



**T.C. AKDENİZ
ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA
ELEKTROENSEFALOGRAFİ İLE SUBKLİNİK
NÖBET AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Antalya,2025



**T.C. AKDENİZ
ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA
ELEKTROENSEFALOGRAFİ İLE SUBKLİNİK
NÖBET AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Zehra YORGANCI

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Ferah KIZILAY

UZMANLIK TEZİ

Antalya, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Multipl Skleroz Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etyoloji.....	4
2.3.1 Genetik.....	4
2.3.2. UV Maruziyeti ve D Vitamini.....	4
2.3.3. Viral.....	5
2.3.4. Diğer Nedenler.....	7
2.4. İmmunopatogenez.....	7
2.5. Histopatogenez.....	9
2.6. Klinik Alt Tipleri.....	10
2.7. Klinik Belirti ve Bulgular.....	12
2.7.1. Duyusal Belirtiler.....	12
2.7.2. Motor Bulgular.....	13
2.7.3. Beyin Sapı Belirtileri.....	13
2.7.4. Görsel İşlev Bozuklukları.....	14
2.7.5. Serebellar Semptomlar.....	14
2.7.6. Yorgunluk ve Uyku.....	14
2.7.7. Mesane ve Barsak Fonksiyon Bozuklukları.....	15
2.7.8. Paroksizmal Belirtiler.....	16

2.7.9. Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar.....	16
2.7.10. Nöbet.....	16
2.8. Tanı Kriterleri.....	17
2.8.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	19
2.8.2. Beyin-Omurilik Sıvısı İncelemeleri.....	20
2.8.3. Uyarılmış Potansiyeller.....	21
2.8.4. Optik Koherens Tomografisi.....	22
2.9. Tedavi.....	22
2.9.1. Atak Tedavisi.....	22
2.9.2. Koruyucu Tedavi.....	24
2.9.3. Semptomatik Tedavi.....	28
2.10. Multipl Skleroz ve Nöbet.....	29
2.10.1. MS’de Nöbet Prevalansı.....	29
2.10.2. MS’de Nöbet Nedenleri.....	29
2.10.3. MS’de Nöbet ve Prognoz.....	30
2.10.4. MS’de Nöbet ve EEG Bulguları.....	30
2.10.5. MS ve Subklinik Nöbet.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Araştırmanın Tipi.....	32
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	32
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	32
3.4. Çalışma Materyali ve Veri Toplama Araçları.....	33
3.4.1. Demografik ve Klinik Veriler.....	33
3.4.2. Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği (EDSS).....	33
3.4.3. Beck Depresyon Ölçeği.....	33
3.4.4. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA).....	34
3.4.5. Elektroensefalografi (EEG).....	34
3.4.6. İstatistiksel Yöntemler.....	35
3.5. Etik Kurul Onayı.....	35
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ.....	46

7.KAYNAKLAR.....	47
8.EKLER.....	60



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve tezimin hazırlanmasında katkıları olan ve her aşamada desteğini sunan, çok değerli tez hocam Prof. Dr. Ferah Kızılay'a; tez sürecimde EEG moderatörlüğü yapan değerli hocam Prof. Dr. Ebru Apaydın Doğan'a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Ve yine asistanlık sürecim boyunca tecrübelerinden faydalandığım, her zaman desteklerini hissettiğim ve uzman olmamı sağlayan birbirinden kıymetli hocalarım Prof. Dr. S. Sibel Özkaynak, Prof. Dr. Hilmi Uysal, Prof. Dr. Babür Dora, Dr. Öğrt. Üyesi Ali Ünal, Doç. Dr. Nur Ebru Barçın ve Doç. Dr. Seden Demirci'ye,

Aynı yolda birlikte yürüdüğüm, beraber çalışıp zaman geçirdiğim değerli asistan arkadaşlarım ve yandal uzmanlarımıza,

Hekimlik yolunda bir ekip olarak çalıştığımız ve birbirimizi desteklediğimiz hemşirelerimiz, teknisyen arkadaşlarımız ve personellerimize,

Her zaman yanımda, her kararında arkamda olan, üzerimde çokça emekleri olan annem ve babama, ikinci annem olan ablam Yasemin'e, kardeşim Özge'ye, eniştem Tarık'a ve ailemizin kıymetlisi Sadık Eymen'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

ADCC:	Antikora bağlı sitotoksisite
APC:	Antijen sunan hücre
BDÖ:	Beck Depresyon Ölçeği
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
CMV:	Sitomegalovirüs
DIS:	Uzayda yayılma
DIT:	Zamanda yayılma
DMT:	Hastalık modifiye edici tedavi
EBV:	Epstein-Barr virüsü
ECTRIMS:	Avrupa Multipl Skleroz Tedavi ve Araştırma Komitesi
EDSS:	Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği)
EEG:	Elektroensefalografi
EKG:	Elektrokardiyogram
HERV:	İnsan endojen retrovirüsleri
HHV-6:	Human herpes virüsü 6
HLA:	Human Lökosit Antijen
ICAM-1:	İnterselüler adezyon molekülü 1
IL:	İnterlökin
İNO:	İnternükleer oftalmopleji
IV:	İntravenöz
IVMP:	İntravenöz metilprednizolon
KCFT:	Karaciğer fonksiyon testleri
kFLC:	Kappa serbest hafif zincir
KİS:	Klinik izole sendrom
KBB:	Kan beyin bariyeri
MBP:	Myelin bazik protein
MHC:	Majör Histokompatibilite Kompleksi
MMP:	Matriks metalloproteinazlar

MoCa: Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
MS: Multipl skleroz
OKB: Oligoklonal bant
OKT: Optik koherens tomografi
ON: Optik nörit
PRMS: Progresif Relapsing Multipl Skleroz
REM: Rapid eye movement
RİS: Radyolojik izole sendrom
RNFL: Retina sinir lifi tabakası
RRMS: Relapsing-Remitting Multipl Skleroz
SKN: Subklinik nöbet
SPMS: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
SS: Standart sapma
SSS: Santral sinir sistemi
TFT: Tiroid fonksiyon testleri
VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü 1
VEP: Visual Evoked Potentials
VZV: Varisella-zoster virüsü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Schumacher Tanı Kriterleri.....	17
Tablo 2. 2017 Revize McDonald Tanı Kriterleri.....	18
Tablo 3. MS Tedavisinde Kullanılan Birinci Basamak İlaçlar.....	24
Tablo 4. MS Tedavisinde Kullanılan İkinci Basamak İlaçlar.....	26
Tablo 5. Nöbet Geçiren MS hastalarında EEG Bulguları.....	30
Tablo 6. Örneklem grubunun demografik ve klinik özellikleri.....	35
Tablo 7. Örneklem grubunun MoCA ve BDÖ alt gruplarına göre dağılımı.....	37
Tablo 8. EEG anormalliği olan MS’li bireylere ait bazı klinik veriler.....	38
Tablo 9. MS’li hastaların tedavilerine göre dağılımı.....	38
Tablo 10. Örneklem grubunun EEG sonuçlarına göre dağılımı.....	39
Tablo 11. RRMS hastalarında değişkenler arasındaki korelasyon.....	40
Tablo 12. Kontrol grubunda değişkenler arasındaki korelasyon.....	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. MS hastalarının tedavi dağılımı.....39



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada multipl skleroz (MS) hastalarında görülebilen bilinç veya davranışta subjektif ya da objektif değişikliğe yol açmayan subklinik nöbet aktivitesinin elektroensefalografi (EEG) ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca subklinik nöbet ile engellilik düzeyleri, hastalık süreleri, MS tedavileri, depresyon ve bilişsel etkilenme arasında bir ilişki olup olmadığı da incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniğine Temmuz 2023 – Temmuz 2024 tarihleri arasında başvuran, dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan Relapsing Remitting Multipl Skleroz hastaları dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak subjektif yakınmaları olan kranial görüntülemesi ve nörolojik muayenesi normal olan gönüllüler seçilmiştir. Çalışmaya toplam 53 RRMS’li birey ve 32 sağlıklı kontrol olmak üzere 85 katılımcı dahil edilmiştir. MS grubunda 2 kez, kontrol grubunda 1 kez olmak üzere EEG çekimi yapılmıştır. MS grubunda 8 hastanın ikinci EEG çekimleri hasta isteği nedeniyle yapılamamıştır. Tüm katılımcıların demografik verileri (yaş, cinsiyet) ve hasta grubunun hastalık süresi, atak sayısı ve MS tedavileri kaydedilmiştir. Muayene esnasında MS hastalarının EDSS (Expanded Disability Status Scale) düzeyleri belirlenmiştir, her katılımcıya Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA) uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmadaki RRMS hastalarının yaş ortalaması 37,40, kontrol grubunun yaş ortalaması 40,50’dir. Hastaların %84,9’u (n=45) kadın, %15,1’i (n=8) erkek; kontrol grubunun %81,3’ü (n=26) kadın ve %18,8’i (n=6) erkeklerden oluşmaktadır. RRMS hastalarının ortalama hastalık süresi 8,15 yıl, EDSS skoru ortalaması 1,76’ydı. Hasta grubunun MoCA puan ortalaması 25,11, kontrol grubunun 25,9; hasta grubunun BDÖ puanı ortalaması 11,19, kontrol grubunun 9,91 olarak saptandı. İki grup arasında yaş, cinsiyet, eğitim durumu, çalışma durumu, MoCA ve BDÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmadı. Katılımcıların EEG sonuçları incelendiğinde; RRMS grubunda ilk EEG’de 47 hastada normal EEG bulguları (%88,7), 2 hastada fokal epileptiform aktivite (%3,8), 2 hastada zemin aktivitesi yavaşlaması (%3,8) ve 2 hastada da frekans/amplitüd asimetrisi (%3,8) saptanmıştır. Kontrol grubu EEG sonuçlarına bakıldığında ise katılımcıların hepsinde normal EEG bulguları görüldü. Ancak iki gruptaki EEG verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

RRMS grubunda 8 hastanın ikinci EEG çekimlerini tamamlayamaması nedeni toplam 45 hastanın ikinci EEG verileri elde edilebildi. 2.EEG sonuçları içerisinde sadece 1 adet fokal epileptiform aktivite (%2,2) görüldü. Planlanan iki EEG tetkiki tamamlanmış 45 RRMS hastasının 3’ünde epileptiform anormali izlenmiş olup çalışmamızdaki subklinik nöbet sıklığı %6,66 olarak saptandı. Ancak EEG anormallikleri olması durumu kognitif bozukluk ve depresyon ile doğrudan ilişkilendirilemedi.

Sonuç: MS hastalarında demiyelinizasyon ve diğer patofizyolojik süreçlere bağlı depresyon, kognitif bozukluklar ve epileptik nöbetler meydana geldiği bilinmektedir. Ek olarak hastalarda objektif veya subjektif semptom ve bulgulara neden olmadan subklinik nöbetler olabileceği de düşünülmektedir. Bu çalışma RRMS hastalarında EEG incelemesinin subklinik nörolojik değişiklikler için kullanılabileceğini göstermektedir. EEG anormalliklerinin klinik öneminin anlaşılabilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Subklinik Nöbet, Elektroensefalografi, Bilişsel Fonksiyonlar, Depresyon

ABSTRACT

Purpose: This study aimed to evaluate subclinical seizure activity that does not cause subjective or objective changes in consciousness or behavior which may be observed in patients with multiple sclerosis (MS) using electroencephalography (EEG). It was also investigated whether there was a relationship between subclinical seizures and disability levels, disease duration, MS treatments, depression and cognitive impairment.

Materials and Methods: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis patients who applied to Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital, Department of Neurology, MS outpatient clinic between July 2023 and July 2024, who met the inclusion criteria, and who volunteered to participate in the study were included in the study. Subjects with subjective complaints and normal cranial imaging and neurological examination were selected as the control group. A total of 85 participants were included in the study, 53 individuals with RRMS and 32 healthy controls. EEG recordings were performed twice in the MS group and once in the control group. Second EEG recordings of 8 patients in the MS group could not be performed due to patient requests. Demographic data (age, gender) of all participants and duration of disease, number of attacks and MS treatments of the patient group were recorded. During the examination, EDSS (Expanded Disability Status Scale) levels of MS patients were determined, and Beck Depression Scale (BDS) and Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) were applied to each participant.

Findings: The mean age of the RRMS patients in the study was 37.40 years, while the mean age the control group was 40.50 years. 84.9% (n=45) of the patients were female and 15.1% (n=8) were male; the control group consisted of 81.3% (n=26) female and 18.8% (n=6) male subjects. The mean disease duration of RRMS patients was 8.15 years and mean EDSS score was 1.76. The mean MoCA score of the patient group was 25.11, and the control group score was 25.9; the mean BDI score of the patient group was 11.19, and the control group score was 9.91. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age, gender, educational status, employment status, MoCA and BDI scores. When the EEG results of the participants were examined, in the RRMS group, normal EEG findings were detected in 47 patients (88.7%), focal epileptiform activity in 2 patients (3.8%), slowing of background activity in 2 patients (3.8%) and frequency/amplitude asymmetry in 2 patients (3.8%) in the first EEG. When the control group EEG results were examined, normal EEG findings were observed in all participants. However, no statistically significant difference was found between the EEG data in the two groups ($p>0.05$). In the RRMS group, second EEG data could be obtained from a total of 45 patients due to the fact that 8 patients could not complete their second EEG recordings. Only 1 focal epileptiform activity (2.2%) was observed among the 2nd EEG results. Epileptiform activity was observed in 3 of 45 RRMS patients who completed the two planned EEG examinations, and the subclinical seizure frequency was detected as 6.66% in our study. However, the presence of EEG abnormalities could not be directly associated with cognitive impairment and depression.

Conclusion: It is known that MS patients experience depression, cognitive disorders, and epileptic seizures due to demyelination and other pathophysiological processes. In addition, it is thought that patients may have subclinical seizures without causing objective or subjective symptoms and findings. This study shows that EEG examination can be used for subclinical neurological changes in RRMS patients. Further studies are needed to understand the clinical significance of EEG abnormalities.

Keywords: Multiple Sclerosis, Subclinical Seizure, Electroencephalography, Cognitive Functions, Depression



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz demiyelinizasyon, inflamasyon ve akson hasarı ile giden santral sinir sisteminin kronik otoimmün nörodejeneratif bir hastalığıdır (1). Genç erişkinlerde travmatik olmayan özürllülük nedenlerinin başında gelmektedir ve önemli bir sosyoekonomik etkiye sahiptir (2, 3). Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülmektedir (4, 5). MS hastalığının bölgeden bölgeye dağılımı farklılıklar göstermektedir (6). Dünya genelinde yapılan prevalans çalışmalarında yaklaşık 2,3 milyon kişinin bu hastalık ile yaşadığı tahmin edilmektedir (7). MS patogenezi karmaşık olup etiyolojik olarak hala tam aydınlatılamamıştır. Genetik, çevresel ve immünolojik birçok faktör hastalık patogenezinde sorumlu tutulmaktadır (8). D vitamini, ultraviyole ışığına maruziyet, sigara tüketimi, obezite gibi bazı durumların MS hastalığına yatkınlık oluşturabildiği saptanmıştır (9).

Santral sinir sisteminin herhangi bir bölümü MS hastalığı için hedef olabilir, o nedenle hastalığa bağlı birçok farklı klinik belirtiler görülebilmektedir (10). MS hastalarında uyuşma gibi duysal semptomlar, yürüyüş bozuklukları, görme ile ilgili problemler, mesane ve barsak problemleri, ağrı, konuşma bozuklukları ve bilişsel bozukluklar gibi geniş bir semptom çeşitliliği izlenmektedir (11).

MS'li hastalarda %2-3 oranında epileptik nöbetler de görülmektedir. Bu oran normal popülasyonla kıyaslandığında 3 katı aşmaktadır (12-14). Normal popülasyonda bu oran 0.5 ile 1 arasında değişmektedir (15). Nöbet, MS hastalarında ilk prezentasyon olabilir (16, 17). Ayrıca beyin dokusundaki lezyonlara ve nörodejenerasyona bağlı olarak yıllar sonra da nöbet görülebilmektedir (14). Epileptik nöbetlerin altında yatan neden hala tartışma konusu olmakla birlikte özellikle temporal lobdaki kortikal lezyonların yüksek nöbet riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (18, 19). MS hastalarında bu kortikal ve subkortikal lezyonların yanı sıra çevre ödeminin de epileptojenik olabileceği ve nöbet geçirmeyen MS hastalarına göre geçirenlerde bu lezyonların sayısında artış

olduğu bildirilmiştir (20, 21). MS'le birlikte görülen epilepsi; sakatlık, hastalık süresi ve hastalık ilerlemesi ile ilişkili olup hepsi artmış mortalite ile ilişkilidir (13, 22).

İlk çalışmalar MS hastalarının yaklaşık %20-60'ında mevcut olan lezyonların yerine, hastalığın süresine ve evresine bağlı olarak EEG anormallikleri olduğunu göstermiştir (23-25). Sık görülen EEG anormallikleri arasında yaygın asenkron teta aktivitesi, yavaş ritmik senkron aktivite ve kortikal atrofinin sonucu olduğu düşünülen hipovoltaj yer almaktadır (26). Rutin EEG tetkiklerinde çeşitli patolojik dalga paternleri görülebilmekte olup bu dalgalarla ilgili birçok çalışma mevcuttur. Ancak MS hastalarında subklinik nöbetlerin klinik önemi henüz net aydınlatılamamıştır. Subklinik nöbetler (SKN) kişinin bilinç veya davranışında subjektif veya objektif bir değişikliğe yol açmayan ritmik iktal deşarjlardan oluşan elektrografik saptanabilen nöbetler olarak tanımlanmaktadır (27). Ancak eski bir çalışmada bu subklinik nöbetlerde hiçbir subjektif semptom olmamasına rağmen geçici bilişsel bozukluklar olabileceği bildirilmektedir (28). Babb ve arkadaşları bir nöbetin başlangıcında ateşlenen nöron sayısının klinik semptomlarla ilişkili olduğunu bildirmiştir. SKN sırasında epileptik odaktaki nöronların %7'si ateşleme hızında artış gösterirken; auralar sırasında %14, bilinç kaybında %36 şeklinde artış söz konusudur (29). SKN'ler intrakranial ya da yüzeyel EEG monitorizasyonlarında saptanabilirler. SKN'in, epilepsi cerrahi hastalarında yapılan bir çalışmada klinik nöbetlerle yakından ilişkili olduğu, genellikle epileptojenik bölgenin yerini gösterdiği ve prognostik önem taşıdığı belirtilmektedir (30). Bu çalışmamızda RRMS grubuna 3 ay ara ile iki kez ve sağlıklı kontrol grubuna bir kez olmak üzere rutin EEG monitorizasyonu yapılması ve subklinik nöbet aktivitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. MS Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi

Multipl skleroz (MS), inflamatuvar süreçlerin etkili olduğu demiyelinizasyon, akson hasarı ve gliozisle karakterize ataklarla veya progresif seyir gösterebilen otoimmün bir SSS hastalığıdır (31). Gençlerde non-travmatik sakatlık yapan nedenler arasında başta gelmektedir (32). Hem gelişmiş hem gelişmekte olan ülkelerde hastalığın görülme sıklığı artmaktadır (2). Ancak patofizyolojisi net aydınlatamamış değildir.

Muhtemelen multipl sklerozun en erken belgelenmesi, Hollanda'nın Schiedam kentinde yaşayan on altı yaşındaki Lidwina vakasıdır. 1395'te, Lidwina akut bir hastalığa yakalanmış ve daha sonra donmuş bir kanalda paten yaparken düşmüştür. Daha sonra ortaya çıkan semptomları arasında bir gözünde körlük, halsizlik ve ağrı vardır. 1433'te ölen Lidwina hastalıkların azizi olarak ilan edilmiştir (33). 1868 yılında Jean Martin Charcot tarafından MS hastalığının tanımı “Sclerose en plaque” olarak tanımlanmıştır (1).

2.2. Epidemiyoloji

MS kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. Özellikle 20-40 yaş arası genç erişkinleri etkileyen nörolojik bir hastalıktır (34). Nadiren 10 yaş altında ve 60 yaş üzerinde de görülebilmektedir (35). Dünya genelinde 2 milyondan fazla kişiyi etkilediği belirtilmektedir (2). MS prevalansı bölgeden bölgeye heterojenite göstermektedir. En düşük olarak Asya ve Sahra altı Afrika ülkelerinde görülürken (sırasıyla 2.2/100.000 ve 2.1/100.000), en yüksek prevalans Kuzey Amerika ve Avrupa'dadır (sırasıyla 140/100.000 ve 108/100.000)

(36). Ülkemizde MS prevalansı tam olarak bilinmemektedir. İstanbul'da yapılmış olan bir çalışmada prevalans 101,4/100.000 saptanmıştır (37). Karadeniz bölgesinde yapılmış bir çalışmada ise 43,2/100.000 bulunmuştur (38). Türkiye'nin

Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerine benzer şekilde yüksek prevalans oranına sahip ülkeler arasında olduğu belirtilmektedir (39).

2.3. Etiyoloji

2.3.1. Genetik

MS'in altında yatan neden ve mekanizmalar belirsizliğini halen korumaktadır, ancak gen-çevre etkileşimlerinin neredeyse kesinlikle önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Etnik köken ve ailede hastalık öyküsünün risk taşıdığı belirtilmektedir (40). %25 genetik benzerlik olan ikinci derece akrabalar yaklaşık %1-2 oranında, %50 genetik benzerlik olan birinci derece akrabalar yaklaşık % 2-5 risk taşır. %100 genetik benzerlik olan monozygotik ikizler yaklaşık % 25-30, dizigotik ikizler %3-5 risk ile ilişkili bulunmuştur (41).

6. kromozom üzerinde bulunan MHC (Majör Histokompatibilite Kompleksi), T hücrelerine antijen sunumu için HLA (İnsan Lökosit Antijeni) genlerini kodlar. MS ile ilgili tüm genetik çalışmalarda MHC polimorfizmleri ile ilişki olduğu görülmektedir. DRB1*15 ve DQB1*06:02 aleller MS için artmış bir riskle ilişkilidir. DRB1*01, DRB1*09, DRB1*11, DRB1*12 ve DRB1*16 alelleri ise koruyucudur (42). Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında ekzon dizileme ile MS duyarlılık genlerinin nadir alelleri tespit edilebilmektedir. TYK2 geni kendisi koruyucu iken gendeki yanlış anlamlı bir mutasyon MS riskini artırmaktadır (41, 43).

2.3.2. UV Maruziyeti ve D Vitamini

MS için genetik yatkınlığı olan hastalarda çevresel etkenlerin önemli katkısı olduğu ve otoimmün olayları tetiklediği belirtilmektedir. Örneğin enlem etkisi hastalığın insidansı için önem taşımaktadır. Bu durum UV maruziyeti ile hastalık riski arasındaki ilişkiye bağlanmıştır (9). Yüksek enlemlerde yaşayan insanlarda bu durumun güneş ışığı maruziyeti ve D vitamini üretimi eksikliğine bağlı risk artırabileceği belirtilmiştir (44). D vitaminin temel etki mekanizmasının immünmodülatör olduğu düşünülmektedir. 5 yıllık bir takibin sonunda serum 25(OH)D konsantrasyonları 50 nmol/L veya daha yüksek olan hastalarda T2 lezyon

hacminde 4 kat daha düşük bir değişim, 2 kat daha düşük bir beyin atrofi oranı ve 50 nmol/L'nin altındakilere göre daha düşük bir sakatlık olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak D vitamini seviyelerinin MS için prognostik bir önem taşıdığı belirtilmekte ve belli seviyelerde tutmak için replasman önerilmektedir (44, 45).

2.3.3. Viral

MS etyolojisinde çevresel, genetik ve cinsiyet bileşenleri gibi birden fazla tetikleyici faktör önerildiği gibi altta yatan enfeksiyöz tetikleyicilerden de şüphelenilmektedir. Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında MS'li bireylerde viral antikorların ve nükleik asitlerin aşırı tespit edilmesi de bu ilişkiyi destekler niteliktedir. Epstein-Barr virüsü (EBV), insan herpes virüsü 6 (HHV-6), varisella-zoster virüsü (VZV), sitomegalovirüs (CMV), John Cunningham virüsü ve insan endojen retrovirüsleri dahil olmak üzere birkaç virüs potansiyel tetikleyici olarak gösterilmektedir (46).

EBV enfeksiyonu (enfeksiyöz mononükleoz) durumu daha önceki birçok çalışmada MS riski ile yakından ilişkili bulunmuştur (36, 47-49). Yakın dönemde yayınlanmış bir çalışmada MS'in EBV kaynaklı olduğu hipotezi, ABD ordusunda 10 milyondan fazla genç yetişkinden oluşan bir kohortta test edilmiştir. 955 kişiye MS teşhisi konmuştur. MS riskinin, EBV enfeksiyonundan sonra 32 kat arttığı ancak benzer şekilde bulaşan sitomegalovirüs de dahil olmak üzere diğer virüslerde böyle bir durum olmadığı bulunmuştur. Nöroaksonal dejenerasyonun bir biyobelirteci olan nörofilament hafif zincirin serum seviyeleri, yalnızca EBV serokonversiyonundan sonra arttığı ve EBV'nin MS'in önde gelen bir nedeni olduğunu düşündürmektedir (50).

EBV enfeksiyonunun MS hastalığına yatkınlık oluşturma temeli hala araştırılmaktadır. EBV'nin B hücrelerini enfekte ettiği ve bu hücrelerin de doku hasarına neden olan mediyatörlerin üretilmesine katkı sağladığı bilinmektedir. Bu durum EBV ve nöral doku bileşenleri arasındaki çapraz reaksiyona dayatılmıştır, EBV transkripsiyon faktörü Epstein-Barr nükleer antijeni 1 (EBNA-1) ile MSS proteini GlialCAM arasında yüksek afiniteli moleküler taklit ve BOS'ta çapraz reaktif antikorların varlığı gösterilmiştir (51).

MS patogenezinde ilişkisi olduğu öne sürülen ve bir dizi çalışma bulunan diğer bir viral ajan HHV-6'dır (52). MS plaklarında ve BOS'ta viral DNA ve proteinlerin artan yaygınlığı, HHV-6'nın MS patogenezindeki rolüne dair güçlü kanıtlar arasındadır. Yakın tarihli bir meta-analiz, HHV-6 antikor ve DNA pozitifliği ile MS arasındaki ilişkiyi de desteklemektedir (53). HHV-6 proteinlerinin miyelin kılıfının bir bileşeni olan miyelin bazik proteiniyle çapraz reaksiyona girdiği ve CD8+ T hücre aracılı oligodentrosit yıkımına neden olabileceği belirtilmektedir (54).

İnsan endojen retrovirüslerinin (HERV) de MS'te rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bunlar insan DNA'sının bir parçası olup fizyolojik koşullarda sıklıkla inaktif veya işlevsizdirler. Ancak bazı patolojik koşullar altında yeniden aktifleşebilir ve viral proteinler üretebilirler. Örneğin HSV-1, HHV-6, influenza veya EBV gibi yaygın virüslerin MS patogenezinde sorumlu hücrelerde HERV-W dizi duplikasyonunu aktive edebilecekleri gösterilmiştir (55). Araştırmacılar MS hastalarının kanında ve BOS'unda benzer HERV RNA'ları bulmuştur (56). Mevcut olması durumunda daha erken evrelerde kötü prognoz ve daha hızlı progresyonla ilişkilendirilmiştir (57). Bazı çalışmalar HERV Env proteinlerinin antiinflamatuvar özelliklerinin de olduğunu göstermektedir (58).

Bakteriyel tetikleyiciler incelendiğinde *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun MS üzerinde anlamlı olmayan koruyucu bir etki gösterdiği belirtilmektedir. Ancak potansiyel ilişkiyi belirlemek için daha hassas teşhis yöntemleri ile iyi tasarlanmış çalışmalar önerilmektedir (59). MS ile ilişkilendirilen bakteriyel ajanlardan biri de *C.pneumoniae*'dir. *C.pneumoniae* yetişkin nüfusunun %70'ine kadar antikor taşıdığı solunum yolu enfeksiyonuna neden olan zorunlu hücre içi bir bakteridir (60). MS'in yanı sıra Alzheimer demansında da potansiyel rol oynadığını gösteren kanıtlar mevcuttur ancak ilişkinin kesin doğası bilinmemektedir (61). Sriram ve arkadaşları MS hastalarından alınan BOS örneklerinin %97'sinin, kontrollerde ise %18'inin *C.pneumoniae* için pozitif olduğunu bildirmiştir (62). Aynı grup ayrıca MS hastalarında ELİSA yöntemi ile %86 oranında *C.pneumoniae* IgG anti-IgG tespit ederken diğer nörolojik hastalıklarda bu oranı %0 bulmuşlardır (63). Birçok benzer çalışmada da bu ilişki tespit edilememiş olup *C.pneumoniae*'nin MS hastalarının bir kısmında önceden

var olan otoimmün bir yanıtı güçlendirdiğini ileri sürmektedir (64). *Borrelia burgdorferi*, *Mycobacterium* türleri de MS etiyolojisinde önerilen bakteriyel patojenler arasındadır. Ancak çekişkili sonuçlar da bulunması nedenli hastalık patogenezindeki ilişkileri netleştirilememiştir (65).

2.3.4. Diğer Nedenler

Sigara kullanımı ile MS riski artışı arasında açık bir bağlantı olduğu daha önceki birçok çalışmada gösterilmiştir (66-68). MS hastalığının hem başlangıcı hem de aktivitesi için ek bir risk faktörüdür ve altta yatan gerçek moleküler mekanizmalar net aydınlatılabilmiş değildir. Kronik olarak proinflamatuvar yolları aktive ederek otoimmüniteyi tetiklediği düşünülmektedir (69).

MS için bir diğer risk faktörü de obezitedir. Özellikle ergenlik ve genç erişkinlik dönemindeki obezite daha sonraki dönemler için risk artışına neden olmaktadır. Aşırı obez kişilerde risk en yüksek bulunmuştur, ancak fazla kilolu hastalarda da artmış risk mevcuttur (70, 71). Obezite HLA antijen MS risk varyantlarıyla da etkileşime girebilir; bir çalışmada obezitenin HLA-DRB1*1501 taşıyan bireylerde daha güçlü bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (70).

Yüksek kafein tüketiminin iki çalışmada MS riskini azalttığı bildirilmiştir (72). Arjantin’de yapılmış bir çalışmada da aşırı tuz tüketiminin hastalık aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (73). Ancak yapılan başka çalışmalarda MS ile bu diyet alışkanlıkları arasında bir ilişki saptanamamıştır (74, 75). Vardiyalı çalışmanın da MS riskini artırdığını ileri süren çalışmalar mevcuttur (76). Ek olarak barsak mikrobiyotasının bileşiminde MS ve sağlıklı kişiler arasında farklılıklar olduğu belirtilmiştir. Ancak bu ilişkilerin kesinliğini destekleyecek yeterli kanıt mevcut değildir (77).

2.4. İmmünopatogenez

MS başlangıcının periferdeki SSS reaktif T hücrelerinin aktivasyonu ile tetiklendiği düşünülmektedir. Rol oynayan primer T hücresi alt kümeleri arasında CD8+, CD4+ T Helper (Th) 1 ve Th17 hücreleri bulunur (78). Genetik ve çevresel risk faktörleri arasındaki etkileşim bu otoreaktif hücrelerin işlevini etkileyerek

hastalık patogenezeine yol açabilir. Özellikle enfeksiyonların MS'i nasıl etkileyebileceğine dair iki ana mekanizma öne sürülmektedir. Bunlardan ilki yabancı ajanlar ve oto-antijenler arasındaki çapraz reaktivite ile otoreaktif hücrelerin aktivasyonu, ikincisi de bu otoreaktif hücrelerin enfeksiyonlar sırasında nonspesifik inflamatuvar olaylar nedeniyle aktifleştigi varsayılan seyirci aktivasyonudur. 3.bir öneri ise bu iki mekanizmanın bir kombinasyon yolu ile MS'e neden olacağı yönündedir (79). Akciğer, barsak ve deri gibi dokulardaki yabancı antijenler APC'ler tarafından yakalanırlar ve bunlar lenf nodlarına göç ederler ve SSS'nin kendi antijenleriyle çapraz reaktif olan patojen-reaktif T hücrelerini aktifleştirebilirler (80). Bu reaktif T hücreleri doku hasarı oluşturmak için SSS'ye göç ederler. BOS'ta bulunan antijenler de servikal lenf nodlarına giderek bu aktiviteyi sağlayabilir (81).

SSS kan-beyin bariyeri ile sınırlandırılmıştır. Otoreaktif T hücrelerinin SSS hasarına neden olması için bu KBB boyunca göç etmesi gerekmektedir. MS lezyonları interselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) ve E-selektin gibi endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış gösterir. Bu adezyon molekülleri ve ligandları arasındaki etkileşimler de T hücresinin KBB boyunca göçünü teşvik etmektedir (82).

İnfiltrasyon yapan otoreaktif immün hücreler SSS'de dentritik hücreler, mikroglia ve diğer hücreler tarafından yeniden aktive edilir (83). Bu T hücre restimülasyonu CD4+ Th alt kümelerinin klonal artışını tetikler. Th1 ve Th17 hücreleri TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-15 ve IL-17 gibi yüksek seviyelerde proinflamatuvar sitokinler salgılayarak makrofajları, dentritik hücreleri, astrositleri ve mikrogliaları aktive eder. Ek olarak bu patolojik süreci artıran CD8+ T hücrelerini, B hücrelerini ve mast hücrelerini de sürece dahil ederek matriks metalloproteinazlar (MMP), TNF-a, reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri gibi nörotoksik ve oligotoksik araçlar salgılanır ve nöronal zarar artar (84). MMP-3 ve MMP-6 endotelde yer alan bazal membranın geçilmesini sağlayarak KBB bozulmasına yol açarlar. Aynı zamanda ekstrasellüler matriks protein harabiyeti, proinflamatuvar sitokinlerde artış ve miyelin hasarı yaparlar. Tedavide kullanılan beta interferonlar MMP-9 inhibisyonu yaparak T lenfositlerin SSS'e geçişini azaltırlar (85).

Aktive B hücreleri tarafından salgılanan otoantikorlar da kompleman aktivasyonunu ve ADCC'yi (antikora bağlı sitotoksiste) tetikleyerek demiyelinizasyona katkı sağlar (86). Ortamı antiinflamatuvar veya koruyucu moda geçiren Th2 lenfositleri de IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13 gibi sitokinleri salgılar (87). Foxp3+ CD25CD4+ hücreleri de bağışıklık sisteminin aktivasyonunu baskılayan özel bir T hücre alt popülasyonudur (88).

2.5. Histopatogenez

MS'in karakteristik patolojik özelliği demiyelinizan plaklara neden olan perivenüler inflamatuvar lezyonlardır (89). Bu inflamatuvar infiltratlarda CD8+ ağırlıklı T lenfositleri bulunur; sayıca daha az olmakla birlikte B lenfositleri ve plazma hücreleri de görülmektedir (90). İnflamasyonun sonucu olarak ilk aşamalarda oligodendrosit hasarı ve perivenöz demiyelinizasyon meydana gelir. Bu lezyonlar, çevredeki normal görünümlü beyaz maddeye doğru genişleyen konfluent plaklara kaynaşır; bu durum Dawson parmakları denilen yerleşik lezyonların tipik perivenöz uzantılarına yol açar (91). Bu lezyonlar kısmen remiyelinize olabilir (91). Buna ek olarak, serebral kortekste özellikle hastalığın ilerleyen evresinde yaygın subpial kortikal demiyelinizasyon mevcuttur (92). Aksonal hasar hastalığın ilk evrelerinde olmayabilir, ancak hastalık ilerledikçe irreversible akson hasarı da görülür (93). Derin lenfositik inflamasyon içeren 'klasik aktif lezyon' RRMS'de fazladır. Progresif MS'de daha az görülür, ilerleyici tabloda karşımıza daha çok aktif olmayan bir çekirdek ve çevresinde dar bir aktif mikrogliya ve makrofaj halkası çıkar (94).

Aktif lezyon; akut MS ve RRMS gibi erken hastalık evrelerinde görülen aktive olmuş mikrogliya veya makrofajlardan zengin lezyonlardır. Mikrogliya aktivasyonu en çok lezyonların kenarında, makrofajlar ise lezyon merkezinde belirgindir ancak periplakta ve hatta uzaktaki normal görünümlü beyaz maddede de bol miktarda bulunur.

İnaktif lezyon; MS beyninde en bol bulunan lezyonlardır. Keskin sınırlara sahip olan primer demiyelinizasyon, kısmi aksonal korunma ve reaktif gliozis

gösterirler. Demiyelinize aksonlar arasını yoğun bir fibriler skar dokusu doldurur ve aksonal hasar mevcuttur (91).

Aktif MS plakları heterojenite gösterir ve 4 farklı paternde görülür. Patern 1'de lezyon merkezinde venüller bulunur, yoğun T hücreleri ve makrofajlar içerir ve miyelin kaybı görülür. Lezyonların remiyelinizasyonu hızlıdır. Patern 2 en çok görülen patern olup Patern 1'e ek olarak antikor ve kompleman aracılı inflamasyon mevcuttur. Patern 3'te Ig ve kompleman birikimi olmaksızın T hücreleri, makrofajlar ve aktif mikrogliaların olduğu bir inflamasyon izlenir. Miyelin ve oligodentrosit kaybı görülür. Patern 4 ise PPMS hastalarında görülür ve inflamasyon ve oligodentrosit kaybı mevcuttur. Bu grupta apoptozis ve remiyelinizasyon görülmez (95).

MS bir beyaz madde hastalığı olarak tanımlansa da serebral kortekste ve gri maddede de demiyelinizasyon geliştiği artık bilinmektedir. İnflamasyon, ödem, mikroglia aktivasyonu ve makrofaj alımının derecesi beyaz maddedekine kıyasla daha azdır (91).

2.6. MS Klinik Alt Tipleri

MS klinik tipleri 1996 yılında RRMS (relapsing-remitting MS), SPMS (sekonder progresif MS), PPMS (primer progresif MS) ve PRMS (progresif relapsing MS) olarak değerlendirilmekteydi (96). 2013 yılında Lublin ve arkadaşları tarafından klinik izole sendrom (KİS), relapsing (ataklı) ve progresif (kötüleşen) MS olarak 3 başlık altında tanımlanmıştır.

Relapsing MS aktif/nonaktif; Progresif MS ise aktif-progresif, aktif-nonprogresif, nonaktif-progresif ve nonaktif-nonprogresif şeklinde 4 alt gruba ayrılmıştır. Bu revizyonda tipleri belirlemede hastalığın aktivitesi (klinik atak/T1 kontrast tutan lezyon/T2 yeni lezyon) veya özürlülük durumunun artması durumları önem taşımaktadır. Radyolojik izole sendrom (RİS) durumunda ise klinik belirti ve bulgu olmadığı için MS fenotipi olarak değerlendirilmemiştir (97).

a. Radyolojik İzole Sendrom: Okuda ve arkadaşları tarafından 2009 yılında tanımlanmıştır. Klinik semptom ve bulgular olmaksızın demiyelinizasyon

düşündüren MRG anormallikleri saptanmıştır. RİS’li kişilerin yaklaşık yarısının 10 yıl içinde multipl sklerozun tekrarlayan veya progresif semptomlarını geliştireceği gösterilmekte olup en önemli risk faktörleri; genç yaş, erkek cinsiyet, BOS’ta OKB varlığı, medulla spinalis ve infratentorial lezyonlar veya kontrast tutulumu olan lezyonların varlığıdır (98).

44 hastanın incelendiği bir çalışmada ortalama 2,7 yıl içinde %59 hastada radyolojik ilerleme izlenmiş olup ortalama 5,4 yıl içinde %30 oranında KİS ya da klinik kesin MS tanısı konulmuştur (99). RİS olarak değerlendirilen hastalar prospektif olarak hastalık gelişimi açısından izlenmelidir.

b. Klinik İzole Sendrom: MS gelişebilecek hastalarda 24 saatten uzun süren, ateş ve enfeksiyöz bir durum olmaksızın ortaya çıkan ilk tablo olarak düşünülür. İlk atak anında kliniği ve radyolojik bulguları MS düşündürdüğü halde tanı kriterlerini tam karşılamayan hasta KİS olarak adlandırılır. KİS daima monofaziktir ve SSS’nin herhangi bir yerini etkileyebilir. Semptomlar monofokal ya da multifokal olabilir. Optik sinirler, spinal kord, beyin sapı ve serebellum en sık etkilenen bölgelerdir (97, 100).

Bir çalışmada tedavi edilmemiş KİS olgularının %85’inin 20 yıl içinde MS hastalığına dönüştüğü bildirilmiştir (101). 137 KİS olan bir çalışmada vakaların %78,4 1 yıl içinde olacak şekilde %85’i MS hastalığına dönüşmüştür (102). 15 yıllık izlemin olduğu başka bir çalışmada da hastaların %72’si MS tanısı almıştır; bunların yaklaşık %57’si RRMS ve %15’i SPMS olup %27’si KİS olarak olarak takip edilmiştir (103).

c. Relapsing-Relmitting Multipl Skleroz: %80-85 oranıyla en sık izlenen MS alt tipidir. Akut atakları ya tam ya da tama yakın düzelme dönemleri izler. MS prevalansı gibi genç kadınlarda daha sık izlenmektedir. Klinik olarak tam iyileşen ya da sekel bırakan ve/veya MRG’de T1 sekans kontrast tutulumu olan ve/veya T2 sekans hiperintens yeni lezyon olmasına göre aktif RRMS ve nonaktif RRMS olarak ikiye ayrılır (97). RRMS’li hastaların yaklaşık %20’si progresif hastalık seyrine geçebilir.

d. Progresif Seyirli Multipl Skleroz: hastalık seyrinde özürllüğün eklendiği formdur. Aktif-progresif, aktif-nonprogresif, nonaktif-progresif ve nonaktif-nonprogresif (stabil) olarak 4 alt gruptan söz edilir.

Klinik progresyon; iyileşme olmadan sürekli artan, nesnel olarak gösterilen nörolojik fonksiyon bozukluğu ya da yetersizliği olarak tanımlanır.

Aktif hastalık; en az yılda bir kez değerlendirilen klinik olarak tam iyileşen ya da sekel kalan nökslerin olduğu ve/veya MRG’de T1 incelemelerde kontrast tutulumu gösteren ve/veya T2 incelemelerde hiperintens yeni lezyonların varlığı şeklinde tanımlanmaktadır.

Benign MS olarak tanımlanan durum ise seyrek görülen ve ciddi sekel bırakmayan ataklar ile giden MRG’de lezyon yükünün düşük olduğu retrospektif olarak konulan bir tanımlamadır. Tanı konulduktan 15 yıl sonra da EDSS skorları ≤ 3 olan hastalardır (97).

2.7. Klinik Belirti ve Bulgular

Klinik olarak MS nörolojik tutulumun yerine bağlı olarak hastalar arasında farklı semptomlarla karakterizedir. Genellikle hastalar uyuşma, karıncalanma, güçsüzlük, görme kaybı, yürüyüş bozukluğu, koordinasyon bozukluğu, dengesizlik ve mesane işlev bozukluğu yaşayabilirler. Bu ataklar arasında, en azından RRMS olan hastalar nörolojik olarak stabildir.

Bununla birlikte; sekel semptomlar kalabilir, bazı hastalar da ataklar arasında yorgunluk veya ısıya duyarlılık (Uhthoff fenomeni) yaşayabilirler (104).

2.7.1. Duysal Belirtiler

Uyuşma ve parestezi, MS hastalarında görülen en yaygın semptomlardandır. MS hastalarının %87’sini hastalığın bir seyrinde etkilediği belirtilmiştir (105). Bu semptomlar saatler ile günler sürdüğünde akut bir inflamatuvar demiyelinizan hasarı gösterebilir; aksine saniyeler ya da dakikalar sürdüğünde ataktan kaynaklanma olasılıkları düşüktür.

Beyin ve omurilikteki bir lezyon hem hiperestezi hem hipoestezi şeklindeki duysal bozukluklarla kendini gösterebilir (106). MS hastalarına yapılan

geniş bir anket çalışmasında hastaların %54'ü ağrı ve hoş olmayan hisleri, rahatsız edici semptomlar olarak ifade etmiştir (107). Kronik ağrı da MS'de yaygın olan bir semptomdur; yanma, elektriksel veya keskin hisler şeklinde kendini gösterebilir (108). Hastaların %86'sı kronik ağrıdan yakınmaktadır (109). Bu ağrı MS'te hem nosiseptif hem de nöropatik ağrı olarak tanımlanmıştır; beyin ve omurilikteki lezyonlardan kaynaklanabilir (106, 108).

Boyun fleksiyonu sırasında omurga boyunca aşağı doğru ilerleyen elektrik şokuna benzer bir his olabilir. Lhermitte semptomu olarak isimlendirilen bu durum hastaların üçte birinde hastalık seyrinde ortaya çıkmaktadır. Anatomik olarak medulla spinalisin servikal veya üst torasik arka kolonun tutulumuna bağlıdır (110).

2.7.2. Motor Bulgular

MS hastalarının %89'u hastalığın bir noktasında kuvvetsizlik yaşarlar (105). Paraparezi, hemiparezi, monoparezi veya tetraparezi şeklinde görülebilir. Motor semptomlar genellikle kortikospinal yolun tutulumuna bağlı olur. Bu nedenle pareziye eşlik eden hiperrefleksi, spastisite ve Babinski pozitifliği gibi birinci motor nöron bulguları da eşlik eder (111).

Spastisite, pasif kas gerilmesine karşı artmış olan bir dirençtir. Sertlik, spazmlar, kramplar ve yürüyüş bozukluğu ile ilişkili olup güçsüzlük olmadan da olabilir (104).

2.7.3. Beyin Sapı Belirtileri

Beyin sapı MS'te sıklıkla etkilenir. 3, 4, ve 6. kranial sinirlerin etkilenmesine bağlı olarak diplopi; medial longitudinal fasikülün etkilenmesine bağlı olarak internükleer oftalmopleji; 7.kranial sinirin etkilenmesine bağlı fasial sinir paralizisi veya miyokimi; 8.kranial sinirin etkilenmesine bağlı vertigo; 9, 10 ve 12. kranial sinirlerin etkilenmesine bağlı disfaji, dizartri gibi bulber semptomlar; 5. kranial sinir etkilenmesine bağlı yüzde hipoestezi şeklinde beyin sapı sendromları görülebilir. Bilateral İNO MS için patognomonik kabul edilmektedir (112).

Daha az olarak görülen beyin sapı sendromları arasında işitme kaybı ve şiddetli bulber bulgular yer alır. Beyin sapındaki serebellar yolların etkilenmesine bağlı olarak ataksi, dismetri veya disdiadokokinezi görülebilir (104).

2.7.4. Görsel İşlev Bozuklukları

Optik nörit, MS hastalarının yaklaşık %20'sinde görülen bir semptomdur ve hastalık seyri sırasında MS hastalarının yaklaşık %50'sini etkiler (113, 114). Optik nörit, saatler ve günler içinde gelişen, genellikle göz ağrısıyla birlikte olan subakut görme bulanıklığı veya kaybı ile karakterizedir. Renkli görme en belirgin şekilde etkilenir ve muayenede rölatif afferent pupil defekti ve görme alanı testinde farklı derecelerde skotomlar görülebilir (113). ON akut fazında hastaların üçte birinde papillit görülürken üçte ikisinde optik disk normal görünmektedir; bu durum retrobulber optik nörit olarak adlandırılır (104). Ayrıca bilateral İNO, abduşens felci, skew deviasyon, nistagmus, vertikal bakış kusuru, vestibülo-oküler refleks kaybı gibi okulomotor bozukluklar da görülebilmektedir (115).

Akut optik nöritte MRG'de optik sinirde T2 ağırlıklı incelemelerde hiperintensite ve sinir içinde kontrastlanma görülebilir. Görsel uyarılmış potansiyellerde demiyelinizasyona bağlı olarak P100 latansında uzama görülür. Çoğu hastada daha sonraki süreçlerde optik disk solukluğu ile beraber veya olmaksızın OKT'de retina sinir lifi tabaka kaybı görülür (116).

2.7.5. Serebellar Semptomlar

Serebellar yolların etkilenmesine bağlı olarak trunkal ve apendiküler ataksi, dismetri, disdiadokokinezi, intansiyonel tremor ve göz hareketi anormallikleri görülebilir. Serebellar ataksiye bağlı dengesizlik olabileceği gibi duysal bozukluklar, vestibüler disfonksiyon ve spastisite gibi durumlar da denge kaybına yol açabilir (104).

2.7.6. Yorgunluk ve Uyku

Yorgunluk MS'te hastalar için en yıpratıcı semptomlardan birisi olup bir araştırmada hastaların %83'ünde mevcut olduğu belirtilmiştir (107). Yorgunluk düşük enerji hissi olarak tarif edilmektedir. Yorgunluk klinik ataklar arasında

devam edebilir ve aktivitesi ile kötüleşme eğilimindedir (104). Santral yorgunlukta patofizyolojisi oldukça karmaşık olup talamus, bazal ganglionlar ve frontal lobu içeren karmaşık devrelerdeki işlev bozukluğu suçlanabilmektedir. Sekonder yorgunluk uyku bozuklukları ile yakından ilişkilendirilmiştir. Sekonder yorgunluğun aynı zamanda depresyon, bazı ilaçlar ve bozuk ortam koşulları gibi durumlara bağlı da oluşabildiği düşünülmektedir (117).

MS hastalarında genellikle genel popülasyona göre yüksek oranda uyku bozuklukları görülmektedir. Prevalansı %47-62 arasında değişmektedir (118). Net patofizyoloji anlaşılamamıştır. İlaça bağlı yan etkiler, lezyon yükü gibi durumlar da uyku düzeninin bozulmasına katkı sağlayabilir (119). İnsomni, REM uyku davranış bozuklukları, narkolepsi ve huzursuz bacaklar sendromu bildirilen bozukluklardandır. Uyku bozuklukları yorgunluğa neden olmakla beraber yaşam kalitesini etkileyebilir (120).

2.7.7. Mesane ve Barsak Fonksiyon Bozuklukları

Üriner problemler MS için önemli bir sakatlık nedenidir (121, 122). MS'te görülen nörojenik mesanenin en sık görülen belirtilerinden biri detrusor hiperrefleksi ile olan aşırı aktif mesanedir (123). Bu refleks detrusor kasılması ile senkronize üretra sfinkterindeki gevşeme ile ilişkili bir reflekstir. Korteksten medulla spinalise inen yollar ve muskarinik kolinerjik innervasyon ile kontrolü sağlanmaktadır. MS hastalarında bu inhibisyonun kaybına bağlı mesane hacmi az olsa bile aşırı aktivasyona bağlı olarak idrar aciliyeti, sıklığı ve inkontinans semptomları ortaya çıkar (121). MS'te yönetilmesi en zor olan ve yaklaşık %25 oranında tanımlanan üriner durum detrusor-sfinkter dissinerjisidir (124). Detrusor-sfinkter dissinerjisinde iki kas grubu arasında koordinasyon kaybı mevcut olup kesintili idrar yapmaya ve tam boşaltamamaya yol açar. Genellikle temiz aralıklı kataterizasyon gerektirir (125).

Stres inkontinansı kadınlarda sık görülen bir ürolojik komorbiditedir ve genellikle MS hastalık süreci ile ilişkili değildir. Akut idrar retansiyonu ise bir miyelit semptomu olarak karşımıza çıkabilir.

MS'te barsak disfonksiyonu, üriner semptomlara göre daha az yaygındır. En sık görülen şikayet kabızlık olup %43 oranında bildirilmiştir (111). Erkeklerde

%91 oranında cinsel impotans görüldüğü, kadınlarda da %56-72 oranında cinsel problemler bildirilmiştir. Bu durum yorgunluk, depresif duygudurum, libido kaybı, spastisite gibi hastalığa bağlı diğer durumlara bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir (111).

2.7.8. Paroksizmal Belirtiler

Ağrı MS'in karakteristik belirtileri olmasa da çok yaygın olduğu bilinmektedir. MS hastalarında ağrı prevalansı %50 olup ilerleyen süreçlerde hastaların %75'i ağrı yaşadıklarını bildirmektedirler. Ekstremitte ağrısı, trigeminal nevralji, Lhermitte belirtisi, ağrılı tonik spazmlar, sırt ağrısı ve baş ağrısı dahil olmak üzere birkaç farklı ağrı türü vardır (109).

Trigeminal nevralji MS'te nispeten sık görülür. 19 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde 30.348 MS hastası arasında trigeminal nevralji sıklığı %3,4 tahmin edilmiştir. Trigeminal nevralji prevalansı çalışmalarda %0,1 ile %9,7 arasında değişmektedir (126).

2.7.9. Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar

MS hastalarında %40-70 oranlarında bilişsel bozukluk görülmektedir. Bilişsel işlevlerden de en sık bozulanlar; bilgi işleme hızı, görsel öğrenme ve bellektir (127). Progresif formlarda bilişsel bozukluk RRMS formuna göre daha sıktır; lezyon yükü ve atrofi derecesi kognitif bozulma ile bağlantılıdır (128).

MS'te duygudurum bozuklukları genel popülasyona göre daha sık izlenmektedir. Depresyonun MS'te yıllık prevalansı %20 oranında iken hastalığın ilerleyen seyirlerinde bu oran %50'ye yükselmektedir (129). Depresyondan daha az sıklıkta anksiyete bozuklukları, bipolar bozukluk ve psikotik bozukluklar görülebilir (130, 131). Bir derlemede 118 çalışma incelenmiş olup depresyon oranı %23,7, anksiyete %21,9, alkol kötüye kullanımı %14,8, bipolar bozukluk %5,8, psikoz oranı %4,3 ve madde kullanımı %2,5 bulunmuştur (131).

2.7.10. Nöbet

MS hastalığında epileptik nöbet prevalansı farklılık göstermekte olup hastaların yaklaşık %2-3'ünde epileptik nöbetler meydana gelir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında risk üç kat üzerinde bulunmaktadır (12-14).

2.8. Tanı

MS tanısı klinik bir tanı olup hastanın ayrıntılı anamnezi alınarak nörolojik muayenesi yapılmalıdır. MS tanısını düşündüren durumlarda MRG, BOS incelemeleri, uyarılmış potansiyeller gibi yardımcı yöntemler kullanılmalıdır. Tanı için lezyonların ve klinik tablonun mekanda ve zamanda yayılım gösterilmesi aynı zamanda ayırıcı tanıların dışlanması için MRG önem arz etmektedir.

Tarihte ilk kez 34 vakalık bir seri ile hastalığı tanımlayan kişi, Fransız nörolog Jean Martin Charcot'tur. MS tanı kriterlerini belirlemek amacıyla sürekli çalışmalar ve revizyonlar yapılmaktadır. 1965 yılında ilk tanı kriterlerini Schumacher ve arkadaşları tanımlamıştır (132). Bu tanı yöntemlerinde yardımcı laboratuvar yöntemi kullanılmamıştır.

Tablo 1. Schumacher Tanı Kriterleri

1. 10-50 yaş arası başlangıç
2. Nörolojik muayenede objektif bulgu varlığı
3. Beyaz madde yapılarında etkilenme
4. SSS içerisinde mekanda dağılım, multifokal lezyonların olması
5. Relapsing-remitting seyir veya progresif seyir (>6 ay)
6. MS dışında daha bir açıklayıcı tanı olmaması

Poser ve arkadaşları tarafından 1983 yılında yeni tanı kriterleri önerilmiş olup muayene bulguları, BOS'ta oligoklonal bant varlığı ve uyarılmış potansiyeller kriterlere dahil edilmiştir (133). Bu kriterler içinde klinik kesin MS, laboratuvar destekli kesin MS, klinik olası MS ve laboratuvar destekli olası MS olarak dört tanı kategorisi mevcuttur (133). 2001 yılında Ian McDonald başkanlığındaki uluslararası bir panel, MS tanısı için yeni kılavuzlar yayımlanmıştır (134). 2005, 2010 ve 2017 yıllarında bu kriterler revize edilmiştir (135). Bu kriterler ilk kez

zaman ve mekanda lezyon yayılmasının spesifik MRG kanıtlarını kullanır ve özellikle KİS olan hastalarda daha erken tanı koymayı sağlar (134). Çalışmamızda da 2017 McDonald tanı kriterleri kullanılmıştır.

Tablo 2. 2017 Revize McDonald Tanı Kriterleri

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥ 2 atak	≥ 2	Yok ¹
≥ 2 atak	1+ (öyküde başka bir alandaki lezyona ait net atak ²)	Yok ¹
≥ 2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ³ ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥ 2	Zamansal dağılımın ek bir klinik atak veya MRG ⁴ ile gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ⁵ varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	Mekanda yayılımın farklı bir SSS bölgesine ait yeni bir atak veya MRG ³ ile gösterilmesi ve Zamanda yayılımın yeni klinik atak veya MRG ⁴ ile gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ⁵ 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

1: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılmadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

2: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki atağa ait dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü inflamatuvar demiyelinizan olaya ait tipik

semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

3: MRG’de mekanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥ 2 ’sinde ≥ 1 lezyon olması.

4: MRG’de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG’de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG’sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

5: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer. MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band

Çalışmamızın devam ettiği süreçte 2024’te gerçekleştirilen 40. Avrupa Multipl Skleroz Tedavi ve Araştırma Komitesi (ECTRIMS) Kongresi’nde McDonald kriterleri güncellemek için revize kriterler sunulmuş olup kriterlerde aşağıdakileri içeren yeni değişiklikler önerilmiştir:

- Mekanda yayılmayı sağlamak için beşinci topografik bölge olarak optik sinir tutulumu
- BOS’ta OKB varlığına eşdeğer bir tanı belirteci olarak BOS kappa serbest hafif zincirin (kFLC) kullanımı
- Görüntüleme belirteci olarak santral ven işaretinin eklenmesi
- Görüntüleme belirteci olarak paramagnetik rim lezyonunun eklenmesi
- Mekanda yayılma (DIS) kriterlerini karşılayan radyolojik izole sendromlu hastalara, klinik belirti olmasa bile, ya zamanda yayılma (DIT) kriterlerini karşılamaları ya da BOS biyobelirteçlerinin mevcut olması ya da 6 veya daha fazla santral ven belirtisinin bulunması koşuluyla MS tanısı konulabilir.

Daha fazla ayrıntı, hakemli yayına bağlı olarak açıklanacaktır (136).

2.8.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MS şüphesi olan hastalara beyin MRG çekilmesi önerilmektedir. Hastalara T2 ağırlıklı sekans, T2-weight fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sekans, pre-kontrast ve post-kontrast T1- ağırlıklı sekansları kapsayan konvansiyonel MRG çekimi önerilmektedir (137). T2 ağırlıklı görüntüler, MS lezyonları tespiti için oldukça hassastır. Tipik lezyonlar genellikle küçük, ovoid

veya yuvarlak şekillidir. Periventriküler alanda sık görülürler, jukstakortikal ya da infratentorial bölgeler diğer yaygın tutulum bölgeleridir. Kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülemelerde olan gadolinyum artışı kan beyin bariyerinin bozulmasını yansıtır ve sıklıkla inflamatuvar evrede görülürler (138). Kontrast tutulumu olan lezyonların yaklaşık %65-80'i doğal T1 ağırlıklı görüntülerde hipointensiteye sahiptir (139, 140). Bu lezyonlar sonrasında izointens olabilir veya kalıcı kara deliklere dönüşebilir (141, 142).

Omuriliğin MS'te sıklıkla etkilendiği bilinmektedir. MS tanısı alan kişilerde omurilik lezyonu görülme oranı %80'in üzerine çıkabilir (143). Servikal omurilikte daha yaygındır ve T2 ağırlıklı görüntülemelerde periferik olarak yerleşimli ve uzunlukları iki vertebral gövde segmentinden daha azdır (144). Spinal MRG çekilmesi tanıda zorunlu olmasa da beyin MRG'nin tanı kriterlerini karşılamaya yetmediği durumlarda, progresif seyirli MS'lerde, spinal kord tutulumu ile başvuran hastalarda önerilmektedir (135).

2.8.2. Beyin Omurilik Sıvısı İncelemeleri

BOS incelemesi, intratekal inflamasyona dair kanıt sağlamak ve tanısall süreci kolaylaştırmak için fayda sağlayabilir (145). Oligoklonal bantlar, BOS'a özgü olan ve karşılık gelen serum örneğinde bulunmayan IgG'ler olup MS için BOS incelemeleri içinde en spesifik olanıdır. MS hastalarının %95'inden fazlasında OKB vardır. (146). Başlangıçta negatif olup ilerleyen dönemlerde pozitif olabilir. Pozitif saptanınca bir daha kaybolmazlar. BOS'ta pozitif, serumda negatif olması (pattern 2) ya da BOS'ta serumdan daha fazla bant gözlenmesi (pattern 3) intratekal sentezin ve SSS'de immünolojik aktivasyonun olduğunu göstermektedir (147). Bazı durumlarda serum ve BOS'ta BOS'a özgü olmayan eşleşen bantlar olabilir, bu MS için spesifik bir durum değildir, bazı paraproteinemiler veya sistemik inflamatuvar hastalıklarda görülebilir (104). Pattern 4 aynı oligoklonal bantların hem BOS'ta hem de serumda görülmesidir ve KBB'nin bozulduğunu göstermektedir. IgG indeksi ve IgG sentez oranıyla birlikte analiz edilmesi gereklidir. Pattern 5'te ise BOS ve serumda monoklonal bantlar görülür. Genellikle polinöropati, organomegali, endokrinopati, M-protein, deri değişiklikleri (POEMS) sendromu ve MGUS (monoklonal gama globulinemi) gibi plazma hücre

hastalıklarında görülmektedir. Bu pattern SSS içinde sentez olduğunu göstermez ve saptanan bireylerde ek hematolojik araştırma önerilmektedir (148).

Yükselmiş IgG indeksi de intratekal inflamasyonun yararlı bir belirteçidir; oligoklonal bantlara kıyasla MS için daha az duyarlıdır (146). BOS ve serum IgG düzeylerinin oranının, BOS ve serum albümin düzeyleri oranına bölünmesi sonucu bulunur. 0,70 üzerindeki değerler artmış olarak değerlendirilir (147). MS hastalığında OKB yokluğunda yükselmiş IgG indeksi görmek oldukça nadir bir durumdur (146).

Rutin BOS tetkikleri ayırıcı tanıda önemli olması nedeni mutlaka yapılmalıdır. MS'de toplam BOS proteini genellikle normal veya hafif artmıştır. BOS basıncı, glikoz düzeyi ve beyaz kan hücresi sayısı genellikle normaldir (104). BOS beyaz kan hücresi hafif yüksek olabilir ve lenfosit, monosit ağırlıklıdır ancak hücre sayısı 50'den ($\times 10^6/L$) yüksekse alternatif nedenler araştırılmalıdır (146).

MS tanısı için oligoklonal bantlara bir diğer alternatif, 1992'de bulunan kızamık, kızamıkçık ve varisella zoster virüslerine karşı antiviral immün yanıt olan MRZ reaksiyonudur (149). Bu antiviral antikor tepkisinin patojenik süreçte doğrudan etkili olduğu düşünülmemektedir, ancak B hücrelerinin nonspesifik seyirci aktivasyonunu yansıttığı öne sürülmüştür. OKB varlığı ve yükselmiş IgG indeksine göre MS için daha spesifik laboratuvar ölçüğü olup tanı olasılığını önemli ölçüde artırmaktadır (150).

2.8.3. Uyarılmış Potansiyeller

Uyarılmış potansiyeller klinik olarak etkilenmemiş olabilecek afferent ve efferent yollardaki işlev bozukluğunu göstermeye yardımcı olabilir ve MS tanısı için mekânsal yayılımın ek doğrulanmasını sağlayabilir (104).

VEP (Visual Evoked Potentials) en yaygın kullanılan elektrofizyolojik testlerdendir. Hastanın dönüşümlü bir dama tahtası desenine odaklanması ve orta oksiput üzerine yerleştirilen skalp elektrotlarından kortikal yanıtların ölçülmesiyle bulunur (104). P100 yanıtının uzamış latansı optik nöropati gibi demiyelinizasyonun göstergesi olabilir. Amplitüd azalması da aksonal hasarın değerlendirilmesine katkı sağlar (147). Daha eski dönemlerde MS'li hastalarda

VEP anormallikleri daha sık bildirilirken günümüzde hastalığın daha erken tespiti ile çok düşük görünmektedir (151).

Somatosensoriyel uyandırılmış potansiyel (SEP) incelemeleri, merkezi duysal yollardaki demiyelinizasyonu göstermektedir. Spinal yerleşimli lezyonların tanımlanmasında özellikle MRG’de kayda değer bir bulgu olmadığında katkı sağlamaktadır (104). MS tanısı için beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyellerinin kullanımını destekleyen yeterli kanıt yoktur (152).

2.8.4. Optik Koherens Tomografisi

OKT, ışığın fundusa gönderilerek retina kalınlığına orantılı bir şekilde yansması ve bu yansıyan ışığın ölçülme prensibine dayanan bir testtir (147). RNFL, retina ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşmaktadır ve bunlar da bir araya gelerek optik siniri oluşturur. RNFL kalınlığı görme keskinliği, görme alanı, renkli görme, kontrast duyarlılığı ve pupil reaksiyonu ile korelasyon göstermektedir (147). Özellikle temporal peripapiller sinir lifi bölgesinde olan RNFL incelmeleri MS’te yaygın bir bulgudur (153-155). Retina akson kaybı hastalık ilerledikçe daha belirgin hale gelmektedir (154). MS’te makula hacimleri de daha düşük olma eğilimindedir. Nispeten korunmuş RNFL ile orantısız incelmeli makula katmanları agresif bir hastalık seyri ile ilişkili bulunmuştur (156).

2.9. Tedavi

Ayrıntılı öykü ve nörolojik muayene ile doğru tanının konularak doğru zamanda doğru tedavi uygulanması MS tedavisinin temelini oluşturur. Bu bağlamda tedavi; atakların tedavisi, SSS’nde devam eden inflamasyonun kontrol altına alınmasına yönelik tedavileri ve bu inflamasyonun sonucunda ortaya çıkan semptomların tedavisini kapsamaktadır.

2.9.1. Atak Tedavisi

MS’e bağlı inflamasyon ve demiyelinizasyondan kaynaklanan, en az 24 saat süren yeni bulguların varlığı veya daha önce var olan bulguların artması şeklinde olan kötüleşme dönemi atak olarak tanımlanır. Enfeksiyon gibi vücut

sıcaklığında artış veya stres, uykusuzluk, açlık gibi nedenlere bağlı eski semptomların ortaya çıkması ya da var olan belirtilerin kötüleşmesi durumu ise psödoatak olarak tanımlanır. Bazı durumlarda 24 saatten uzun sürerek gereksiz akut atak tedavisine ve profilaktik tedavi değişikliğine neden olabilir. O nedenle gerçek atak ve psödoatak ayrımı önem taşımaktadır. Her atak tedavi edilmeyebilir ancak hastada fonksiyonel kayba neden olabilecek veya hastaya rahatsızlık veren semptomların olduğu tüm ataklar tedavi edilmelidir (147).

MS'in otoimmün bir hastalık olması atak tedavisinde antiinflamatuvar tedavilerin denenmesine yol açmıştır. Endojen steroid salınımını indüklemek için ACTH veya oral ya da intravenöz steroidler bu nedenle kullanılmaktadır (157). Kortikosteroidler, etkilerini genomik ve nongenomik olarak gösteren güçlü antiinflamatuvar ajanlardır. MS ataklarında hızlı yanıtın nongenomik etkiler üzerinden olduğu düşünülmektedir (158). Bu etkilerin spesifik membran reseptörleri ya da nonspesifik proteinler ve membran lipidlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (159). SSS'de de inflamasyonun ana düzenleyicileri olan T lenfositlerinin steroid kaynaklı apoptozu sonucu antiinflamatuvar etkisi olmaktadır (160). Metilprednizolon ayrıca adezyon molekülleri VLA-4 ve LFA-1'in ekspresyonunu azaltıp inflamatuvar hücrelerin SSS'e göçünü azaltarak da etki etmektedir (161). Steroidler ayrıca matriks metalloproteinazların KBB'inin bozulması üzerindeki etkisini modüle ettiği ve intratekal IgG sentezini azalttığı gibi etkileri de bulunmuştur (162, 163).

IVMP ve ACTH, MS atak süresini kısaltır ve atak sonrası özürüllüğü azaltmaktadır. İyi düzey I ve II kanıtlar MS atakta steroid kullanımını desteklemektedir. IVMP sıklıkla uygulama şekli 1gr/gün olup 3-10 gün uygulanır. 100-250 ml %0,9 NaCl veya %5-10 dekstroz solüsyonu içinde en az 60 dk'da bitecek şekilde verilir. Tedavi uygulamasından sonra 10 gün yanıt açısından izlenmelidir. Steroide yanıtı olmayan veya kalıcı özürüllüğe neden olacağı öngörülen hastalarda plazmaferez uygulanabilir. IV immünoglobulin tedavisinin ataklarda yeri yoktur (147, 164).

Steroidlerin MS ataklarını kısalttığı bilirse de birçok yan etkisi de olduğu bilinmektedir. Biliş ve bellek üzerine etkileri, kemik rezorpsiyonunda artış ve kemik oluşumunda geçici azalma, hiperglisemi ve glukozüri, gastrointestinal

intolerans ve dispepsi, öfori ve depresyon gibi psikiyatrik yan etkileri mevcuttur (157, 165, 166). Daha az yaygın olarak tat bozukluğu, flushing, kilo alımı, parestezi, insomni yapabilir. Nadir olsa da en korkulan yan etkileri arasında aseptik nekroz ve katarakt gelişimine de neden olabilir (157).

2.9.2. Koruyucu Tedavi

Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS) tedavisinde hastalık seyrini olumlu etkileyebilen tedaviler, immünomodülatör tedavi olarak adlandırılır. Bu ilaçların en eskisi IFN- β -1b'dir. MS tedavilerinin çoğu inflamasyon kaskadında yer alan çeşitli bağışıklık hücrelerini hedef almaktadır. Bu tedaviler erken evrelerde daha etkili olup hastalık ilerledikçe etkinlikleri azalmaktadır (167). Tedavide kullanılan 1. ve 2. basamak tedaviler tablo 3 ve tablo 4'te gösterilmiştir (147, 168, 169).

Tablo 3. MS Tedavisinde Kullanılan Birinci Basamak İlaçlar

Ürün	Uygulama şekli ve dozu	Yan etkiler	Tedavi öncesi	Tedavi altında izlem
IFN-β 1b	250 μ g SC/gün aşırı	Enjeksiyon yeri reaksiyonları, grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, hematolojik fonksiyonlarda bozulma, depresyon, spastisitede artış, ağrı	Tam kan sayımı, KCFT, TFT, karaciğer viral seroloji, beta-HCG, enjeksiyon eğitimi, yan etki konusunda bilgilendirme, gebelik ve emzirme konusunda bilgilendirme	1., 3., 6. ayında ve ardından 3-6 ay aralıklarla tam kan sayımı ve KCFT, yılda 1 veya gerekirse 6 ayda 1 TFT ve tiroid oto-antikorlarının değerlendirilmesi, yan etki, tedavi uyumu takibi
IFN-β 1a	22/44 μ g SC/haftada 3 kez			
IFN-β 1a	30 μ g İM/haftada 1			
Pegylated IFN-β 1a	125 μ g 2 haftada 1 SC			

Glatiramer asetat	20 mg/SC/her gün veya 40 mg/SC/haftada üç kez	Enjeksiyon yeri reaksiyonları (eritem), kronik kullanımda lipoatrofi, enjeksiyon sonrası sistemik reaksiyon, alerjik deri reaksiyonu, terlemede artış, çok nadir KCFT bozukluğu, lenfopeni görülmez	Hemogram, KCFT, psikiyatrik bakı, beta-HCG, enjeksiyon eğitimi, yan etkiler konusunda bilgilendirme, gebelik ve emzirme konusunda bilgilendirme	Hemogram ve KCFT 3-6 ay aralıklarla, yan etki, tedavi uyumu ve yanıtı takibi
Teriflunamid	14mg/gün P.O.	Saç dökülmesi, gastrointestinal semptomlar (bulantı, diyare), baş ağrısı, artralji, hipertansiyon, KCFT bozukluğu, KCFT bozukluğu, lenfopeni, nötroponi, enfeksiyonlara yatkınlık ve tüberküloz reaktivasyonu, periferik nöropati	Hemogram, KCFT, beta-HCG, kontrasepsiyon önerme	İlk 3 ay ayda 1, sonrasında 6-12 ayda 1 hemogram ve KCFT, tedavi uyumu, yanıtı ve yan etki takibi
Dimetil fumarat	Başlangıçta 2x120 mg/gün, bir hafta sonra 2x240 mg/gün	Ateş basması, kızarıklık, gastrointestinal semptomlar (bulantı, hazımsızlık, karın ağrısı, diyare), lenfopeni, KCFT bozukluğu, anafilaksi, PML	Hemogram, KCFT, beta-HCG, beyin MRG, yan etki konusunda bilgilendirme (özellikle PML), kontrasepsiyon önerme	Hemogram, KCFT, yan etki, tedavi uyumu ve yanıtı takibi

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri, TFT: Tiroid fonksiyon testleri, HCG: Human koryonik gonadotropin, PML: Progresif multifokal lökoensefalopati

Tablo 4. MS Tedavisinde Kullanılan İkinci Basamak İlaçlar

Ürün	Uygulama şekli ve dozu	Yan etkiler	Tedavi öncesi	Tedavi altında izlem
Fingolimod	0,5 mg/gün P.O.	KCFT yüksekliği, lenfopeni, bradikardi (ilk dozda), AV blok, lenfopeni, lipid profilinde bozulma, enfeksiyonlara yatkınlık, makula ödemi, hipertansiyon, baş ağrısı, diyare, sırt ağrısı, bazal hücreli karsinom	Hemogram, KCFT, Varisella zoster antikor, EKG ve kardiyak değerlendirme, oftalmolojik muayene, beta-HCG, akciğer fonksiyon testleri, beyin MRG	Hemogram ve KCFT (Başlangıçta sık, uzun dönemde 3 ayda 1), oftalmolojik muayene, beyin MRG (6 ay-1 yıl aralıklarla), SFT, kan basıncı takibi, enfeksiyon takibi, tedavi uyumu ve yan etki takibi
Natalizumab	300 mg/ay tek doz İV	İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar*, hipersensitivite reaksiyonları, nazofarenjit, KCFT yüksekliği, depresyon, lenfositoz, enfeksiyonlar (özellikle PML), kalıcı nötralizan antikorlar	Hemogram, KCFT, HIV ve hepatit serolojisi, tam idrar tahlili, akciğer grafisi, anti-JC virüs antikor	Hemogram ve KCFT (İlk 3 ay ayda 1, sonrasında 6 ayda 1), yıllık nötralizan antikor tayini, anti-JC virüs antikor (başta negatif ise 6 ayda 1)
Okrelizumab	1.ve 15. günlerde 300 mg İV, 6 ayda 1	İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar*, enfeksiyonlar, neoplazm riski	Hemogram, geniş biyokimya, hepatit serolojisi, akciğer grafisi,	Hemogram, KCFT, yan etki ve tedavi uyumu takibi

	idame 600 mg İV			
Rituksimab	1.ve 15. günlerde 1000 mg İV, 6 ayda 1 idame 1000 mg İV	İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar*, enfeksiyonlar	Hemogram, geniş biyokimya, hepatit ve HIV serolojisi, akciğer grafisi,	Hemogram, KCFT, yan etki ve tedavi uyumu takibi
Alemtuzumab	12 mg İV 5 gün boyunca 1 yıl sonra 12 mg İV 3 gün boyunca	İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar*, enfeksiyonlar, lökopeni, otoimmün hastalıklar (trombositopenik purpura, renal vb.)	Hemogram, geniş biyokimya, tam idrar tahlili,TFT, hepatit serolojisi, tüberküloz taraması (PPD/quantiferon), suçiçeği antikoru, akciğer grafisi, beta-HCG, malignite/ enfeksiyon/otoimmün hastalıklar riski konusunda bilgilendirme	Hemogram, kreatinin ve tam idrar tahlili, (48 aya kadar ayda 1), TFT, yan etki ve tedavi uyumu takibi, yıllık dermatolojik muayene
Kladribin	3,5 mg/kg 0,1,12,13. aylarda	Baş ağrısı, nazofarenjit, lenfopeni, ciddi enfeksiyon	Hemogram, KCFT, beta-HCG	Hemogram, KCFT, yan etki, tedavi uyumu ve yanıtı takibi, kontrasepsiyon önerisi
Ofatumumab	4 haftada 1 20 mg SC	İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar*, enfeksiyonlar, döküntü, üst solunum yolu enfeksiyonları,	Hemogram, geniş biyokimya, tüberküloz taraması, hepatit serolojisi, akciğer grafisi, beta-HCG	Hemogram, KCFT, yan etki ve tedavi uyumu takibi, kontrasepsiyon önerisi
Siponimod	1.ve 2. Gün 0,25 mg, 3. Gün 0,5 mg, 4. Gün 0,75	KCFT bozukluğu, hipertansiyon, periferik ödem, maküla ödemi,	Hemogram, geniş biyokimya, suçiçeği antikor titresi, beta-HCG, EKG,	Hemogram, KCFT, yan etki ve tedavi uyumu takibi,

	mg, 5.gün 1,25 mg, idamede 1 veya 2 mg/gün P.O.	bradiaritmi, konvulziyon	oftalmolojik inceleme, CYP2C9 genotip inceleme	kontrasepsiyon önerisi
Ozanimod	0,92 mg, günde 1 kez P.O.	Bradikardi, AV blok, KCFT bozukluğu, hipertansiyon, maküla ödemi, enfeksiyon artışı, sırt ağrısı, lenfopeni, akciğer fonksiyonlarında bozulma (İlk doz gözlemi ve genetik test gerektirmez)	Hemogram, geniş biyokimya, suçiçeği antikor titresi, beta- HCG, EKG, oftalmolojik inceleme	Hemogram, KCFT, yan etki ve tedavi uyumu takibi, kontrasepsiyon önerisi

*İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar: baş ağrısı, raş, ürtiker, ateş, kaşıntı, insomnia, yorgunluk, miyalji

2.9.3. Semptomatik Tedavi

Bu tedaviler MS'e spesifik olmayıp hastalığa bağlı ortaya çıkan semptomlara yönelik olan tedavilerdir. MS semptomları birbirleriyle etkileşime girerek yönetimleri zorlaştırabilir. O sebeple uygun semptom yönetimi hastaların yaşam kalitesini artırabilir ve engelliliğin etkisini sınırlayabilir. Spastisite tedavisi için baklofen ve tizanidin, benzodiazepinler kullanılabilir. Oral tedaviden yanıt alınamadığı durumlarda intratekal baklofen pompası, botulinum toksini denenebilir. Yürüme güçlüğü olan hastalarda fampridin; ağrı tedavisinde karbamazepin, gabapentin, pregabalin, amitriptilin, duloksetin, topiramat, gerekirse narkotik analjezikler tercih edilebilir. Paroksizmal belirtilerin tedavisinde en sık kullanılan ajanlar antiepileptikler olup karbamazepin, okskarbazepin, lamotrijin, valproat, gabapentin ve benzodiazepinlerden yararlanılabilir. İnkontinans tedavisinde mesane işlev bozukluğunun etyolojisine göre antikolinerjikler, trisiklik antidepresanlar, temiz aralıklı katater uygulaması tercih edilebilir. Cinsel işlev bozukluklarında sildenafil ve tadalafil; depresyon tedavisinde trisiklik antidepresanlar veya serotonin geri alım inhibitörleri; patolojik yorgunluk

tedavisinde modafinil ve amantadin kullanılabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca medikal tedaviler dışında bilişsel davranışsal tedaviler ve rehabilitasyon tedavileri de destek olarak önerilmektedir (170, 171).

2.10. MS ve Nöbet

2.10.1. MS’de Nöbet Prevalansı

MS hastalarının yaklaşık %2-3’ünde epileptik nöbetler meydana gelmektedir. Genel popülasyonda bu oran 0,5-1 arasında olup MS’de genel popülasyona göre nöbet riski 3 katın üzerindedir (12-14, 172). Yakın dönemde yapılmış bir çalışmada MS’de epilepsi prevalansının %0,9 ile %10,8 arasında değiştiğinden bahsedilmektedir (173). Epileptik nöbetler MS’in klasik semptomları arasında olmasa bile ilk atak ve ilk atağın da tek semptomu olabilir (16, 17). Ayrıca lezyonlara ve nörodejenerasyona bağlı MS’in ilerleyen zamanlarında da ortaya çıkabilir (14). Önceki raporlar, MS hastalarında epilepsi riskinin başlangıç yaşı daha genç ve EDSS daha yüksek olanlarda daha yüksek olduğunu göstermektedir (174).

2.10.2. MS’de Nöbet Nedenleri

MS hastalarında görülen epilepsinin altında yatan nedeni hala tartışma konusudur. Kortikal ve subkortikal MS lezyonları nöbetler için olası bir kaynak gösterilmiştir. Gliosis, nöronal işlev bozukluğu ve sinaptik anormallikler nedeniyle nöbetlerin ortaya çıktığı düşünülmektedir (175). Özellikle temporal lobda olan kortikal lezyonlar nöbet riski ile yakından ilişkili bulunmuştur (18, 19). Hastalığa özgü bu yapısal değişikliğe ek olarak travmatik beyin hasarı veya serebral iskemi gibi alternatif etiyolojilere bağlı olarak da epileptik nöbetler meydana gelmektedir ve bunlar MS ve epilepsinin birlikte olduğu vakaların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (176). Ancak bu durumların dışında MS tedavisinde kullanılan bazı hastalık modifiye edici tedavilerin (DMT) yan etkisi olarak da nöbetler rapor edilmiştir (177). DMT’lerden kladribin, fingolimod, glatiramer asetat ve interferon-beta için yapılan klinik çalışmalar bunlardan bazılarıdır. Yakın tarihli bir meta-analizde MS hastalarında kullanılan dört DMT (rituksimab, daclizumab, interferon-beta, kladribin) ile nöbet riski arasında bir ilişki gösterilememiştir (177).

Semptomatik tedavi olarak kullanılan baklofen ve fampridin de nöbet riskini artırabileceği belirtilmiştir (178).

2.10.3. MS’de Nöbet ve Prognoz

Bazı çalışmalar MS hastalarında epileptik nöbet ortaya çıkmasının daha kötü prognoz ve daha kötü bilişsel performans ile ilişkili olduğunu göstermiştir (13, 14, 179). Selton ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada MS’in başlangıcında epileptik nöbeti olan hastalar ile olmayan hastaların hastalık ilerlemesi arasında fark bulunmamıştır. Ancak MS hastalığı seyri sırasında epileptik nöbet geçiren hastaların geçirmeyen hastalara göre artmış EDSS skoruna ulaşma olasılığı daha yüksek bulunmuştur (173).

2.10.4. MS’de Nöbet ve EEG Bulguları

Nöbet geçirmeyen MS’li bireylerde subklinik nöbet aktivitesi ve EEG anormallikleri ile ilgili literatürde yeterli veri mevcut değildir. Birkaç çalışma nöbet geçiren MS hastalarındaki EEG anormallikleri hakkında yorum yapmıştır. Bu bulgular tablo 5’te özetlenmiştir (20, 25, 180-183). Bu çalışmaların yorumlaması EEG’nin ve nöbetin zamanlama farklılıkları nedenli zordur (178). İlk çalışmalar, MS hastalarının %20-60’ında lezyonların konumuna, süresine, hastalığın evresine göre EEG anormallikleri olduğunu göstermiştir (23-25). Sık görülen EEG anormallikleri arasında yaygın asenkron teta aktivitesi, yavaş ritmik senkron aktivite ve hipovoltaj yer alır (26).

EEG MS hastaları için nöbet aktivitesi dışında birçok alanda da kullanılmaktadır. Yakın tarihli bir derlemede beyindeki sensörimotor ağlardaki işlev bozukluklarını değerlendirmeye yönelik; istirahat, motor görev sırasında dinamik EEG ve motor korteks uyarımı sırasındaki EEG kayıtları değerlendirilmiş ve belirlenen EEG özelliklerinin nöromodülasyon tedavilerinin geliştirilmesinde kullanılabileceğinden bahsedilmiştir (184).

Tablo 5. Nöbet geçiren MS hastalarındaki EEG verileri

Nöbet geçiren MS hasta sayısı	Fokal/jeneralize yavaşlama n (%)	Fokal/jeneralize epileptiform deşarj n (%)	Normal n (%)	Referans
6	3(50%)	3(50%)	0	162
13	12(92,3%)	5(38,4%)	0	25
17*	5(29,4%)	9(52,9%)	2(11,8%)	163
20	12(60%)	0	8(40%)	20
40	15(37,5%)	11(27,5%)	14(35%)	164
51	19(44,2%)	15(34,9%)	11(25,6%)	165
*1 hastada periyodik lateralize epileptiform deşarj (PLED) (%5,9)				

2.10.5 MS ve Subklinik Nöbet

Normal popülasyonda rutin EEG tetkiklerinde çeşitli patolojik dalga paternleri izlenmekte olup birçok çalışma mevcuttur. Ancak MS hastalarında subklinik nöbetlerin klinik önemi net aydınlatılmamıştır. Subklinik nöbetler (SKN) kişinin bilinç veya davranışında subjektif veya objektif bir değişikliğe yol açmayan ritmik iktal deşarjlardan oluşan ve elektrografik olarak saptanabilen nöbetler olarak tanımlanır (27). Ancak daha önceki bir çalışmada bu subklinik nöbetlerde hiçbir subjektif semptom olmasa da geçici bilişsel ve davranışsal bozukluklar olabileceği bildirilmektedir (28). O sebeple klinik açıdan bakıldığında bir nöbeti tamamen SKN olarak tanımlamak karmaşık olup hastalara daha karmaşık nörolojik testler yapılabilirse hafif olan bu değişikliklerin fark edilebilme ihtimali de göz ardı edilmemelidir (30). MS hastalarının klinik pratikteki bilişsel fonksiyonları da göz önüne alındığında benzer bir durum olabileceğinden yola çıkılarak bu çalışma tasarlanmıştır.

Babb ve arkadaşları bir nöbetin başlangıcında ateşlenen nöron sayısının klinik semptomlarla ilişkili olduğunu bildirmiştir. SKN sırasında epileptik odaktaki nöronların %7'si ateşleme hızında artış gösterirken; auralar sırasında %14'ünde, bilinç kaybında %36'sında artış söz konusudur (29). SKN'ler intrakranial ya da yüzeyel EEG monitorizasyonlarında saptanabilirler. Epilepsi cerrahisi hastalarında yapılmış bir çalışmada SKN'lerin klinik nöbetlerle yakından ilişkili olduğu, genellikle epileptojenik bölgenin yerini tespit etmede önemli olduğu ve prognostik önem taşıdığı gösterilmiştir (30).

SKN'lerin tedavisi de klinik pratikte belirgin değildir. Birçok yazar SKN'lerin özellikle epilepsi tedavisinde klinik nöbetlere eş olarak değerlendirilip gerekli durumlarda tedavi edilmesini önermektedir (30, 185-187).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Randomize kontrollü bir çalışmadır. Yapılan çalışmamız BAP (Bilimsel Araştırma Projeleri) Birimi tarafından desteklenmiştir.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı MS Polikliniği'ne Temmuz 2023 – Temmuz 2024 tarihleri arasında başvuran, dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan RRMS tanılı hastalar dahil edildi. Kontrol grubu olarak subjektif bir yakınma ile nöroloji polikliniğine başvuran; görüntüleme ve nörolojik muayenesi normal olan gönüllüler seçildi. Katılımcılara çalışmanın tasarımı anlatılarak katılmayı isteyip istemedikleri soruldu ve katılmayı kabul edenlerden yazılı onam alındı.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

MS'li hastalarda nöbet prevalansı için çalışmalarda %0,9 ile %10,8 arasında değişen farklı oranlar bildirilmiştir. Ancak MS ve subklinik nöbet ilişkisine dair bir oran bildirilmemiştir.

Literatür incelendiğinde MS'te subklinik nöbet sıklığına dair bir veri görülememesi nedeni çalışmamızda alt sınır olarak 50 RRMS hastası ve 30 sağlıklı kontrol alınması planlanmıştır.

Katılımcıların dahil edilme ve dışlama kriterleri aşağıda belirtildiği gibidir;

Dahil edilme kriterleri:

-McDonald 2017 kriterlerine göre RRMS tanısı almış olmak,

-18-60 yaş arası olmak,

-Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Dışlama kriterleri:

-MS harici romatizmal ya da sistemik bir hastalığa sahip olmak,

-Daha önce epilepsi tanısı almak ve/veya antiepileptik ilaç kullanmak,

-Depresyon ya da herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığa sahip olmak,

-Geçirilmiş serebrovasküler hastalığı olmak.

Sağlıklı kontrol grubu subjektif bir yakınma ile nöroloji polikliniğine başvuran; beyin MRG ve nörolojik muayenesi normal olan ve çalışmaya katılmaya gönüllü kişilerden seçildi.

3.4. Çalışma Materyali ve Veri Toplama Araçları

Çalışmanın başında her bireyden çalışmaya katılmaya gönüllü oldukları takdirde yazılı onam alınmıştır. Çalışmaya dahil olan bireylerin verilerinin toplanması amacıyla demografik ve tıbbi bilgi formu oluşturulmuştur. Hastaların son EDSS skorları belirlenmiştir. Her bir katılımcıya MoCA (Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) uygulanmıştır. Hasta grubuna 3 ay ara ile 2 kez, kontrol grubuna 1 kez olmak üzere EEG çekimi yapılmıştır.

3.4.1. Demografik ve Klinik Veri Formu

Katılımcıların; cinsiyet, yaş, eğitim süresi, çalışma durumu gibi demografik veriler ve MS hastalarının tanı yılı, hastalık süresi, atak sayısı, ilaç bilgisi gibi klinik bilgilerin elde edilmesi amaçlı kullanılmıştır.

3.4.2 Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği (EDSS)

MS’li hastalarda engelliği yansıtmada etkili olan ve en sık kullanılan ölçektir (188). EDSS skorlamasında hastaların piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, barsak ve mesane, görsel, serebral ve diğer sistemlerle ilişkili bulgular değerlendirilir. 0-10 puan arasında skorlanır, 0 normal nörolojik muayeneyi, 10 ise MS’e bağlı ölümü ifade eder (188).

3.4.3. Beck Depresyon Ölçeği

Depresif belirtileri değerlendirmek amaçlı 21 cümle grubundan oluşan bu ölçek 1961 yılında Beck tarafından geliştirilmiştir. Hasta sıklık derecesine göre sorulara 0-3 arası bir puan verir ve toplam puan hesaplanır (189). 14 puan ve üzerinde depresyon varlığından bahsedilmektedir (190).

- 0-13 puan: minimal depresyon
- 14-19 puan: hafif depresyon
- 20-28 puan: orta şiddetli depresyon
- 29-63 puan: şiddetli depresyon

3.4.4. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA)

Hafif bilişsel bozukluğu bulunan hastaları saptayabilmek amacıyla geliştirilmiştir. Toplam 30 puandan oluşur. Görsel-mekansal ve yürütücü işlevler, bellek, lisan, dikkat, isimlendirme, soyut düşünme ve yönelim değerlendirilir. 21 puan ve üzeri normal olarak değerlendirilir. Araştırmalar RRMS hastalarında bilişsel bozuklukların tespiti için bu testin kullanılabileceğini göstermiştir (191, 192).

3.4.5. Elektroensefalografi (EEG)

Beyindeki nöronların faaliyetleri sonucu ortaya çıkan elektriksel aktivitenin kayıt edilme işlemidir. Uluslararası 10-20 sistemine göre elektrotlar yerleştirilir ve bu yüzeyden elektriksel sinyaller kaydedilir (193).

Alfa dalgası, erişkinlerde en sık görülen 8-12 Hz frekansında dalgadır. Yaygın tüm hemisferlerde özellikle pariyeto-okspital bölgelerde görülür. Dikkatin artması ile kaybolur. Alfa koma, patolojik bir durum olup hipoksik beyin hasarlarında görülebilir.

Beta dalgaları, tüm yaş gruplarında görülür, küçük amplitüdlü 13-25 Hz frekansında dalgalarıdır. Aktif çalışma durumlarında özellikle anterior derivasyonlarda görülür. Teta ve delta dalgaları uyuyan bireylerde fizyolojik görülebilen yavaş dalgalarıdır. Teta 4-7 Hz, delta dalgaları 1-3 Hz frekansındadır.

Patolojik bulgular yavaş dalgalar ve epileptiform değişiklikler olarak iki ana grupta incelenebilir. Uyanık bir bireyde teta ve delta dalgalarının görülmesi patolojiktir. Epileptiform dalga olarak iki dalga paternden söz edilir. Diken (70 msn altı tabanlı) ve keskin (70-200 msn tabanlı) dalgalarıdır (194).

3.4.6. İstatistiksel Yöntemler

Kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri ile sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum (min-maks) değerleri ile birlikte verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare ve Fisher's Exact test ile değerlendirilmiştir. İki grup arasındaki bağımsız değişkenlerin karşılaştırmalı verileri normal dağılıma uymadığı durumlarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. MS hastalarında hastalık süresi, EDSS değeri, MoCA ve Beck depresyon ölçeği parametreleri arasındaki ilişki normal dağılıma uymadığı için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde IBM SPSS 23.0 programı kullanılmış ve istatistiksel olarak 0,05'ten küçük p değeri anlamlı kabul edilmiştir.

3.5. Etik Kurul Onayı

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10.05.2023 tarihinde KAEK-386 karar numarası ile onaylanmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı MS Polikliniği'ne başvuran rutin kontrollere gelen ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 53 RRMS tanılı hasta dahil edildi. Kontrol grubu subjektif yakınmalar ile başvuran kranial MRG ve nörolojik muayenesi normal olan 32 gönüllüden oluşturuldu. RRMS grubuna 2 kez, kontrol grubuna 1 kez olmak üzere EEG çekimi planlandı. MS grubunda toplam 8 hasta ikinci EEG tetkiklerini tamamlayamaması nedeniyle toplam 45 kişinin ikinci EEG verileri elde edildi.

Tablo 6.Örneklem grubunun demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Hasta (n=53)	Kontrol (n=32)	P değeri
-------------	--------------	----------------	----------

Yaş, <i>ort±SS (min-maks)</i>	37,40±11,25 (20-60)	40,50±11,98 (18-60)	0,207*
Cinsiyet, <i>n (%)</i>			0,660**
Kadın	45 (84,9%)	26 (81,3%)	
Erkek	8 (15,1%)	6 (18,8%)	
Eğitim durumu, <i>n (%)</i>			
İlköğretim	10 (18,9%)	8 (25%)	0,491***
Ortaokul	2 (3,8)	1 (3,1%)	
Lise	16 (30,2%)	13 (40,6%)	
Lisans	25 (47,2%)	10 (31,3%)	
Çalışma durumu, <i>n (%)</i>			
Çalışıyor	24 (45,3%)	17 (53,1%)	0,061***
Çalışmıyor	28 (52,8%)	11 (34,4%)	
Öğrenci	1 (1,9%)	4 (12,5 %)	
Hastalık süresi (yıl), <i>medyan (min-maks)</i>	6 (1-26)	--	--
Atak sayısı	2 (1-18)	--	--
EDSS, <i>medyan(min-maks)</i>	1,50 (0-4,5)	--	--
MoCA, <i>ort ± SS (min-maks)</i>	25,11±3,50 (14-30)	25,94±2,91 (16-30)	0,382*
Beck Depresyon Ölçeği, <i>medyan (min-maks)</i>	10,00 (0-29)	7,50 (1-28)	0,396*

*Mann-Whitney U **Pearson ki-kare test. ***Fisher's Exact Test

Hastaların yaş ortalaması 37,40±11,25, kontrol grubunun yaş ortalaması 40,50±11,98'dir. MS hasta grubundaki en küçük yaş 20 iken en büyük yaş 60'dır. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Hastaların %84,9'u (n=45) kadın, %15,1'i (n=8) erkek; kontrol grubunun %81,3'ü (n=26) kadın ve %18,8'i (n=6) erkeklerden oluşmaktadır. İki grup arasında cinsiyet, eğitim durumu, çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

MS hastalarının ortalama hastalık süresi 8,15±6,13 (medyan: 6) yıldır. Hastalar içerisinde en kısa hastalık süresi 1 yıl iken en uzun hastalık süresi 26 yıldır. Atak sayısı verileri, hastalardan sözel olarak elde edilmiş olup hastalık süreleri boyunca geçirilen ortalama atak sayısı 3,09±2,90 (medyan: 2) saptandı.

RRMS hastalarının ortalama EDSS skoru $1,76 \pm 1,22$ (medyan: 1,5)'dir. EDSS skoru aralığı 0-4,5 olarak değişiklik göstermekteydi.

Hasta grubunda MoCA puan ortalaması $25,11 \pm 3,50$, kontrol grubunun $25,94 \pm 2,91$ 'dir. Hasta grubun BDÖ puanı $11,19 \pm 7,62$ (medyan:10,0) iken kontrol grubunun $9,91 \pm 7,54$ (medyan: 7,50)'dir. İki grup arasında MoCA ve BDÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ancak RRMS hastalarında MoCA puan ortalamasının görece daha az, BDÖ puan ortalamasının ise kontrol gruba kıyasla görece daha fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 7. Örneklem grubunun MoCA ve BDÖ alt gruplarına göre dağılımı

Değişkenler	Hasta (n=53)	Kontrol (n=32)	P değeri
Bilişsel bozukluk, n (%)			0,402*
Var	5 (9,4%)	1 (3,1%)	
Yok	48 (90,6%)	31 (96,9%)	
Beck depresyon ölçeği, n(%)			0,752**
Minimal depresyon	34 (64,2%)	23 (71,9%)	
Hafif depresyon	12 (22,6%)	6 (18,8%)	
Orta/şiddetli depresyon	7 (13,2%)	3 (9,4%)	

*Fisher's Exact Test ** Pearson ki-kare

Örneklem grubu incelendiğinde RRMS grubunda 48 hastada (%90,6) bilişsel bozukluk görülmezken, 5 hastada (%9,4) bilişsel bozukluk saptandı. Kontrol grubunda ise 31 hasta (%96,9) bilişsel açıdan normal iken 1 hastada (%3,1) bilişsel bozukluk görüldü. Hasta grubunda bilişsel bozukluk görülme oranı kontrol grubuna oranla daha fazlaydı ancak bu fark iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). BDÖ puanları değerlendirildiğinde hasta grubun %64,2'sinde (n=34) minimal depresyon, %22,6'sında (n=12) hafif depresyon ve %13,2'sinde (n=7) orta veya şiddetli depresyon saptanmıştır. Kontrol grubunda ise %71,9'unda (n=23) minimal depresyon, %18,8'inde (n=6) hafif depresyon ve %9,4'ünde (n=3) orta veya şiddetli depresyon görüldü. Hafif ve orta/şiddetli depresyon olması, depresyonun varlığı ile ilişkilendirildi. Depresyon varlığı RRMS grubunda %35,8 (n=19), kontrol grubunda %28,2 (n=9)'ydi. BDÖ puanlarına göre depresyon alt grupları incelendiğinde de iki grup arasında anlamlı fark saptanmasa

da hasta grubunda hafif, orta veya şiddetli depresyon varlığı oranı kontrol grubuna kıyasla daha fazla görülmektedir.

Tablo 8. EEG anormalliği olan MS'li bireylere ait bazı klinik veriler

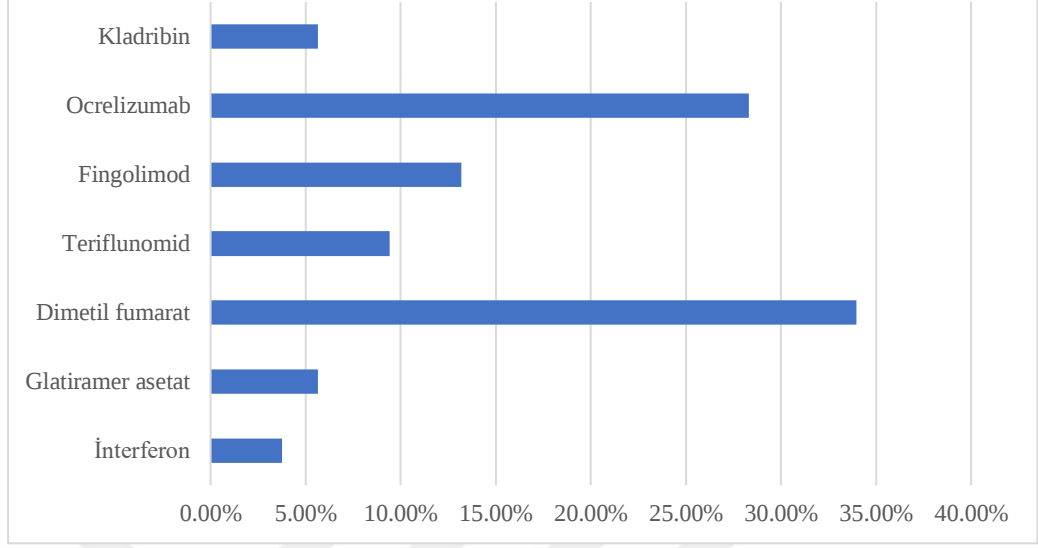
n=6	Ortalama±SS	Minimum	Maksimum
Yaş, ort±SS	38,5±8,4	30	51
Hastalık süresi, (medyan)	8,66±8,95(5)	1	26
EDSS, ort±SS	1,91±0,91	1	3,5
MoCA	26,16±1,94	23	28
BDÖ	7,33±3,5	2	11

EEG anormallikleri olan 6 hasta alt grup olarak incelendiğinde hepsi kadın cinsiyetten oluşuyordu, hastaların hiçbirinde bilişsel bozukluk saptanmadı ve BDÖ puanlarının 11 ve altında olduğu görüldü. Yaş ortalamaları 38,5±8,4 ve hastalık süresi ortalaması 8,66'ydı.

Tablo 9. MS'li hastaların tedavilerine göre dağılımı

MS İlaçları	MS hastaları (n=53), n (%)
Birinci basamak	27 (50,9%)
İnterferon	2 (3,77%)
Glatiramer asetat	3 (5,66%)
Dimetil fumarat	18 (33,96%)
Teriflunamid	5 (9,43%)
İkinci basamak	26 (49,1%)
Fingolimod	7 (13,21%)
Ocrelizumab	15 (28,30%)
Kladribin	3 (5,66%)
Toplam	53 (100%)

Şekil 1. MS hastalarının tedavi dağılımı



RRMS grubunda hastaların %50,9'u (n=27) birinci basamak tedavi alırken, %49,1'i (n=26) ikinci basamak tedavi alıyordu. Tedavi grupları incelendiğinde birinci basamak tedavilerde en sık dimetil fumarat %33,96 (n=18), ardından sıklık sırasına göre teriflunamid %9,43 (n=5), glatiramer asetat %5,66 (n=3) ve interferonlar %3,77 (n=2) var iken ikinci basamak tedavilerde en sık ocrelizumab %28,30 (n=15), onu takiben fingolimod %13,21 (n=7) ve kladribin %5,66 (n=3) tedavilerinin yer aldığı görüldü.

Tablo 10. Örneklem grubunun EEG sonuçlarına göre dağılımı

EEG1	Hasta, n(%)	Kontrol, n(%)	Total, n (%)	P değeri
Normal	47 (88,7%)	32 (100%)	79 (92,9)	0,418*
Zemin ritmi yavaşlaması	2 (3,8%)	0 (0%)	2 (2,4%)	
Epileptiform aktivite	2 (3,8%)	0 (0%)	2 (2,4%)	
Frekans/amplitüd asimetrisi	2 (3,8%)	0 (0%)	2 (2,4%)	
Toplam	53 (100%)	32 (100%)	85 (100%)	
EEG2				
Normal	44 (97,8%)	---	---	--
Zemin ritmi yavaşlaması	0 (0%)	---	---	
Epileptiform aktivite	1 (2,2%)	---	---	
Frekans/amplitüd asimetrisi	0 (0%)	---	---	
Toplam	45 (100%)	---	---	

*Fisher's Exact Test

Katılımcıların EEG sonuçları incelendiğinde; RRMS grubunda ilk EEG'de 47 hastada normal EEG bulguları (%88,7), 2 hastada fokal epileptiform aktivite (%3,8), 2 hastada zemin aktivitesi yavaşlaması (%3,8) ve 2 hastada da frekans/amplitüd asimetrisi (%3,8) saptanmıştır. Kontrol grubu EEG sonuçlarına bakıldığında ise katılımcıların hepsinde normal EEG bulguları görüldü.

RRMS grubunda 8 hasta ikinci EEG çekimlerini tamamlayamaması nedeniyle toplam 45 hastanın 2.EEG verileri elde edilebildi. 2.EEG sonuçları içerisinde sadece 1 adet fokal epileptiform aktivite (%2,2) görüldü. Bu ikinci EEG çekimlerinde EEG anormalliği saptanan RRMS hastasının birinci EEG sonucunda da frekans/amplitüd asimetrisi şeklinde anormallik olduğu görüldü. Hasta özelinde incelendiğinde hastanın MoCA skorunun 28 ve Beck Depresyon ölçeğinin 2 puan olup testlerle gösterilmiş bilişsel bozukluk ya da depresif duygudurumu mevcut değildi. Planlanan iki EEG tetkiki tamamlanmış 45 RRMS hastasının toplam 3'ünde fokal epileptiform aktivite izlenmiş olup 3 hasta da ikinci EEG kontrollerini tamamlamış hastalardı. Böylelikle çalışmamızdaki RRMS hastalarında subklinik nöbet sıklığı %6,66 olarak saptandı.

Tablo 11. RRMS hastalarında değişkenler arasındaki korelasyon

		1	2	3	4	5	6
1.Yaş	r	--					
	p	--					
2.Hastalık süresi	r	,690					
	p	0,000					
3.Atak sayısı	r	0,075	,284				
	p	0,0594	0,039				
4.EDSS	r	,509	0,243	,297			
	p	0,000	0,080	0,031			
5.MoCA	r	-,307	-,325	0,034	-0,197		
	p	0,025	0,018	0,806	0,157		
6.BDÖ	r	0,062	-0,002	0,063	0,117	-0,218	
	p	0,658	0,988	0,656	0,403	0,116	

Değişkenler normal dağılıma uymadığı için korelasyon analizi için Spearman korelasyon testi kullanıldı. 0,05'ten küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Yaş ile EDSS skoru arasında pozitif yönlü orta düzeyde ($r:0,509$, $p:0,000$) anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü. Bu ilişki yaş arttıkça EDSS skorunda artış olması açısından istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). Hastalık süresi ile atak sayısı arasında da pozitif yönlü zayıf düzeyde ($r:0,284$, $p:0,039$) anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü. Yaş ve hastalık süresi arttıkça MoCA puanının azaldığını gösteren negatif yönlü zayıf düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r:-0,307$, $p:0,025$; $r:-0,325$ $p:0,018$). Hastalarda yaş arttıkça MoCA puanında azalma ve bilişsel fonksiyonlarda azalma olabileceği yönünde negatif anlamlı korelasyon bulundu ($p<0,05$).

Tablo 12. Kontrol grubunda değişkenler arasındaki korelasyon

		1	2	3
1.Yaş	r	--		
	p	--		
2.MoCA	r	-,411		
	p	0,019		
3.BDÖ	r	-0,147	-0,205	
	p	0,421	0,261	

Kontrol grubunda da yaş ile MoCA skoru arasında orta düzeyde negatif yönlü anlamlı korelasyon bulundu ($r:-0,411$, $p:0,019$). Tüm katılımcılar arasında MoCA ve Beck arasında zayıf düzeyde negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmüştür ($r:-0,220$, $p:0,043$). Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

5.TARTIŞMA

RRMS, bilindiği üzere hastalarda birçok semptom ve bulgulara neden olabilen SSS'in en yaygın inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır. MS atlası 2020 verilerine göre dünya üzerinde 2,8 milyon MS hastası olduğu tahmin edilmektedir (195). MS, özellikle beyaz maddeyi etkileyen otoimmün bir hastalık olarak kabul görse de hastalığın ilk evrelerinden itibaren gri madde tutulumunun da olduğu bilinmektedir. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte görülen beyin atrofi; psikiyatrik ve bilişsel performansta etkilenme ve daha fazla hastalık yükü ile ilişkilendirilmektedir (196).

MS hastalarında nöbetlerin varlığı uzun süredir tartışılmakta olup, subklinik nöbetlerin MS'li bireylerdeki prevalansı ve klinik önemi tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Bu çalışmada Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS) hastalarında subklinik nöbet aktivitesinin EEG ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Subklinik nöbetler genellikle EEG ile tespit edilen, motor ya da bilinç değişiklikleri gibi semptomlarla ilişkilendirilmeyen nöbetlerdir (27). Ancak bu subklinik nöbetlerin hastalarda subjektif semptomlara yol açmasa da hafif bilişsel veya davranışsal değişikliklere yol açabileceği bildirilmektedir (28).

Çalışmamız 53 RRMS tanılı hasta ile 32 kişilik kontrol grubu olmak üzere toplam 85 katılımcı ile yapıldı. RRMS grubuna 2 kez, kontrol grubuna 1 kez olmak üzere EEG çekimi gerçekleştirildi. RRMS grubunda toplam 8 hasta ikinci EEG tetkiklerini tamamlayamaması nedeni toplam 45 kişinin kontrol EEG verileri elde edilebildi. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının $37,40 \pm 11,25$; kontrol grubunun yaş ortalamasının $40,50 \pm 11,98$ olduğu görüldü. İki grup arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde MS hastalığı kadınlarda erkeklere oranlara 2 kat daha sık görülmektedir (195). Bu durumun hormonal, genetik ve immün sistemle ilişkili mekanizmalara bağlı olabileceği öne sürülmektedir. Bizim çalışmamızda 53 RRMS hastasının %84,9'u (n=45) kadın, %15,1'i (n=8) erkek olup kadın/erkek oranı 5,6'ydı. Bu durum örneklem sayısının azlığı ve kadın cinsiyetin çalışmaya katılmadaki gönüllülük oranı ile ilişkili olabilir.

Kontrol grubunun %81,3'ü kadın (n=26) ve %18,8'i (n=6) erkektir. İki grup arasında cinsiyet, eğitim durumu, çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir. RRMS hasta grubumuzun yaş ortalamasının genç olması ve kadın cinsiyetin fazla olması hastalığın gençlerde ve kadınlarda sık olması bilgisi ile uyumlu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Katılımcıların EEG sonuçları incelendiğinde; RRMS grubunda çekilen birinci EEG'de 47 hastada normal EEG bulguları (%88,7), 2 hastada fokal epileptiform aktivite (%3,8), 2 hastada zemin aktivitesi yavaşlaması (%3,8) ve 2 hastada da frekans/amplitüd asimetrisi (%3,8) saptandı. Kontrol grubu EEG sonuçlarına bakıldığında ise katılımcıların hepsinde normal EEG bulguları görüldü. Ancak iki gruptaki EEG verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubunda toplam 45 kişinin ikinci EEG verileri elde edilebildi ve bu sonuçlar içinde 44 tanesi (%97,8) normal sonuçlanırken 1 adet fokal epileptiform aktivite (%2,2) görüldü. Planlanan iki EEG tetkiki tamamlanmış 45 RRMS hastasının toplam 3'ünde epileptiform anomali izlenmiş olup çalışmamızda RRMS hastalarında subklinik nöbet sıklığı %6,66 olarak saptandı. Yine de çalışmanın birincil bulguları, RRMS hastalarında fokal epileptiform aktivite ve diğer EEG anormalliklerinin sağlıklı bireylere göre daha sık gözlemlendiğini açıkça ortaya koymaktadır. Bu bulgular MS hastalarında kortikal eksitabilitenin ve nörolojik disfonksiyonun EEG ile gözlemlenebilir olduğunu desteklemektedir. Ancak ikinci EEG çekiminde yalnızca bir hastada fokal epileptiform aktivite izlenmiş olması, bu EEG bulgularının dinamik ve geçici olabileceğini, zaman içinde değişiklik gösterebileceğini ve belki de MS'in remisyon evresinde nöbet aktivitesinin azalabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda saptanan EEG anormalliklerinde fokal aktiviteğin sol hemisfer kaynaklı olduğu görüldü. Frekans/amplitüd asimetrisi olan EEG anormallikleri de yine sol hemisfer kaynaklı fonksiyonel bozukluk şeklindeydi. Gruplardaki EEG anormallikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemesinin nedeni örneklem sayısının azlığı ile ilişkili bulundu. EEG sonuçlarındaki normal EEG bulgularının oran olarak fazla olması ve MS hastalarındaki epileptik nöbet oranının yaklaşık %2-3 olduğu göz önüne alınırsa;

subklinik nöbet varlığını araştırmak için örneklem sayısının artırılmasına ve daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

Hasta grubunda ikinci EEG çekimine katılmayan 8 hastanın olması çalışmanın sonuçlarını kısmen sınırlandırmaktadır. Bu tür çalışmalarda katılımcı kayıpları yaygın bir durumdur ve gelecekteki çalışmalarda daha geniş bir hasta popülasyonu ile daha uzun süreli bir izlem yapılması önerilmektedir.

İki grup arasında MoCA ve BDÖ puanları değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Burada da örneklem sayısının azlığı kısıtlılıklardan biri olarak değerlendirilebilir. Ancak hasta grubunda bilişsel bozukluk varlığının ve BDÖ puanlarının kontrol grubuna oranla nispeten daha fazla olduğu da bulgular arasındadır. Bu durum MS hastalarında bilişsel bozulmanın sık görülen bir bozukluk olması ile ilişkili olabilir. Çünkü beyindeki demiyelinizasyonun yalnızca motor ve duysal işlevleri değil, bilişsel ve psikolojik süreçleri de etkilediği bilinmektedir. MS'li hastalarda depresyon varlığını saptamak için BDÖ kullanılabileceği daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir (197). Bizim çalışmamızda da depresyon varlığının tespiti için Beck Depresyon Ölçeği'nden yararlanılmıştır. Yapılmış çalışmalara bakıldığında MS'li bireylerde depresyon sıklığı ile ilgili çok farklı rakamların mevcut olduğu görülmektedir. MS hastalarında klinik olarak anlamlı depresif semptomların %20-40 civarında olduğu ve bu oranın normal popülasyona göre 2-3 kat fazla olduğu belirtilmektedir (198). Schippling ve ark. yaptığı bir çalışmada da BDÖ kullanılmış ve MS'li hastalarda depresyon sıklığı %26,3 oranında saptanmıştır (190). Bizim çalışmamızda hastaların %35,8'inde depresyon varlığı saptanmış olup bu oran literatüre benzer oranlardadır.

MS hastalarında bilişsel bozukluk hastalığın seyri ve şiddeti ile ilişkili olarak değişik oranlarda görülebilmektedir. RRMS hastalarında bilişsel bozukluk oranı %50'ye ulaşırken progresif MS'lerde bu oran %80-90'lara ulaşır (199). Bizim çalışmamızda RRMS grubunda %9,48 (n=5) hastada bilişsel bozukluk saptanmıştır. Bu oranın literatüre göre daha düşük olmasının nedeni örneklem sayısının azlığı ve kognitif değerlendirmeye yönelik daha ayrıntılı veya ek testlerin yapılmaması ile ilişkili olabilir. Ayrıca bu durum çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastaların da

nörolojik muayenelerinin normal olması ve nispeten kognitif durumlarının daha iyi olmasına da bağlanabilir.

MS hastalığı ve nöbet arasında ilişki hala net aydınlatılabilmemiş değildir. Kortikal ve subkortikal lezyonlar nöbet için olası kaynak olarak görülmektedir (175). Önceki çalışmalar epilepsisi olan MS hastalarında olmayanlara kıyasla daha fazla sayıda kortikal veya jukstakortikal lezyon olduğunu göstermiştir (200). EEG anormalliği saptanan 6 hastamızın MRG'leri incelendiğinde 5 hastada kortikal-subkortikal lezyonların varlığı da literatürdeki bu bilgiyle uyumludur. Ayrıca çalışmamızda EEG anormalliğinin bilişsel bozulma ve depresyon ile net ilişkisi gösterilememiştir. Bu durum EEG bulgularının MS'e bağlı kortikal irritabiliteyi ve nörolojik değişiklikleri yansıttığını ve bunların subklinik düzeyde kalıp doğrudan bilişsel ve psikolojik durumla ilişkili olmayabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda yaş ile EDSS skoru arasında orta düzeyde pozitif korelasyon; hastalık süresi ve atak sayısı arasında da zayıf düzeyde pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Yaş ve hastalık süresinin arttıkça MoCA skorunda da azalma olduğunu gösteren negatif yönlü zayıf düzeyde anlamlı bir korelasyon mevcuttur. Amato ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada erken başlangıçlı MS'li hastalar 10 yıllık süre ile izlenmiş ve %56'sında kognitif bozukluk gösterilmiştir. İlerleyici hastalık seyri, artan yaş ve fiziksel engellilik düzeyi ile ilişkisi değerlendirilmiş ancak fiziksel engellilik ile doğrudan ilişkisi gösterilememiştir (201). Bizim çalışmamızda da EDSS ve MoCA skoru arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir.

Bu çalışmanın en önemli sınırlamaları, katılımcı sayısının görece az olması ve ikinci EEG çekimine katılımın tam sağlanamamasıdır. Ayrıca EEG bulgularının MRG bulguları gibi diğer klinik parametrelerle korelasyonunun incelenmemiş olması da sonuçların kapsamını sınırlamaktadır. Gelecekteki çalışmalar, daha geniş katılımcı gruplarıyla ve EEG bulgularını diğer biyomarkerlar ile ilişkilendirilerek yapılmalıdır. RRMS hastalarında EEG ile tespit edilebilen elektrofizyolojik bulgular ile bilişsel ve psikolojik durum arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.SONUÇLAR

Sonuç olarak MS hastalarında depresyon ve kognitif bozukluklar sık karşılaşılan durumlardır. MS'deki demiyelinizasyon ve patofizyolojik diğer süreçlere bağlı hastalarda epileptik nöbetler meydana geldiği de bilinmektedir. Ek olarak bu hastalarda objektif veya subjektif semptom ve bulgular olmadan subklinik nöbetler olabileceği de unutulmamalıdır. Çalışmamızda RRMS hastalarında subklinik nöbet sıklığı %6,66 olarak saptanmış olup çalışmamız bu hastalarda EEG'nin subklinik nörolojik değişiklikler için kullanılabileceğini göstermektedir. EEG anormalliklerinin klinik önemi ve uzun vadede etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için ileri araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

7.KAYNAKÇA

1. Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022;28(4):988-1005.
2. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022-4.
3. Gilmour H, Ramage-Morin PL, Wong SL. Multiple sclerosis: Prevalence and impact. *Health Rep*. 2018;29(1):3-8.
4. Daltrozzo T, Hapfelmeier A, Donnachie E, Schneider A, Hemmer B. A Systematic Assessment of Prevalence, Incidence and Regional Distribution of Multiple Sclerosis in Bavaria From 2006 to 2015. *Front Neurol*. 2018;9:871.
5. Westerlind H, Bostrom I, Stawiarz L, Landtblom AM, Almqvist C, Hillert J. New data identify an increasing sex ratio of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler*. 2014;20(12):1578-83.
6. Bezzini D, Policardo L, Profili F, Meucci G, Ulivelli M, Bartalini S, et al. Multiple sclerosis incidence in Tuscany from administrative data. *Neurol Sci*. 2018;39(11):1881-5.
7. Thompson AJ, Reingold SC, Cohen JA, International Panel on Diagnosis of Multiple S. Applying the 2017 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis - Authors' reply. *Lancet Neurol*. 2018;17(6):499-500.
8. Sakkas GK, Giannaki CD, Karatzaferi C, Manconi M. Sleep Abnormalities in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(1):4.
9. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40.
10. Karpatkin HI, Napolione D, Siminovich-Blok B. Acupuncture and multiple sclerosis: a review of the evidence. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:972935.
11. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
12. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Trojano M, Sorensen PS, Cutter G, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(3):342-9.
13. Grothe M, Ellenberger D, von Podewils F, Stahmann A, Rommer PS, Zettl UK. Epilepsy as a predictor of disease progression in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2022;28(6):942-9.
14. Burman J, Zelano J. Epilepsy in multiple sclerosis: A nationwide population-based register study. *Neurology*. 2017;89(24):2462-8.
15. Pham T, Sauro KM, Patten SB, Wiebe S, Fiest KM, Bulloch AGM, Jette N. The prevalence of anxiety and associated factors in persons with epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(8):e107-e10.
16. Catenoix H, Marignier R, Ritleng C, Dufour M, Mauguier F, Confavreux C, Vukusic S. Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Mult Scler*. 2011;17(1):96-102.
17. Spatt J, Chaix R, Mamoli B. Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2001;248(1):2-9.

18. Calabrese M, Castellaro M, Bertoldo A, De Luca A, Pizzini FB, Ricciardi GK, et al. Epilepsy in multiple sclerosis: The role of temporal lobe damage. *Mult Scler*. 2017;23(3):473-82.
19. Calabrese M, Grossi P, Favaretto A, Romualdi C, Atzori M, Rinaldi F, et al. Cortical pathology in multiple sclerosis patients with epilepsy: a 3 year longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(1):49-54.
20. Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, Bernardi V, Mattisi I, Barachino L, et al. Extensive cortical inflammation is associated with epilepsy in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008;255(4):581-6.
21. Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S, De Keyser J. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia*. 2008;49(6):948-53.
22. Mahamud Z, Burman J, Zelano J. Prognostic impact of epilepsy in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;38:101497.
23. Poser CM, Brinar VV. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav*. 2003;4(1):6-12.
24. Sokic DV, Stojavljevic N, Drulovic J, Dujmovic I, Mesaros S, Ercegovac M, et al. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia*. 2001;42(1):72-9.
25. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R, et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci*. 2003;24(5):322-8.
26. Viveiros CD, Alvarenga RM. Prevalence of epilepsy in a case series of multiple sclerosis patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(5):731-6.
27. Jin B, Wang S, Yang L, Shen C, Ding Y, Guo Y, et al. Prevalence and predictors of subclinical seizures during scalp video-EEG monitoring in patients with epilepsy. *Int J Neurosci*. 2017;127(8):651-8.
28. Bridgman PA, Malamut BL, Sperling MR, Saykin AJ, O'Connor MJ. Memory during subclinical hippocampal seizures. *Neurology*. 1989;39(6):853-6.
29. Babb TL, Wilson CL, Isokawa-Akesson M. Firing patterns of human limbic neurons during stereoencephalography (SEEG) and clinical temporal lobe seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987;66(6):467-82.
30. Zangaladze A, Nei M, Liporace JD, Sperling MR. Characteristics and clinical significance of subclinical seizures. *Epilepsia*. 2008;49(12):2016-21.
31. Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. *P T*. 2012;37(3):175-84.
32. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J, Group MS, European Multiple Sclerosis P. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler*. 2017;23(8):1123-36.
33. Orrell RW. Multiple sclerosis: the history of a disease. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2005;98(6):289.
34. Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple Sclerosis: Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017;27(2):195-204.
35. Noseworthy JH. Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis. *Nature*. 1999;399(6738 Suppl):A40-7.
36. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):263-73.

37. Turk Boru U, Alp R, Sur H, Gul L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*. 2006;27(1):17-21.
38. Akdemir N, Terzi M, Arslan N, Onar M. Prevalence of Multiple Sclerosis in the Middle Black Sea Region of Turkey and Demographic Characteristics of Patients. *Noro Psikiyatr Ars*. 2017;54(1):11-4.
39. Turk Boru U, Duman A, Kulualp AS, Guler N, Tasdemir M, Yilmaz U, et al. Multiple sclerosis prevalence study: The comparison of 3 coastal cities, located in the black sea and mediterranean regions of Turkey. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(42):e12856.
40. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:13-25.
41. Cree BA. Multiple sclerosis genetics. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:193-209.
42. De Silvestri A, Capittini C, Mallucci G, Bergamaschi R, Rebuffi C, Pasi A, et al. The Involvement of HLA Class II Alleles in Multiple Sclerosis: A Systematic Review with Meta-analysis. *Dis Markers*. 2019;2019:1409069.
43. Dymont DA, Cader MZ, Chao MJ, Lincoln MR, Morrison KM, Disanto G, et al. Exome sequencing identifies a novel multiple sclerosis susceptibility variant in the TYK2 gene. *Neurology*. 2012;79(5):406-11.
44. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;14:35-45.
45. Ascherio A, Munger KL, White R, Kochert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. 2014;71(3):306-14.
46. Tarlinton RE, Martynova E, Rizvanov AA, Khaiboullina S, Verma S. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses*. 2020;12(6).
47. Brennan RM, Burrows JM, Bell MJ, Bromham L, Csurhes PA, Lenarczyk A, et al. Strains of Epstein-Barr virus infecting multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2010;16(6):643-51.
48. Haahr S, Hollsberg P. Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus infection. *Rev Med Virol*. 2006;16(5):297-310.
49. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLoS One*. 2010;5(9).
50. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022;375(6578):296-301.
51. Lanz TV, Brewer RC, Ho PP, Moon JS, Jude KM, Fernandez D, et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature*. 2022;603(7900):321-7.
52. Leibovitch EC, Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Current opinion in virology*. 2014;9:127-33.
53. Pormohammad A, Azimi T, Falah F, Faghihloo E. Relationship of human herpes virus 6 and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cellular physiology*. 2018;233(4):2850-62.
54. Hogestyn JM, Mock DJ, Mayer-Proschel M. Contributions of neurotropic human herpesviruses herpes simplex virus 1 and human herpesvirus 6 to

neurodegenerative disease pathology. *Neural regeneration research*. 2018;13(2):211-21.

55. Brutting C, Emmer A, Kornhuber M, Staeger MS. A survey of endogenous retrovirus (ERV) sequences in the vicinity of multiple sclerosis (MS)-associated single nucleotide polymorphisms (SNPs). *Mol Biol Rep*. 2016;43(8):827-36.

56. Antony JM, Deslauriers AM, Bhat RK, Ellestad KK, Power C. Human endogenous retroviruses and multiple sclerosis: innocent bystanders or disease determinants? *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(2):162-76.

57. Sotgiu S, Mameli G, Serra C, Zarbo IR, Arru G, Dolei A. Multiple sclerosis-associated retrovirus and progressive disability of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16(10):1248-51.

58. Grandi N, Tramontano E. HERV Envelope Proteins: Physiological Role and Pathogenic Potential in Cancer and Autoimmunity. *Front Microbiol*. 2018;9:462.

59. Arjmandi D, Abdollahi A, Ardekani A, Razavian I, Razavian E, Sartip B, et al. *Helicobacter pylori* infection and risk of multiple sclerosis: An updated meta-analysis. *Helicobacter*. 2022;27(6):e12927.

60. Gaydos CA. Chlamydia pneumoniae and its proposed link to multiple sclerosis: to be or not to be? *Neurology*. 2001;56(9):1126-7.

61. Landry RL, Embers ME. Does Dementia Have a Microbial Cause? *NeuroSci*. 2022;3(2):262-83.

62. Sriram S, Stratton CW, Yao S, Tharp A, Ding L, Bannan JD, Mitchell WM. Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1999;46(1):6-14.

63. Layh-Schmitt G, Bendl C, Hildt U, Dong-Si T, Juttler E, Schnitzler P, et al. Evidence for infection with Chlamydia pneumoniae in a subgroup of patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2000;47(5):652-5.

64. Fainardi E, Castellazzi M, Seraceni S, Granieri E, Contini C. Under the microscope: focus on Chlamydia pneumoniae infection and multiple sclerosis. *Curr Neurovasc Res*. 2008;5(1):60-70.

65. Landry RL, Embers ME. The Probable Infectious Origin of Multiple Sclerosis. *NeuroSci*. 2023;4(3):211-34.

66. Henriksen M, Creaby MW, Lund H, Juhl C, Christensen R. Is there a causal link between knee loading and knee osteoarthritis progression? A systematic review and meta-analysis of cohort studies and randomised trials. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005368.

67. Herberth G, Bauer M, Gasch M, Hinz D, Roder S, Olek S, et al. Maternal and cord blood miR-223 expression associates with prenatal tobacco smoke exposure and low regulatory T-cell numbers. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):543-50.

68. Bjornevik K, Riise T, Cortese M, Holmoy T, Kampman MT, Magalhaes S, et al. Level of education and multiple sclerosis risk after adjustment for known risk factors: The EnvIMS study. *Mult Scler*. 2016;22(1):104-11.

69. Arneth B. Multiple Sclerosis and Smoking. *Am J Med*. 2020;133(7):783-8.

70. Hedstrom AK, Lima Bomfim I, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, et al. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;82(10):865-72.

71. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sorensen TI, Baker JL. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler*. 2013;19(10):1323-9.
72. Hedstrom AK, Mowry EM, Gianfrancesco MA, Shao X, Schaefer CA, Shen L, et al. High consumption of coffee is associated with decreased multiple sclerosis risk; results from two independent studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):454-60.
73. Farez MF, Fiol MP, Gaitan MI, Quintana FJ, Correale J. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):26-31.
74. McDonald J, Graves J, Waldman A, Lotze T, Schreiner T, Belman A, et al. A case-control study of dietary salt intake in pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;6:87-92.
75. Massa J, O'Reilly EJ, Munger KL, Ascherio A. Caffeine and alcohol intakes have no association with risk of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(1):53-8.
76. Hedstrom AK, Akerstedt T, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;70(5):733-41.
77. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019;25(3):596-610.
78. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, Nelson LM, Langer-Gould A, Marrie RA, et al. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology*. 2019;92(10):e1029-e40.
79. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:683-747.
80. Gran B, Hemmer B, Martin R. Molecular mimicry and multiple sclerosis--a possible role for degenerate T cell recognition in the induction of autoimmune responses. *J Neural Transm Suppl*. 1999;55:19-31.
81. Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(9):623-35.
82. Ransohoff RM. Mechanisms of inflammation in MS tissue: adhesion molecules and chemokines. *J Neuroimmunol*. 1999;98(1):57-68.
83. Ulvestad E, Williams K, Bjerkvig R, Tiekotter K, Antel J, Matre R. Human microglial cells have phenotypic and functional characteristics in common with both macrophages and dendritic antigen-presenting cells. *J Leukoc Biol*. 1994;56(6):732-40.
84. Chao CC, Gutierrez-Vazquez C, Rothhammer V, Mayo L, Wheeler MA, Tjon EC, et al. Metabolic Control of Astrocyte Pathogenic Activity via cPLA2-MAVS. *Cell*. 2019;179(7):1483-98 e22.
85. Yong VW, Chabot S, Stuve O, Williams G. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology*. 1998;51(3):682-9.
86. Piddlesden SJ, Lassmann H, Zimprich F, Morgan BP, Linington C. The demyelinating potential of antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein is related to their ability to fix complement. *Am J Pathol*. 1993;143(2):555-64.

87. Seder RA, Paul WE. Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4⁺ T cells. *Annu Rev Immunol.* 1994;12:635-73.
88. Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, et al. Foxp3⁺ CD25⁺ CD4⁺ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol Rev.* 2006;212:8-27.
89. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun.* 2014;48-49:134-42.
90. Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2013;333(1-2):1-4.
91. Lassmann H. Multiple sclerosis pathology. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine.* 2018;8(3):a028936.
92. Kutzelnigg A, Lassmann H. Cortical lesions and brain atrophy in MS. *J Neurol Sci.* 2005;233(1-2):55-9.
93. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1998;338(5):278-85.
94. Prineas JW, Kwon EE, Cho ES, Sharer LR, Barnett MH, Oleszak EL, et al. Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(5):646-57.
95. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol.* 2000;47(6):707-17.
96. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996;46(4):907-11.
97. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-86.
98. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, Azevedo CJ, Makhani N, Pelletier D, Okuda DT. Radiologically isolated syndrome. *The Lancet Neurology.* 2023;22(11):1075-86.
99. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology.* 2009;72(9):800-5.
100. TURAN ÖF. Klinik İzole Sendromlar. *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics.* 2009;2(2):15-21.
101. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2008;131(Pt 3):808-17.
102. Gaetani L, Fanelli F, Riccucci I, Eusebi P, Sarchielli P, Pozzilli C, et al. High risk of early conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes with dissemination in space at baseline. *J Neurol Sci.* 2017;379:236-40.
103. Brownlee WJ, Altmann DR, Prados F, Miszkiel KA, Eshaghi A, Gandini Wheeler-Kingshott CAM, et al. Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis. *Brain.* 2019;142(8):2276-87.
104. Gelfand JM. Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handb Clin Neurol.* 2014;122:269-90.

105. Swingler RJ, Compston DA. The morbidity of multiple sclerosis. *Q J Med.* 1992;83(300):325-37.
106. Osterberg A, Boivie J. Central pain in multiple sclerosis - sensory abnormalities. *Eur J Pain.* 2010;14(1):104-10.
107. Minden SL, Frankel D, Hadden L, Perloff J, Srinath KP, Hoaglin DC. The Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study: methods and sample characteristics. *Mult Scler.* 2006;12(1):24-38.
108. Truini A, Galeotti F, Cruccu G. Treating pain in multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(15):2355-68.
109. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain.* 2008;137(1):96-111.
110. Kanchandani R, Howe JG. Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982;45(4):308-12.
111. Al-Araji A, Oger J. Multiple sclerosis for the practicing neurologist: Demos Medical Publishing; 2006.
112. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med (Lond).* 2020;20(4):380-3.
113. Balcer LJ. Optic neuritis. *New England Journal of Medicine.* 2006;354(12):1273-80.
114. Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. *Eye Brain.* 2016;8:195-202.
115. Serra A, Chisari CG, Matta M. Eye Movement Abnormalities in Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Modeling, and Treatment. *Front Neurol.* 2018;9:31.
116. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society.* 2006;59(6):963-9.
117. Rottoli M, La Gioia S, Frigeni B, Barcella V. Pathophysiology, assessment and management of multiple sclerosis fatigue: an update. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(4):373-9.
118. Vitkova M, Gdovinova Z, Rosenberger J, Szilasiova J, Nagyova I, Mikula P, et al. Factors associated with poor sleep quality in patients with multiple sclerosis differ by disease duration. *Disabil Health J.* 2014;7(4):466-71.
119. Morris G, Stubbs B, Köhler CA, Walder K, Slyepchenko A, Berk M, Carvalho AF. The putative role of oxidative stress and inflammation in the pathophysiology of sleep dysfunction across neuropsychiatric disorders: focus on chronic fatigue syndrome, bipolar disorder and multiple sclerosis. *Sleep medicine reviews.* 2018;41:255-65.
120. Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Sleep Med Rev.* 2010;14(2):121-9.
121. Fowler C, Panicker J, Drake M, Harris C, Harrison S, Kirby M, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *Postgraduate medical journal.* 2009;85(1008):552-9.
122. De Ridder D, Van der Aa F, Debruyne J, D'hooghe M-B, Dubois B, Guillaume D, et al. Consensus guidelines on the neurologist's role in the

- management of neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2013;115(10):2033-40.
123. De Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph P-A, Perrouin-Verbe B, group IFN-Ues. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Multiple Sclerosis Journal*. 2007;13(7):915-28.
 124. Litwiler SE, FROHMAN EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *The Journal of urology*. 1999;161(3):743-57.
 125. Nakipoglu G, Kaya A, Orhan G, Tezen O, Tunc H, Ozgirgin N, Ak F. Urinary dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2009;16(10):1321-4.
 126. Houshi S, Tavallaei MJ, Barzegar M, Afshari-Safavi A, Vaheb S, Mirmosayyeb O, Shaygannejad V. Prevalence of trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022;57:103472.
 127. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1139-51.
 128. Benedict RH, Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(6):332-42.
 129. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(4):469-75.
 130. de Cerqueira AC, Semionato de Andrade P, Godoy Barreiros JM, Teixeira AL, Nardi AE. Psychiatric disorders in patients with multiple sclerosis. *Compr Psychiatry*. 2015;63:10-4.
 131. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*. 2015;21(3):305-17.
 132. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1965;122:552-68.
 133. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13(3):227-31.
 134. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-7.
 135. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73.
 136. radiopaedia. McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis: radiopaedia; 2024 [Available from: https://radiopaedia.org/articles/mcdonald-diagnostic-criteria-for-multiple-sclerosis-4#nav_2024-update].
 137. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology*. 2016;15(3):292-303.

138. Sahraian MA, Eshaghi A. Role of MRI in diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(7):609-15.
139. Bagnato F, Jeffries N, Richert ND, Stone RD, Ohayon JM, McFarland HF, Frank JA. Evolution of T1 black holes in patients with multiple sclerosis imaged monthly for 4 years. *Brain*. 2003;126(Pt 8):1782-9.
140. Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, Sormani MP, Wolinsky JS, Comi G, European/Canadian Glatiramer Acetate Study G. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". *Neurology*. 2001;57(4):731-3.
141. Van Waesberghe J, Van Walderveen M, Castelijns JA, Scheltens P, à Nijeholt GL, Polman CH, Barkhof F. Patterns of lesion development in multiple sclerosis: longitudinal observations with T1-weighted spin-echo and magnetization transfer MR. *American journal of neuroradiology*. 1998;19(4):675-83.
142. Ciccarelli O, Giugni E, Paolillo A, Mainero C, Gasperini C, Bastianello S, Pozzilli C. Magnetic resonance outcome of new enhancing lesions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 1999;6(4):455-9.
143. Bot JC, Barkhof F, Polman CH, Lycklama a Nijeholt GJ, de Groot V, Bergers E, et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology*. 2004;62(2):226-33.
144. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005;58(6):840-6.
145. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.
146. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Archives of neurology*. 2005;62(6):865-70.
147. Efendi H, Kusu D. *Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018.
148. Jin H, Lu Q, Gao F, Hao H. Application of oligoclonal bands and other cerebrospinal fluid variables in multiple sclerosis and other neuroimmunological diseases: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2023;11(7):282.
149. Hottenrott T, Dersch R, Berger B, Rauer S, Eckenweiler M, Huzly D, Stich O. The intrathecal, polyspecific antiviral immune response in neurosarcoidosis, acute disseminated encephalomyelitis and autoimmune encephalitis compared to multiple sclerosis in a tertiary hospital cohort. *Fluids Barriers CNS*. 2015;12:27.
150. Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D, Petereit HF, Akman-Demir G, Wick M, Wildemann B. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol*. 2017;264(3):453-66.
151. Songster CL, Gelfand JM, Goodin D, Green AJ, editors. *Visual Evoked Potentials for the Diagnosis of Multiple Sclerosis: Limitations Early in the Course*

- of Disease. Neurology; 2011: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA.
152. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2000;54(9):1720-5.
 153. Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen IV, Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. Brain. 2010;133(Pt 6):1591-601.
 154. Gelfand JM, Goodin DS, Boscardin WJ, Nolan R, Cuneo A, Green AJ. Retinal axonal loss begins early in the course of multiple sclerosis and is similar between progressive phenotypes. PLoS One. 2012;7(5):e36847.
 155. Henderson AP, Trip SA, Schlottmann PG, Altmann DR, Garway-Heath DF, Plant GT, Miller DH. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. Brain. 2008;131(Pt 1):277-87.
 156. Saidha S, Syc SB, Ibrahim MA, Eckstein C, Warner CV, Farrell SK, et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. Brain. 2011;134(Pt 2):518-33.
 157. Ontaneda D, Rae-Grant AD. Management of acute exacerbations in multiple sclerosis. Ann Indian Acad Neurol. 2009;12(4):264-72.
 158. Frohman EM, Shah A, Eggenberger E, Metz L, Zivadinov R, Stüve O. Corticosteroids for multiple sclerosis: I. Application for treating exacerbations. Neurotherapeutics. 2007;4:618-26.
 159. Wehling M. Specific, nongenomic actions of steroid hormones. Annual review of physiology. 1997;59(1):365-93.
 160. McCombe P, Nickson I, Tabi Z, Pender M. Corticosteroid treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis in the Lewis rat results in loss of V β 8. 2+ and myelin basic protein-reactive cells from the spinal cord, with increased total T-cell apoptosis but reduced apoptosis of V β 8. 2+ cells. Journal of neuroimmunology. 1996;70(2):93-101.
 161. Elovaara I, Lalla M, Spare E, Lehtimäki T, Dastidar P. Methylprednisolone reduces adhesion molecules in blood and cerebrospinal fluid in patients with MS. Neurology. 1998;51(6):1703-8.
 162. Rosenberg G, Dencoff J, Correa Jr N, Reiners M, Ford C. Effect of steroids on CSF matrix metalloproteinases in multiple sclerosis: relation to blood-brain barrier injury. Neurology. 1996;46(6):1626-32.
 163. Sellebjerg F, Christiansen M, Jensen J, Frederiksen J. Immunological effects of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis and multiple sclerosis. European Journal of Neurology. 2000;7(3):281-9.
 164. Sevim S. Relapses in multiple sclerosis: definition, pathophysiology, features, imitators, and treatment. Turkish Journal of Neurology. 2016;22(3):099-108.
 165. Uttner I, Müller S, Zinser C, Maier M, Sussmuth S, Claus A, et al. Reversible impaired memory induced by pulsed methylprednisolone in patients with MS. Neurology. 2005;64(11):1971-3.

166. Dovio A, Perazzolo L, Osella G, Ventura M, Termine A, Milano E, et al. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(10):4923-8.
167. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases*. 2015;3(7):545-55.
168. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Haring DA, et al. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. *J Comp Eff Res*. 2021;10(6):495-507.
169. Lassiter G, Melancon C, Rooney T, Murat AM, Kaye JS, Kaye AM, et al. Ozanimod to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review of Disease, Drug Efficacy and Side Effects. *Neurol Int*. 2020;12(3):89-108.
170. Nöroloji İÜTF. Multipl Skleroz: İTF; 2020 [Available from: <http://www.itfnoroloji.org/ekitap.htm>].
171. Toosy A, Ciccarelli O, Thompson A. Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:513-62.
172. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
173. Selton M, Mathey G, Soudant M, Manceau P, Anxionnat R, Debouverie M, Jonas J. Prognostic impact of epileptic seizures in multiple sclerosis varies according to time of occurrence and etiology. *Eur J Neurol*. 2022;29(12):3537-46.
174. Gasparini S, Ferlazzo E, Ascoli M, Sueri C, Cianci V, Russo C, et al. Risk factors for unprovoked epileptic seizures in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2017;38(3):399-406.
175. Ciolac D, Gonzalez-Escamilla G, Winter Y, Melzer N, Luessi F, Radetz A, et al. Altered grey matter integrity and network vulnerability relate to epilepsy occurrence in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2022;29(8):2309-20.
176. Neuss F, von Podewils F, Wang ZI, Susse M, Zettl UK, Grothe M. Epileptic seizures in multiple sclerosis: prevalence, competing causes and diagnostic accuracy. *J Neurol*. 2021;268(5):1721-7.
177. Dang YL, Yong VT, Sharmin S, Perucca P, Kalincik T. Seizure risk in multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapy: A systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler*. 2023;29(6):657-67.
178. Kelley BJ, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2009;23(10):805-15.
179. Mahamud Z, Burman J, Zelano J. Risk of epilepsy after a single seizure in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(6):854-60.
180. Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, MacManus DG, McDonald WI. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(12):1317-20.
181. Moreau T, Sochurkova D, Lemesle M, Madinier G, Billiar T, Giroud M, Dumas R. Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. *Epilepsia*. 1998;39(8):893-6.

182. Ghezzi A, Montanini R, Basso PF, Zaffaroni M, Massimo E, Cazzullo CL. Epilepsy in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 1990;30(4):218-23.
183. Nyquist PA, Cascino GD, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo Clinic, Rochester, Minn, 1990-1998. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(10):983-6.
184. Bardel B, Ayache SS, Lefaucheur JP. The contribution of EEG to assess and treat motor disorders in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2024;162:174-200.
185. Akman CI, Montenegro MA, Jacob S, Eck K, McBrien D, Chiriboga CA, Patterson MC. Subclinical seizures in children diagnosed with localization-related epilepsy: clinical and EEG characteristics. *Epilepsy Behav*. 2009;16(1):86-98.
186. Velkey A, Siegler Z, Janszky J, Duray B, Fogarasi A. Clinical value of subclinical seizures in children with focal epilepsy. *Epilepsy Res*. 2011;95(1-2):82-5.
187. Sperling MR, O'Connor MJ. Auras and subclinical seizures: characteristics and prognostic significance. *Ann Neurol*. 1990;28(3):320-8.
188. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
189. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*. 1996;67(3):588-97.
190. Schippling S, O'Connor P, Knappertz V, Pohl C, Bogumil T, Suarez G, et al. Incidence and course of depression in multiple sclerosis in the multinational BEYOND trial. *J Neurol*. 2016;263(7):1418-26.
191. Dagenais E, Rouleau I, Demers M, Jobin C, Roger E, Chamelian L, Duquette P. Value of the MoCA test as a screening instrument in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(3):410-5.
192. Hamamci M. Evaluation of cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients by using the Montreal cognitive assessment test. 2019.
193. Towle VL, Bolanos J, Suarez D, Tan K, Grzeszczuk R, Levin DN, et al. The spatial location of EEG electrodes: locating the best-fitting sphere relative to cortical anatomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;86(1):1-6.
194. Nöroloji İÜTF. Elektroensefalografi: İTF Nöroloji; 2019 [Available from: <http://www.itfnoroloji.org/semi2/eeg.htm>].
195. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816-21.
196. Klaver R, De Vries HE, Schenk GJ, Geurts JJ. Grey matter damage in multiple sclerosis: a pathology perspective. *Prion*. 2013;7(1):66-75.
197. Aikens JE, Reinecke MA, Pliskin NH, Fischer JS, Wiebe JS, McCracken LM, Taylor JL. Assessing depressive symptoms in multiple sclerosis: is it necessary to omit items from the original Beck Depression Inventory? *J Behav Med*. 1999;22(2):127-42.
198. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *International Review of Psychiatry*. 2017;29(5):463-72.
199. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Niccolai C, Severo M, Patti F, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler*. 2017;23(9):1258-67.

200. Martinez-Lapiscina EH, Ayuso T, Lacruz F, Gurtubay IG, Soriano G, Otano M, et al. Cortico-juxtacortical involvement increases risk of epileptic seizures in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2013;128(1):24-31.
201. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol.* 2001;58(10):1602-6.



EKLER

Ek-1

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgıyım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabiliirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiyeye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir iş bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15 (0) Uyku her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiyeye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20 (0) Sekse karşı ilgilim herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla seke ilgim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapıpıma sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilirliğini düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....

Montreal Bilişsel Değerlendirme

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

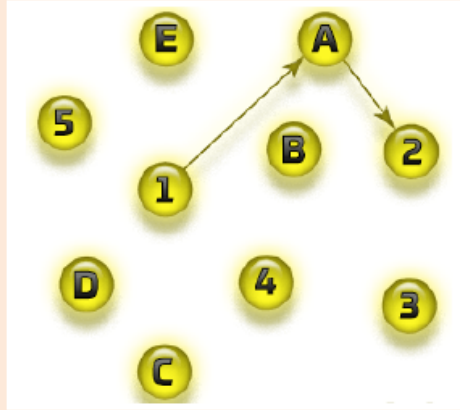
Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), hafif bilişsel bozukluk için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilmiştir. Bu test ile dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelim olmak üzere 8 farklı bilişsel işlev değerlendirilmektedir. MoCA'nın uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir.

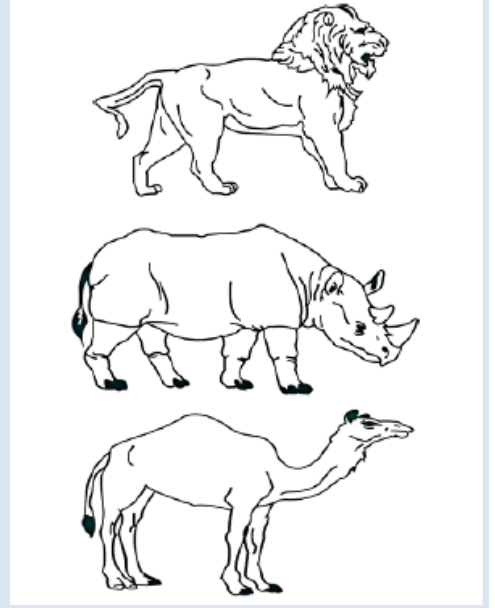
Lütfen '1'den başlayarak bir sayı bir harf sırası ile birbirini izleyen sayı ve harfleri bir çizgi ile birleştirin.

1
□₁



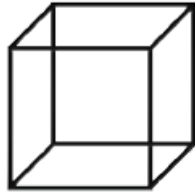
Soldan başlayarak bu hayvanların ismini söyleyin (doğru bilinen her hayvan ismi için 1 puan).

4
□₁
□₂
□₃



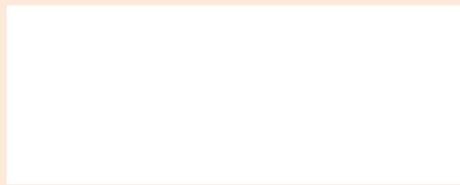
Bu şekli olabildiğince hızlı bir şekilde yandaki boşluğa çizilin (Çizim üç boyutlu olmalı, Tüm çizgiler çizilmiş (tamam) olmalı, fazladan çizgi eklenmemiş olmalı, çizgiler görece paralel ve benzer uzunlukta olmalı; dikdörtgenler prizması kabul edilir.)

2
□₁



Bir saat çizilin. Saatin tüm rakamlarını yazın ve saat 11'i 10 geçeyi göstereyin (çerçeve 1 puan, rakamlar 1 puan, akrep ve yelkovan 1 puan).

3
□₁
□₂
□₃



Bu bir bellek (hafıza) testidir. Size bir kelime listesi okuyacağım ve bu listedeki kelimeleri şimdi ve daha sonra hatırlamanızı isteyeceğim. Dikkatle dinleyin. Okumayı bitirdiğimde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimemi bana söyleyin. Kelimeleri hangi sırada söylediyiniz önemli değildir. (Katılımcının söylediği her bir kelime için ilgili kutuya bir işaret (x) koyun.) Size aynı listeyi ikinci kez okuyacağım. Hatırlamaya çalışın ve ilk denemede söylediyiniz kelimeleri de kapsayacak şekilde, bana hatırlayabildiğiniz kadar çok kelime söyleyin. (Katılımcının söylediği her bir kelime için ilgili kutuya ilave bir işaret (x) koyun.)

5

'Testin sonunda sizden bu kelimeleri hatırlamanızı isteyeceğim' deyin.

Burun □ □

Kadife □ □

Cami □ □

Papatya □ □

Mor □ □

Montreal Bilişsel Değerlendirme Sayfa-2

6 Size bazı rakamlar söyleyeceğim, ben bitirdikten sonra, söylemiş olduğum rakamları sıra ile tekrar edin

☐₁ 2 1 8 5 4

+

Şimdi başka sayılar söyleyeceğim, ancak bu kez ben bitirdikten sonra sayıları ters sırada tekrar edin

☐₁ 7 4 2

+

Size bir dizi harf okuyacağım. A harfini her söylediğimde, elinizi masaya vurun. Eğer farklı bir harf söylersem, elinizi masaya vurmayın. (1 hata yapabilir)

☐₁ F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

+

Şimdi sizden ben durun diyene kadar 100'den 7 çıkartarak saymanızı istiyorum. (2-3 doğru yanıt için 2 puan ve 4-5 doğru yanıt için 3 puan; yanlış saydıktan sonra doğru devam etmişse de doğrular toplanır.)

☐₂ 100 93 86 79 72

7 Size bir cümle okuyacağım. Ben cümleyle okuduktan sonra aynen tekrarlayın. Şimdi söyleyin "Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur." (Yanıtın ardından); Şimdi size bir başka cümle okuyacağım, ben cümleyle okuduktan sonra aynen tekrarlayın.

☐₁ Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına saklanırdı.

☐₂ Tekrar tam ve doğru olmalıdır. İhmal edilerek atlanmış, yerine kullanılmış, eklenmiş kelimelerden kaynaklanan hatalara dikkat edin (Örn, ihmal edilebilecek kelimeler: 'tek', 'hep', yerine geçebilecek kelimeler: 'gizlenirdi', 'gizlenmek' ve eklenen kelimeler: Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına 'korkuyla' saklanırdı).

8 Sizden bir dakika içinde biraz sonra vereceğim harfle başlayan, olabildiğince çok sayıda kelime söylemenizi istiyorum. Ahmet, İzmir gibi özel isimlerle, rakamlar veya aynı kökten türetilmiş isimler dışında istediğiniz her türlü kelimeleri söyleyebilirsiniz. Bir dakika dolduğunda size dur diyeceğim. Hazır mısınız? Şimdi bana K harfi ile başlayan olabildiğince çok sayıda kelime söyleyin (60 saniye süre tutulur). Durun.

60 saniye içinde 11 veya daha fazla sayıda kelime üretildi ise 1 puan verin. Katılımcının yanıtlarını test formunun altındaki boşluğa kaydedin.

9 Bana portakal ve muz arasındaki benzerliği söyleyin' denir. Eğer katılımcının yanıtı istendiği gibi olmazsa, ek süre vererek, 'Bana bu maddelerin başka bir benzerliğini söyleyin' denir. Eğer katılımcı istenen yanıtı (meyve) vermiyorsa, 'Evet bunların ikisi de meyve' deyin. Daha fazla açıklama yapmayın.

☐₁ Her madde çiftine verilen doğru yanıt: 1 puan

☐₂

Tren	Bisiklet	ulaşım aracı, seyahat edilir, her ikisine de binilip gezilir benzeri (tekerlekleri var yanlış)
Saat	Cetvel	ölçü araçları, ölçmek için benzeri (sayılar var yanlış)

10 Gecikmeli hatırlama; Size daha önce bazı kelimeler okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin'. (Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru hatırlanmış her bir kelime için ilgili bölüme işaret konur.)

☐₁

☐₂

☐₃

☐₄ Burun ☐₁ Kadife ☐₁ Cami ☐₁

☐₅ Papatya ☐₁ Mor ☐₁

Seçmeli; Size daha önce bazı kelimeler okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin'. (Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru hatırlanmış her bir kelime için ilgili bölüme işaret konur.)

BURUN İpucu: vücut bölümü	KADİFE İpucu: kumaş türü
CAMI İpucu: bina türü	PAPATYA İpucu: çiçek türü
MOR İpucu: bir renk	

İpuçlarına rağmen hala hatırlamıyorsa, izleyen yönerge verilir. 'Biraz sonra sayacağım kelimelerden hangisi daha önce sunulmuştu hatırlıyor musunuz? burun-yüz-el | ipek-pamuklu-kadife | cami-okul-hastane | gül-papatya-lale | mor-mavi-yeşil

İpucu yardımıyla hatırlanan kelimelere puan verilmez. İpuçları sadece klinik olarak bilgi edinmek ve klinisyene bellek bozukluğunun türü hakkında ek bilgi sağlamak amacıyla kullanılır. Katılımcı İpucuyla hatırlayabiliyorsa, geri getirmeye bağlı, İpucuna rağmen hatırlamıyorsa, kodlamaya bağlı bir bellek bozukluğu düşünlür.

11 Bana bugünün tarihini söyleyin.' Eğer katılımcı tam bir yanıt veremezse, ek olarak 'Bana (gün, ay, yıl ve haftanın hangi günü) söyleyin' denir. Ardından, 'Şimdi bana bulunduğumuz yerin ve bulunduğumuz şehrin adını söyleyin'. (Doğru her bir yanıt için 1 puan verin. Katılımcı tarih ve yeri net ve açık (hastanenin, kliniğin, ofisin, kurumun adı) olarak söylemelidir. Katılımcı tarihin herhangi bir biriminde hata yaparsa puan verilmeyin.)

☐₁

☐₂

☐₃

☐₄

☐₅ Gün ☐₁ Ay ☐₁ Yıl ☐₁

☐₆ Günlerden ne ☐₁ Buranın adı ☐₁ Şehrin adı ☐₁

Nasreddine ZS, Phillips NA (2005) J Am Geriatr Soc. 2005 Apr;53(4):695-9

Toplam Puan (0-30): _____(>21 normal)