağlantıları ile; kranial sinir çekirdekleri, limbik sistem ve diğer bazal ganglionlarla ilişkilidir. Ayrıca korteksde parasempatik ve sempatik işlevlerde önemli rolleri olan özel alanların varlığı da bilinmektedir.(151)Santral kaynaklı otonomik disfonksiyon, klinikte sıklıkla parkinson hastalığında gözlenir. Parkinson Hastalığında ve Shy-Drager Sendromunda (Serebral multisistem atrofi) post-mortem incelemelerde; hipotalamusta, kranial sinir çekirdeklerinde ve bazal gaglionlarda nöronal kayıplarla birlikte hücrelerde hyalinize Levy cisimciklerine rastlanır. (152)

Periferik otonom sistem, fonksiyonel ve anatomik olarak; parasempatik ve sempatik birimlerden oluşmaktadır. Parasempatikler; 37,9 ve 10. kranial sinirlerin otonomik lifleri ile medulla spinalisin 2, 3 ve 4. lomber segmentlerinden çıkan periferik sinirlerin bir araya gelerek oluşturduğu otonomik lifleri barındırmaktadır. Sempatikler ise; medulla spinalisin servikal 8 ile lomber 3 arasındaki segmentlerinden çıkan periferik sinirlerin otonom liflerinin bir araya gelmesinden oluşmaktadır (152-153).Otonomik disfonksiyon ya da otonomik yetmezlik, otonomi sinir sisteminin herhangi bir nedenle veya bazı hastalıkların seyrinde ortaya çıkan bozukluklarını tanımlar. Otonom disfonksiyon ile ilgili çalışmalar, 19. Yüzyıla dayanır. Auerbach ve Meissner (1864), Henle (1868), Bouchardat ve Pavy (1885), Gaskell (1886); otonomik fonksiyon bozukluklarına atıfta bulunan ilk araştırmacılarıdır. Daha sonra Bradburg ve Eggleston (1925) idiopatik (postural) hipotansiyon tanımını ortaya koymuştur.(154) Rundles (1945) ve Lamb (1960); savaş pilotlarında ve uzay yolculukları sırasında astronotlarda, yerçekimi olmayan ortamlarda gelişen kardiovasküler problemlere yönelik araştırmaları sırasında otonomik yetmezlik kavramını sıkça kullanmışlardır. Bu konuyla ilgili otoritelerce birçok sınıflamalar ortaya atılmıştır. Ancak bilinen ilk sınıflama McLeod (1987)'in periferik ve santral etkilenme temeline davanan sınıflamasıdır.(153-155)

Tablo 1.5: Otonomik disfonksiyonun sınıflaması
(McLeod, 1987)

I. SANTRAL
A. Pruessif otonomik yetmezlik
a. İdiopatik postural hipotansiyon
b. Parkinsonien progressif otonomik yetmezlik
c. Shy-Drager Sendromunda progressif otonomik yetmezlik
B. Parkinson Hastalığı
C. Medulla spinalis lezyonları
D. Wernicke ansefalopatisi
E. SVH, MS, tabes dorsalis, beyin sapı tümörleri.
II. PERİFERİK
A. Saf (Pür) otonomik nöropati:
Pandisotonomi, kolinerjik disotonomi, botulismus.
B. Periferik nöropati ile birlikte seyreden otonomik nöropati. (Mikst nöropati)
a. Çarpıcı otonomik disfonksiyon: DM, amiloidoz, akut enflamatuvar polinöropati, akut intermitten porfiri, Riley Day Sendromu.
b. İlişimli otonomik disfonksiyon: Alkolik nöropati, toksik nöropati, vit. B-12 yetmezliği, SLE, mikst bağ dokusu hastalığı, kronik enflamatuvar nöropati, Fabry Hastalığı

Tablo 1.6: Merkezi sinir sistemi kaynaklı otonom disfonksiyon ile giden hastalıklar

· Serebrovasküler hastalıklar
· Multi sistem atrofi
· Lewy cisimcikli demans
· Parkinson hastalığı
· Miyelopati-üriner disfonksiyon
Periferik otonom disfonksiyon ile giden hastalıklar
· Ailevi disotonomi (HSAN III- Riley Day sendromu)
· Baroreseptör yetmezliği
· Saf otonom yetmezlik
· Akut otoimmün otonomik ganglionopati (ganglionik nikotinik AChR antikorları ile ilişkili)
· Periferik nöropati ile birlikte otonom disfonksiyon
-Diyabet
-İmmün aracılı (Guillain-Barré sendromu)
-Metabolik (üremi)
-Toksik
-Genetik (Fabry hastalığı, aTTR-amiloidoz)
-Amiloidoz (monoklonal otoantikorlar ile ilişkili)
-Enfeksiyon (HIV, lepra)

1.11.1. Multipl Sklerozda Kardiyak Otonom Disfonksiyon

MS hastalarında karşılaşılan otonomik işlev bozuklukları %45-85 oranında bulunur ve mesane, cinsel, gastrointestinal, kardiyovasküler ve ısı düzenleyici işlev

bozukluklarını içerir (156). En sık görüleni mesane disfonksiyonudur; prevalansı %30 ile %75 arasında değişir, daha sonraki aşamalarda neredeyse %80'e ulaşır (157). Erkek hastalar arasında en sık görülen semptom erektil disfonksiyondur; prevalansı %60'tır ve daha sonraki aşamalarda >%70'lik bir artış görülür (156,157). Vajinal kuruluk ve duyu bozuklukları kadınlarda en sık görülen şikayetlerdir. MS' li kadınların neredeyse %60'ı cinsel işlev bozukluklarıyla karşılaşmaktadır. Gastrointestinal fonksiyon bozuklukları açısından ise prevalans %45 ile %68 arasında değişmektedir. Kardiyovasküler bozuklukların hastaların ~%8-50'sini etkilediği, hem sempatik hem de parasempatik işlevlerde ima edildiği ve kısmen karşılaşılan lezyonlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir.

Kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu, MS'li çok sayıda hastayı etkiler, yaşam kaliteleri üzerinde büyük bir etkiye sahiptir ve hem sempatik hem de parasempatik bileşenlerde bozukluklara neden olur (158). Bileşenler hastalığın gelişimi sırasında farklı şekilde etkileniyor gibi görünmektedir; çalışmalar parasempatik işlev bozukluğunun Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği puanlarıyla ilişkili olduğunu ve sonuç olarak daha sonraki aşamalarda sıklıkla bulunduğunu, sempatik işlev bozukluğunun ise hastalıkla ilişkili olduğunu göstermektedir. Esas olarak erken aşamalarda rol oynayan inflamatuvar mekanizmalar. Kardiyovasküler disfonksiyonun temel nedeni net olarak anlaşılamamıştır ancak bunların özellikle orta beyin, limbik yapılar, insula veya parietal lobdaki lezyonları işaret ettiği düşünülmektedir (156-158). Lezyonlar kardiyovasküler rahatsızlıklardan tek başına sorumlu tutulamazken, beyin ve omurilikteki inflamatuvar lezyonlar nedeniyle salınan katekolaminler ve ayrıca otonomik düzensizlikler potansiyel nedenler olarak çalışmalar üzerinde durulmaktadır. Alüminyumun hem hücre içi hem de hücre dışı beyin bölgelerinde tanımlanmış olması, nörodejenerasyonda bir rolü olduğunu düşündürmektedir (159). Kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu, kalp atış hızı değişkenliğinin azalmasını ve ortostatik intolerans, baş dönmesi ve yorgunluk gibi semptomlara yol açan vazomotor bozuklukları içerir; bu sonuncusu MS hastalarının en sık görülen şikâyetlerinden biridir (158).

1.11.1.1.Otonom Disfonksiyon Testleri.

Otonom sistemi değerlendirmede kullanılan çok sayıda yöntem bulunmaktadır. Bunların bir bölümü kullanım ve uygulama güçlükleri nedeniyle terk edilmiştir. Günümüzde uygulama alanı bulan otonomik disfonksiyon tanı yöntemleri güvenilir

sonuç vermektedir. Ancak ilgili kliniklerin birlikte çalışmasını da gerektirecektir. Bu açıdan seçilmiş, güvenli test yöntemleri kabaca dört grupta toplanabilir.

Kardiovasküler testler

_ İstirahat nabızı: Hastanın 15 dakika yatak istirahati sonrasında EKG trasesinde sayılan kardiyak vuru sayısı dakikada 100 ve üstünde ise parasempatik tutuluşu destekler.

_ Derin solunum testi: 1 dakikada 6 derin solunum sonrası hastanın EKG trasesinde en uzun ve en kısa R-R aralığı belirlenir. İki aralık arasında kalp atım hızı 10 vuru/dakikadan daha küçük ise parasempatik tutuluşu lehinedir.

-Ayakta durmaya kalp hızı yanıtı: İstirahat halinde iken ayağa kaldırılan hastada EKG trasesinde 30 ile 15. vurunun R-R aralıklarının milisaniye (mS) cinsinden birbirine oranı 1,04 ve bundan küçükse sempatik tutuluş lehinedir.

-Valsalva oranı: Hastaya basitçe valsalva manevrası yaptırılır, EKG trasesinde 15 saniye içinde geçen en uzun ve en kısa R-R aralıklarının milisaniye (mS) cinsinden birbirine oranı 1,10 ve bundan küçükse parasempatik tutuluş ile uyumludur.

-Postural hipotansiyon aranması: Tam istirahatte iken yatarak ve ayağa kaldırıldıktan 3 dakika sonra ölçülen sistolik arteriel basınç farkı 20 mmHg ve daha fazla düşme eğiliminde ise sempatik tutuluşu destekler. .

Pupil reaksiyon testleri

-Pilocarpin testi: %0,16 lık pilokarpin hidroklorid solüsyonu, oda ışığında pupil çapları ölçüldükten sonra her iki göze damlatılır. 10. 30. 45. ve 60. dakikalarda pupil çapları tekrar değerlendirilir. Normalde beklenen miyozisin omaması parasempatik tutuluş lehinedir.

-Fenilefrin testi: 0,1 lik fenilefrin hidroklorid solüsyonu, her iki göze pilokarpin testinde olduğu gibi uygulanır. Midriazis gelişmesinde defekt sempatik tutuluşu destekler

Lakrimalsekresyon testi (Schirmer Testi): Her iki göz dış konjunktiva kesesine özel test kağıtları yerleştirilir. 5 dakikalık basa] gözyaşı salgısı kağıt üzerinde 5 mm den az ilerledi ise paresempatik defekt sözkonusudur.

Deri potansiyel kayıtlaması: Tercihe göre avuç içi ve el sırtı veya ayak tabanı ve ayak sırtına uygulanan yüzeysel elektrodlar EMG cihazına bağlanır. Uyarıcı bipolar eletrod ile üst akstremitede median, alt ekstremitede peroneal

sinirler 0,2 ms süreli 40 mA gücünde elektrik şok ile uyarılarak deri potansiyelleri kaydedilir. Kaydedilen potansiyelin latans (S) ve amplitüd (mV) değerleri, normal değerlerle karşılaştırıldığında latans uzamaşı, amplitüd düşmesi sempatik tutuluş lehine değerlendirilir.

Kardiyak otonomik disfonksiyon (KAH), barorefleks disfonksiyona bağlı ortostatik intolerans ve ortostatik hipotansiyonun yanı sıra postural taşikardi sendromu veya azalmış kalp hızı değişkenliğini içerebilir (160).

MS'de KAH büyük olasılıkla kardiyovasküler sisteme sempatik ve parasempatik çıkışın merkezi düzensizliğinden kaynaklanır. MS'in erken evrelerinde sempatik aktivite önemli ölçüde artabilirken, daha sonraki hastalık evreleri ilerleyici noradrenerjik yetmezliğe ve adrenerjik reseptör disfonksiyonuna yol açabilir [161]. MS sırasında otonom sinir sisteminin bozulmasının artmasıyla, sempatik veya parasempatik modülasyonun immün yanıtları değiştirerek kısır bir nöroinflamatuvar döngüye neden olduğu varsayılmıştır. Sempatik ve parasempatik disfonksiyon, MS seyri boyunca farklı paternler gösterir [161]. Parasempatik disfonksiyonun hastalığın ilerlemesi ve sakatlığı ile ilişkili olduğu ve bozulmasının MS'in bir sonucu olabileceği öne sürülmüştür. Sempatik disfonksiyon ise MS'in inflamasyonu ve klinik aktivitesi ile ilişkilidir ve MS gelişiminde patogenetik bir role sahip olabilir [161-163].KAH'ı değerlendirmek için sıklıkla kullanılan beş non-invaziv test, ortostatik kan basıncı yanıtı, anında ortostatik kalp atış hızı yanıtı (30/15 oranı), derin nefes alma sırasında kalp atış hızı değişimi (HRV), Valsalva oranı ve sürekli el kavramasına BP yanıtıdır [164]. MS'de otonomik disfonksiyonun subjektif ve klinik etkileri Kompozit Otonomik Semptom Skoru (COMPASS-31) kullanılarak değerlendirildi. Otonomik fonksiyon genel olarak Kompozit Otonomik Puanlama Ölçeği (CASS) kullanılarak ölçülebilir.

MS'de KAH Prevalansı, Bulguları ve Tipleri

2015 yılında yayınlanan bir meta-analiz (16 çalışma, 611 MS hastası), otonomik disfonksiyonu tanımlamak için sadece bir veya en az iki anormal otonomik test sonucunun kullanılmasına bağlı olarak %42.1 veya %18.8'lik bir KAH prevalansı bildirmiştir [163].

Zaman veya frekans alanlarında ölçülen bozulmuş HRV, MS hastalarında KAH'ı gösteren en sık bildirilen bulgulardan biridir. 1990'larda yapılan çalışmalar, MS hastalarında sempatik kardiyovasküler tonda önemli bir artışın neden olduğu daha düşük HRV (uyku sırasında vücut hareketleriyle ilgili HRV dahil) bulmuştur.

MRG Lezyonları ile İlişki

Beyin sapı/infratentorial lezyonlar

MRG lezyonlarının varlığı ve lokalizasyonu ile KAH arasında olası bir ilişkiyi araştırmak mantıklıdır. 1990'larda bir MS hastasında tekrarlayan senkopa neden olan ortostatik hipotansiyon olgusunda beyin sapı tutulumu bildirilmiştir. Semptomlar, paramedian tegmentum ve medulla tabanındaki MRI lezyonları ile ilişkiliydi, bu da kardiyovasküler otonomik fonksiyonla yakından ilgili olan nükleus traktus solitarii ve bulbospinal sempatik merkezci yolun tutulumunu düşündürdü[165]. 1990'ların bir başka paroksizmal atriyal fibrilasyon vakası ve MS nüksü ile ilişkili EKG değişiklikleri, rostral olarak beyin sapına uzanımı olan sol orta ve inferior serebellar pedinkülleri içeren büyük bir demiyelinizan lezyona bağlandı ve aktif bir serebellar lezyon bir MS hastasında akut bradikardi ile bağlantılıydı (164,166).

Supratentorial Lezyonlar

74 MS hastasında yakın zamanda yapılan bir çalışma, kardiyovasküler sempatik-parasempatik dengenin artmış sempatik modülasyona doğru kayması ile merkezi otonomik ağın alanları olan sol insular ve hipokampal lezyonlar arasında ilişkiler olduğunu bildirmiştir [167].

MS'te İmmünoterapilerle İlişkili CAD

Fingolimod

MS'de fingolimodun ($n = 281$) Faz 2 kavram kanıtı çalışmasında, HR, sırasıyla 1.25 ve 5.0 mg alan hastalarda ilk fingolimod dozundan sonraki 6 saat içinde ortalama 13.8 ve 16.6 bpm azaldı ve devam eden tedavi ile taban çizgisine geri döndü [168]. İlk dozdan sonraki 24 saat içinde semptomatik bradikardi, 1.25 mg alan bir hastada ve 5 mg alan üç hastada bildirilmiştir; hepsi kendiliğinden düzelmişti. Fingolimod uygulamasından sonraki 4-5 saat içinde ortalama kan basıncında (başlangıç değerinden 5-6 mmHg daha düşük) bir başlangıç azalmasını, iki aylık tedaviden sonra sürekli bir yükselme (taban çizgisinden 4-6 mmHg daha yüksek) izledi ve daha fazla artış olmamıştı[168].

Siponimod

MS tedavisi için onaylanan ikinci S1P reseptör modölatörü siponimoddu. Siponimod, S1P reseptör alt tipleri 1 ve 5 için seçicidir ve fingolimoddan farklı olarak, çalışması için fosforilasyon gerektirmez.. Doz titrasyonu (0.5, 2 ve 10 mg) almayanlarda tedaviye başlama hızında HR'de doza bağlı bir azalma gözlenmiştir (169).

Saf otonom yetmezlik (PAF), ortostatik hipotansiyon ile karakterize otonom sinir sisteminin nörodejeneratif bir bozukluğudur. Bradbury-Eggleston sendromu olarak bilinen PAF, tipik olarak orta yaştan ileri yaşlara kadar ortostatik hipotansiyon veya senkop semptomlarıyla ortaya çıkar. (170) Patofizyolojik olarak PAF, otonomik gangliyonlar ve sinirlerde ağırlıklı olarak periferik α -sinüklein birikimi ile karakterize bir α -sinükleinopatidir. PAF hastalarında, tanımı gereği, hızlı göz hareketi uyku davranış bozukluğu (RBD) dışında merkezi sinir sistemi (CNS) işlev bozukluğuna dair hiçbir kanıt yoktur.(171) Bununla birlikte, PAF'lı hastaların, çoklu sistem atrofisi (MSA), Parkinson hastalığı (PD) veya Lewy cisimcikli demans (DLB) gibi CNS tutulumu ile karakterize diğer sinükleinopatilere ilerleyebileceği konusunda artan bir farkındalık vardır.

PAF'ta çoğu α -sinüklein birikimi gangliyonlar ve periferik otonomik sinirlerle sınırlı olduğundan, öne çıkan fenotip postganglionik (efferent) otonomik yetmezliktir. Periferik sempatik sinirlerin fonksiyon bozukluğu veya kaybı, norepinefrin de dahil olmak üzere katekolaminlerin üretiminin bozulmasına yol açar. Hastalar sırtüstü yatarken plazma norepinefrin konsantrasyonları düşüktür ve ayakta dururken artmaz veya sadece çok az artar. Düşük plazmadihidroksifenilalanin ve 3,4-dihidroksifenilasetik asit seviyelerine sahip PAF'da katekolamin biyosentezinin bozulduğuna dair kanıtlar vardır. (172,173) Plazma dihidroksifenilglükol seviyeleri, sempatik sinirlerdeki norepinefrin depolarının azalan devriyle bağlantılı olarak PAF'ta özellikle düşüktür(172-174).

Bradbury ve Eggleston tarafından tanımlanan 3 hastada olduğu gibi, senkop eğilimi ile birlikte ¹ ortostatik hipotansiyon PAF'ın ayırt edici özelliğidir. Daha sonraki çalışmalar genitoüriner veya bağırsak fonksiyon bozukluğunun ortostatik hipotansiyondan önce gelebileceğini veya eşlik edebileceğini buldu. (175)

1.11.2.Multipl SklerozdaOrtostatik Hipotansiyon

Ortostatik hipotansiyon, ayakta durduktan veya 60° baş yukarı eğildikten sonra 3 dakika içinde sistolik kan basıncında en az 20 mm Hg veya diyastolik kan basıncında 10 mm Hg'lik sürekli azalma olarak tanımlanır. ⁽¹⁷⁶⁾ Sistolik KB'nin 140 mm Hg'ye eşit veya daha büyük veya diyastolik KB'nin 90 mm Hg'ye eşit veya daha büyük olması olarak tanımlanan sırtüstü hipertansiyon mevcut olduğunda, sistolik KB'nin 30 mm Hg'den büyük olması ortostatik gereksinimleri karşılamak için daha uygun kabul edilir.(176,177)

Mekanik olarak ortostatik hipotansiyon venöz göllenmeyle ilişkilidir. Ayakta dururken, alt ekstremitelerde ve splanknik vasküler yataklarda 300 ila 1000 mL kan birikmesi, kalbe venöz dönüşün azalmasına ve dolum basıncının azalmasına yol açar. Kalp debisi ve atım hacmi azalır, bu da sağlıklı bireylerde barorefleks yoluyla sempatik çıkışta bir artışa yol açarak vasküler tonus, kalp kontraktilitesi ve kalp hızında artışa neden olur. PAF'da ayakta durmaya yetersiz sempatik yanıt, ağırlıklı olarak ortostatik hipotansiyona katkıda bulunan periferik kardiyak ve vazomotor denervasyondan kaynaklanmaktadır. PAF'ta kan basıncındaki düşüşe ek olarak, PAF gibi Lewy cisimcik bozukluklarında kalp hızında keskin olmayan bir artış belirgindir.(178)

Uzun süreli ayakta durma ve plazmanın dolaşımdan dokulara kaymasıyla venöz göllenmenin artmasıyla ortostatik hipotansiyonun kötüleşmesi meydana gelebilir.(179)Yüksek ortam sıcaklığı, sıcak duş veya banyo gibi tetikleyiciler, vücut sıcaklığının artmasına ve ardından deri damarlarında ortostatik hipotansiyonu artıran vazodilatasyona neden olur. Kaslarda vazodilatasyona neden olacak yeterli fiziksel aktivite sıklıkla semptomları kötüleştirir ve hastalar sıklıkla merdiven çıkma gibi aktivitelerle semptomların kötüleştiğini fark ederler. Postprandiyal hipotansiyon, PAF hastalarında splanknik kan akışının artması nedeniyle yaygın olarak görülür, ancak splanknik-mezenterik yatağın daha sonra hastalıkta postprandiyal olarak vazodilatasyon yeteneğini kaybetmesi nedeniyle paradoksal olarak hastalığın şiddeti kötüleştikçe düzelebili.(180, 181) PAF'ın ayırt edici özelliği sempatik denervasyon olmasına rağmen PAF'ta parasempatik fonksiyon da bozulmuştur. Klinik olarak bu durum, bozulmuş kardiyovagal fonksiyon ve bozulmuş kalp hızı değişkenliğini gösteren otonom testlerde açıkça görülmektedir.

PAF'da RBD prevalansı %72'dir; hastaların üçte birinde uyku sırasında kendilerine veya yatak partnerlerine zarar verme öyküsü vardır.(182)Çoğunlukla RBD, pontomedüller beyin sapı çekirdeklerini etkileyen a-sinükleinin patolojik kanıtı olan sinükleinopatilerle ilişkilidir.(183,184)

Orijinal Bradbury ve Eggleston vakalarından birinde olduğu gibi, PAF hastalarında nörolojik fonksiyon bozukluğunun hafif belirtileri mevcut olabilir. Bradbury ve Eggleston'ın üçüncü vakasında muayenede hiperrefleksi ve Babinski belirtileri vardı.(185). PAF'lı hastalar PD, MSA veya DLB'nin klinik tanı kriterlerini karşılamayan hafif belirtiler gösterebilir. Bu belirtiler arasında hipomimi veya azalmış göz kırpma hızıyla birlikte hafif, genelleştirilmiş bradikinezi bulunabilir. Yürüyüş, yavaşlama ve kol salınımının azalmasıyla birlikte hafifçe anormal olabilir.(182,186) Ancak muayene sırasında hastanın belirgin hipotansif olmadığından emin olmak için dikkatli olunmalıdır. Mutlak olmasa da, ince motor belirtilerin varlığı daha sonra MSA, PD veya DLB'ye dönüşümün göstergesi olabilir.(184)

Ortostatik hipotansiyon nedenleri arasında hipovolemi, refleks senkop (anksiyete, miksiyon, öksürme), endokrinolojik nedenler (Addison hastalığı, hipopituitarizm, feokromositoma), nörolojik hastalıklar (polinöropati, idiyopatik ortostatik hipotansiyon, Shy-Drager sendromu, Parkinson hastalığı, tabes dorsalis, siringomyeli, T 6 üstü spinal kord lezyonları) ile çeşitli ilaç, kimyasal madde ve toksinler (ganglion blokörleri, diüretikler, levodopa, MAO inhibitörleri, fenotiazinler, trisiklik antidepresanlar, civa, talyum, tetanus toksini) sayılabilir.(187)

1.11.3.Multipl Sklerozda Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp atış hızı değişkenliği (HRV), ardışık kalp atışları arasındaki varyasyonun bir ölçüsüdür. Parasempatik ve sempatik sinir sistemleri arasındaki etkileşimin bir göstergesidir ve artan HRV'nin daha iyi zihinsel ve fiziksel sağlıkla ilişkili olduğunu doğrulayan giderek artan sayıda kanıt vardır. Ardışık 2 kalp atımı arasındaki zaman periyoduna RR (R dalgasından R dalgasına) veya NN (normal atımdan normal atım) aralığı denir ve HRV bu ardışık aralıklar arasındaki varyasyondur. HRV, kalp atış hızı, kan basıncı, solunum, sindirim ve cinsel uyarılma gibi istemsiz fizyolojik süreçleri düzenleyen periferik sinir sisteminin bir bileşeni olan otonom sinir sisteminin yanıt verebilirliğinin bir belirtecidir (188). HRV, otonom sinir sisteminin 2 kolu arasındaki etkileşimin bir ölçüsüdür: parasempatik ve sempatik sinir sistemleri (sırasıyla SSS ve

PSS). PSS'nin aktivasyonu, kalp atış hızı ve kan basıncının azaldığı ve gastrointestinal peristaltizm ve sindirim süreçlerinin hakim olduğu "dinlenme ve sindirim" sürecini destekler (189).

Tablo 1.7:HRV ölçümlerinden bir seçki ve açıklamaları

Zaman alanı ölçümleri

SDNN (ms)	Tüm NN aralıklarının SD'si	Daha iyi sağlıkla ilişkili olduğuna inanılan yüksek bir değere sahip toplam değişkenliği gösterir; 24 saat boyunca ölçüldüğünde kardiyak riskin bir ölçüsünü sağlar; Strese karşı fizyolojik dayanıklılık endeksi sağlar (daha yüksek değerler daha yüksek dayanıklılığı gösterir)
SDANN (ms)	Tüm kaydın 5 dakikalık bölümlerinin tamamındaki NN aralıklarının tüm ortalamalarının SD'si	SDNN ile oldukça ilişkilidir ve SDNN ölçülürse genellikle gereksiz kabul edilir
RMSSD (ms)	Bitişik NN aralıkları arasındaki farkların kareleri toplamının ortalamasının karekökü	Daha yüksek değerler daha fazla vagal ve parasempatik sinir sistemi aktivitesini gösterir; HF ile pozitif korelasyonu yüksektir
NN50 sayısı	Tüm kayıt boyunca >50 ms farklılık gösteren bitişik NN aralığı çiftlerinin sayısı	Daha yüksek parasempatik aktivitenin göstergesi olan daha yüksek değerler
pNN50 (%)	NN50 sayısı tüm NN aralıklarının toplamsayısına bölünür	Daha yüksek parasempatik aktivitenin göstergesi olan daha yüksek değerler; RMSSD ve HF ile oldukça pozitif korelasyona sahiptir

Frekans alanı ölçümleri

Toplam güç (ms^2)	NN aralıklarının zamansal segment üzerindeki değişimi ($\leq 0,4$ Hz)	Otonom aktivitenin geniş bir ölçüsünü sağlar; yüksek bir değerin daha iyi sağlıkla ilişkili olduğuna inanılmaktadır; sempatik ve parasempatik katkılar arasında ayırım yapmaz
VLF (ms^2)	Çok düşük frekans (VLF) aralığında güç ($\leq 0,04$ Hz)	Kalp hızı üzerindeki vazomotor değişiklikleri, termoregülatör ve muhtemelen parasempatik etkileri yansıtır; tüm nedenlere bağlı ölümlerle negatif ilişkilidir; iltihaplanma ile negatif ilişkilidir.
LF (ms^2)	Düşük frekans (LF) aralığında güç (0,04–0,15 Hz)	Daha fazla sempatik hassasiyetle vagal (parasempatik) ve sempatik etkilerin karışımı
HF (ms^2)	Yüksek frekans (HF) aralığında güç (0,15–0,4 Hz)	Parasempatik ve vagal aktiviteyi yansıtır; RMSSD ile yüksek düzeyde ve pozitif korelasyon gösterir
LF:HF (oran)	LF'nin HF'ye oranı	Otonom denge indeksi olarak kullanılır; önceden sempatik/parasempatik baskınlığın bir ölçüsü olduğuna inanılıyordu, ancak bu şiddetle tartışılıyor

1.11.4. Multipl Sklerozda SSR

Sempatik deri yanıtı, derinin herhangi iç ya da dış uyararla uyarılmasının ardından deride meydana gelen çok kısa süreli ve kalıcı olmayan elektrodermal aktivitedir (EDA). Sempatik deri yanıtı (SSR) sudomotor sempatik fonksiyonun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.

SSR'nin varlığı 19. yüzyılın ortalarından beri bilinmektedir. ilk kez 1890 yılında Tarchoff tarafından tanımlanmıştır. Bu alana ilgi Shahani (1984) ve Knezevic (1985) tarafından cerrahi müdahale gerektirmeyen metotların geliştirilmesiyle birlikte artmaya başlamıştır.(190)

Elektrofizyoloji laboratuvarında SSR kayıt uygulamaları ilk olarak 1984'te Shahani ve ardından 1985'de Knezevic tarafından yapılmaya başlanmıştır. Sempatik deri yanıtı günümüze kadar pek çok isimle telaffuz edilmiştir. Literatürde elektrodermal aktivite, elektrodermal cevap, psikogalvanik refleks, galvanik deri yanıtı, periferik otonom yüzey potansiyelive en sık kullanılan sempatik deri yanıtışeklinde geçmektedir.(191)

SSR bir polisinaptik reflekstir ve çok değişik kökenli afferent- girdilerle aktive olur, SSR ninefferent son yolu, pre ve postganglioner sempatik sudomotor otonomik liflerdir ve sonuç bakımından sempatik sinir liflerinin nöral çıktısı ile ter bezleri aktive olurlar. SSR hipotalamus arka bölümleri, üst beyin sapı retiküler ağı omurilik ile koordineli çalışır. Bilinmeyen yönleri olmakla beraber, elektrodermal aktivitenin ter bezlerinin etkinliği sonucu oluştuğu kesindir. Bu sonuca; ter bezleri agenezisi olan hastalarda (ter bezlerinin konjenital yokluğu) EDA ve deri direncine ait refleks değişimlerin olmamasından varılmıştır. Bu nedenle EDA'nın oluş mekanizmasını anlayabilmek için, ter bezlerinin yapısını, sekresyon mekanizmasını ve otonomik inervasyonunu bilmek gerekir. (192)

İnsanda apokrin ve erkin olmak üzere iki tür ter bezi bulunur. Apokrin bezler aksilla ve mons pubis bölgesinde lokalizedir ve puberteden sonra fonksiyon kazanırlar. Erkin bezler ise tüm bedende yaygın olarak dağılmışlardır ve vücut termoregülasyonundan sorumludur. Erkin ter bezleri sempatk sinir sistemine ait postganglioner lifler tarafından inerve edilirler. Sinaptik ara madde asetilkolindir. Elektrodermal aktivitenin ilk negatif dalgasının kaynağının ter bezleri olduğu bulunmuştur. Buna karşın uzun süreli pozitif dalganın kökeni tartışmalıdır. (193)

SSR Metodolojisi

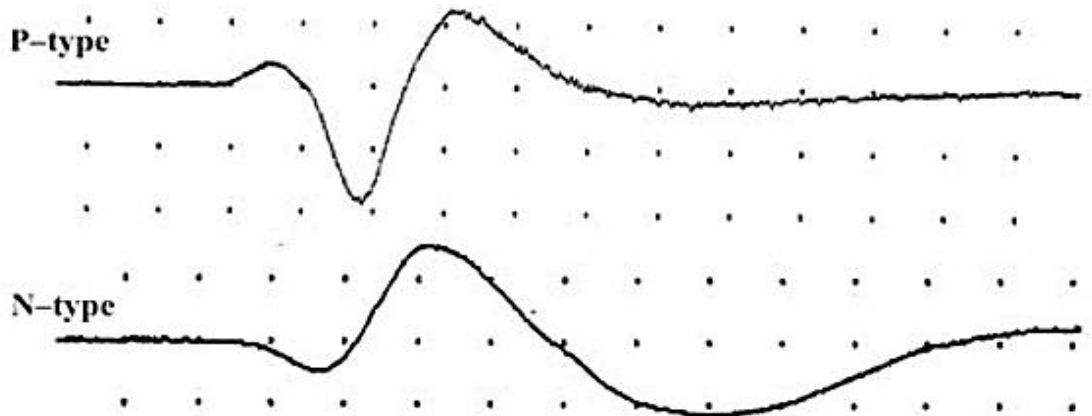
Rutinde en sık el ve ayaklar kullanılır. Aktif elektrod avuç içine referans ise el sırtına yerleştirilir. Uyarı için ise genellikle kol ve bacağın büyük mikst sinirleirnden biri seçilir. Mediyen, peroneal sural ve supraorbital sinirler bipolar yüzeyel elektirk şoklarla uyartılır. Verilen elektrik şoklar hastanın kabul edebileceği ve ağrılı olmayan şoklar olmalıdır. 0,2- 0,5 ms süreli 10-30 mA şiddetinde şoklar kullanılır. Stimülasyon düzenli, monoton ve ardışık şekilde verilmemelidir. Bu durum SS'lerde habitüasyon' a (alışma)yol açar. Dakıkada bir civarında düzensiz aralıklarla verilirse habitüasyona engel olunabilir.(194)

SSR'lerin değişkenliğinin fazla oluşu klinik ve fizyolojik kullanımlarda sınırlamalara yol açmıştır. Aynı gün içinde yapılan ölçümlerde SSR amplitüdünün el için %42 ayak için %35 oranında değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda 60 yaşın üzerindeki normal bireylerin %50' sinde alt ekstremitelere SSR yanıtı elde edilemeyeceği bildirilmiştir.

Bu nedenle ancak SSR mutlak yokluğu kesin bir anormallik belirtisi olabilir. (195)

SSR morfolojisine bakıldığında üç tipte olduğu grlr. Pozitifdefleksiyonun egemen olduğudalgalarP tipi, negatif komponenti pozitif komponentinden daha büyük olanlar N tipi , hem P tip hem de N tip beraber bulunuyorsa M tip dalga olarak değerlendirilir.Deride iki farklı türde EDA kayıtları. İlki derinin kendi direnci ikincisi ise sempatik deri yanıtıdır. Sempatik deri yanıtı psikolojik ve fizyolojik uyaranlara bağlı olarak değişebilir. Bu uyaranların etkisi ile deride oluşan potansiyel, yardımcı ekipmanlar sayesinde kaydedilir. Kaydedilen bu verilere sempatik deri yanıtı adı verilir. SSR latans ve amplitüd değerlerinden oluşur . Latans, uyarının verilmesinden sonra elde edilen ilk pik değerine kadar geçen süredir. Amplitüd ise deride meydana gelen voltaj değişimidir.(196)Negatif fazı oluşturan şey ter bezleridir. Pozitif fazın kaynağı hala tam olarak bilinmemektedir.

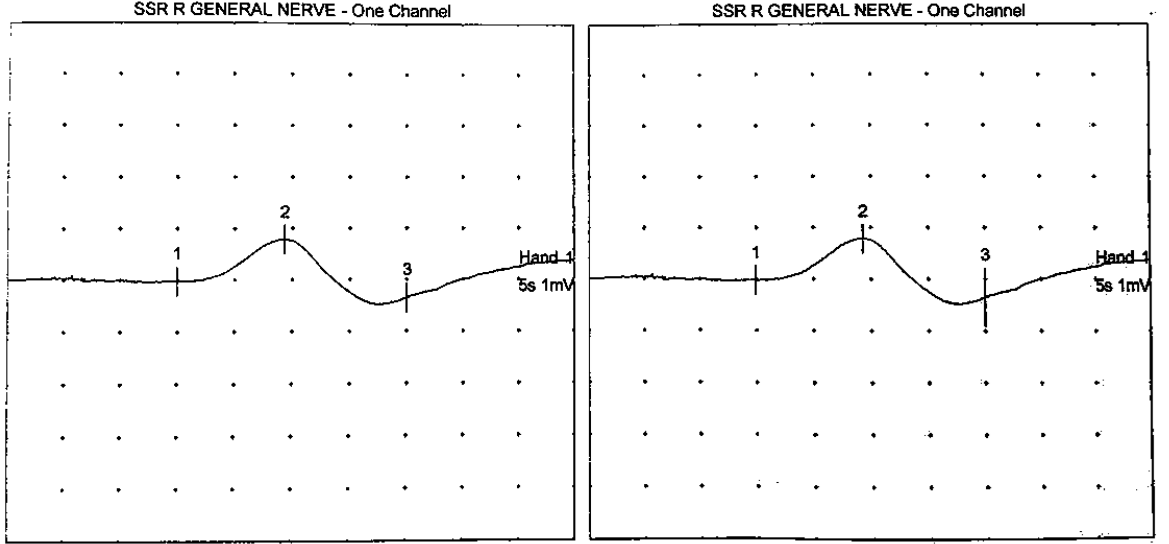
SSR; P , N ve M olmak üzere üç formdadır. İlk pik SSR'nin formunu belirler. Uyarı 0,1-0,5 ms ve 10-30 mA arasında olmalıdır. Habitasyonun nlenmesi için, her iki uyarı arasında en az 30 – 60 sn beklenmelidir.



38 yaş kadın hasta sağ el bileği median sinir kayıtlı SSR (N tipi dalga)

SSR

Nerve / Sites	Latency s	Amp μ V
R GENERAL NERVE - One Channel		
Hand	1,50	811,7



48 yaş kadın hasta sağ el bileği median sinir kayıtlı SSR (P tipi dalga)

BÖLÜM II: MATERYAL VE METOD

Çalışmaya McDonald's tanı kriterlerine göre RRMS tanısı ile takip edilmekte olan ve atak döneminde olmayan toplam 94 hasta (77 erkek, 17 kadın) dahil edildi. İmmunomodulator kullanan 64 hasta ve herhangi bir tedavi almayan 30 MS hastası alındı. Hasta ve kontrol grubunun ayrıntılı muayeneleri yapıldı. Hem aktif tedavi alan MS hastaları için hem de kontrol grubu için polinöropatisi olanlar ve OSS'yi etkileyebilecek; karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, endokrin bozukluğu, Vitamin B12 eksikliği, Diabetes mellitus hastalıkları bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için etik kuruldan onay alındı.

Sempatik deri yanıtı (SSR); Nihon Kohden cihazı ile hasta oturur pozisyonda iken, sağ el avuç içine aktif, yine sağ el sırtına referans yüzeyel elektrodların konulması ile kaydedildi. Elektriksel uyarı sol el median sinire aralarında en az 40 saniye süre bulunacak şekilde verildi. Uyarı süresi 0,01 sn, uyarı şiddeti 10-30 mA arasında ayarlandı. Aşamalı olarak akım yükseltildi ve en düşük uyarıda elde edilen uygun dalga seçildi. SSR latansı negatif defleksiyonun başlangıç noktası, SSR amplitüt değeri ise negatif ve pozitif defleksiyonların tepe noktalarından ölçüldü. SSR sonucu sadece yanıtın hiç elde edilemediği durumlarda patolojik olarak değerlendirildi. Filtre ayarları 0,1-1000 Hz arasında, sensitivite 0.5-2 mV ve sweep speed 5 ya da 10 sn olarak kayıtlar tutuldu.

Çalışmaya alınan tüm MS hastalarında 24 saatlik ritim holter takıldı. Benzer şekilde tüm hastalara önce yatar pozisyonda sağkoldan tansiyon ölçümü yapıldı, sonra hasta ayağa kaldırıldı, 3 dakika ayakta bekledikten sonra yine aynı koldan tansiyon ölçümü yapıldı.

HRV'nin analizi uluslararası ölçüm, fizyolojik yorum ve klinik kullanıma uygun olarak gerçekleştirildi. Bütüncatılımcılarda Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Pacing ve Elektrofizyoloji Derneği'nin kılavuzlarına göre, 24 saatlik Holter EKG kayıtlarından alınan HRV ölçümleri ile yapıldı. EKG kayıtları durağanlık açısından görsel olarak incelendi ve artefaktlar düzeltildi. HRV, zaman ve frekans alanı parametreleriyle değerlendirildi. Zaman alanlı HRV parametreleri; kalp atış hızını (HR), R-Rmin, R-Rmax, standart sapmayı (SDNN), ortalama kare farkının kökünü (RMSSD) ve normal RRI'nin 50 ms'den (pNN%50) büyük aralıkların oranını içeriyordu.

(NN). Frekans alanı HRV parametreleri, RRI'nin toplam güç (TP) spektrumunu, çok düşük (VLF; <0,04 Hz), düşük (LF; 0,04–0,15 Hz) ve yüksek frekans bantlarındaki (HF; 0,15) güç spektrumunu içeriyordu. –0,40 Hz), LF/HF oranı ve spektrum yapısı (% VLF, % LF, %HF, LF nu, HF nu). AOT'de ayakta durduktan sonra K30:15 katsayısı (30'uncu atım civarındaki RRI'nin 15'inci atımdaki bölümü) tahmin edildi. Kardiyorespiratuar etkileşim, R-Rmax'ın R-Rmin'e oranı olarak solunum aritmi katsayısı (Cra) ile değerlendirildi.

2.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

- 1- 2017 Mc Donald kriterlerine göre En az 1 yıldır RRMS tanılı olmak (Relapsing-Remitting MS)
- 2- Dimetilt fumarat, İnterferon-beta, etken maddeli ilaçlardan birini son 1 yıldır kullanıyor olmak veya RRMS tanılı olup herhangi immunmodulator ilaç kullanmamak.
- 3- Remisyon döneminde bulunmak
- 4- EDSS SKORU 0-5 arası olması (5 dahil)
- 5- 18-65 Yaş arasında olmak
- 6- Aydınlatılmış onam formunu okumuş ve imzalamış olmak

2.2. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- 1-Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, ritim bozukluğu tanısı olmak ve/veya bunlara yönelik medikal tedavi almak
- 2-EDSS skoru 5'in üzerinde olmak
- 3-Polinöropati tanısı olmak
- 4-Ek başka nörolojik hastalığı (İnme, Epilepsi, Demans) bulunmak
- 5.Diabetes Mellitus, vit b12 ve folat eksikliği
- 6.Başka bir otoimmün hastalığa sahip olmak

Çalışmaya katılmayı kabul eden, dahil edilme kriterlerini karşılayan ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayan tüm hastaların sosyodemografik veri formları (Yaş, cinsiyet, medeni durumu, hastalık süresi, eğitim düzeyi, sosyoekonomik durum, yaşadığı yer) doldurulduktan ve nörolojik muayeneleri sonrasında EDSS skorları belirlendi.

2.3. VERİ TOPLAMA VE ÇALIŞMA SÜRECİ

Verilerine ulaşılan bu hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden, dahil edilme kriterlerini karşılayan ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayan tüm hastaların sosyodemografik veri formları (Yaş, cinsiyet, MS hastalık süresi, eğitim düzeyi, Ekonomik durum, meslek, yaşadığı yer) doldurulduktan, hastaların tanı konulurken bakılmış olan Oligoklonal bant durumu ve sayısı, nörolojik muayeneleri, her poliklinik notunda mevcut olan EDSS skorları kaydedildikten sonra, hastaların sempatik deri yanıtları, 24 saatlik ritm holterdeki; HRV değerleri, kalp hızı yanıtı değerlendirildi. Yukarıda belirtilen ilaçları kullanan iki grup ve immunmodulator kullanmayan üçüncü grupta bulunan tüm hastaların elde edilen tüm verileri uygun istatistik yöntemleri ile değerlendirilerek, Özellikle immunmodulator ilaç kullanan ve kullanmayan gruplar, sonrasında kullanılan ilaç türleri arasında yukarıda tanımlanan parametreler açısından farklılık olup olmadığı, bu farklılığın mevcut demografik verilerle ilişkisinin varlığı araştırıldı.

2.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı istatistikler yapılacaktır. Nicel değişkenlere ait veriler ortalama ve standart sapma ($\bar{x} \pm ss$) ile, nitel değişkenler ait veriler sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak tanımlanacaktır. Nicel değişkenlere ilişkin gruplar arası farklar Bağımsız Örneklen T Testi veya Tek Yönlü varyans Analizi (ANOVA) ile değerlendirilecektir. İkili karşılaştırmalar için Post-Hoc Tukey HSD kullanılacaktır. Nitel değişkenlere ilişkin gruplar arası farklar ise Ki-Kare Testleri ile incelenecektir. p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanılacaktır. (IBM SPSS Statistics 22, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY)

BÖLÜM III: BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastalar İnterferon beta-1a- 44 kullanan 32 (% 34), Dimetilfumarat kullanan 32 (% 34) ve herhangi bir ilaç kullanmayan 30 (%34,9) olmak üzere toplam 94 kişiydi. Cinsiyet açısından bakıldığında ise 77 (%91.9) kadın ve 17 (%18,1)erkekten oluşuyordu. Emg dalga paternine göre pozitif komponenti negatif komponentinden fazla olanlar 38 kişi (P Tipi; % 40,4),Negatif komponenti baskın olanlar 56 kişiydi. (N tipi; %59,6)Uygun şekilde tekrarlayan uyarılar verilmesine rağmen iki hastadan sempatik deri yanıtı elde edilemedi. Diğer 92 hastadan yanıt elde edildi. (tablo 3.1)

Tablo 3.1:Hastalarda nitel özelliklerin dağılımı (n=94)

		N	%
İmmunmodulator	Dimetil Fumarat	32	34.0
	İnterferon beta-1a	32	34.0
	İlaçsız	30	31.9
Cinsiyet	Kadın	77	81.9
	Erkek	17	18.1
EMG dalga paterni	N Tipi	56	59.6
	P Tipi	38	40.4
	M Tipi	0	0.0
SSR Grup	Sempatik yanıt var	92	97.9
	Sempatik yanıt yok	2	2.1
OKB	Pozitif	94	100.0
	Negatif	0	0.0
Supratentoryal Plak	Var	91	96.8
	Yok	3	3.2
İnfratentoryal Plak	Var	57	60.6
	Yok	37	39.4
Spinal plak	Var	67	71.3
	Yok	27	28.7
VEP	Sağ Uzamış	11	11.7
	Sol Uzamış	2	2.1
	Bilateral Uzamış	15	16.0
	Normal	66	70.2

Hastaların yaş ortalaması 38.77, SSR latans ortalaması; 1.44, SSR Amplitüd ortalaması 1.47, asgari kalp hızı ortalaması 54.14, ortalama kalp hızı ortalaması 79,15, azami kalp hızı ortalaması 138.34 olarak hesaplanmıştır. HRV alt parametrelerinin ve tansiyon değerlerinin ortalamaları, standart sapmaları ve minimum- maksimum değerleri verilmiştir. (Tablo 3.2)

Tablo 3.2: Nicel değişkenlerin dağılımı (n=94)

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	38.77	10.13	17.00	63.00
SSR Latans	1.44	.29	.38	2.50
SSR Amplitüd	1.47	1.20	.10	7.79
YatarakSistolik	102.71	13.29	80.00	150.00
Yatarak Diastolik	66.15	8.53	40.00	90.00
AyaktaSistolik	101.49	13.36	70.00	160.00
AyaktaDiastolik	66.09	9.45	40.00	95.00
Asgari Kalp Hızı	54.14	6.92	40.00	84.00
Ortalama Kalp Hızı	79.15	8.07	56.00	97.00
AzamiKalp Hızı	138.34	20.29	90.00	212.00
SDNN	124.31	29.74	51.00	208.00
SDNN İND	53.20	17.22	23.00	99.00
RMSSD	27.29	10.59	7.00	60.00
PNN 50	7.74	6.35	.00	29.00
ÜÇGEN	22.71	5.85	9.00	44.00
HF	239.81	220.21	17.00	1067.00
LF	462.45	262.65	26.00	1389.00
VLF	725.39	298.52	109.00	1473.00
Azami QT	418.10	33.30	335.00	570.00

Dimetilfumarat kullanan, İnterferon beta- 1a kullanan ve ilaç kullanmayan hastagrupları; lezyon yeri, SSR dalga paterni ve VEP sonuçlarına göre karşılaştırılmışlardır (Tablo 3.3).

Tablo 3.3: Gruplar arasında nitel özelliklerin dağılımı (n=94)

		Etken Kodu			χ^2	p
		Dimetilt fumarat (n=32)	İnterferon beta- 1a	İlaçsız (n=30)		
Cinsiyet	Kadın	28(87.5)	26(81.3)	23(76.7)	1.270	0.530
	Erkek	4(12.5)	6(18.8)	7(23.3)		
Patern	N Tipi	16(50)	23(71.9)	17(56.7)	3.334	0.189
	P Tipi	16(50)	9(28.1)	13(43.3)		
	M Tipi	-	-	-		
SSR Grup	Normal	32(100)	31(96.9)	29(96.7)	-	-
	Bozuk	0(0)	1(3.1)	1(3.3)		
OKB	Poz	32(100)	32(100)	30(100)	-	-
	Neg	-	-	-		
Supratentoryal	Var	32(100)	32(100)	27(90)	-	-
Plak	Yok	-	-	-		
İnfratentoryal	Var	20(62.5)	22(68.8)	15(50)	2.351	0.309
	Yok	12(37.5)	10(31.3)	15(50)		
Spinalplak	Var	24(75)	22(68.8)	21(70)	0.340	0.844
	Yok	8(25)	10(31.3)	9(30)		
VEP	Sağ	4(12.5)	4(12.5)	3(10)	5.774	0.449
	Sol	1(3.1)	0(0)	1(3.3)		
	Bilateral	8(25)	2(6.3)	5(16.7)		
	Normal	19(59.4)	26(81.3)	21(70)		

Veriler n(%) şeklinde gösterilmiştir.

χ^2 : Ki-Kare Testi

Dimetilt fumarat kullanan, İnterferon beta- 1a kullanan ve ilaç kullanmayan hastagrupları; SSR, HRV ve Ortostatik hipotansiyon açısından değerlendirildi ve gruplar arasında karşılaştırıldı (Tablo 3.4)

Tablo 3.4: DMF, interferon beta-1a ve ilaçsız gruplar arasında nicel değerlerin dağılımı ve karşılaştırılması(n=94)

	Etken Kodu			F	P
	Dimetil Fumarat (n=32)	İnterferon beta-1a (n=32)	İlaçsız (n=30)		
Yaş	39.91±10.35 ^{ab}	41.78±10.77 ^a	34.33±7.67 ^b	4.865	0.010*
SSRLatans	1.38±0.32 ^a	1.55±0.25 ^b	1.38±0.26 ^a	4.000	0.022*
SSR Amplitud	1.43±0.87 ^{ab}	1.87±1.67 ^a	1.08±0.68 ^b	3.686	0.029*
Yatarak Sistolik	102.19±9.75	102.34±16.21	103.67±13.51	0.112	0.894
Yatarak Diastolik	63.59±7.85	66.97±7.61	68±9.7	2.356	0.101
Ayakta Sistolik	100.78±11.58	102.19±15.81	101.5±12.67	0.087	0.917
Ayakta diastolik	63.13±9.14	66.78±7.04	68.5±11.31	2.735	0.070
Asgari Kalp Hızı	54.66±5.13	55.53±9.48	52.1±4.75	2.088	0.130
Ortalama Kalp Hızı	80.75±7.82	78.47±10.51	78.17±4.59	0.965	0.385
Azami Kalp Hızı	139.75±17.33	138.28±27.73	136.9±13.16	0.150	0.861
SDNN	120.84±24.3	118.87±34.23	133.8±28.53	2.345	0.102
SDNN İND	48.03±10.16 ^a	52.19±17.74 ^{ab}	59.8±20.7 ^b	3.934	0.023*
RRMSD	23.66±7.1 ^a	27.31±10.64 ^{ab}	31.13±12.45 ^b	4.119	0.019*
PNN 50	5.31±4.11 ^a	7.78±6.15 ^{ab}	10.3±7.59 ^b	5.203	0.007*
ÜÇGEN	22.91±6.18	22.09±5.69	23.17±5.82	0.282	0.755
HF	159.45±96.38 ^a	232.63±206.94 ^{ab}	333.2±289.13 ^b	5.293	0.007*
LF	429.25±187.17	419.94±266.09	543.2±313.26	2.144	0.123
VLF	802.47±245.57 ^a	589.87±273.6 ^b	787.73±332.36 ^a	5.504	0.006*
Azami QT	417.37±23.67	418.25±42.93	418.7±31.42	0.013	0.988
Azami QTC	455.09±32.02 ^a	476.75±69.15 ^{ab}	444.87±20.72 ^b	3.914	0.023*
Ortalama QT	339.78±16.28	339.84±23.1	344.6±13.97	0.701	0.499
Ortalama QTC	392.63±5.84	389.91±6.91	392.47±7.59	1.597	0.208
EDSS	3±1.24 ^a	2.61±0.95 ^a	1.92±1.1 ^b	7.644	<0.001*

Veriler Ortalama±Standart Sapma şeklinde gösterilmiştir. F: tek Yönlü Varyans Analizi (Anova)

İkili karşılaştırmalar Post Hoc Tukey HSD kullanılmıştır.* p değeri 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

Aynı üst indis istatistiksel farksızlığı göstermektedir.

Kısaltmalar: EKG, elektrokardiyogram; HF, yüksek frekanslı güç; HRV, kalp atış hızı değişkenliği; LF, düşük frekanslı güç; LF:HF, düşük frekanstan yüksek frekansa güç oranı; pNN50, ardışık RR aralığı farkı >50 ms olan atımların yüzdesi; RMSSD, ardışık RR aralığının farklarının ortalama karekökü; SDANN, 5 dakikalık RR aralığının SD'si anlamına gelir; SDNN, tüm RR aralıklarının SD'si; SNN50 sayısı, RR aralıklarının sayısı >50 ms; VLF, çok düşük frekanslı güç;pNN 50;50 ms kadar farklılık gösteren normal RR aralıklarının yüzdesi

Çalışmaya ilişkin deneklerin çalışma gruplarına göre yaş ortalamaları anlamlı düzeyde farklıdır. (F:4.865; p=0.010) Yapılan değerlendirme sonucunda bu farkın Interferon beta-1a grubu ile İlaçsız grubu arasındaki farktan kaynaklandığı bulunmuştur. (p<0.05) Interferon beta-1a grubu yaş ortalaması (41.78±10.77) anlamlı düzeyde İlaçsız grubuna (34.33±7.67) göre daha büyüktür. Dimetil Fumarat grubu yaş ortalaması (39.91±10.35) diğer çalışma gruplarına göre istatistiksel farklılık göstermemiştir. (p>0.05) (Tablo 3.5)

Tablo 3.5: Etken kodu'na göre yaş değerlerinin dağılımı (n=94)

	Etken Kodu			F	p
	Dimetil Fumarat	Interferon beta-1a	İlaçsız (n=30)		
Yaş	39.91±10.35 ^{ab}	41.78±10.77	34.33±7.67 ^b	4.865	0.010*

Veriler Ortalama±Standart Sapma şeklinde gösterilmiştir. F: tek Yönlü Varyans Analizi (Anova)

İkili karşılaştırmalar Post Hoc Tukey HSD kullanılmıştır. * p değeri 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

Hastaların çalışma gruplarına göre SSRLatans ortalamaları anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. (F:4000; p=0.022) yapılan değerlendirme sonucunda dimetil fumarat ile kontrol grubu ortalamaları aynı, Interferon beta-1a grubunun bunlardan farklı olduğu bulunmuştur (p<0.05). Interferon beta-1a grubu emg latans ortalaması (1.55±0.25) dimetil fumarat (1.38±0.32) ve ilaçsız gruba (1.38±0.26) göre anlamlı düzeyde uzamış bulundu. (Tablo 3.6)

Tablo 3.6: Etken kodu'na göre emglatans değerlerinin dağılımı (n=94)

	Etken Kodu			F	p
	Dimetil Fumarat	Interferon beta-1a	İlaçsız (n=30)		
SSRLatans	1.38±0.32 ^a	1.55±0.25 ^b	1.38±0.26 ^a	4.000	0.022*

Veriler Ortalama±Standart Sapma şeklinde gösterilmiştir. F: tek Yönlü Varyans Analizi (Anova)

İkili karşılaştırmalar Post Hoc Tukey HSD kullanılmıştır.

* p değeri 0.05 düzeyinde anlamlıdır. Aynı üst indis istatistiksel farksızlığı göstermektedir.

Çalışma grupları arasında SSR Amplitud ortalamaları anlamlı düzeyde farklıdır (F:3,686; p:0.029). Yapılan değerlendirme sonucuna göre bu farkın Interferon beta-1a

grubu ve ilaçsız grup arasındaki farktan kaynaklandığı bulunmuştur ($p<0,005$). Interferon beta-1a grubu SSR amplitud ortalaması (1.87 ± 1.67), ilaçsız gruba göre anlamlı düzeyde 1.08 ± 0.68 göre daha büyüktür. Dimetil Fumurat grubu emg amplitud ortalaması 1.43 ± 0.87 diğer çalışma gruplarına göre farklılık göstermemiştir. ($p>0,05$) (Tablo 3.7)

Tablo 3.7: Etken kodu'na göre emg amplitud değerlerinin dağılımı (n=94)

	Etken Kodu			F	p
	Dimetil Fumarat	Interferon beta-1a	İlaçsız (n=30)		
SSRAmplitud	1.43 ± 0.87^{ab}	1.87 ± 1.67^a	1.08 ± 0.68^b	3.686	0.029*

Veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma şeklinde gösterilmiştir. F: tek Yönlü Varyans Analizi (Anova)

İkili karşılaştırmalar Post Hoc Tukey HSD kullanılmıştır.* p değeri 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

Aynı üst indis istatistiksel farksızlığı göstermektedir.

Tüm kaydın 5 dakikalık bölümlerinin tamamındaki NN aralıklarının tüm ortalamalarının SD'si (SDANN) anlamlı düzeyde farklı çıkmıştır.(F: 3.934 ; P:0,023) Yapılan değerlendirme sonucunda bu farkın Dimetil Fumarat ve ilaçsız grup arasındaki farktan kaynaklandığı bulunmuştur ($p<0,005$). Dimetil Fumurat grubu SDANN ortalaması (48.03 ± 10.16), ilaçsız olan gruba göre (59.8 ± 20.7) anlamlı düzeyde daha düşük çıkmıştır. Interferon beta-1a grubu diğer çalışma gruplarına göre farklılık göstermemiştir. ($p>0,005$) (Tablo 3.8)

Tablo 3.8: Etken kodu'na göre SDNNİND değerlerinin dağılımı (n=94)

	Etken Kodu			F	p
	Dimetil Fumarat	Interferon beta-1a	İlaçsız (n=30)		
Sdnnİnd	48.03 ± 10.16^a	52.19 ± 17.74	59.8 ± 20.7^b	3.934	0.023*

Veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma şeklinde gösterilmiştir. F: tek Yönlü Varyans Analizi (Anova)

İkili karşılaştırmalar Post Hoc Tukey HSD kullanılmıştır.* p değeri 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

Aynı üst indis istatistiksel farksızlığı göstermektedir.

Bitişik NN aralıkları arasındaki farkların kareleri toplamının ortalamasının karekökü (RMSSD) ortalamaları anlamlı düzeyde farklı çıkmıştır. (F: 4.119 ; P:0.019) Bunun Dimetil Fumarat ve ilaçsız grup arasındaki farktan kaynaklandığı bulunmuştur ($p<0,005$). Dimetil Fumarat grubu RMSSD ortalaması (23.66 ± 7.1), ilaçsız olan gruba göre (31.13 ± 12.45) anlamlı düzeyde daha düşük çıkmıştır. Interferon beta-1a grubu diğer çalışma gruplarına göre farklılık göstermemiştir. ($p>0,005$) (Tablo 3.9)

Tablo 3.9: Etken kodu'na göre RMSSD değerlerinin dağılımı (n=94)

	Etken Kodu			F	p
	Dimetil Fumarat	Interferon beta-1a44	İlaçsız (n=30)		
Rmssd	23.66 ± 7.1^a	27.31 ± 10.64	31.13 ± 12.45^b	4.119	0.019*

Veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma şeklinde gösterilmiştir. F: tek Yönlü Varyans Analizi (Anova)

İkili karşılaştırmalar Post Hoc Tukey HSD kullanılmıştır.* p değeri 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

Aynı üst indis istatistiksel farksızlığı göstermektedir.

Tüm kayıt boyunca >50 ms farklılık gösteren bitişik NN aralığı çiftlerinin sayısının tüm NN aralıklarına bölünmesi ile elde edilen PNN50 ortalamaları anlamlı düzeyde farklı çıkmıştır.

(F: 5.203 ; P : **0.007**). Bunun Dimetil Fumarat ve ilaçsız grup arasındaki farktan kaynaklandığı bulunmuştur ($p<0,005$). Dimetil Fumarat grubu PNN50 ortalaması (5.31 ± 4.11), ilaçsız olan gruba göre (10.3 ± 7.59) anlamlı düzeyde daha düşük çıkmıştır. (Tablo 3.10)

Tablo 3.10: Etken kodu'na göre PNN 50 değerlerinin dağılımı (n=94)

	Etken Kodu			F	p
	Dimetil Fumarat	Interferon beta-1a	İlaçsız (n=30)		
Pnn50	5.31 ± 4.11^a	7.78 ± 6.15^{ab}	10.3 ± 7.59^b	5.203	0.007*

Veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma şeklinde gösterilmiştir. F: tek Yönlü Varyans Analizi (Anova)

İkili karşılaştırmalar Post Hoc Tukey HSD kullanılmıştır.* p değeri 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

Aynı üst indis istatistiksel farksızlığı göstermektedir.

Yüksek frekans (HF) aralığında güç, anlamlı düzeyde farklı çıkmıştır.(F: 5.293 ; P:0,007) Yapılan değerlendirme sonucunda bununDimetiltfumarat ve ilaçsız grup arasındaki farktan kaynaklandığı bulunmuştur (p<0,005). Dimetiltfumarat grubu HF ortalaması (159.45±96.38), ilaçsız olan gruba göre (333.2±289.13) anlamlı düzeyde daha düşük çıkmıştır. Sonuç olarak, yüksek frekans (HF) aralığındaki güç genellikle parasempatik sinir sisteminin etkinliğini yansıtır.(Tablo 3.11)

Tablo 3.11: Etken kodu'na göre HF değerlerinin dağılımı (n=94)

	Etken Kodu			F	p
	Dimetil Fumarat	Interferon beta-1a	İlaçsız (n=30)		
HF	159.45±96.38	232.63±206.94	333.2±289.13 ^b	5.293	0.007*

Veriler Ortalama±Standart Sapma şeklinde gösterilmiştir.F: tek Yönlü Varyans Analizi (Anova)

İkili karşılaştırmalar Post Hoc Tukey HSD kullanılmıştır.* p değeri 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

Aynı üst indis istatistiksel farksızlığı göstermektedir.

Çalışmamızdaçokdüşük frekans (VLF) aralığında güç, gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde fark görülmüştür.(F: 5.504 ; P:0,006) Yapılan değerlendirme sonucunda bununInterferon beta-1a ilediğer iki grup arasındaki farktankaynaklandığı bulunmuştur (p<0,005). Interferon beta-1agrubu VLFortalaması (589.87±273.6) hem dimetiltfumarat802.47±245.57) hemdeilaçsız olan gruba göre (787.73±332.36 ^a) anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. VLF, genellikle sempatik ve parasempatik sinir sistemi aktivitelerinin birleşimini ve denge durumunu yansıtır. (Tablo 3.12)

Tablo 3.12: Etken kodu'na göre VLF değerlerinin dağılımı (n=94)

	Etken Kodu			F	p
	Dimetil Fumarat	Interferon beta-1a	İlaçsız (n=30)		
VLF	802.47±245.57	589.87±273.6 ^b	787.73±332.36 ^a	5.504	0.006*

Veriler Ortalama±Standart Sapma şeklinde gösterilmiştir.F: tek Yönlü Varyans Analizi (Anova)

İkili karşılaştırmalar Post Hoc Tukey HSD kullanılmıştır.* p değeri 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

Aynı üst indis istatistiksel farksızlığı göstermektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre Azami QTC (Düzeltilmiş QT aralığı) değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde farklar elde edilmiştir. (F:3.914; P: 0,023)

Yapılan değerlendirme sonucunda dimetilfumarat kullananların azami QTC ortalamaları (455.09 ± 32.02) ilaçsız olan gruba göre (455.09 ± 32.02) anlamlı derecede uzun bulunmuştur. ($p < 0,005$) (Tablo 3.13)

Tablo 3.13: Gruplar arasında azami QTC değerlerinin dağılımı (n=94)

Dimetil Fumarat (n=32)		Interferon beta-1a (n=32)	İlaçsız (n=30)		
Azami QTC	455.09 ± 32.02 a	476.75 ± 69.15 ab	444.87 ± 20.72 ^b	3.914	0.023*

Veriler Ortalama±Standart Sapma şeklinde gösterilmiştir.F: tek Yönlü Varyans Analizi (Anova)

İkili karşılaştırmalar Post Hoc Tukey HSD kullanılmıştır.* p değeri 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

Aynı üst indis istatistiksel farksızlığı göstermektedir.

Yine çalışmamızın sonuçlarından elde ettiğimiz verilere göre deneklerin çalışma gruplarına göre EDSS puan ortalaması anlamlı düzeyde farklıdır. (F: 7.644; $p < 0.001$) Yapılan değerlendirme sonucunda bu farkın herhangi bir tedavi almayan grup ile tedavi alan değer iki grup arasındaki farktan kaynaklandığı bulunmuştur. ($p < 0.05$) İmmunomodulator tedavi almayan grubun EDSS puanı (1.92 ± 1.1), hem dimetilfumarat (3 ± 1.24) Hemde Interferon beta-1a (2.61 ± 0.95) kullanan gruplara göre anlamlı derecede düşük bulundu. Dimetil Fumarat grubu (3 ± 1.24) ile Interferon beta-1a grubu (2.61 ± 0.95) arasında EDSS puanı istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. ($p > 0.05$) (Tablo 3.14)

Tablo 3.14: Etken kodu'na göre edss değerlerinin dağılımı (n=94)

	Etken Kodu			F	P
	Dimetil Fumarat	Interferon beta-1a	İlaçsız (n=30)		
Edss	3 ± 1.24 ^a	2.61 ± 0.95 ^a	1.92 ± 1.1 ^b	7.644	<0.001*

Veriler Ortalama±Standart Sapma şeklinde gösterilmiştir.İkili karşılaştırmalar Post Hoc Tukey HSD

kullanılmıştır.* p değeri 0.05 düzeyinde anlamlıdır.Aynı üst indis istatistiksel farksızlığı göstermektedir.

Çalışmaya katılan 12 hastada beklenen fizyolojik sürecin aksine ayağa kalktıktan sonra hem sistolik hemde diastolik tansiyonlarda yükselme izlendi (Tablo 3.15)

Tablo 3.15: Sistolik ve diastolik tansiyonları ayakta yüksek olan hastaların dağılımı(n=12)

		Cinsiyet		Valid	Cumulative
		Frequency	Percent	Percent	Percent
Valid	kadın	8	66,7	66,7	66,7
	erkek	4	33,3	33,3	100,0
	Total	12	100,0	100,0	

Bu 12 hasta cinsiyet açısından analiz edildiğinde anlamlı fark bulunmadı. immunmodulator tedavi kullanan veya kullanmayanlar karşılaştırıldı üç ana gruba göre analiz edildiğinde ilaç kullanan iki gruba ilaç kullanmayanlar arasında anlamlı fark bulunmadı. Supratentoryal, infratentoryal ve spinal plak konumuna göre değerlendirildiğinde arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Ayağa kalkmakla tansiyonlarda yükselme izlenen 12 hasta plak yerleşim yerlerine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde(Supratentoryal plak, infratentoryal plak, spinal plak) anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 3.16: Cinsiyete göre latans değerlerinin dağılımı (n=94)

	Etken Kodu		T	p
	Kadın (n=77)	Erkek (n=17)		
SSR Latans	1.44±0.30	1.44±0.25	0.018	0.986

Veriler Ortalama±Standart Sapma şeklinde gösterilmiştir. t: Bağımsız Örneklem T Testi* p değeri 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

Yapılan korelasyon analizinde yaş ve EDSS arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon mevcuttu (Tablo 2.17). Yaşa göre kalp hızı değişkenliği karşılaştırıldığında ise; yaş ile HRV altparametrelerinin birçoğuarasındayayıf, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmiştir. Yaş ilerledikçe HRV parametrelerinde azalma, dolayısıyla otonom disfonksiyon şiddetinde artma gözlenmiştir. (3.17)

Tablo 3.17: Yaş ile HRV arasındaki ilişki

HRV		Yaş
Asgari kalp hızı	R	0,275
	P	0,007*
Ort KH	R	0,154
	P	0,138
Azam KH	R	-0,384
	P	<0,001*
SDNN	R	-0,265
	P	0,010*
SDNN_İnd	R	-0,226*
	P	0,029*
RMSSD	R	-0,259
	P	0,012*
pNN50	R	-0,215
	P	0,037*
Üçgen	R	-0,179
	P	0,085
HF	R	-0,298
	P	0,004*
LF	R	-0,392
	P	<0,001*
VLF	R	-0,316
	P	0,002*
AzamıQT	R	0,111
	P	0,288
AzamıQTc	R	0,233
	P	0,024*
OrtQT	R	0,124
	P	0,235
OrtQTc	R	0,041*
	P	0,695
EDSS	R	0,421
	P	<0,001*

r: Pearson Koralasyon Katsayısı* p değeri 0.05 düzeyinde anlamlı.

Korelasyon katsayısı (r) nın yorumu;

r< 0,4 arasında ise zayıf **korelasyon**.

r0,4-0,6 arasında ise orta düzeyde **korelasyon**.

r0,6-1,0 arasında ise yüksek **korelasyon** yorumu yapılır.

BÖLÜM IV: TARTIŞMA

Bu çalışmada immünmodülatuar tedavi alan ve ilaç kullanmayan RRMS hastalarında kardiak otonom etkilenmeyi değerlendirmeyi amaçladık. Primer hastalığın neden olduğu otonom disfonksiyonun yanısıra, tedavide kullanılan immunmodulatuvar ilaçların hem olası otonom yan etkilerini hemde varolan disfonksiyona olumlu etkilerinin olup olmadığını inceledik.

Mayıs 2023 ve Aralık2023 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne başvuran, McDonald kriterlerine göre RRMS tanısı almış94 hasta dâhil edilmiştir. Relapsing-Remitting MS (RRMS) tanısı konulmuş, son 1 yıldır İmmunmodulatuvar (Interferon-beta 1a, dimetilfumarat) tedavilerinden herhangi birini alan ve EDSS skoru 5' in altında olan MS hastaları ileRRMS kliniği olan ve en az bir yıldır herhangi bir tedavi almayan hastalar dâhil edilmiştir. Çalışma genel itibari ile üç ana başlık altında toplandı. MS hastalarında kalp atım hızı değişkenliği ve onun alt grupları, ortostatik hiptansiyon ve sempatik deri yanıtı bakıldı.

Otonomik disfonksiyon(OD) MS'de yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir ve sıklıkla mesane, bağırsaklar, kalp ile cinsel ve sudomotor fonksiyonlar dahil olmak üzere birçok organ ve sistemi etkiler(McDougall ve McLeod)İOD, primer progresif MS'de diğer iki forma göre (RRMS, SPMS) daha sık izlenmiştir. OD, omurilik kesit alanı azalması ile korelasyon göstermiş, ancak spinal kord hiperintensitesi ile ilişkili bulunmamıştır. OD, omurilik atrofisinin gösterdiği gibi, demiyelinizan lezyonlardan ziyade aksonal kayıpla daha yakından ilişkili olarak değerlendirilmiştir. (197). Çalışmamıza katılan 94 RRMS hastasında otonom disfonksiyon ile spinal lezyon durumu karşılaştırılmış ve üç ana grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ve literatür bilgisini desteklemektedir.

Bernitsas ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göreC2 vertebral düzeyde servikal kord kesit alanı (CSA-C2)'nin hem RRMS hem de progresif MS'de klinik özürlülük ile güçlü bir korelasyona sahip olduğunu göstermektedir. CSA-C2, hastalık süresi ve fenotip, özürlülüğün bağımsız belirleyicileri olarak değerlendirilmiştir.(198)

SSR, periferik sinirlerin elektriksel stimülasyonu ile en sık ortaya çıkan cilt potansiyelinin modifikasyonuna dayanan basit, tekrarlanabilir ve non-invaziv bir testtir. Periferik pre ve post-ganglionik sempatik sudomotor liflerin yanı sıra posterior

hipotalamus, üst beyin sapı retiküler oluşumu ve omurilik gibi merkezi yapıları da tuttuğu için otonom sinir sistemini (OSS) değerlendirme yöntemlerinden biridir [199]. SSR, ciltteki ter bezlerinin elektriksel aktivitesini ölçer ve sempatik sinir sistemi aktivitesi hakkında bilgi sağlar. SSR'nin iki ana ölçütü vardır: latans (gecikme) ve amplitüd (genlik).

Çalışmamızda hastaların üç ana gruba göre SSRlatans ortalamaları karşılaştırıldığında Interferon beta-1a kullanan grupta hem dimetilfumarat kullananlara göre hem de ilaç kullanmayanlara göre anlamlı derecede uzamış olarak bulunmuştur.

Yine çalışmamızın sonuçlarından elde ettiğimiz verilere göre deneklerin çalışma gruplarına göre EDSS puan ortalaması anlamlı düzeyde farklıdır. İmmunomodulator tedavi almayan grubun EDSS puanı hem dimetilfumarat kullananlara, hem de Interferon beta-1a kullanan gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Dimetil Fumarat kullanan hasta grubu ile Interferon beta-1a kullanan hasta grubu ortalamada EDSS puanı istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

Linden ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise EDSS skorları ile SSR yanıtları arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Benzer şekilde De Seze ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre yüksek EDSS değerleri ($EDSS > 4$) ve hastalık süresi daha uzun olan MS hastalarında OSS disfonksiyonu görülme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. (200)

Günal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, yüksek EDSS yerine uzun hastalık süresinin MS'de daha yüksek otonomik tutulum riski taşıdığı gösterilmiştir. Hem parasempatik hem de sempatik fonksiyonlar bozulmuş olarak bulunmuştur. Bu bağlamda, MS hastalarında subklinik değişiklikleri saptamak için otonomik fonksiyon testi gerekli görünmektedir ve sonuç ölçütlerinde dikkate alınmalıdır. (201)

SSR gecikmesi ile EDSS puanları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara bakıldığında Genel olarak, SSR'deki uzun süreli gecikme gibi anormallikler, EDSS skorları yüksek olan hastalarda daha yaygın olma eğilimindedir. Bu, daha ciddi otonomik disfonksiyonun MS'te daha fazla genel sakatlık ile ilişkili olduğu potansiyel bir ilişkiyi düşündürmektedir.

SSR anormallikleri ile daha yüksek EDSS skorları arasında bir korelasyon olduğunu gösteren kanıtlar mevcut olsa da, SSR'nin MS'teki otonomik disfonksiyonu değerlendirmek için kullanılan birçok değerlendirmeden sadece biri olduğunu ve

bulgularının diğer klinik ve tanısal değerlendirmelerle birlikte yorumlanması gerektiğini belirtmek önemlidir.

McDugall ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sempatik deri yanıtı (SSR) yokluğu ile Genişletilmiş Özür Durum Ölçeği (EDSS) skoru arasında ve otonomik semptomlar arasında bir ilişki saptanamamıştır.(202) Benzer şekilde Haensen ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada da bozulmuş SSR skoru elde edilen hastalarda hastalığın süresi ve EDSS skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.(203)

Yetik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada elde edilen sonuçlara göre MS hastalarında otonomik fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek için SSR ölçümleri yapılması duyarlı bulunmamış, yine yorgunluk ve otonomik fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiyi göstermede SSR testinin yeterli olmadığı kanaatine varılmıştır. (204)

Literatürde EDSS skoru ve SSR ilişkisi ile ilgili birbirine zıt çalışmalar olmakla birlikte bizim çalışmamızda EDSS skorları ile SSR latansı arasında dolaylı olarak negatif bir korelasyon elde edilmiştir. İnterferon beta-1a kullanan grubun SSR latans ortalamasının ilaç kullanmayan gruba göre uzamış bulunması ele alındığında, hem EDSS puan ortalaması daha yüksek hemde yaş ortalaması daha yüksek olmasından kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bakımdan elde ettiğimiz sonuç genel literatür bilgisi ile uyumludur.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerle göre İnterferon beta-1a kullananların SSR Amplitudlerinin ortalama değerleri ilaç kullanmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İnterferan beta-1a ve Dimetil fumarat kullananların SSR Amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Muhtemelen interferon beta-1a kullanan hastaların diğer gruplara göre daha yaşlı olması nedeniyle yanıt elde edebilmek için yüksek şiddette elektriksel uyaran gerekli olmuştur. Yapılan bu yüksek uyaran sonrasında yüksek amplitüd elde edilmesi olağan olarak değerlendirilmiştir.

Toyokura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre SSR genliklerinin uyaran gücüne bağlı olduğu belirtilmiştir. SSRakımı artırıldığında, artan sayıda afferent duyuşal lif, afferent aksiyon potansiyellerinin uzaysal toplamı yoluyla SSR'nin artmasıyla sonuçlanan aksiyon potansiyelleri üretir. Sağlıklı deneklerde SSR genlikleri

esas olarak uyanıklığa, uyaran gücüne ve alışkanlığın etkisi de dahil olmak üzere uyaranın yeniliğine bağlıdır. (205)

Carigave arkadaşlarının çalışmada tekrarlayan elektriksel periferik sinir stimülasyonunun; SSR gecikmesi, süresi ve genliği üzerindeki etkisini incelenmiş periferik ter bezi mekanizmalarının, alışma(habitüasyon) sırasında SSR'nin genliğinin kaybında ve süresinin artmasında rol oynayabileceği belirtilmiştir.(206)

Droryve ark.'nın yaptığı tamamı sağlıklı deneklerden oluşan çalışmada SSR yanıtı tüm genç deneklerde mevcut bulunmuş, ancak yaşlılarda yalnızca %50'sinin alt ekstremitelerinde ve %73'ünün üst ekstremitelerinde bulunabilmiştir. Yanıtın genliği hem üst hem de alt ekstremitelerde yaşla birlikte belirgin bir düşüş göstermiştir.(207).

HRV, kalbin çeşitli fizyolojik ve çevresel uyaranlara yanıt verme yeteneğini temsil eder. Yüksek bir HRV, fizyolojik veya çevresel stres faktörlerine esnek bir şekilde yanıt veren sağlıklı bir kalbin işaretidir; düşük bir HRV ise, bozulmuş bağışıklık fonksiyonu ve daha zayıf bir öz-düzenleme süreci ile ilişkili azalmış sağlığın bir göstergesidir.

Jandackova ve arkadaşlarının çalışmasına göre HRV yaşlandıkça düşme eğiliminde bulunmuştur. Bizim çalışmamızda yaş ile HRV değerleri arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur. Bulgularımız Jandackova ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur. (208). Dong JG ve arkadaşlarının çalışmasına göre HRV fiziksel aktivite ve fitness ile pozitif ilişkilidir (209) ve daha sağlıklı yaşam tarzına sahip kişilerde daha yüksektir(210). Gökaslan ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı Relaps remitting multipl sklerozlu hastalarda kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun kalp hızı, türbülans ve değişkenliğe göre değerlendirilmesi isimli çalışmada, MS'in HRV'yi azalttığı; HRV analizinde parasempatik ve sempatik parametrelerin disfonksiyonu ile gösterilmiştir (211).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuca göre SDANN, Dimetilfumarat kullananlarda ilaç kullanmayan gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. SDANN genellikle sempatik sinir sistemi aktivitesiyle ilişkilendirilir. Sempatik aktivasyon genellikle kalp atış hızı değişkenliğini artırır ve bu da NN aralıklarının varyansını artırabilir. Dolayısıyla, NN aralıklarının standart sapmalarının ortalamasının yüksek olması, sempatik aktivitenin arttığını ve vücudun daha uyanık veya stres altında

olduğunu gösterebilir. Öte yandan, düşük bir SDANN değeri, daha düşük sempatik aktivite ve daha fazla parasempatik aktivite veya dinlenme durumuyla ilişkilendirilebilir.

Elde ettiğimiz RMSSD ortalamaları karşılaştırıldığında Dimetilfumarat grubu ortalaması, ilaçsız olan gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. RMSSD değeri, özellikle parasempatik sinir sistemi aktivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilir. RMSSD değeri ne kadar yüksekse, parasempatik aktivitenin o kadar güçlü olduğu ve vücudun daha rahat veya dinlenme durumunda olduğu söylenebilir.

PNN50 ortalamaları karşılaştırıldığında Dimetilumurat grubu PNN50 ortalaması ilaç kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. PNN50 genellikle parasempatik sinir sistemi aktivitesi ile ilişkilendirilir. Parasempatik aktivasyon, kalp atış hızı değişkenliğini artırabilir ve bu da NN aralıkları arasındaki farklılıkların sayısını ve bu farkların yüzdesini artırabilir. Dolayısıyla, PNN50 değerinin yüksek olması, daha fazla parasempatik aktivite veya dinlenme durumu ile ilişkilendirilebilir. Bu durum genellikle sağlıklı ve dengeli bir otonom sinir sistemi işlevselliği ile ilişkilendirilir.

Yapılan değerlendirme sonucunda dimetilfumarat kullanan hastalarımızın HF ortalaması ilaç kullanmayan gruba göre anlamlı düzeyde düşük çıkmıştır. HF gücü, vagus siniri yoluyla parasempatik sinir sisteminin kalp üzerindeki etkisini gösterir. Yüksek HF gücü, genellikle artmış parasempatik (vagal) tonusu ve buna bağlı olarak daha iyi kardiyovasküler sağlık ile ilişkilidir. Düşük HF gücü, azalmış parasempatik aktiviteye ve olası sempatik baskınlığa işaret edebilir. Stres ve anksiyete durumlarında ise HF gücü azalabilir, çünkü sempatik sinir sistemi baskın hale gelir. DMF parasempatik sinir sistemi üzerindeki etkileri dolaylıdır ve daha çok inflamasyonun azalması, oksidatif stresin azalması ve genel nöroprotektif etkiler aracılığıyla gerçekleşir. DMF'nin doğrudan parasempatik sinir sistemi üzerindeki etkileri üzerine spesifik araştırmalar sınırlı olabilir, ancak ilacın genel etkileri, otonom sinir sisteminin daha dengeli çalışmasına katkıda bulunabilir.

SDANN, RRMSD, PNN50 ve HF değerlerine bakıldığında dimetilfumarat kullanan hasta grubunun otonom dizabilitesinin ilaç kullanmayan gruba göre daha belirgin olduğu anlaşılmaktadır. Bu sonuca DMF kullanan hastaların EDSS puan ortalamaları İnterferon beta-1a kullanan ve ilaç kullanmayan gruplar ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunması nedeniyle varılmıştır. DMF başlanan

hastaların hastalık aktivitelerinin nispeten diğer gruplara göre yüksek olması bu açıdan önemlidir. Aynı zamanda dimetilfumarat ülkemizde birinci basamak tedavi olmasına rağmen nispeten yüksek hasatalık aktivitesi olanlara başlama yönünde eğilim vardır.

VLF gücü, kronik stres ve bazı patolojik durumlarla ilişkili olabilir. Düşük VLF gücü, genellikle zayıf sağlık durumu ve artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu, otonom sinir sisteminin dengesizliğini ve genel sağlığın bozulduğunu gösterebilir. VLF gücünün parasempatik tutuluşu doğrudan desteklediğini söylemek yanıltıcı olabilir. VLF bandı, daha çok otonom sinir sisteminin genel aktivitesini ve uzun süreli düzenleyici mekanizmalarını yansıtır. Çalışmamızda çok düşük frekans (VLF) aralığında güç değerleri karşılaştırıldığında Interferon beta-1a grubu VLF ortalaması hem dimetilfumarat hem de ilaçsız olan gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç yine interferon beta -1a kullanan hastaların diğer iki gruba göre yaş ortalamalarının yüksek olması ile ilişkilendirilebilir.

Turri G ve arkadaşlarının RRMS hastalarında yaptığı bir çalışmada, %16'sının artmış bir QTc aralığına sahip olduğu ve bunun muhtemelen insular korteksin tutulumuyla yönlendirilen serebral bir kökene sahip olduğunu bildirilmiştir. Hastalık süresi, kortikal insüler lezyon hacmi ve gri madde lezyon hacmi ile ilişkili olarak bulunmuştur(212). Çalışmamızın sonuçlarına göre dimetilfumarat kullanan hastaların azami QTc(Düzeltilmiş QT aralığı) ortalamaları ilaç kullanmayan gruba göre anlamlı derecede uzun bulunmuştu. Hem hastalık aktivitesi hem de EDSS olarak ilaçsız takipte dahi iyi giden bir hasta grubuna göre, nispeten daha yüksek hastalık aktivitesi ve yüksek EDSS'li DMF grubunun artmış QTc ortalamaları Turri ve arkadaşlarının bulguları ile uyumlu görünmektedir (212).

Azami QTc aralığı değerleri genellikle sempatik sinir sistemi aktivitesi ile ilişkilendirilir. Sempatik sinir sistemi aktivitesi genellikle stresli durumlar veya fiziksel aktivite sırasında artar. Bu durumlarda kalp hızı artar ve QTc aralığı da kısalabilir. Öte yandan, parasempatik sinir sistemi dinlenme ve rahatlama durumlarında aktiftir ve kalp hızını düşürür, bu da QTc aralığının uzamasına yol açabilir. Ancak, QTc değerlerini yorumlamak için tek başına otonom sinir sisteminin etkisini değerlendirmek yeterli değildir. Kalp hastalıkları, ilaçlar, elektrolit dengesizlikleri gibi birçok faktör de QTc değerlerini etkileyebilir. Bu nedenle, herhangi bir yorum yapmadan önce kapsamlı bir klinik değerlendirme yapılması önemlidir. Saari A ve arkadaşlarının çalışmasına göre

MS, hem azalmış HR varyasyonuna hem de azalmış KB reaksiyonlarına yol açar ve bu da bozulmuş kardiyovasküler düzenlemeyi göstermektedir. Özellikle, MS'de bulunan orta beyin lezyonları kardiyovasküler işlev bozukluğuyla ilişkili bulunmuştur(213).

Nasseri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise beyin sapı lezyonlarının sayısı ve boyutu ile otonomik parametrelerdeki anormallikler arasında bir korelasyon bulunamamıştır (214). Bu haliyle çalışmamız Uitdehaag ve arkadaşlarının çalışmasını desteklerken Saari A ve ark.'nın çalışması ile uyumlu bulunmamıştır.

Çalışmamızda lezyonların lokalizasyonu (infratentoryal, supratentoryal veya spinal plakların varlığı) ile HRV ve SSR verileri ayrı ayrı karşılaştırılmış ve otonom disfonksiyon ile ilişkili bulunamamıştır. Mcdougall AJ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, SDNNI, rMSSD ve sNN50'nin HRV parametreleri MS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar MS'li hastalarda otonomik dengesizliği göstermektedir. Bununla birlikte, gruplar arasında diğer HRV parametrelerinde (yani SDNN ve SDANN) anlamlı bir fark bulunamamıştır (215). Aynı çalışmada MS'li hastalar yaşlandıkça HRV parametrelerinin değerinin azaldığı bildirilmiştir. SDNNI, rMSSD ve sNN50 parametreleri ele alındığında bizim bulgularımız Mcdougall AJ ve arkadaşlarının çalışması ile paralellik göstermiştir.

Medyan katekolamin seviyeleri "aktif" MS hastalarında stabil hastalığı olanlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Çalışmada parasempatik disfonksiyon, MS hastalarında özür lülüğün ilerlemesi ile yakından ilişkili bulunmuş, buna karşılık sempatik fonksiyon bozukluğu MS'in klinik aktivitesiyle ilişkilendirilmiştir. Bu, otonom sinir sisteminin MS'teki bozulmuş bağışıklık düzenlemesi ile yakından bağlantılı olabileceğini öne süren önceki gözlemlerle uyumludur (216). Studer ve ark. sempatik disfonksiyonun MS'de sakatlık ilerlemesi ile doğrudan ilişkili olduğunu öne sürdüler; Bununla birlikte, sadece ilerleyici hastalık seyri olan hastaların böyle bir ilişki gösterdiğini, relapsing remitting seyri olanların ise otonomik fonksiyon açısından sağlıklı kontrollerden hiçbir farkı olmadığını bildirmişlerdir [217].

Kanjwal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada beyin sapı lezyonları varlığında MS'li hastalarda HRV'nin azaldığını bildirilmiştir, ancak bu azalma aynı zamanda genel sakatlık, hastalığın süresi ve nüks sayısı ile de ilişkiliydi. Sonuçlarında bu hastalığın parasempatik kardiyovasküler tonda bir işlev bozukluğuna neden oluyor gibi görüldüğünü ifade etmişlerdir (218-219). Bizim çalışmamızda infratentoryal lezyonu

olan hastaların olmayanlara göre otonom fonksiyon testlerinde farklılık saptanmadı. Bu sonuçlarımız Kanjwal K ve Ark da yorumladığı gibi OD daha genel sakatlık, hastalık süresi ve nüks sayısı ile ilişkili olduğu iddiasını doğrulamaktadır.

Darija Mahovic ve Ark.'nın yaptığı çalışmada, kalp atım hızının otonom kontrolünün RRMS hastalarında hastalık süresine bağlı olduğu gösterilmiştir. Daha uzun hastalık süresi, MS hastalarında kardiyak otonomik dengenin ilerleyici bozulmasına yol açtığı belirtilmiştir. (220)HRV, MS'de hem parasempatik hem de sempatik anlamlı bozulma göstermiştir. Ek olarak parasempatik aktivitedeki olan değişikliklerin hastalık ilerlemesi ile ilişkisi olduğu çalışmalarda bildirilmiştir.(221)Bir başka çalışmada ise; KAH(kardiyak otonom disfonksiyon) varlığı ile beyin sapı lezyonlarının klinikve MRIkanıtı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirirken, 51 MS hastası ve 50 kontrol üzerinde yapılan bir Finlandiya çalışması, toplam beyin sapı lezyonları ve KAH arasında anlamlı bir ilişki varlığını bildirdi (222).Bununla birlikteNassari ve Ark.'nınyaptığı bir çalışmada beyin sapı lezyonlarının sayısı ve boyutu ile otonomik parametrelerdeki anormallikler arasında bir korelasyon bulunamadığı belirtilmiştir (223).bizim çalışmamızda da infratentoryan veya spinal lezyonların varlığı ile otonom fonksiyon değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. BulgularımızNassari ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıylaile uyumludur.Mario Habek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre erkendönem MS hastalarının büyük bir kısmında otonomik (öncelikle sempatik) fonksiyon bozukluğu mevcut olup beyin sapı tutulumu ile ilişkili gibi görünmektedir. Hastaların %59,8'inde otonomik disfonksiyon (CASS >1), %5'inde parasempatik disfonksiyon, %42,6'sında sempatik disfonksiyon ve %32,7'sinde sudomotor disfonksiyon bozukluğu bulunmuştur (224).

İmmunmodulator ilaç kullanan ve ilaçsız takip edilen RRMS hastaları üzerinde yaptığımız bu çalışmada Otonom sinir sisteminin kardiyak parametrelerini değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda ise; daha ziyade hastalarımızın EDSS skorları ve yaş ile Otonom disfonksiyon şiddeti ilişkili idi.

Çalışmamızda, İmmunmodulator tedavi alan iki hasta grubu ile herhangi bir tedavi almayan RRMS hastaları karşılaştırıldığında ortostatik hipotansiyon açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Paradoks bir şekilde, çalışmaya katılan 12 hastada beklenen fizyolojik sürecin aksine ayağa kalktıktan sonra hem sistolik hemde

diastolik tansiyonlarda yükselme izlendi. Bu 12 hastanın ayağa kalkmakla yükselen tansiyon değerlericinsiyet, lezyon yeri ve üç ana grup(DMF, İnterferon beta-1a, İlaçsız)düzeyinde karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı.

Klinik olarak aktif relapsing-remittingve sekonder progresif MS'liparasempatik (Valsalva manevrasına kalp hızı tepkileri, derin nefes alma ve duruşta aktif değişiklik) ve sempatik fonksiyon testleri (duruşta aktif değişikliğe ve sürekli el sıkmaya kan basıncı tepkileri) ve dinlenme ve ayakta durma sırasında kalp hızı değişkenliğinin spektral analizi ile incelenmiş, hastaların %49'una ortostatik baş dönmesi, %40'ında en az bir kardiyovasküler refleks testinde anormal yanıtlar ve%50'sinde ortostatik intolerans bildirilmiştir. OD'li ve OD'siz hastaların alt grup karşılaştırması, ortostatik intoleransın bozulmuş sempatik vazokonstriksiyondan kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu sonuçlar, sempatik sinir sisteminin MS hastalarında dahil olduğuna dair daha fazla kanıt sağlamaktadır(225).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Multiple skleroz santral sinir sisteminde ak madde daha fazla olmak üzere, derin gri maddeyi ve korteksi de etkileyebilen demiyelinizasyon ve akson hasarıyla karakterize, kronik inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Demiyelinizasyonun yanı sıra gelişen aksonal dejenerasyonun MS'te ortaya çıkan irreversibl nörolojik dizabilitenin temel nedeni olduğu anlaşılmıştır. Çalışmamızda immünomodülatuar tedavi alan ve ilaç kullanmayan RRMS hastalarında kardiyak otonom disfonksiyon karşılaştırılmıştır.

Otonom sinir sistemi, kompleks santral bağlantıları ve yaygın periferik dağılımı ile canlılığımızın devamını, sürekli değişen iç ve dış çevre koşullarına uyumumuzu sağlar. Kardiyak otonom disfonksiyon, kalp atış hızı değişkenliğinin azalması ve ortostatik intolerans, baş dönmesi ve yorgunluk gibi semptomlara yol açan vazomotor bozuklukları içerir; bu sonuncusu MS hastalarının en sık görülen şikayetlerinden biridir.

Çalışmamızda sempatik deri yanıtı latansları ile yüksek hastalık aktivitesinin uzun dönemdeki göstergesi olan dizabilite arasında ilişki bulunmuştur. Dizabilite(EDSS) arttıkça SSR latansı uzamıştır. Özellikle bu fark EDSS skoru veya yaş ortalaması yüksek olan İnterferon beta-1a kullananlar ile ilaç kullanmayan (stabil) hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Kalp hızı değişkenliği parametrelerindeki azalma ile yüksek hastalık aktivitesi arasında da anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Azalmış HRV değerlerine bakıldığında Dimetilfumarat kullanan hasta grubunun otonom dizabilitesinin ilaç kullanmayan gruba göre daha belirgin olduğu anlaşılmaktadır. Bu fark Dimetilfumarat kullanan hasta grubunun dizabilitesinin yüksek olması (yüksek EDSS) ile açıklanmaktadır. Tüm çalışmalar yüksek disabilitenin artmış otonom disfonksiyon ile birlikteliğini teyit etmektedir. Bu çalışmamız da, daha ciddi otonomik disfonksiyonun MS'te daha fazla genel sakatlık ile ilişkili olduğu düşüncesini kuvvetle desteklemektedir.

Klinik çalışmalarda uzun hastalık süresinin MS'de daha yüksek otonomik tutulum riski taşıdığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da yaş ile kalp hızı değişkenliği arasında negatif korelasyonlar saptanmıştır. Ayrıca diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yaşlı olan İnterferon grubunda da otonomik parametrelerin bir kısmı diğer gruplara göre daha kötü idi. MS hastalığı kliniği oturmadan yıllar önce bile otonom disfonksiyonun başlayabileceğini belirten kaynaklar mevcuttur. Bu bağlamda,

MS hastalarında subklinik değişiklikleri saptamak için otonomik fonksiyon testleri yararlı görünmektedir ve sonuç ölçütlerinde dikkate alınmalıdır.

Sağlıklı bir kalp bir metronom değildir çünkü karmaşık ve doğrusal olmayan salınımlara sahiptir. Bu değişkenlik, belirsiz ve değişen çevresel koşullarla başa çıkma esnekliği sağlar. Azalan HRV, artan sempatik sinir sistemi aktivitesinin veya azalmış parasempatik sinir sistemi aktivitesinin bir belirticidir. HRV ile zihinsel ve fiziksel sağlık arasında bir ilişki olduğunu doğrulayan giderek artan sayıda kanıt vardır. Yüksek bir HRV, fizyolojik veya çevresel stres faktörlerine esnek bir şekilde yanıt veren sağlıklı bir kalbin işaretidir; düşük bir HRV ise, bozulmuş bağışıklık fonksiyonu ve daha zayıf bir öz-düzenleme süreci ile ilişkili azalmış sağlığın bir göstergesidir. HRV öncelikle tonik vagal aktiviteyi ölçer. Fiziksel aktivite ve fitness ile pozitif ilişkili olup, inflamasyon belirteçleriyle negatif korelasyon gösterdiği doğrulanmıştır. Hasta yaşı arttıkça HRV parametrelerinde anlamlı düşüşler gözlenmiştir. Bu bulgu, hastalık süresinden bağımsız olarak hasta yaşı ilerledikçe parasempatik aktivitenin azaldığı ve sempatik aktivitenin daha baskın hale geldiği teorisini desteklemektedir.

Sempatik ve parasempatik disfonksiyon, MS seyri boyunca farklı paternler gösterir. Parasempatik disfonksiyonun hastalığın ilerlemesi ve sakatlığı ile ilişkili olduğu, sempatik disfonksiyon ise MS'in inflamasyonu ve klinik aktivitesi ile ilişkilidir ve MS gelişiminde patogenetik bir role sahip olabilir. MS hastalarında SSR kayıtlaması ile elde edilen uzamış latans ve düşük amplitüd sempatik tutuluş lehinedir. Aynı zamanda postural hipotansiyon da sempatik tutuluşu destekler. Çalışmamızda immunomodulator tedavi alan RRMS hastalarıyla herhangi bir tedavi almayan RRMS hastaları karşılaştırıldığında gruplar arasında ortostatik hipotansiyon açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Çalışmamızın ana kısıtlılığı spektral HRV analizinin olmaması idi. Ağırlıklı olarak parasempatik otonom fonksiyonlar değerlendirildi ve sempatik otonom fonksiyonlar sınırlı düzeyde değerlendirildi. Çalışmamızın bir diğer önemli sınırlaması SSR çalışmasının 4 ekstremitede yapılmamasıdır. MR değerlendirmelerinde ise lezyon lokalizasyonu ele alınmış olup, lezyon yükü ve/veya atrofide değerlendirilmemiştir.

Bu çalışmada elde edilen en önemli bulguları; RRMS hastalarında parasempatik kardiyovasküler tonusun, dizabilitesi yüksek olan grupta ilaç kullanmayan ve

disabilitesi daha az olan hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunması ve otonomik disfonksiyon parametrelerinin yaş ile olan belirgin ilişkisidir.

Sonuç olarak, RRMS tedavisinde erken dönemde yüksek etkinlikli ilaçların kullanılması hastaların dizabilite artışını yavaşlatacağı gibi, dolaylı olarak otonom disfonksiyona da engel olacaktır. Bu anlamda RRMS tanısı alan hastalarda yüksek etkinlikli tedavilerin erken başlanarak dizabilite artışına engel olunması, otonom sinir sisteminin korunması açısından da büyük öneme sahiptir.



KAYNAKLAR

1. Wolfgang Brück¹The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage 2005 *J Neurol*
2. Nikos Evangelou, Simon M. L. Paine . The Neuropathology of Progressive Multiple Sclerosis Chapter First Online: 11 August 2017
3. Organization WH. Atlas: Multiple sclerosis resources in the world. 2008.
4. Wallin, M.T.; Culpepper, W.J.; Nichols, E.; Bhutta, Z.A.; Gebrehiwot, T.T.; Hay, S.I.; Halil, İ.A.; Krohn, K.J.; Liang, X.; Naghavi, M. Multipl sklerozun küresel, bölgesel ve ulusal yükü 1990–2016: Küresel Hastalık Yükü Çalışması 2016 için sistematik bir analiz. *Neşter Nörol.* 2019, 18, 269–285.]
5. Brahic, M. Multipl skleroz ve virüsler. *Ann. Nörol.* 2010, 68, 6-8.
6. Bar-Or, A.; Pender, Milletvekili; Khanna, R.; Steinman, L.; Hartung, H.-P.; Maniar, T.; Croze, E.; Aftab, B.T.; Giovannoni, G.; Joshi, MJ Multipl Sklerozda Epstein-Barr Virüsü: Teori ve Ortaya Çıkan İmmünoterapiler. *Trendler Mol. Med.* 2019
7. Ascherio, A.; Munger, K.L.; Lennette, E.T.; Spiegelman, D.; Hernán, Yüksek Lisans; Olek, M.J.; Hankinson, S.E.; Hunter, DJ Epstein-Barr virüsü antikorları ve multipl skleroz riski: Prospektif bir çalışma. *JAMA* 2001, 286, 3083–3088.
8. Serafini, B.; Rosicarelli, B.; Franciotta, D.; Magliozzi, R.; Reynolds, R.; Beş, P.; Andreoni, L.; Trivedi, P.; Salvetti, M.; Faggioni, A. Multipl skleroz beyinde düzensiz Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu. *J. Uzm. Med.* 2007, 204, 2899–2912.
9. Hollenbach, J.A.; Oksenberg, J.R. Multipl sklerozun immünogenetiği: Kapsamlı bir inceleme. *J. Autoimmun.* 2015, 64, 13–25.
10. Luessi, F.; Siffrin, V.; Zipp, F. Multipl sklerozda nörodejenerasyon: Yeni tedavi stratejileri. *Uzman Rev. Neurother.* 2012, 12, 1061–1077. [
11. İdman F. Multipl sklerozda uyarılmış potansiyeller. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2004; 2: 161-256.

12. Levin, M.C.; Douglas, J.N.; Meyers, L.; Lee, S.; Şin, Y.; Gardner, L.A. Multipl sklerozda nörodejenerasyon, çoklu patojenik mekanizmaları içerir. *Dejenere Nörol Nöromuskül Dis.* 2014, 4, 49
13. Trapp, B.D.; Ransohoff, R.M.; Balıkcı, E.; Rudick, R.A. Multipl sklerozda nörodejenerasyon: Nörolojik sakatlık ile ilişki. *Sinirbilim* 1999, 5, 48–57
14. Trapp, B.D.; Peterson, J.; Ransohoff, R.M.; Rudick, R.; Mörk, S.; Bö, L. Multipl skleroz lezyonlarında aksonal transeksiyon. *N. Müh. J. Med.* 1998, 338, 278–285
15. Levin, M.C.; Jackson, W.C. MS tedavisi için terapötik bir plan geliştirmek: Yeni tedaviler için kanıt. *J. Clin. Psikiyatri* 2014, 75, e34.
16. Levin, M.C. Demyelinizan Bozukluklar. *Merck Manual Professional Versiyonunda*; Porter, R., Ed.; Merck & Co., Inc.: Kenilworth, NJ, ABD, 2018.
17. H. Lassmann, W. Brück, and C. F. Lucchinetti, “The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview,” *Brain Pathol.*, vol. 17, no. 2, pp. 210–218, Apr. 2007.
18. B. D. Trapp and P. K. Stys, “Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis,” *Lancet Neurol.*, vol. 8, no. 3, pp. 280–291, Mar. 2009.
19. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106: 147-158.
20. Hanson LJ, Cafruny WA. Current concepts in multiple sclerosis: Part II. *SD J Med* 2002; 55: 477-481.
21. İdman E. Demyelinizan hastalıklar: Oğul E. (Ed), *Klinik Nöroloji*, Nobel-Güneş Yayınevi, 2002: 159-185.
22. H. Compston DAS, Confavreux c, “No Title,” *Mc Alpine’s Mult. Scler.*, vol. 4, p. 24, 2005
23. Walton C, ve ark. Dünya çapında multipl sklerozun artan prevalansı: MS Atlası’nın üçüncü baskısından bilgiler. *Çok. Scler.* 2020; 26 :1816–1821. doi: 10.1177/1352458520970841
24. Kurtzke JF. MS epidemiology world wide. One view of current status. *Acta Neurol Scand Suppl* 1995; 161: 23-33

25. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011; 29: 207.
26. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 93
27. Brodin P, ve diğeri. İnsan bağışıklık sistemindeki çeşitlilik büyük ölçüde kalıtsal olmayan etkilere kaynaklanmaktadır. *Hücre*. 2015; 160 :37–47. doi: 10.1016/j.cell.2014.12.020.
- 28.D. A. Dymant, G. C. Ebers, and A. D. Sadovnick, “Genetics of multiple sclerosis,” *Lancet. Neurol.*, vol. 3, no. 2, pp. 104–10, Feb. 2004.
29. A. Fogdell, J. Hillert, C. Sachs, and O. Olerup, “The multiple sclerosis- and narcolepsy-associated HLA class II haplotype includes the DRB5*0101 allele,” *Tissue Antigens*, vol. 46, no. 4, pp. 333–6, Oct. 1995.
30. P. Cabre et al., “Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies,” *Brain*, vol. 128, no. 12, pp. 2899–2910, Dec. 20
31. Mrass P, Weninger W. Immune cell migration as a means to control immune privilege: lessons from the CNS and tumors. *Immunol Rev* 2006;213:195-212.
32. Man S, Ubogu EE, Ransohoff RM. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain Pathol* 2007;17(2):243-50.
33. Correale J, Villa A. The blood-brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting. *Autoimmunity* 2007;40(2):148-60.
34. Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B, Hartung HP. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology* 2006;2(4):201-11.
35. Dittel BN. CD4 T cells: Balancing the coming and going of autoimmune-mediated inflammation in the CNS. *Brain Behav Immun* 2008;22(4):421-30.
36. Loosen SH, Doege C, Meuth SG, Luedde T, Kostev K, Roderburg C. Enfeksiyöz mononükleoz, artan multipl skleroz insidansı ile ilişkilidir: Almanya'da 32.116 ayakta tedavi gören hasta üzerinde yapılan bir kohort çalışmasının sonuçları. *Ön Immunol* (2022) 2:13 . doi: 10.3389/fimmu.2022.937583

37. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, ve diğerleri. Uzunlamasına analiz, multipl skleroz ile ilişkili Epstein-Barr virüsünün yüksek prevalansını ortaya koymaktadır. *Bilim* (80-) (2022) 375 (6578):296–301. doi: 10.1126/science.abj8222
38. Langer-Gould A, Wu J, Lucas R, Smith J, Gonzales E, Amezcua L, ve diğerleri. Epstein-Barr Virüsü, sitomegalovirüs ve multipl skleroz duyarlılığı . *Nöroloji*. (2017) 89 (13):1330–7. doi: 10.1212/WNL.00000000000004412
39. Munger K, Levin L, O'Reilly E, Falk K, Ascherio A. Multipl sklerozun serolojik belirteçleri olarak anti-Epstein-Barr virüsü antikorları: Amerika Birleşik Devletleri askeri personeli arasında ileriye dönük bir çalışma. *Mult Scler J* (2011) 17 (10):1185–93. doi: 10.1177/1352458511408991
40. Moreno MA, Or-Geva N, Aftab BT, Khanna R, Croze E, Steinman L, ve diğerleri. MS beyin lezyonlarında Epstein-Barr virüsü enfeksiyonunun moleküler imzası. *Neurol - Nöroimmünol Nöroinflamasyon*. (2018) 5 (4):e466. doi: 10.1212/NXI.0000000000000466
41. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, Magliozzi R, Reynolds R, Cinque P, ve diğerleri. Multipl skleroz beyninde düzensiz Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu. *J Exp Med* (2007) 204 (12):2899–912. doi: 10.1084/jem.20071030
42. Consortium of MS Centers. Revised Guidelines of the Consortium of MS Centers MRI Protocol for the Diagnosis and Follow-up of MS, 2018.
43. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016;15:292-303.
44. Karabudak R. Magnetic Resonance Imaging as a Major Milestone in Multiple Sclerosis Diagnosis and Treatment. *Noro Psikiyatr Ars* 2015;52(Suppl 1):16-24.
45. Maggi P, Absinta M, Grammatico M, et al. Central Vein Sign Differentiates Multiple Sclerosis from Central Nervous System Inflammatory Vasculopathies. *Ann Neurol* 2018;83:283-94.

46. Rovira A, de Stefano N. MRI monitoring of spinal cord changes in patients with multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2016;29:445-52.
47. Samaraweera AP, Clarke MA, Whitehead A, et al. The Central Vein Sign in Multiple Sclerosis Lesions Is Present Irrespective of the T2 Sequence at 3 T. *J Neuroimaging* 2017;27:114-21.
48. Tallantyre EC, Dixon JE, Donaldson I, et al. Ultra-high-field imaging distinguishes MS lesions from asymptomatic white matter lesions. *Neurology* 2011;76:534-9.
49. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-73.
50. Uygunoglu U, Zeydan B, Ozguler Y, et al. Myelopathy in Behçet's Disease: The Bagel Sign. *Ann Neurol* 2017;82:288-98.
51. Siva A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2018;36:69-117.
52. Alroughani R, Al Hashel J, Lamdhade S, Ahmed SF. Predictors of conversion to multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2010 revised McDonald criteria. *ISRN Neurol* 2012;2012:792192.
53. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 2002;16:381-97.
54. Bigi S, Marrie RA, Verhey L, Yeh EA, Banwell B. 2010 McDonald criteria in a pediatric cohort: is positivity at onset associated with a more aggressive multiple sclerosis course? *Mult Scler* 2013;19:1359-62.
55. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012; 11: 157.
56. Montalban X, Sastre-Garriga J, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis diagnostic criteria: a reappraisal. *Mult Scler* 2009;15: 1459-65.
57. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131:808.

58. Di Pauli F, Reindl M, Berger T. New clinical implications of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in children with CNS demyelinating diseases. *Mult Scler Relat Disord* 2018;22:35-7.
59. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 2015;4:329-33
60. Hennes EM, Baumann M, Schanda K, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology* 2017;89:900-8.
61. Heussinger N, Kontopantelis E, Rompel O, Paulides M, Trollmann R. Predicting multiple sclerosis following isolated optic neuritis in children. *Eur J Neurol* 2013;20:1292-6.
62. Hsueh CJ, Kao HW, Chen SY, et al. Comparison of the 2010 and 2005 versions of the McDonald MRI criteria for dissemination-in-time in Taiwanese patients with classic multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013;329:51-4.
63. Huh SY, Kim SH, Kim W, et al. Evaluation of McDonald MRI criteria for dissemination in space in Korean patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2014;20:492-5.
64. Hummel HM, Brück W, Dreha-Kulaczewski S, Gärtner J, Wuerfel J. Pediatric onset multiple sclerosis: McDonald criteria 2010 and the contribution of spinal cord MRI. *Mult Scler* 2013;19:1330-5.
65. Jitprapaikulsan J, Chen JJ, Flanagan EP, et al. Aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody Status Predict Outcome of Recurrent Optic Neuritis. *Ophthalmology* 2018;125:1628-37.
66. Kale N, Eggenberger E. Multipl Sklerozda Aksonal Dejenerasyon Gelişimini Değerlendirmede Yeni Bir Yöntem: Optik Koherans Tomografi Üzerine Bir Derleme. *Turk J Neurol* 2010;16:121-6.
67. Kallenbach K, Frederiksen J. Optical coherence tomography in optic neuritis and multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol* 2007;14:841-9.
68. Kornek B, Schmitl B, Vass K, et al. Evaluation of the 2010 McDonald multiple sclerosis criteria in children with a clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2012;18:1768-74.

- 69.Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012;18:891-8.
- 70.Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007;17:210-8.
- 71.McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
72. Rice CM, Cottrell D, Wilkins A, Scolding NJ. Primary progressive multiple sclerosis: progress and challenges. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1100.
73. Lisak D.Overview of symptomatic manegement of multiple sclerosis. *JNeurosci Nurs* 2001; 33: 224-230.
74. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK (editors). *Epidemiology and genetics. Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. 2 ed. London: Martin Dunitz 2003; 31-33.
75. A. E. Miller, F. D. Lublin, and P. K. Coyle, *Multiple sclerosis in clinical practice*. Martin Dunitz, 2003.
76. B. J. Hurwitz, “The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes.,”*Ann. Indian Acad. Neurol.*, vol. 12, no. 4, pp. 226–30, Oct. 2009.
77. McDonnell GV. Clinical features of multiple sclerosis. In Oger Joel, ed. *Multiple sclerosis for the Practicing Neurologist*. 1 st ed. Vancouver: World Federation Of Neurology; 2009.p. 7-18.
78. İdiman E. Demyelinizan hastalıklar: Oğul E. (Ed), *Klinik Nöroloji*, Nobel-Güneş Yayınevi, 2002: 159-185.
79. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD(edit), Francis GS, Duquette P, Antel JP. *Neurology in Clinical Practice, İnflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System*. 2. Baskı, Boston: Buttrworth Heinemann 1995: 1324-1327.
80. Gilroy J. In *Basic Neurology*. 3rd ed. McGraw-Hill, New York, St. Louis. 2000:199-223.

81. Lisak D. Overview of symptomatic management of multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2001; 33: 224-230.
82. Ebers GC, Sadovnick AD. Epidemiology. In: Paty DW, Ebers GC(eds), *Multiple Sclerosis*. FA Davis Company, 1998: 5-28.
83. Rowland LP (ed), Sadiq SA, Miller JE. *Merritt's Textbook of Neurology*, 9th ed. Baltimore. Md: Williams & Wilkins 1995, 804-826
84. Ropper AH, Brown RH. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Emre M (Çeviren) Ankara, Güneş Kitabevi, 2006: 771-797.
85. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK (editors). *Epidemiology and genetics. Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. 2 ed. London: Martin Dunitz 2003; 31-33.
86. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the therapeutic and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS council for clinical practice guidelines. *Neurology* 2002;58:169-77.
87. Rieckmann P, Toyka KV, Bassetti C, et al. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis--new aspects and practical application. *J Neurol* 2004;251:1329-39.
88. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005;12:939-46.
89. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000;6:267-73.
90. Nos C, Sastre-Garriga J, Borrás C, Río J, Tintoré M, Montalban X. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:413-6.
91. Oliveri RL, Valentino P, Russo C, et al. Randomized trial comparing two different doses of methylprednisolone in MS. A clinical and MRI study. *Neurology* 1998;50:1833-6.
92. Fierro B, Salemi G, Brighina F, et al. A transcranial magnetic stimulation study evaluating methylprednisolone treatment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002;105:152-7.

93. Kaufman DI, Trobe JD, Eggenberger ER, Whitaker JN. Practice parameter: the role of corticosteroids in the management of acute monosymptomatic optic neuritis. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54:2039-44.
94. Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD001331.
95. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9:198-210.
96. Lee M, O'Brien P. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1308-11.
97. Siva A, Uygunoğlu U, Tütüncü M. Multipl sklerozda atak ve tedavisi. In: Akbostancı C (seri ed). *Kapımda 100 Hasta Beklerken: Multipl Skleroz*. 1st ed. İstanbul: Sigma Publishing, 2014:50-58.
98. Corboy JR, Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Comment on 2018 American Academy of Neurology guidelines on disease-modifying therapies in MS. *Neurology* 2018;90:1106-12.
99. Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD012200.
100. Vermersch P, Berger T, Gold R, et al. The clinical perspective: How to personalise treatment in MS and how may biomarkers including imaging contribute to this? *Mult Scler* 2016;22:18-33.
101. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol* 2016;263:1053-65.
102. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris)* 2018;174:449-57.
103. Sorensen PS. Safety concern and risk management of multiple sclerosis therapies. *Acta Neurol Scand* 2016;1-19.
104. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24:96-120.

105. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90:789-800.
106. Sormani MP, Rio J, Tintore M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:605-12.
- 107 Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:883-97.
108. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15.
109. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087-97.
110. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098-107.
111. Hammer A, Waschbisch A, Kuhbandner K, et al. The NRF2 pathway as potential biomarker for dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:668-76.
112. Havrdovaa E, Giovannoni G, Gold R, et al. Effect of delayed-release dimethyl fumarate on no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase III DEFINE and CONFIRM studies. *Eur J Neurol* 2017;24:726-33.
- 113 Kappos L, Gold R, Miller DH, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008;372:1463-72.
114. Akaishi T, Nakashima I. Efficiency of antibody therapy in demyelinating diseases. *Int Immunol* 2017;29:327- 35
115. Alcalá C, Gascon F, Perez-Miralles F, et al. Efficacy and safety of rituximab in relapsing and progressive multiple sclerosis: a hospital-based study. *J Neurol* 2018;265:1690-7.

116. Berger T, Elovaara I, Fredrikson S, et al. Alemtuzumab Use in Clinical Practice: Recommendations from European Multiple Sclerosis Experts. *CNS Drugs* 2017;31:33-50.
117. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 2007;69:1391-403.
118. Clerico M, Artusi CA, Liberto AD, et al. Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management. *Int J Mol Sci* 2017:18.
119. Coles AJ. Alemtuzumab Treatment of Multiple Sclerosis. *Semin Neurol* 2013;33:66-73.
120. Deisenhammer F, Auer M, Hegen H. Ocrelizumab in Primary Progressive and Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:1693-4.
121. Delbue S, Comar M, Ferrante P. Natalizumab treatment of multiple sclerosis: new insights. *Immunotherapy* 2017;9:157-71.
122. European Medicines Agency. EMA Confirms Recommendations to Minimise Risk of Brain Infection PML with Tysabri. 2016; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002476.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
123. Acherio A, Zhang SM, Hernán MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344:327-32.
124. Bardage C, Persson I, Ortvist A, Bergman U, Ludvigsson JF, Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A(H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ* 2011;12:5956.
125. Confavreux C, Suissa S, Sadler P, et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:319-26.
126. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, et al. Vaccinations and the risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003;60:504-9.
127. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2011;258:1197-206.

128. Gout O. Vaccinations and multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001;22:151-4.
129. Hernán MA, Alonso A, Hernández-Díaz S. Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2006;67:212-5.
130. Frederiksen JL, Topsoe Mailand M. Vaccines and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2017;136:49-51.
131. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol* 2017;264:1035-50.
132. Williamson EM, Chahin S, Berger JR. Vaccines in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:36.
133. Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM, Whiteman MK. Contraception for women with multiple sclerosis: Guidance for healthcare providers. *Mult Scler*. 2017 May;23(6):757-764. doi: 10.1177/1352458517701314. PMID: 28338393
134. Alroughani R, Altintas A, Al Jumah M, et al. Pregnancy and the use of disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis: benefits versus risks. *Mult Scler Int* 2016;2016:1034912.
135. Almas S, Vance J, Baker T, Hale T. Management of multiple sclerosis in the breastfeeding mother. *Mult Scler Int* 2016;2016:6527458.
136. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- β exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:1794-802.
137. Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: Impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs* 2015;29:207-20.
138. Birk K, Ford C, Smeltzer S, Ryan D, Miller R, Rudick RA. The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and the puerperium. *Arch Neurol* 1990;47:738-42.
139. Boskovic R, Wide R, Wolpin J, Bauer DJ, Koren G. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology* 2005;65:807-11.
140. Bove R, Alwan S, Friedman JM, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014;124:1157-68.

141. Confavreux C, Hutchinson M, Hours M, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med* 1998;339:285-91.
142. Correale J, Farez MF, Ysrraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol* 2012;72:682-94.
143. Coyle PK, Johnson K, Pardo L, Stark Y. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate (Copaxone). *Neurology* 2003;60:60.
144. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9:198-210.
145. Coyle PK. Multiple sclerosis and pregnancy prescriptions. *Expert Opin. Drug Saf* 2014;13:1565-8.
146. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255:623-7.
147. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE. Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006;183:51-4.
148. D'hooghe MB, Haentjens P, Nagels G, Garmyn M, De Keyser J. Sunlight exposure and sun sensitivity associated with disability progression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:451-9.
149. Dwosh E, Guimond C, Sadovnick AD. Reproductive counselling in MS: a guide for healthcare professionals. *Int MS J* 2003;10:67.
149. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115:3-9.
150. McLeod JG, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system, Part 1: Pathophysiology and clinical features. *Ann Neurol* 1987; 21:419-30.
151. White JC, Smithwick RH. *The Autonomic Nervous System*. New York. 1948; 469.
152. Bradbury EJ, Eggleston C. Postural hypotension: a report of three cases. *Am J Physiol* 1925; 1: 73-86.

153. Qrskmı L. Autofonometric function in Parkinsonian patients relates to duration of disease. *Neurology*. 1987; 37: 1173-8.
154. Destee A. Orthostatic hypotension due to diabetic autonomic neuropathy? Treatment with domperidone. *Arch Neurol*. 1987; 44: 11-2.
155. Racosta JM, Kimpinski K, Morrow SA ve Kremenchutzky M: Multiple sklerozda otonomik fonksiyon bozukluğu. *Auton Neurosci*. 193:1–6. 2015.
156. Lensch E ve Jost WH: Multiple sklerozda otonomik bozukluklar. *Otoimmün Hastalık* 2011(803841)2011
157. Kanjwal K, Karabin B, Kanjwal Y ve Grubb BP: Multiple sklerozlu hastalarda postüral ortostatik taşikardi sendromu olarak ortaya çıkan otonomik disfonksiyon. *Uluslararası J Med Sci*. 7:62–67. 2010.
158. Sirbu CA, Sirbu OM, Constantin C ve Sandu AM: Alüminyumun nöroimmünotoksitesisi. *Farmacia*. 63:8–10. 2015.
159. Racosta, J.M.; Kimpinski, K.; Yarin, S.A.; Kremenchutzky, M. Multiple sklerozda otonomik disfonksiyon. *Otomatik. Nevroz*. 2015, 193, 1–6
150. Racosta, J.M.; Kimpinski, K. Otonom disfonksiyon, immün regülasyon ve multiple skleroz. *Klinik. Otomatik. Res*. 2016, 26, 23–31.
161. Şirbani, F.; Barin, E.; Lee, Y.-C.; Ng, K.; Parratt, J.D.E.; Butlin, M.; Avolio, A.P. Kalp atış hızı ve kan basıncındaki spontan değişikliklere dayanan multiple sklerozda kardiyak otonomik fonksiyonun karakterizasyonu. *Mult. Scler. Görece. Düzensiz*. 2018, 22, 120–127.
162. Flachenecker, P.; Dizginler, K.; Krauser, M.; Kurt, A.; Toyka, K.V. Multiple sklerozda otonomik disfonksiyon, hastalık aktivitesi ve sakatlığın ilerlemesi ile ilişkilidir. *Mult. Scler. J*. 2001, 7, 327–334.
163. Merkelbach, S.; Dillmann, U.; Kölmel, C.; Holz, J.; Müller, M. Multiple sklerozda kardiyovasküler otonomik düzensizlik ve yorgunluk. *Mult. Scler. J*. 2001, 7, 320–326
164. Jurić, S.; Mišmaš, A.; Mihić, N.; Barać, A.M.; Habek, M. Newly onset sinus bradycardia in the context of multiple sclerosis relapse. *Intern. Med*. 2012, 51, 1121–1124.

165. Sakakibara, R.; Mori, M.; Fukutake, T.; Kita, K.; Hattori, T. Orthostatic hypotension in a case with multiple sclerosis. *Clin. Auton. Res.* 1997, 7, 163–165
166. Schroth, W.S.; Tenner, S.M.; Rappaport, B.A.; Mani, R. Multiple Sclerosis as a Cause of Atrial Fibrillation and Electrocardiographic Changes. *Arch. Neurol.* 1992, 49, 422–424.
167. Sarıcı, K.; Bağlayıcı, R.A.; Seifert, F.; Wang, R.; Lee, D.; Engelhorn, T.; Dörfler, A.; Fröhlich, K.; Hilz, M. Serebral lezyon multipl sklerozda sempatik kardiyovasküler aktivasyon ile ilişkilidir. *Hum. Beyin Haritası.* 2019, 40, 5083–5093.
168. Kappos, L.; Antel, J.; Comi, G.; Montalban, X.; O'Connor, P.; Polman, C.H.; Haas, T.; Korn, A.A.; Karlsson, G.; Radue, E.W. Oral Fingolimod (FTY720) for Relapsing Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, 1124–1140
169. Limmroth, V.; Ziemssen, T.; Lang, M.; Richter, S.; Wagner, B.; Haas, J.; Schmidt, S.; Gerbershagen, K.; Lassek, C.; Klotz, L.; et al. Electrocardiographic assessments and cardiac events after fingolimod first dose-A comprehensive monitoring study. *BMC Neurol.* 2017, 17, 11.
170. Bradbury S, Eggleston C. Postural hipotansiyon: Üç vakanın raporu . Ben Kalp J. 1925; 1 (1):73–86.
171. Ortostatik hipotansiyon, saf otonom yetmezlik ve çoklu sistem atrofisinin tanımına ilişkin fikir birliği beyanı: Amerikan Otonom Derneği Konsensus Komitesi ve Amerikan Nöroloji Akademisi. *Nöroloji.* 1996; 46 (5):1470.
172. Goldstein DS, Eisenhofer G, Kopin IJ. İnsanlarda katekollerin ve metabolitlerinin plazma seviyelerinin kaynakları ve önemi . J Pharmacol Exp Ther . 2003; 305 (3):800–811.
173. Goldstein DS, Holmes C, Imrich R. Otoimmün otonomik ganglionopatinin klinik laboratuvar değerlendirmesi: ön gözlemler. *Auton Neurosci.* 2009; 146 (1–2):18–21.
174. Yamamoto T, Polinsky RJ, Goldstein DS, Baucom CE, Kopin IJ. Otonomik yetmezliği olan hastalarda plazma sülfokonjuge dopamin düzeyleri normaldir. *J Lab Kliniği Med .* 1996; 128 (5):488–491.

175. Thomas JE, Schirger A. İdiyopatik ortostatik hipotansiyonda nörolojik bulgular. Arch Neurol . 1963; 8 :204–208.
176. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, ve diğerleri. Ortostatik hipotansiyon, nöral aracılı senkop ve postural taşikardi sendromunun tanımına ilişkin fikir birliği beyanı. Clin Auton Res . 2011; 21 (2):69–72.
177. Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, ve diğerleri. Amerikan Otonom Derneği (AAS) ve Avrupa Otonom Topluluklar Federasyonu (EFAS) tarafından kardiyovasküler otonom yetmezlikte nörojenik sırtüstü hipertansiyon tanımına ilişkin fikir birliği beyanı: Avrupa Nöroloji Akademisi (EAN) ve Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) tarafından onaylanmıştır Clin Auton Res . 2018; 28 (4):355–362.
178. Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H, Palma JA, ve diğerleri. Nörodejeneratif sinükleinopatilerin neden olduğu otonomik yetmezliği olan hastalarda ortostatik kalp hızı değişiklikleri . Ann Neurol . 2018; 83 (3): 522–531.
179. Robertson D Ortostatik hipotansiyonun patofizyolojisi ve tanısı . Arch Neurol . 1963; 8 :204–208.
180. Fujimura J, Camilleri M, Low PA, Novak V, Novak P, Opfer-Gehrking TL. Ortostatik hipotansiyonlu hastalarda pertürbasyonların ve yemeğin superior mezenterik arter akışı üzerine etkisi. J Oton Sinir Sistemi. 1997; 67 (1–2):15–23.
181. Wilcox CS, Aminoff MJ, Penn W. Otonomik yetmezliği olan hastalarda nokturnal poliürinin temeli. J Nörol Nöroşirürji Psikiyatrisi. 1974; 37 (6):677–684.
182. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA, ve diğerleri. Saf otonom başarısızlığın doğal tarihi: Amerika Birleşik Devletleri'nin muhtemel bir kohortu . Ann Neurol . 2017; 81 (2):287–297
183. Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, ve diğerleri. İdiyopatik hızlı göz hareketi uyku davranışı bozukluğunda nörodejeneratif hastalık durumu ve ölüm sonrası patoloji: gözlemsel bir kohort çalışması . Lancet Neurol . 2013; 12 (5):443–453.

- 184.Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al. Eşlik eden bir nörolojik bozukluk olsun veya olmasın, hızlı göz hareketi uyku davranışı bozukluğu olan 172 vakada klinikopatolojik korelasyonlar . Uyku Med . 2013; 14 (8):754–762.
- 185.Bradbury S, Eggleston C. Postural hipotansiyon: Üç vakanın raporu . Ben Kalp J. 1925; 1 (1):73–86.
- 186.Singer W, Berini SE, Sandroni P, ve diğerleri. Saf otonomik yetmezlik: klinik CNS tutulumuna dönüşümün belirleyicileri. Nöroloji. 2017; 88 (12):1129–1136
187. Elizabeth A. Coon¹, Wolfgang Singer², Phillip A. Low³ Pure Autonomic Failure, 2019 *Mayo Clinic Proceedings*
188. Waxenbaum JA, Varacallo M. Anatomi, otonom sinir sistemi. Hazine Adası (FL): StatPearls; 2019.
- 189.Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. Sağlıklı bir kalp bir metronom değildir: Kalbin anatomisi ve kalp atış hızı değişkenliğinin bütünleyici bir incelemesi. Ön Psikol. 2014; 5 :1040
- 190.Seçil et al. "Sexual dysfunction and sympathetic skin response recorded from the genital region in women with multiple sclerosis" Multiple sclerosis journal (2007) doi:10.1177/1352458506073647
- 191.Chroni et al. "The effect of stimulation technique on sympathetic skin responses in healthy subjects" Clinical autonomic research (2006) doi:10.1007/s10286-006-0376-x 192.Previnaire et al. "Severity of autonomic dysfunction in patients with complete spinal cord injury" Clinical autonomic research (2011) doi:10.1007/s10286-011-0132-8
193. Qavi et al. "Autonomic Function Tests, Heart Rate Variability, and Electrophysiological Evaluation in Patients With a Primary Episodic Headache: An Observational Study" Journal of clinical neurophysiology (2022) doi:10.1097/wnp.0000000000000943
- 194.Ozkan et al. "The Correlation of Laboratory Tests and Sympathetic Skin Response Parameters by Using Artificial Neural Networks in Fibromyalgia Patients" Journal of medical systems (2011) doi:10.1007/s10916-010-9643-4

195. Günel et al. "Autonomic Dysfunction in Multiple Sclerosis: Correlation with Disease-Related Parameters" *European neurology* (2002) doi:10.1159/000064949
196. Cumhuriyet Ertekin, Elektronöromiyografi; Sempatik deri yanıtları
197. De Seze J, Stojkovic T, Gauvrit JY, et al. Multipl sklerozda otonom disfonksiyon: servikal omurilik atrofi korelasyonları. *J Nörol.* 2001; 248:297–303.
198. Evanthia Bernitsas¹, Fen Bao²⁶ Spinal cord atrophy in multiple sclerosis and relationship with disability across clinical phenotypes 2015 Jan;4(1):47-51. doi: 10.1016/j.msard.2014.11.002. Epub 2014 Nov 18.
199. Claus D, Schöndorf R (1999) Sempatik cilt tepkisi, içinde: G. Deuschl, A. Eisen (Ed.), Klinik nörofizyoloji uygulaması için öneriler: Uluslararası Klinik Fizyoloji Federasyonu kılavuzları (EEG Suppl. 52), Elsevier Science B.V., Amsterdam, s. 277–282
200. Linden D, Diehl RR, Berlit P. Subclinical autonomic disturbances in multiple sclerosis. *J Neurol* 1995; 242(3):374-8.
200. Dilek İnce Günel¹, Nazire Afşar², Tulin Tanrıdag³ Autoonomic Dysfunction in Multiple Sclerosis: correlation with Disease-Related parameters et al et al. 2002 *Eur Neurol*
202. McDougall AJ, McLeod JG. Autonomic nervous system function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 215(1-2):79-85.
203. Haensch CA, Jörg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *J Neuro* 2006; 253(Suppl 1):13-9.
204. Şeyda Bayıl Yetik¹, Emine Rabia Koç², Ali Kemal Erdemoğlu³. Evaluation of sympathetic skin responses associated with the autonomic nervous system and fatigue scores in patients with multiple sclerosis 2012; 3 (3): 387-391 doi: 0.5799/ahinjs.01.2012.03.0184
205. Toyokura M. Sempatik cilt tepkileri: Elektriksel uyaran yoğunluğunun ve alışkanlığın dalga formu üzerindeki etkisi. *Clin. Auton. Res.* (2006).16, 130–135 10.1007/s10286-006-0333-8

206. Cariga P., Catley M., Mathias CJ, Ellaway PH (2001). İnsanlarda tekrarlanan elektriksel uyarılara karşı sempatik deri tepkisinin alışma özellikleri. *Klinik. Nörofizyoloji*. 112 , 1875–1880 10.1016/S1388-2457(01)00647-2
207. Drory ve Korczyn AD (1993). Sempatik deri tepkisi: yaş etkisi . *Nöroloji* 43 , 1818–1820 10.1212/WNL.43.9.1818
208. Jandackova VK, Scholes S, Britton A, Steptoe A. Are changes in heart rate variability in middle-aged and older people normative or caused by pathological conditions? Findings from a large population-based longitudinal cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):e002365
209. Dong JG. The role of heart rate variability in sports physiology. *Exp Ther Med*. 2016;11(5):1531–6.
210. Jandackova VK, Scholes S, Britton A, Steptoe A. Healthy lifestyle and cardiac vagal modulation over 10 years: Whitehall II Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(19):e012420.
211. Serkan Gökaslan¹, Hayri Demirbaş², Çiğdem Özer Gökaslan Evaluation of cardiovascular autonomic dysfunction according to heart rate turbulence and variability in patients with relapsing remitting multiple sclerosis 2020 *Turk J Med Sci*
212. Turri, G.; Calabrese, M.; Pancheri, E.; Monaco, S.; Gajofatto, A.; Marafioti, V. QTc interval in patients with multiple sclerosis: An inference from the insula of Reil? *Eur. J. Neurol*. 2017, 24, 491–496.
213. Saari, A.; Tolonen, Ü.; Pääkkö, E.; Suominen, K.; Pyhtinen, J.; Sotaniemi, K.; Myllyla, V. MS'te kardiyovasküler otonomik disfonksiyon beyin MRI lezyon yüküyle ilişkilidir. *Klinik. Nörofizyoloji*. 2004 , 115 , 1473–1478.
214. Nasser, K.; Uitdehaag, BMJ; Walderveen, MA; Adèr, HJ; Polman, CH Nükseden-düzelen multipl sklerozlu hastalarda kardiyovasküler otonomik fonksiyon: Hastalığın evriminin yeni bir vekil belirteci mi? *Eur. J. Neurol*. 1999, 6, 29–33
215. McDougall AJ Mcleod JG Multipl sklerozda otonom sinir sistemi fonksiyonu. *Nörolojik Bilimler Dergisi*. 2003; 215:79.
216. Flachenecker¹, Reiners², Krauser³ et al. 2001

- 217.Studer, V Rocchi B Perugini Dili J Multipl sklerozda kalp atış hızı değişkenliği farklı şekilde değişir: akut, kötüleşen ve ilerleyici sakatlık için çıkarımlar. Multipl Skleroz Dergisi - Deneysel, Translasyonel ve Klinik. 2017; 3:2055217317701317–2055217317701317.
- 218.Kanjwal K Karabin B Kanjwal Y Grubb BP Multipl sklerozlu hastalarda postural ortostatik taşikardi sendromu olarak ortaya çıkan otonomik disfonksiyon. Uluslararası Tıp Bilimleri Dergisi. 2010; 7:62.
- 219.Tombul T Anlar O Tuncer M Hüseyinoğlu N Eryonucu B Multipl sklerozda kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun bir belirtici olarak bozulmuş kalp hızı değişkenliği. Acta Neurologica Belgica. 2011; 111:116.
- 220 .Darija Mahovic¹, Nenad Lakusic, Progressive impairment of autonomic control of heart rate in patients with multiple sclerosis Affiliations expand PMID: 17350483 I: 10.1016/j.arcmed.200611.009
- 221.Monge A.J.A., Palacios O.F., Vila-Sobrino J.A., Matias-Guiu J. Stabil bir faz sırasında multipl sklerozda kalp atış hızı değişkenliği. Acta Neurol. Scand. 1998; 97:86–92). doi: 10.1111/j.1600-0404.1998.tb00615.x.
222. Saari A., Tolonen U., Pääkkö E., Suominen K., Pyhtinen J., Sotaniemi K., Myllyla V. Kardiyovasküler otonomik disfonksiyon, MS'te beyin MRG lezyon yükü ile ilişkilidir. Klin. Nörofizyol. 2004; 115 :1473–1478. doi: 10.1016/j.clinph.2004.01.012.
223. Nasser K., Uitdehaag BMJ, Walderveen MA, Adèr HJ, Polman CH Tekrarlayan remisyona uğrayan multipl sklerozlu hastalarda kardiyovasküler otonom fonksiyon: Hastalık evriminin yeni bir belirtici mi? Avro. J. Neurol. 1999; 6 :29–33. doi: 10.1046/j.1468-1331.1999.610029.
- 224.Mario Habek^{1 2 3}, Luka Crnošija⁴, Mila Lovrić⁵ Sympathetic cardiovascular and sudomotor functions are frequently affected in early multiple sclerosis. 2016 Dec;26(6):385-393. doi: 10.1007/s10286-016-0370-x. Epub 2016 Jul 22.
225. Flachenecker, P., Wolf, A., Krauser, M., Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: Correlation with orthostatic intolerance(Article),Julius-Maximilians-Universitat W., Josef-Schneider-Strasse 11, D-97080

EKLER

Ek 1. MULTİPL SKLEROZDA ENGELLİLİK ÖLÇEKLERİ

EDSS

Alt ekstremitte işlevleri ve ambulasyonun değerlendirildiği “25 Adım Yürüme Testi”

Üst ekstremitte işlevlerinin değerlendirildiği “9 Delikli Kule Testi”

Bilişsel İşlevlerin Değerlendirildiği “PASAT” testi

EDSS

Fonksiyonel skorlar

Vizüel (optik) Fonksiyonlar

Beyin sapı Fonksiyonları

Piramidal Fonksiyonlar Serebellar Fonksiyonlar

Duyusal Fonksiyonlar

Barsak/mesane Fonksiyonları

Serebral Fonksiyonlar

Ambulasyon

EDSS:0-4 fonksiyonel skorlar

EDSS: 4,5-5 fonksiyonel skorlar ve ambulasyon

EDSS: 5,5< ambulasyon

EDSS: 20 basamaklı, EDSS 0,5 diye bir skor yoktur

MS dışı sekeller EDSS’yi etkilemez!

EDSS: Fonksiyonel skorlar içinde en yüksek değer ya da daha üzeri bir değer olmalıdır

EK 2. MULTİPL SKLEROZ'DA ÖZÜRLÜLÜK DURUMÖLÇEĞİ(EXPENDED DİSABİLİTY STATUS SCALE 'EDSS')

Fonksiyonel Sistemler

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal

1.Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

2. Minimal özürlülük

3. Hafif ya da orta derecede paraparezi ya da herniparezi veya şiddetli monoparezi

4. Belirgin paraparezi ya da herniparezi; orta derecede kuadriparezi veya monopleji

5. Parapleji, hemipleji veya belirgin kuadriparezi

6. Kuadripleji

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal

1.Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler

2. Hafif ataksi

3. Orta derecede gövde ya da ekstremitate ataksisi

4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi

5. Ataksi nedeniyle koordine hareketleri başarmada yetersizlik

Beyinsapı Fonksiyonları

0. Normal

1. Yalnızca belirti var

2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler

3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraokuler kuvvetsizlik ya da diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük

4. Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük

5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede vibrasyon ya da grafestezi duyusunda azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya dapozişyon duyusunda hafif azalma ve/veya orta derecede vibrasyon duyusunda azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek başına vibrasyon duyusunda azalma
3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya dapozişyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya birveya iki ekstremitede vibrasyon duyusu kaybı veyadokunma ve ağrı duyusunda hafif azalma ve/veya 4 ekstremiteden 3 tanesinde orta derecede proprioseptif duyu azalması
4. Bir ya da iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrıduyusunda belirgin azalma ve derinduyu kaybı; veya iki ekstremiteden fazlasında dokunmaveya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derinduyuda ileri derecede azalma
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı; veya başaltındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyukaybı.
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

Barsak ve Mesane Fonksiyonları.

0. Normal

1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi ya da idrar retansiyonu
2. Orta derecede idrar duraklaması, aciliyet, retansiyon ya da nadir ürünlerin kontinans
3. Sık ürünlerin kontinans
4. Hemen daima kateterizasyon ihtiyacı
5. Mesane fonksiyon kaybı
6. Barsak ve mesane fonksiyonlarının kaybı

Görsel (Optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Skotom ile görme keskinliği (Düzeltilmiş) 20/30
2. Daha kötü gözde skotom ile maksimal görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arası
3. Daha kötü gözde geniş skotom, görme alanlarında orta derecede azalma, fakat maksimalgörme keskinliği 20/60ile 20/99 arası
4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve maksimal görme keskinliği 20/100 ile 20/200 arasında, üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Daha kötü gözde maksimal görme keskinliği 20/200'den az; dördüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

Serebral (Mental) Fonksiyonlar

0. Normal
1. Sadece duygulammda değişiklik (EDSS skorunu etkilemez)
2. Zihinsel aktivitede hafif azalma
3. Zihinsel aktivitede orta derecede azalma
4. Zihinsel aktivitede belirgin azalma (Orta derecede kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu

Diğer Fonksiyonlar

0. Yok
1. MS' e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular (ayrıntılıdırınız)

Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi

- 0.0. Normal nörolojik muayene (Bütün fonksiyonel sistemlerde (FS) grade0)
- 1.0. Özürlülük yok, bir FS'de minimal belirtiler (grade 1)
- 1.5. Özürlülük olmaksızın birden fazla FS'de minimal bulgular (birden fazla FS grade1)
- 2.0. Bir FS'de minimal özürlülük (Bir FS grade 2, diğerleri 0 veya 1)
- 2.5. İki FS'de minimal özürlülük (İki FS grade 2, diğerleri0 veya 1)

3.0. Bir FS'de orta derecede özörlölölöl (Bir FS grade 3,diğerleri 0 veya 1) ya da üç veya dört FS'de hafif özörlölölöl (Üç/Dört FS grade 2, diğerleri 0 veya 1) hastatamamen ambulator

3.5. Tam ambulator hasta, bir FS'de orta derecede özörlölölöl (Bir FS grade 3) ve bir veya iki FS grade 2veya iki FS grade 3 veya beş FS grade 2 (diğerleri 0 veya1)

4.0. Tam ambulator hasta. Bir FS'de grade 4 (diğerler 0veya 1)' den oluşan göreceli şiddetli özörlölölöl. Hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinimduyar. Veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük grade'lerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun bir mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.

4.5. Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak tamambulator, geri kalan kısmında minimal düzeyde yardıma gereksinim duyar. Nispeten şiddetli özörlölölöl söz konusudur. Genellikle bir FS'de grade 4 (diğerleri 0 veya 1) veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. Yardım almadan ve dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

5.0. Yardımsız en az 200 metre yürüyebilir; özörlölölöl günlük aktivitesini bozacak kadar şiddetli. Genel olarak FS eşdeğerleri tek başına bir FS'de grade 5, diğerleri 0 veya 1 ya da genellikle 4. basamağın özelliklerini aşan daha küçük grade'lerin kombinasyonları

5.5. Yardımsız veya dinlenmeksizin 100 metre yürüyebilir. Özörlölölöl günlük aktivitelere engel olabilecek kadar şiddetli (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de tek başına bir grade 5, diğerleri 0 veya 1) ya da daha önceki basamağın limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları

6.0.Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı veya tek taraflı sürekli yardım (Koltuk değneği, baston vb) gerektirir (Genel FS eşdeğerleri birden çok FS'de 3 veya daha fazla grade kombinasyonu)

6.5.Dinlenmeden yaklaşık 20 metre yürümek için sabit ikitaraflı destek (Koltuk değneği, baston vb) gerekir (Genel FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 veya daha fazla grade'de bozukluk kombinasyonları)

7.0. Yardımla bile 5 metrenin üzerinde yürüyemez, tekerlekli sandalyeye muhtaç; standart tekerlekli sandalyeyi sürebilir ve tek başına yer değiştirebilir;

günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir (Genel FS eşdeğerleri birden fazla FS'de grade 4 kombinasyonlarıdır; Çok nadiren, tek başına pyramidal grade 5

7.5. Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlı; yer değiştirmek için yardıma ihtiyacı olabilir; sandalyeyi sürebilir, fakat standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilir (Genel FS eşdeğerleri birden fazla FS'de grade 4)

8.0. Esas olarak yatak veya sandalyeye bağımlı ya da tekerlekli sandalye ile hareket edebilir, fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir; genellikle kollarını etkin kullanabilir (Genel FS eşdeğerleri bir çok sistemde genellikle 4 grade'lerin kombinasyonları)

8.5. Günün büyük kısmında yatağa bağımlıdır; kollarını birmiktar etkili kullanabilir, bazı kendine bakma fonksiyonlarını devam ettirebilir (Genel FS eşdeğerleri bir çok sistemde genellikle grade 4 kombinasyonları)

9.0. Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir (genel FS eşdeğerlerinin çoğu grade 4+kombinasyonları)

9.5. Tamamen çaresiz, yatalak; etkin iletişim kuramaz yada yiyemez, yutamaz (Genel FS eşdeğerleri hemen hepsi grade 4+ kombinasyonları)

10.0. MS'e bağlı ölüm.

Ek3. 25 ADIM YÜRÜME TESTİ

MS'li hastalarının yürüme performansını kantitatif olarak değerlendiren bir testtir. Bu testte hastanın 25 feet(7,62 metre) bir uzaklığı ne kadar sürede kat ettiği hesaplanır. Bu mesafeyi hasta hızlı adımlar ile yürümeli ve ara vermeden geri dönmelidir. Mesafeyi her kat edişinin zamanı kaydedilir. Test iki kez tekrarlanarak zamanlamalarının ortalaması alınır ve test sonucu elde edilmiş olur.

Ek 4. 9 DELİKLİ TEST

Bu test hastaların el parmaklarının motor kordinasyonunu test eder. Test için bir tahta üzerinde 9 delik ve 9 tahta çivi gereklidir. Tahta çiviler önce tahtadaki deliklere yerleştirilir ardından tekrar tek tek hepsi oradan çıkarılır. Bu test sırasında işlem süresi bir kronometre ile kaydedilir. Test hem sağ hem de sol elle 2 defa yapılarak her birinin zaman ortalaması hesaplanarak elde edilir.

Ek 5. PASAT TESTİ

Dikkat devamlılığını, hesaplamayı ve bilgi işleme hızını ölçen bir testtir. Bu testte hastalara 3 saniye aralıklar ile söylenen rakamların son iki rakamının toplamının söylenmesi istenir. Her bir deneme için zaman limiti yoktur. Hastanın 60 soru üzerinden doğru sayıları toplanarak hesaplanır.