



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
SİNİR BİLİMLERİ ANA BİLİM DALI**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERLE KLİNİK VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Yüksek Lisans Tezi

Elif Merve HELVACI

Danışman
Prof. Dr. Murat TERZİ

SAMSUN
2023

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
SİNİR BİLİMLERİ ANA BİLİM DALI**



**MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERLE KLİNİK VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Yüksek Lisans Tezi

Elif Merve HELVACI

Danışman

Prof. Dr. Murat TERZİ

SAMSUN
2023

TEZ KABUL VE ONAYI

Elif Merve HELVACI tarafından, Prof. Dr. Murat TERZİ danışmanlığında hazırlanan “MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERLE KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER ARASINDAKİ İLİŞKİ” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 23.5.2023 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Murat TERZİ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sinir Bilimleri Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Doç. Dr. Nilay ÇÖMÜK BALCI Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sinir Bilimleri Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Tuba GÜL Ordu Üniversitesi Nöroloji Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Ahmet TABAK
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Yüksek Lisans tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi ?

Evet ☒ (Ek 1)

Hayır ☐

23/05/2023

Elif Merve HELVACI

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı : MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERLE KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 03.05.2023 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 15

Tek kaynak oranı : % 5 çıkmıştır.

23 /05/ 2023

Prof. Dr. Murat TERZİ

ÖZET

MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERLE KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Elif Merve HELVACI
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Sinir Bilimleri Ana Bilim Dalı
Yüksek Lisans, Mayıs/2023
Danışman: Prof. Dr. Murat TERZİ

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (MSS) otoimmün, kronik, inflamatuvar, ilerleyici, aksonal ve demiyelinizasyon nörolojik hastalığıdır. Multipl Skleroz ile beslenme arasındaki ilişki son 50 yıldır araştırılmaya devam edilmektedir. Vücut kompozisyonu, MS' in ilerlemesi ile ilişkilidir. Fazla kilo/obezite, nöroinflamasyonu ve hastalık ilerleme ve nüks riskini artırmaktadır. Bu çalışmada 15 Ekim 2019-15 Ekim 2022 tarihleri arasında Nöroloji kliniğine başvurmuş, 18-65 yaş aralığında, MS tanısı almış çalışmaya alınma kriterlerine uyan 356 kişinin retrospektif olarak Tanita BC 418 cihazı ile ölçüme alınmış değerleri, BKİ değeri metabolizma hızı, vücuttaki toplam ve segmental yağ ve kas oranı ve biyokimyasal kan bulguları, MRG bulguları değerlendirilmiştir. Yapılan analiz neticesinde bazı kan değerleri ile hastaların toplam yağ, kas kütle ve yüzdeleri, FFM ve TBV değerleri arasında hem negatif yönde hem de pozitif yönde, hem düşük hem orta hem de büyük düzeyde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir, $p \leq .050$. Obez olmayanların (BKİ<25) MS süresi ortalaması ($\bar{X}=6.95$, $SS=5.30$) ile obez olanların (BKİ=25+) MS süresi ortalaması ($\bar{X}=9.23$, $SS=6.39$) arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir, $t(263)=3.09$, $p=.002$. Obez olanların MS süresi olmayanlara göre daha fazladır. Yine yapılmış analiz sonucuna göre obez olmayanların (BKİ<25) metabolizma hızı ortalaması ($\bar{X}=1406.65$, $SS=220.69$) ile obez olanların (BKİ=25+) metabolizma hızı ortalaması ($\bar{X}=1595.32$, $SS=280.16$) arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir, $t(354)=6.96$, $p<.001$. Obez olanların metabolizma hızı obez olmayanlara göre daha fazladır. Toplam yağ dışı kütle (FFM) açısından MS ilaç tipleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir, $F(5, 232)=2.83$, $p=.017$. Hangi ilaç tipleri arasında anlamlı fark olduğunu tespit etmek üzere yapılan bonferroni post hoc analizi neticesinde ise Interferon beta-1 ($\bar{X}=45.77$, $SS=9.39$) ile teriflunomid ($\bar{X}=53.06$, $SS=12.15$) arasında anlamlı bir fark olduğu, Interferon beta-1 kullananların yağ dışı kütle ve TBV değerinin teriflunomid'den daha az olduğu tespit edilmiştir. MS hastalığı genç yetişkinlerde engelliliğin başlıca nedenlerindendir ve insidansı yıldan yıla artmaktadır. MS hastalığı, bireylerin hem fiziksel hem de mental olarak yaşam kalitesini önemli düzeyde etkilemektedir. Bu nedenle hastalığın ilerleyişinde ve hastaların yaşam kalitesi üzerinde etkili olan faktörlerin araştırılması ve bilinmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Multipl Skleroz, Beslenme, Antropometrik Ölçüm

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS AND CLINICAL AND DEMOGRAPHIC FEATURES OF MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

Elif Merve HELVACI

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Neuroscience

Master, May/2023

Supervisor: Prof. Dr. Murat TERZİ

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune, chronic, inflammatory, progressive, axonal and demyelinating neurological disease of the central nervous system (CNS). The relationship between Multiple Sclerosis and nutrition has continued to be investigated for the last 50 years. Body composition is associated with the progression of MS. Excess weight/obesity increases neuroinflammation and the risk of disease progression and recurrence. In this study, the values measured with the Tanita BC 418 device retrospectively, BMI value, metabolic rate, total and segmental values in the body, of 356 patients aged 18-65 years, who applied to the Neurology clinic between 15 October 2019 and 15 October 2022, were diagnosed with MS. fat and muscle ratio, biochemical blood findings and MRI findings were evaluated. As a result of the analysis, a significant relationship was found between some blood values and the total fat, muscle mass and percentages, FFM and TBV values of the patients, both in the negative and positive direction, at both low, moderate and large levels, $p \leq .050$. A significant difference was found between the mean MS duration of the non-obese ($BMI < 25$) ($\bar{X}=6.95$, $SD=5.30$) and the mean MS duration of the obese ($BMI=25+$) ($\bar{X}=9.23$, $SD=6.39$), $t(263) = 3.09$, $p=.002$. Those who are obese are more likely to have MS than those without. Again, according to the results of the analysis, a significant difference was found between the mean metabolic rate of the non-obese ($BMI < 25$) ($\bar{X}=1406.65$, $SD=220.69$) and the mean metabolic rate of the obese ($BMI=25+$) ($\bar{X}=1595.32$, $SD=280.16$). $t(354)=6.96$, $p<.001$. People who are obese have a higher metabolic rate than those who are not obese. A significant difference was found between MS drug types in terms of total non-fat mass (FFM), $F(5, 232)=2.83$, $p=.017$. As a result of bonferroni post hoc analysis performed to determine which drug types there is a significant difference, there was a significant difference between Interferon beta-1 ($\bar{X}=45.77$, $SS=9.39$) and teriflunomide ($\bar{X}=53.06$, $SS=12.15$), Interferon beta- 1 users were found to have less non-fat mass and TBV than teriflunomide. MS is a major cause of disability in young adults and its incidence is increasing from year to year. MS disease significantly affects the quality of life of individuals, both physically and mentally. For this reason, it is necessary to investigate and know the factors that affect the progression of the disease and the quality of life of the patients.

Keywords: Multiple Sclerosis, Nutrition, Anthropometric Measurement

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek Lisansa başladığım günden itibaren hem hocam, hem yol göstericim olan; çalışma disiplini ve hayata bakış açısı kazanmamı sağlayan çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Murat TERZİ' ye;

Doğduğum günden itibaren beni özgüvenli ve başarılı bir insan olarak yetiştiren kıymetli annem Ayşe HELVACI' ya; hayatımın her aşamasında arkamda olan değerli babam Nazif HELVACI' ya bana her zaman desteklerini hissettiren abim Samet HELVACI ve kıymetli eşi Elif HELVACI' ya teşekkür ederim.

Elif Merve HELVACI

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Multipl Skleroz	2
2.1.1. Multipl Skleroz Tarihçesi	2
2.1.2. Multipl Skleroz Epidemiyolojisi	2
2.1.3. Multipl Skleroz Etiyolojisi	5
2.1.4. Multipl Skleroz Patogenezi	7
2.1.5. Multipl Skleroz Klinik Belirti ve Bulguları	10
2.1.6. Multipl Skleroz Tipleri ve Sınıflandırılması	12
2.1.7. Multipl Skleroz Prognozu	14
2.1.8. Multipl Skleroz Tanısı	15
2.1.9. Multipl Skleroz Tedavisi	21
2.2. Multipl Skleroz ve Beslenme	24
2.2.1. Multipl Skleroz Hastalarında Beslenme Problemleri	26
2.2.2. Multipl Sklerozda Diyet Modelleri	27
2.2.3. Multipl Skleroz Hastalarında Beslenme Tedavisi	29
3. MATERYAL VE METOD	31
3.1. Materyal	31
3.1.1. Araştırmanın Örneklem Büyüklüğü, Yeri ve Zamanı	31
3.1.2. Araştırmanın Etik Kurul Onayı ve Çalışma İzni	31
3.1.3. Araştırma Verilerinin Toplanması	31
3.2. Metot	34
3.2.1. Araştırmanın Planlanması	34
3.2.2. Hastaların Klinik Bulguları	34
3.2.3. Biyokimyasal ve Laboratuvar Bulguları	35
3.2.4. Hastaların Antropometrik Ölçümleri	35
3.2.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	49
6. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI	52
7. SONUÇ	53
8. ÖNERİLER	55
KAYNAKÇA	56
EKLER	65
ÖZ GEÇMİŞ	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	:Alanin Aminotransferaz
AST	:Aspartat Aminotransferaz
B Hücre	:Kemik İliği Hücre
BIA	:Bioelectrical Impedence Analysis
BKİ	:Beden Kitle İndeksi
BMR	:Basal Metabolic Rate
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
BUN	:Blood Urea Nitrogen
CD4	:Yardımcı T Hücre
CD8	:Sitotoksik T Hücre
cm	:Santimetre
CO	:Karbon Monoksit
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
EBV	:Ebstein Barr Virus
EDSS	:Expanded Disability Status Scale
EP	:Evoked Potansiyel
FDA	:Food And Drug Administration
FFM	:Fat Free Mass
FSS	:Fatigue Severity Scale
H	:Hidrojen
HDL	:High Density Lipoprotein
HLA	:Human Leukocyte Antigen
İMT	:İmmun Modulator Tedavi
KAEEK	:Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
KBB	:Kan Beyin Bariyeri
KD	:Ketojenik Diyet
KIS	:Klinik İzole Sendrom
LDL	:Low Density Lipoprotein
LEE	:Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
MAGNIMS	:Multipl Skleroz’da Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışma Grubu
MCH	:Mean Corpuscular Hemoglobin

MCHC	:Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	:Mean Corpuscular Volume
MPV	:Mean Platelet Volume
MR	:Manyetik Rezonans
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	:Multipl Skleroz
MSS	:Merkezi Sinir Sistemi
n-3	:Omega -3
n-6	:Omega -6
NK	:Natural Killer
NMSS	:Ulusal MS Topluluğu
NO	:Nitrik Oksit
OMÜ	:Ondokuz Mayıs Üniversitesi
PCT	:Prokalsitonin
PDW	:Platelet Distribution Width
PEG	:Perkütan Endoskopik Gastrostomi
PLT	:Platelet
PML	:Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PPMS	:Primer Progresif Multipl Skleroz
PUFA	:Polyunsaturated Fatty Acids
RBC	:Red Blood Cell
RDW	:Red Cell Distribution Width
RIS	:Radyolojik İzole Sendrom
RRMS	:Relapsing Remitting Multipl Skleroz
SNP	:Single Nucleotide Polymorphism
SPMS	:Sekonder Progresif Multipl Skleroz
T Hücresi	:Timus Hücresi
TBARS	:Tiyobarbitürik Asit
TBW	:Total Body Water
TNF - α	:Tümör Nekroz Faktör
WBC	:White Blood Cell
WHO	:World Health Organization
yy	:Yüzyıl

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. MS'in 100.000 kişide görülme prevalansı(ATLAS 2020'den uyarlanmıştır).	4
Şekil 2.2. GüvenAracı-Prevelans Kanıtları.....	4
Şekil 2.3. Multipl Skleozda nörodejenerasyonda mikrogial tutulum (Kamma et al.).....	9
Şekil 2.4. MS patogenezinde bağımsız ve sinerjistik olarak hareket eden faktörler.....	9
Şekil 2.5. MS Klinik Seyir Tipi ve Özürlülük İlişkisi.....	14
Şekil 3.1. Tanita cihazı.....	32
Şekil 3.2. Tanita Ölçüm kağıdı açıklaması	33
Şekil 3.3. Tanita Ölçüm kağıdı açıklaması (devamı).....	34



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. MS Hastalığı başlangıcı ve tüm seyri boyunca gözlemlenen semptomlar ve görülme yüzdesi (Brust, 2012'den uyarlanmıştır)	11
Tablo 2.2. Mcdonald 2017 Tanı Kriterleri	15
Tablo 3.1. Dünya Sağlık Örgütü BKİ Sınıflandırması(WHO 2000'den uyarlanmıştır)	36
Tablo 4.1. Katılımcılara Dair Sosyo-Demografik Veriler (N=356).....	37
Tablo 4.2. BKİ Değerleri Arasında T2 Hiperinsentif MR Bulguları Açısından Fark.....	38
Tablo 4.3. BKİ Değerleri Arasında Infratentorial MR Bulguları Açısından Fark	38
Tablo 4.4. BKİ Değerleri Arasında Juxtakortikal MR Bulguları Açısından Fark	38
Tablo 4.5. BKİ Değerleri Arasında Periventriküler MR Bulguları Açısından Fark	39
Tablo 4.6. Periventriküler Referans Değerleri Arasında Hastalara Dair Toplam Bazda Yağ Kas Yüzdesi Ve Kütlesi Dağılımları Arasında Fark.....	39
Tablo 4.7. Metabolizma Hızı, Atak Sayısı ve EDSS Skoru Arasında İlişki	40
Tablo 4.8. Toplam Kas ve Yağ Yüzdesi ve Kütlesi ile Atak Sayısı ve EDSS Skoru Arasında İlişki	40
Tablo 4.9. Kan Değerlerine İlişkin Tanımlayıcı Değerler	40
Tablo 4.10. Hasta Kan Değerleri ile Yağ, Kas FFM ve TBV Değeri Arasında İlişki.....	42
Tablo 4.11. MS Tipine (CIS ve RR) Göre Yağ ve Kas Oranları Arasında Fark.....	44
Tablo 4.12. Obezite Durumları Arasında MS Süresi Açısından Fark.....	44
Tablo 4.13. Toplam Kas ve Yağ Yüzdesi ve Kütlesi ile MS Süresi Arasında İlişki.....	45
Tablo 4.14. BKİ Sınıflandırmasına Göre Hastaların Atak Sayıları ,Metabolizma Hızı, EDSS Skorunun Arasında Fark	45
Tablo 4.15. Gruplanan ve Yeniden İsimlendirilen İlaç Grupları	46
Tablo 4.16. MS de Kullanılan İlaç Tiplerine Göre Vücuttaki Yağ , Kas ve Yağ Dışı Kütle Değerleri Arasında Fark	46
Tablo 4.17. Vücut segmentel bölgeye göre tanımlayıcı analiz	47

1. GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (MSS) otoimmün, kronik, inflamatuvar, ilerleyici, aksonal ve demiyelinizasyonla ilerleyen nörolojik hastalığıdır (Dobson and Giovannoni, 2019). 2020 yılında yapılmış olan ATLAS çalışması verilerine göre, dünya çapında toplam 2,8 milyon MS hastası olduğu tahmin edilmektedir. MS prevalansı 2013'ten bu yana dünyanın her bölgesinde artış göstermiştir, ancak prevalans tahminlerindeki eksiklikler hala devam etmektedir. Dünya çapında insidans oranı 100.000 kişi/yıl başına 2,1'dir ve ortalama tanı yaşı ise 32'dir (Walton et al., 2020). Kadınlarda erkeklerden 2.6 kat daha fazla görülmektedir (Gilmour et al., 2018).

Multipl Skleroz ile beslenme arasındaki ilişki son 50 yıldır araştırılmaya devam edilmektedir (Balto et al., 2016; Habek et al., 2010; Payne, 2001); fakat yapılmış olan araştırmalar ilişkinin net sonuçlarını ortaya çıkaramamıştır (Yıldız, 2015; Mische and Mowry, 2018). Multipl skleroz hastalarında hastalığa bağlı olarak obezite ile ağırlık kaybı arasında değişim gösteren farklı malnütrisyon tipleri gözlemlenebilmektedir. Aynı zamanda disfaji, diyare, kemik-mineral yoğunluğu kaybı, konstipasyon gastrointestinal sistem sorunları, kardiyovasküler riskler, gibi beslenme sorunları da ortaya çıkabilmektedir (Levinthal et al., 2013; Puz et al., 2018; Terzi ve ark., 2010).

Vücut kompozisyonu MS' in ilerlemesi ile ilişkilidir. Fazla kilo/obezite, nöroinflamasyonu ve hastalık ilerleme ve nüks riskini artırmaktadır (Sorgun et al., 2014). Ancak nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif hastalıkların ileri evrelerinde disfajiye bağlı kilo kaybı ve sarkopeni oluşabilir. MS, obez hastalarda daha hızlı ilerler, ancak kilo kaybı ve sarkopeni de uzun vadede sakatlığa sebep olur (Stampanoni Bassi et al., 2020).

Bu çalışma MS hastalarının antropometrik ölçümleri ile klinik ve demografik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırılması amaçlanmıştır. Literatürde MS hastalarının beslenme durumları üzerine araştırmalar yapılmış olmasına rağmen; hastaların antropometrik durumları ile klinik ve demografik özellikleri arasındaki ilişki üzerine yapılmış kapsamlı çalışmaya rastlanmamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sistemi tutulumu olan ve çok çeşitli klinik seyir ve sonuçlara neden olabilen kronik demiyelinizan bir hastalıktır (Matute-Blanch et al., 2017, Dolati et al., 2017). En çok genç yetişkinleri etkilemektedir ve yeti yitimine neden olmaktadır (Kobelt et al., 2017). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde MS prevalansı ve insidansı artmaktadır (Browne et al., 2014). Bunun altında yatan neden ise belirsizliğini korumaktadır.

2.1.1. Multipl Skleroz Tarihçesi

Ondokuzuncu yüzyılın başlarında günümüzde MS ile ilişkili olduğu bilinen üç belirti ataksi dizartri ve tremor doktorlar tarafından tanımlanmıştır. 1824'te ise Charles Ollivier d'Angers, şimdi MS olarak kabul edilen bir vakada nüksün ilk tanımının ne olabileceğini belgelemiştir (Murray, 2005). Eduard Rindfleisch tarafından 1863 yılında İlk histolojik çalışmalar yapılmıştır (Confavreux et al., 2005). Fransız nörolog Jean-Martin Charcot, 1868'de bu bulguları "skleroz plaklar" adını verdiği tek bir sendromda özümsemiş ve onu ayrı bir nörolojik hastalık olarak nitelendirmiştir (Vollmer, 2007). Yaklaşık olarak Charcot'tan yüzyıl sonra, Schumacher ve arkadaşları klinik araştırma amaçları için MS atağının tanımını "24 saatten fazla süren, alternatif bir açıklaması olmayan ve öncesinde beyaz cevheri etkileyen fokal fonksiyon bozukluğu" olarak tanımlamışlardır (Schumacher ve ark., 1968). Ondokuzuncu yüzyılın başlarında vaka sunumu olarak sunulan hastalık 20.yy.'da sık görülmeye başlanmasıyla birlikte Avrupanın çeşitli ülkelerinde farklı isimler kullanılmaya başlanmıştır. Nigel Compston, Charles Lumsden ve Douglas Mc Alpine tarafından yazılan "Multiple Sclerosis" isimli kitap; şimdilerde dünya çapında kullanılan 'Multipl Skleroz' isminin kaynağını oluşturmaktadır (Victor et al., 2000; Confavreux et al., 2005).

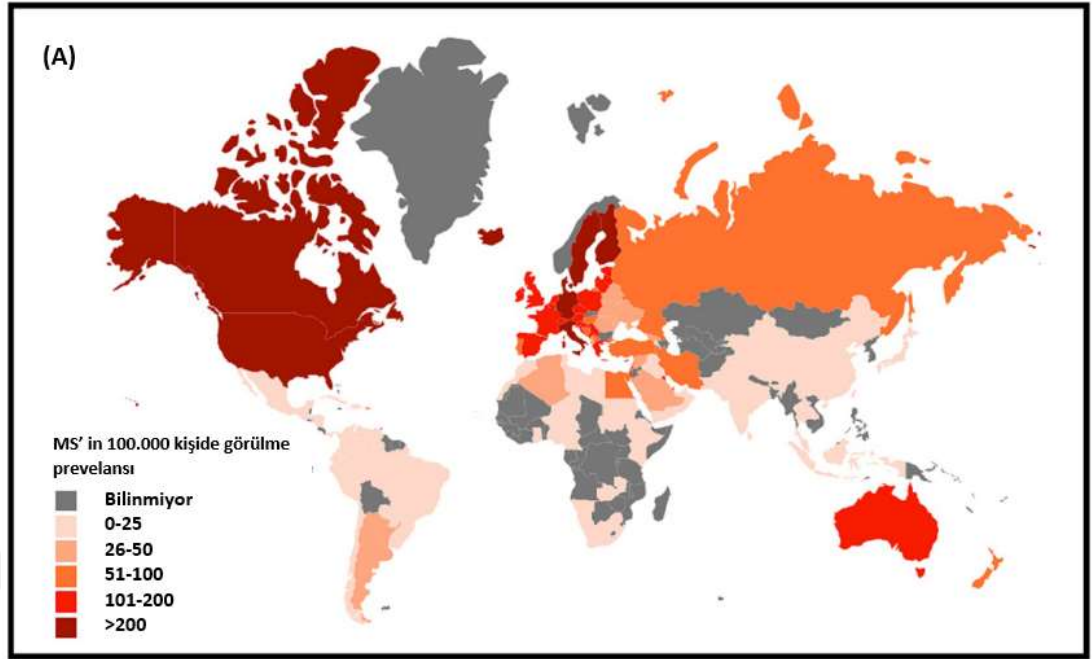
2.1.2. Multipl Skleroz Epidemiyolojisi

Dünya çapında görülme sıklığı fazla olan MS'in, epidemiyolojine ilişkin dünyanın pek çok yerinde yeterince bilgi yoktur (Browne et al., 2014). 2020 yılında yapılmış verilerin sunulduğu MS Atlas (MS ATLASI, MS epidemiyolojisi ve MS'li insanlar için kaynakların küresel olarak bulunabilirliği ve erişilebilirliği hakkında

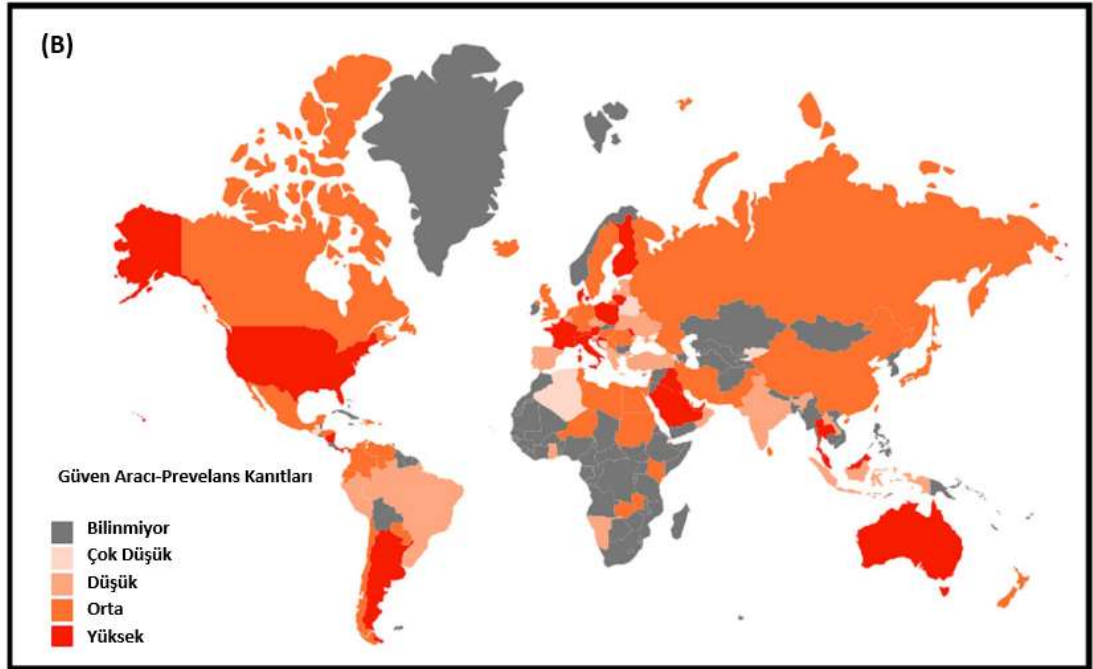
dünya çapındaki en kapsamlı çalışmadır) dünya çapında MS hasta sayısının 2013 yılında 2,3 milyondan, 2020'de 2,8 milyona çıktığını göstermektedir. Bu sonuçlar ise dünyada 3.000 kişiden 1'inin MS olduğunu göstermektedir. Yaygınlığın en yüksek olduğu ülkelerde, her 300 kişiden 1'inde MS vardır. Artışa çeşitli faktörlerin katkıda bulunması muhtemeldir: ulusal ve küresel ölçekte daha iyi sayım yöntemlerinin olması, MS'li kişilerin daha uzun yaşaması ve küresel nüfustaki büyüme bu faktörlerden bazılarıdır. Bununla birlikte, mevcut verilerden hareketle, MS gelişme riskinde de bir miktar artış olabileceği de gözardı edilmemelidir. MS'li kişilerin sayısı artmış olsa da, cinsiyet ve tanı yaşı, dünyadaki bölgesel dağılım gibi 2013 MS Atlası'nda görülenlerle benzerliğini korumaktadır. MS sadece yetişkinleri etkilemez. MS ile yaşayan 18 yaşın altında en az 30.000 kişi vardır. Bu sayı 2013'te bildirilenden oldukça yüksektir. Çocuklar arasında artan MS insidansı göze çarpmaktadır. Yüksek kaliteli epidemiyolojik verilerin mevcudiyeti, dünya genelinde önemli ölçüde farklılık göstermektedir ve Atlas'a veri bildiren ülke sayısındaki gelişmelere rağmen, küresel olarak MS hakkındaki kanıtlarımızda hala büyük boşluklar bulunmaktadır (ATLAS, 2020).

Her 5 dakikada bir, dünyada birilerine bir yerlerde MS teşhisi konuyor. Ulusal MS Topluluğu (NMSS) tarafından yönetilen yakın tarihli bir epidemiyolojik çalışma, Amerika Birleşik Devletleri'nde MS'li kişilerin sayısının yaklaşık 1 milyon kişi (913.925) olduğunu gösterdi. Bu, 1975'teki ulusal bir çalışmadan ve sonraki güncellemelerden daha önce bildirilen sayının iki katından fazlaydı. Avrupa bölgesinde, San Marino (100.000'de 337), Almanya (100.000'de 303) ve Danimarka (100.000'de 282) en yüksek MS hastası olan ülkelerdir. Aslında San Marino ve Almanya dünyadaki en yüksek prevalansa sahiptir ve bunu ABD takip etmektedir (100.000'de 288).

2008-2009 yılları arasında yapılmış çalışma sonucuna göre; Türkiye'nin kuzey Kafkasya bölgesinde MS prevalansı 68.97/100.000 olarak bulunmuştur (Alp et al., 2012). 2011 yılında Karadeniz Bölgesi'nin 3 farklı ilçesinde yapılan çalışma sonuçlarına göre; bu bölgedeki MS prevalansının 51/100.000 olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Türk Börü ve ark., 2011) . 2017 yılında yapılmış çalışma sonucuna göre ise; MS prevalansı Orta Karadeniz Bölgesinde 43.2/100.000 saptanmıştır (Akdemir, Terzi, Arslan, & Onar, 2017).



Şekil 2.1. MS'in 100.000 kişide görülme prevalansı (ATLAS 2020'den uyarlanmıştır).



Şekil 2.2. Güven Aracı-Prevelans Kanıtları (ATLAS 2020'den uyarlanmıştır).

2.1.3. Multipl Skleroz Etiyolojisi

Multipl Sklerozun etiyolojisi kesin bir şekilde bilinmemekle birlikte çok yönlü hastalık olarak kabul edilmektedir. Oluşumunda çevresel faktörler ile genetik yatkınlığın birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (Belbasis et al., 2015). MS' in ılıman bölgelerde, yüksek gelirli ülkelerde ve İskandinav kökenli beyazların yaşadığı yerlerde prevelansının yüksek olduğu yönünde sonuçlar mevcuttur. Düşük gelirli ülkelerde, beyaz olmayan toplumlarda ve tropikal bölgelerde ise prevelansı daha düşüktür. Bundan dolayı MS etiyolojisi için üç faktör üzerinde durulmaktadır: Bu faktörler ise genler, popülasyon genetiği, coğrafi olarak belirlenmiş çevre arasındaki etkileşimdir (Koch et al., 2010).

Tablo 2. 1. MS 'in varsayılan risk faktörleri (Hunter, 2016'dan uyarlanmıştır)

Genetik	Çevresel
Birinci derecede akraba	Kuzeyde > 40 derece enlemde yaşamak
Maternal geçiş>paternal geçiş	Ergenlikten sonra veya Ergenlikten önce MS açısından yüksek riskli bölgeye göç etmek
6. Kromozomda HLA-DRB1	D vitamini seviyesinin düşük olması
	Epstein Barr Virüsü
	Rusya, Avrupa, Güney Kanada,
	Yeni Zelanda, Güneydoğu Avustralya kökenleri, Kuzey Amerika Birleşik Devletleri
	Sigara içmek
	Obezite

Multipl skleroz hastalığını akrabalarda görülme sıklığı genel popülasyondan 10 ila 50 kat daha fazladır. Genetik paylaşım yüzdesi ile aile içindeki risk, artış göstermektedir; yaş dikkate alınarak uyarlanan risk yüzdesi, kardeşlerde % 3, dizigotik ikizlerde % 6 monozigotik ikizlerde % 35 'dir (Filippi et al., 2018). Bazı insanlar MS hastalığına genetik olarak daha yatkındır ve ana duyarlılık allelinin bir insan lökosit antijeni (HLA) Sınıf II geni olduğu sonucuna ulaşılmıştır. HLA olmayan tek nükleotid polimorfizmi (SNP'ler) 200'den fazladır. HLA olmayan SNP'lerin pek çoğu ise, MS'in immün homeostaz bozukluğu olduğu, doğuştan veya adaptif olan immüniteye sahip

genlerin yakınında bulunmaktadır. Tanımlanan SNP'lerin hepsi normal gen varyantlarıdır (Waubant et al., 2019).

Yapılmış çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre; MS'in D vitamini ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (Wingerchuk, 2011; Simpson and Van der Mei, 2019). D vitamini düzeyindeki azalmanın MS hastalarındaki varlığı ilk kez Nieves ve arkadaşları tarafından 1994 yılında bulunmuştur. Bu tarihten sonra, D vitamininin MS patogeneziindeki rolü önem kazanarak bu alanda çalışmalar yapılmış ve D vitamini eksikliği ve MS hastalık riski arasındaki bağlantı için önemli sonuçlara ulaşılmıştır (Tarlinton et al., 2019). D vitamini, Multipl skleroz insidansı ve prevalansında önemli bir faktördür (Simpson et al., 2018). Multipl sklerozlu hastaların genelde D vitamini seviyeleri düşüktür fakat zamanla da D vitamini düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (Simpson et al., 2018). Yapılmış çalışmalarda güneş ışınlarından az alındığı aylarda MS hastalığının nüks oranının fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bununla birlikte aktif hastalık dönemindeki MS hastalarının, sağlıklı kişilere ve aktif dönemde olmayan MS hastalarına göre D vitamini seviyesinin daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır. MS hastalığının mı D vitamini düşüklüğüne sebep olduğu yoksa D vitamini düşüklüğünün mü MS 'i tetiklediği hala tartışılmaktadır (Ostkamp et al., 2021). MS hastalarında düşük D vitamini düzeyi daha fazla klinik semptomlar ve daha yüksek tekrarlama oranları ile ilişkilendirilmiştir (Simpson et al., 2010; Smolders et al., 2010). Cinsiyetlere ve mevsime göre D vitamini düzeyi farklılık göstermektedir. D vitamini seviyesi erkeklerle karşılaştırıldığında; kadınlarda kış aylarında daha düşük olarak belirlenmiştir. Yapılmış çalışma sonuçlarına göre; MS hastalarında kışın D vitamini seviyeleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında engellilik düzeyi fazla olan kadınlarda, anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur. İlaveten kış aylarında MS hastalarında D vitamini düzeyi, daha sonraki gerçekleşebilecek atakların sıklığı ile de ilişkilendirilmiştir. Kadınlarda MS prevalansının daha fazla olması yine bu durumla ilişkilendirilmiştir. (Brola et al., 2016).

Yapılmış olan çalışmalarda erken yetişkinlikte ve çocukluk döneminde obez olan kişilerde, normal vücut ağırlığına sahip kişilere kıyasla yetişkin dönem MS ve pediyatrik MS gelişme olasılığının yaklaşık iki fazla olduğu bildirilmiştir. (Munger et al, 2009; Gianfrancesco et al., 2017). Kadınlarda bu sonucun doğruluğu üzerine daha güvenilir kaynaklar varken; erkeklerde bu durum hala belirsizdir (Waubant et al., 2019). Buna ek olarak 20 yaşdan küçük kişilerde leptin konsantrasyonundaki artış ,

MS riskindeki artışla ilgili bulunmuşken; diğer yaş gruplarında anlamlı ilişki bulunamamıştır (Biström et al., 2021). MS hastalığında beden kitle indeksi (BKİ) ile ilişkili risk faktörleri sadece obeziteden kaynaklanan metabolik değişikliklere dayanmamaktadır. Obezitenin yanı sıra ergenlik dönemindeki yetersiz fiziksel aktivite düzeyi de MS için risk faktörü olarak belirlenmiştir (Soiza et al., 2018). MS hastalığının ebeveynlerden geçiş düzeyini araştıran çalışmada hastalığın maternal geçişi, paternal geçiştten 3.8 kat daha fazla çıkmıştır (Hoppenbrouwers et al., 2008). Doğum ağırlığının MS hastalığı ile ilişkisini araştırmış çok az sayıda çalışma mevcuttur ve bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir (Luetic et al., 2021).

Sigaranın, karbon monoksit (CO) ve Nitrik oksit (NO) üretimi nedeniyle MS hastalığında önemli rolü vardır ayrıca nitrik oksidin patolojik konsantrasyonlarda oligodendrositlere, nöronlara zarar veren toksik çözünebilir bir gaz olduğu da bilinmektedir. Nitrik Oksitten kaynaklanan mitokondriyal hasar ve lipid peroksidasyonu, aksonal dejenerasyona, demiyelinasyona ve oligodendrosit apoptozuna sebep olmaktadır (Ghasemi et al., 2017).

MS riski için diyetin çevresel bir faktör olabileceği belirtilmektedir (Biström et al., 2021; Langley et al., 2020). Yapılmış çalışmalar, yüksek balık tüketimi ile MS hastalığı riski arasında anlamlı negatif bir ilişki, doymuş yağdan ve enerjiden zengin diyet ile MS riski arasında ise pozitif ilişki olduğu sonucuna ulaşmıştır. Yine MS ve fazla linoleik asit alımı arasında düşük bir risk olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Ghasemi et al., 2017).

MS etiyojisinde ve patolojisinde bazı enfeksiyonların etken olduğu görüşü mevcuttur. Genetik yatkınlığı olan bireylerde MS'in mikroorganizmalar tarafından tetiklenebileceği görüşü öne sürülmektedir. MS gelişiminde Rotavirüs ve Herpes enfeksiyonunun neden olabileceği yönünde kanıtlar vardır (Lycke, 2017). Aynı zamanda Epstein Barr (EBV) de MS hastalığıyla ilişkilendirilmektedir (Haahr et al., 1995).

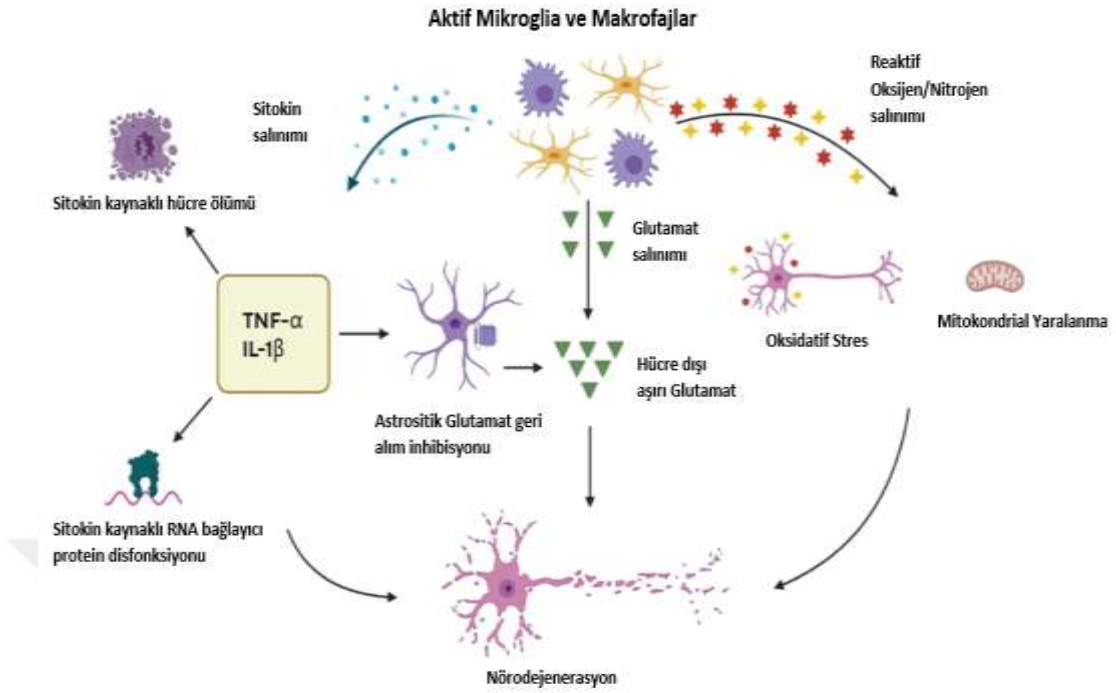
2.1.4. Multipl Skleroz Patogenezi

Nöronlar dendritler içeren hücre gövdesi ile akson olarak isimlendirilen daha uzun lif demetlerinden oluşur. Aksonlar, sinir iletişimine izin vermektedirler. Glial hücrelerin aksona bağlanması ile miyelin üretilmektedir. Miyelinin üstünde hücre dışı

iyon değişimine izin veren boşluklar bulunmaktadır. Nöronlar arasındaki hızlı sinir iletimini miyelin kılıf sağlamaktadır (Lemus et al., 2018).

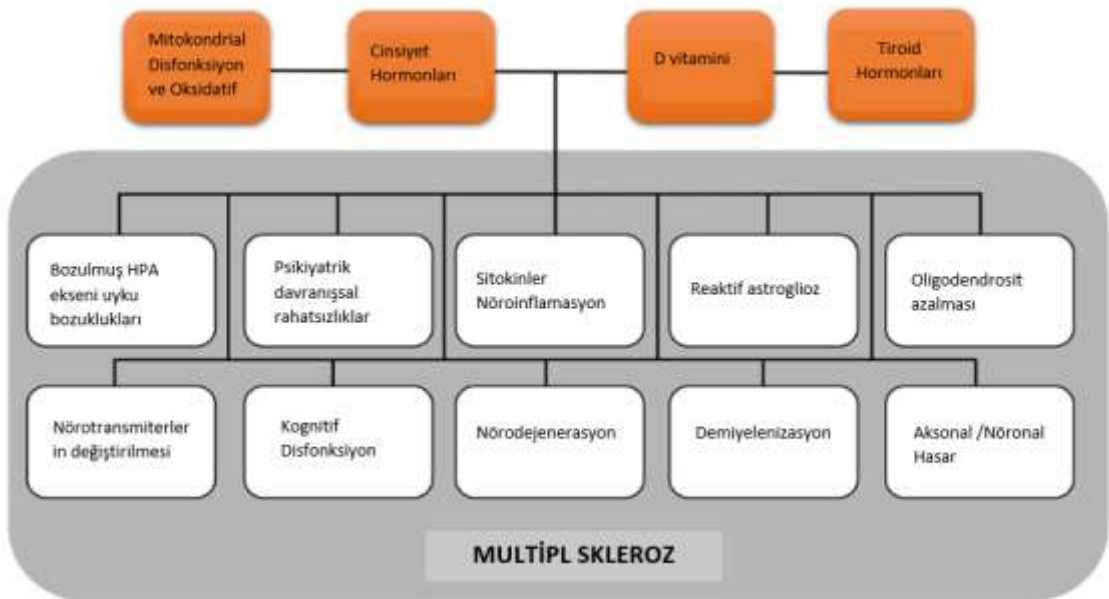
Miyelin kılıfın hasarı MS patolojisine neden olmaktadır. Miyelin kılıf hasarı sinir uyarıların iletimini bozmakta ve bunun sonucunda duyuşsal, motor, otonom, görsel sistemlerin çalışmasını olumsuz yönde etkilemektedir (Lemus et al., 2018). Bazal ganglionlar, beyin sapı, beyaz madde, omurilik ve optik sinirde lezyonlar görölmesi bunun bir sonucudur (Lemus et al., 2018). Miyelin hasarı sonucunda, miyelin kendini onarmakta ve bu esnada plaklar akson boyunca üretilmektedir (Lemus et al., 2018). Plak, beyaz cevherde nöronlardaki demiyelinizasyon sonucu, ortaya çıkan lezyonlardır ve bunların yerleşimlerine göre de hastalarda klinik sorunlar oluşmaktadır (Frieese et al., 2014). Multipl sklerozda omurilik ve beynin beyaz bölgesinde yeni oluşun veya eskiden var olan lezyonların yeniden ortaya çıktığı bilinmektedir. Aynı zamanda başlangıçta remisyon dönemlerinin olduğu demiyelinizasyon nöbetleri de vardır (Lassmann et al., 2012).

MS'in patogeneğinde beyin omurilik sıvısında oligoklonal bantların varlığı ve CD4 ve CD8 T hücreleri tarafından immünolojik yanıt oluşmasından söz edilmektedir (Lemus et al., 2018). Multipl sklerozda kan beyin bariyeri (KBB)'nin bozulduğu ve MSS'de miyelin üreten oligodendritlerin azaldığı görölmemektedir. Bundan dolayı, T hücrelerinin Merkezi sinir sistemine girişine kolaylaşmakta ve immün yanıtlar uyarılarak inflamasyon başlamaktadır (Watson and Killgore., 2017). MS hastalarında CD4 T hücreleri, genetik olarak yatkın bireylerin immünomodölör mekanizmaları düzenlemeye yetersizdir ve miyelin kılıf üzerindeki proteinleri tanıyabildiği için kan beyin bariyerini geçerek miyelin kılıfa hasar verirler (Raffel et al., 2016). İnterferon- γ ve Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinler kan beyin bariyerini geçince B hücreleri olgunlaşarak antikör üretirler ve bunun sonucunda immün hücrelerinin uyarılması sitokin salınımını tetikler (Dolati et al., 2017). T hücrelerinin kendi antijenlerini hedef alması sonucu MSS'de demiyelinizasyon ortaya çıkar (Frieese et al., 2014). Akson demiyelinizasyonu ve miyelin kılıftaki oligodendritlerin yok olmasına B hücreleri neden olmaktadır (Raffel et al., 2016). Miyelin kılıftaki bozukluk sinir iletiminin kopmasına relaps olarak adlandırılan nörolojik semptomlara neden olur (Raffel et al., 2016).



Şekil 2.3. Multipl Skleozda nörodejenerasyonda mikrogliyal tutulum (Kamma et al., 2022'den uyarlanmıştır)

Hastalığın devam sürecinde inflamatuvar B hücresi ve T hücresi infiltratları, astrosit mikrogliya aktivasyonu, aksonal hasar ve miyelin azalması belirgin şekilde görülmektedir (Lucchinetti and Popescu., 2012). Hastalık ilerledikçe İnfiltratların T hücre kompozisyonu farklı olmazken; plazma hücrelerinin oranında artış yaşanmaktadır (Frischer et al., 2009). Makrofajlarla mikroglialar hastalık süresince kronik bir aktivasyon biçiminde kalmaktadır (Fischer et al., 2012).



Şekil 2.4. MS patogenezinde bağımsız ve sinerjistik olarak hareket eden faktörler

2.1.5. Multipl Skleroz Klinik Belirti ve Bulguları

MS hastalarında, hastalıkla gelişen psikolojik, fiziksel ve sosyal durumu etkileyen pek çok bozukluklar görülebilmektedir. Serebellum, görsel, denge ve yürüyüş bozuklukları, duyuşal, spastisite, vestibüler bozukluklar, fiziksel bozukluklar arasında sayılabilir (Alghwiri et al., 2018). Zayıflık, yorgunluk, sakarlık, görme bozukluğu baş dönmesi de sıklıkla görülen sorunlardandır (Raffel et al., 2016). Bacak güçsüzlüğü, spinal kord tutulduğunda ise mesaneyi kontrol etmede zorluk, lezyon yükünde artış akson hasarına bağlı olarak gelişebilir (Raffel et al., 2016). Bildirilen raporlara göre MS hastalarında mortalite artmış özürllülük ile ilişkilidir. (Harding et al., 2018). Hastaların kemik mineral yoğunluğunu özürllülük düzeyi, hastalık süresi ve D vitamini yetersizliği etkileyebilmektedir (Terzi ve ark., 2010). MS hastalarında kalça kırığı sıklıkla görülmekte ve genç yaş grubunu da etkileyebilmektedir (Bhattacharya, et al., 2014).

Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) hastalarında serum retinol seviyesi magnetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları arasında ters yönde bir ilişki bulunmuştur (Loken Amsrud et al., 2013). Özürllülükle, yorgunluktan dolayı obstrüktif uyku apnesi hastalarda ortaya çıkabilmektedir (Abdel Salam et al., 2019). Alfa tokoferol, beta karoten askorbik asit, retinol gibi antioksidanların seviyesi oksidatif strese bağlı düşerken tiyobarbitürik asit (TBARS) seviyesi hastalarda artış göstermektedir (Besler ve ark., 2002).

MS hastalarında, merkezi sinir sistemi hasarından dolayı oluşan bulgulara ve belirtilere rastlanılmaktadır. MS'e özgü klinik bir bulgu bulunmamasına karşın duyuşal semptomları, görme bozuklukları, karakteristik semptomlar ve motor bozuklukları görülebilmektedir (Efendi ve Kuşçu., 2018;Tarlinton et al., 2019). MS hastalık seyri boyunca ve hastalık başlangıcında ortaya çıkan semptomlar ve sıklıkları tabloda gösterilmiştir.

Tablo 2. 2. MS Hastalığı başlangıcı ve tüm seyri boyunca gözlemlenen semptomlar ve görülme yüzdesi (Brust, 2012’den uyarlanmıştır)

Hastalık başlangıcında görülen semptomlar ve görülme sıklığı		Hastalık süresince görülen semptomlar ve görülme sıklığı	
Semptom Adı	Görülme Yüzdesi	Semptom Adı	Görülme Yüzdesi
Duyusal Bozukluk	35	Güçsüzlük	89
Güçsüzlük	22	Duyusal Bozukluk	87
Görme Kaybı	13	Ataksi	82
Ataksi	11	Mesane Disfonksiyonu	71
Diplopi	8	Yorgunluk	57
Vertigo	4,3	Kramp	52
Yorgunluk	2	Diplopi	51
Fasiyal Ağrı	2	Görme Kaybı	49
Baş Ağrısı	2	Bağırsak Disfonksiyonu	42
Mesane Disfonksiyonu	1	Dizartri	37
Fasiyal Güçsüzlük	1	Vertigo	36
Dizartri	0,6	Fasiyal Ağrı	35
İşitme Kaybı	0,6	Bellek Disfonksiyonu	32
Kramp	0,6	Baş ağrısı	30

MS, ilerleyen ve tekrarlayan olarak iki fenotipten oluşmaktadır. MS’in klinik başlangıcı, %80 ila 90 oranında kısmi ya da tam klinik iyileşmeyle seyreder . Merkezi sinir sistemindeki relapslar en çok omurilik, optik sinir, ve beyin sapında oluşmaktadır. (Polman et al., 2011; Lublin et al., 2014). RRMS hastaları ortalama 15 ila 20 yıllık hastalık süresi boyunca tedavi edilemezse, hastalık sekonder progresif MS’e (SPMS) dönüşebilmektedir. SPMS, en az bir yıl belirgin bir remisyon olmadan sürekli ilerleyen klinik bir durumdur. Aynı zamanda, SPMS’li hastalarda ilerleyen dönemlerde ard arda ataklar yaşanabilmektedir.Genel olarak hastaların %10-15’i ise klinik başlangıçtan itibaren SPMS’dir ve bu hastalar sonradan PPMS’e dönüşebilmektedir. PPMS ve SPMS’de belirti ve bulgular benzerlik gösterebilmektedir (Lublin et al., 2014).

Klinik izole sendrom (CIS), MS ile uyumlu, fakat tanı kriterlerini tam olarak sağlayamayan ilk durum olarak tanımlanır (Hafler, 2012; Lublin et al., 2014). Tekrarlanan MRG bulgularında daha fazla yeni MS lezyonu ortaya çıkarsa ya da yeni relaps olursa CIS'li hastalar RRMS'ye dönüşebilmektedir (Polman et al., 2011). Son dönemlerde, MS tanı kriterlerinin yeniden tanımlanması ile CIS olarak sınıflandırılan hasta sayısında azalma olmuştur (Thompson et al., 2018). Semptomlar veya klinik belirtiler olmadan inflamatuvar demiyelinizasyonu tanımlayan görüntüleme bulgusu Radyolojik izole sendrom (RIS) olarak isimlendirilir (Okuda et al., 2009). Tanısal araştırma gadolinyum güçlendirici lezyonları ve asemptomatik spinal kord lezyonları, ortaya çıkarırsa veya seçici intratekal immünglobülin G (IgG) sentezinin arttığına yönelik beyin omurilik sıvısı (BOS) bulgularıyla ilişkilendirilirse, RIS'li hastaların MS'ye dönüşme riskinde artış görülmektedir (Lublin et al., 2014).

Yaklaşık %10 ila 15 MS hastası, omuriliğin sinirlerini büyük oranda zedeleyen birincil ilerleyici MS (PPMS) tanısı almakta ve bu hastalar daha az beyin lezyonuna sahip olma imkanı taşıyabilmektedir. İndüklenen semptomlar arasında, halsizlik, yürüme, sertlik, denge sorunları yer alır. RRMS hastalarının yaklaşık % 65'inde ise sonradan bu hastalığın ikinci aşaması olarak bilinen ikincil ilerleyici MS (SPMS) gelişebilmektedir. Pek çok hasta artan yorgunluk, halsizlik, bilişsel bozukluklar, üriner sistem ve bağırsak bozuklukları, psikolojik problemler yaşamaktadır (Ghasemi et el., 2017). MS hastalarında Relaps döneminde, diplopi, parezi, ataksi, hipostezi, gibi çeşitli olumsuz semptomlar görülür ve kalıcı veya geçici olarak fonksiyonları tamamen veya kısmi kaybedebilirler (Sa, 2012).

2.1.6. Multipl Skleroz Tipleri ve Sınıflandırılması

MS hastalarının klinik takibinde ve progresyonun belirlenmesinde en yaygın kullanılan değerlendirme ölçütü Expanded Disability Status Scale'dir (EDSS). İlk kez Kurtzke tarafından Disability Status Scale (DSS) adı altında 1955 yılında yayımlanmıştır. Daha sonra 1983 yılında düzenlenerek EDSS adı verilmiş ve günümüzde kullanılan halinde yayımlanmıştır (Kurtzke, 1983). Bu ölçüt görsel fonksiyonlar, piramidal fonksiyonlar, beyin sapı fonksiyonları, duyuşal fonksiyonlar, serebellar fonksiyonlar, mesane ve barsak fonksiyonları, ambulasyon ve serebral fonksiyonlar skoru olarak 8 farklı fonksiyonel sistemdeki yetersizliği ölçmektedir. EDSS'nin '0' olması nörolojik muayenenin normal olduğunu gösterirken, '10' olması MS'ye bağlı ölümü belirtmektedir. 0'dan sonra 1,0 puan gelmektedir ve 1,0 puandan

sonra her 0,5 puanlık artış klinik kötüye gidişi ifade eder. Değerlendirme yapılırken hastanın aşırı zorlanmadan gerçekleştirdiği en iyi performans baz alınır. 4,5 puan tam ambulasyonu, 6,0 puan tek taraflı yürüme yardımcısı kullanımını, 6,5 puan çift taraflı yürüme yardımcısı kullanımını, 7,0 puan üzeri ise tekerlekli sandalye ile ambulasyon ve yatağa bağımlılığı ifade etmektedir (Kurtzke, 1983).

MS’de iyi prognoz göstergeleri olarak; kadın cinsiyet, erken başlangıç, başlangıçtan sonraki ilk 5 sene içinde özürlülükte hafif artış görülmesi sayılabilir. (Hartung et al., 2019). Kötü prognoz göstergeleri olarak ise; erkek cinsiyet, geç başlangıç, atakların sık olması, ilk iki atak arasında geçen zamanın kısa olması, ilk ataktan sonra sekel kalması, polisemptomatik başlangıçlı olması, özürlülükte fazla artış ve serebellar etkilenimin olması sayılabilir (Kamm et al., 2014).

MS dört klinik türden oluşur;

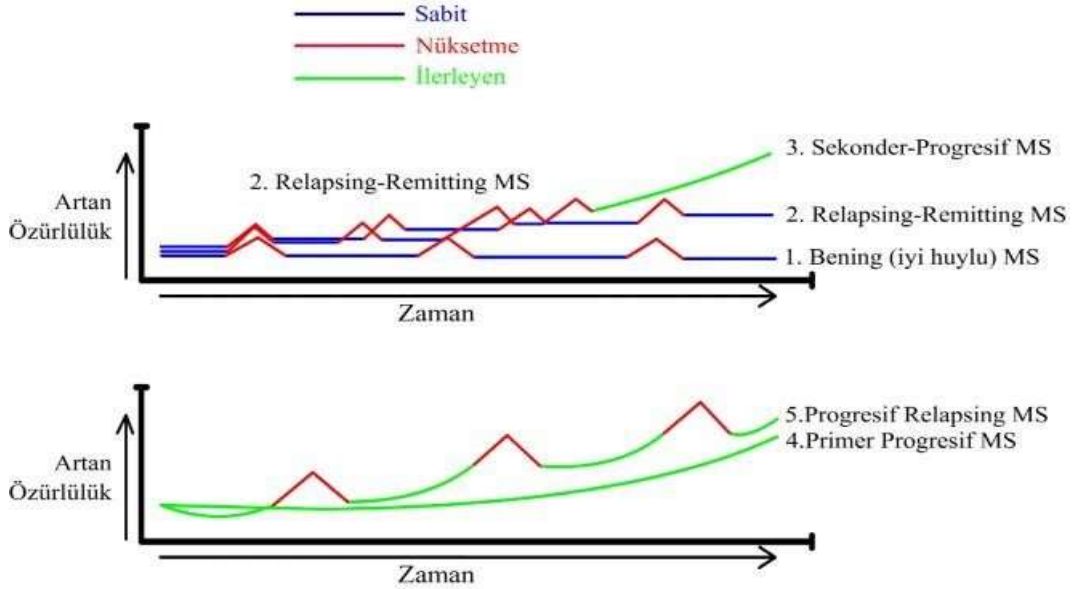
Relapsing-remitting (yineleyici - düzelen) MS (RRMS): MS hastalarının büyük çoğunluğunu (yaklaşık % 85’ini) kapsar. Ataklar ve atakları takip eden iyileşmelerle seyrederek. İlk ataktan sonra genellikle tam ya da tama yakın iyileşme görülmektedir. Tekrarlayan her atak hastalarda nörolojik sekeli belirginleştirir.

Sekonder Progresif Multipl Skleroz(SPMS): RRMS tanısı almış hastaların büyük bir kısmında (yaklaşık %75) yıllar sonra (yaklaşık 10-15 yıl) ataklarla ilişkili olmayan progresif özürlülük artışı görülmektedir. SPMS klinik takipler sonucunda geriye dönük olarak konulabilen bir tanıdır (Shin, 2014). SPMS tanılı hastalarda nöron dejenerasyonu daha ön plandadır (Eren, 2017).

Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS): Hastalığın başlangıcından, atak görülmeden devamlı bir özürlülük artışı görülür. Bu türde kadın cinsiyet ile erkek cinsiyet arasında görülme oranı birbirine yaklaşmıştır. Hastalar daha genç yaş grubundadır ve hastalığa sıklıkla spastik paraparezi tablosu eşlik eder (Fox, et al., 2000). Diğer MS tiplerinden farklı olarak serebral lezyonlar azdır, medulla spinaliste atrofi dikkat çeker. PPMS diğer MS tiplerine göre daha nadir görülmektedir. Tüm MS hastalarının yaklaşık %15’inde görülür (Cook, 2001).

Progresif Relapsing Multipl Skleroz (PRMS): Atakların sürekli progresyon zemininde görüldüğü klinik tiptir. Ataklar haricinde sürekli progresif seyir göstermesi sebebiyle bazı yazarlar tarafından PPMS’in alt grubu olarak sınıflandırılmaktadır (Montalban, et al., 2009). Bazı MS formlarını belirtmek için malign ve benign MS

tanımları da kullanılmaktadır. Tanı alınmasını takip eden 15 yıl sonra dahi nörolojik sistemlerde tamamen fonksiyonel olan hastalar için bening MS; akut polisemptomatik olarak başlayıp hızlı bir şekilde ağır engelliliğe ulaşan, takip eden yıllar içerisinde ölümle sonuçlanabilen MS formu için malign/fulminan MS tanımı kullanılmaktadır (O'Connor, 2002).



Şekil 2.5. MS Klinik Seyir Tipi ve Özürölülük İlişkisi

2.1.7. Multipl Skleroz Prognozu

MS'li kişilerin büyük bir bölümü tedavi edilmediği takdirde 15 yıl içerisinde yürümek için desteğe ihtiyaç duyarken; 20 yıl içerisinde de yaklaşık %50'si tekerlekli sandalye kullanmak zorunda kalmaktadır. Hastalığın başlangıcından yaklaşık 10 yıl sonra ise kişilerin iş hayatına katılımı azalmaktadır. Genellikle genç yetişkinlik döneminde görülen MS, 40 ve üzeri yaşlarda ortaya çıktığında daha fazla özürölülüğe neden olmaktadır. Hastalığın başlangıcında sadece bir semptom görülmesi hastalığın seyrinin iyi olacağının güçlü bir göstergesidir ancak motor kontrolü, zihinsel işlevleri, idrar kontrolünü veya vücudun çoklu bölgelerini etkileyen ilk semptomlar daha kötü bir gidişata işaret etmektedir (Kloos and Kegelmeyer, 2016). Erkek cinsiyet, ileri yaş klinik başlangıç, motor, serebellar ve otonom bulgularla klinik başlangıç, BOS'da oligoklonal band varlığı, nörofilamen hafifi zincir düzeyinin yüksekliği, ilk iki yılda atak sayısının fazlalığı, EDSS 3'e kadar geçen sürenin kısa olması genel olarak kötü prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir.

2.1.8. Multipl Skleroz Tanısı

MS tanısı primer klinikdir ve nörolojik belirti ve beyaz cevher lezyonlarından sonraki semptomların gösterilmesine bağlıdır. MS' i benzer nörolojik bulgular ile diğer durumlardan ayırt etmek için, McDonald kriterleri dahil birçok kriter önerilmiştir. Bu kriterler, alternatif tanıları dışlamak için zaman ve mekanda yayılmış lezyonların gösterilmesine bağlıdır. Lezyonların bu şekilde yayılması için gereksinim, beyin ve omuriliğin manyetik rezonans görüntüleme, beyin omurilik sıvısı analizi ve sinir sisteminin fonksiyonel analizleri dahil laboratuvar testleri ve görüntüleme ile sağlanır. Bu paraklinik değerlendirmeleri klinik muayene ile birleştiren McDonald kriterleri en yaygın kullanılan tanı yaklaşımıdır (Huang, et al., 2017).

Tablo 2.1. Mcdonald 2017 Tanı Kriterleri

Atak	Objektif Klinik Bulgular	Tanı için gerekli ek veriler
≥ 2	≥ 2	Yok
≥ 2	1 ve anamnezinde başka anatomik lezyona ait atak	Yok
≥ 2	1	MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi veya MSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak
1	≥ 2	MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya Ek bir klinik atak veya BOS-spesifik OKB varlığı
1	1	MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi veya MSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak ve ek bir atak, OKB varlığı veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi

MS tanısında anamnez ve muayene en önemli basamakları oluşturmaktadır. Klinik olarak MS düşünüldüğünde paraklinik testlerden öncelikle beyin ve spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'den yararlanılmaktadır. Radyolojik ve klinik olarak MS düşünülen hastalarda tanıyı desteklemek ve diğer ayırıcı tanılardan uzaklaşmak için evoked potansiyel (EP) çalışmaları ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinden yararlanılabilmektedir (Huang, et al., 2017).

MS tanısında en çok BOS incelemesi, MRG, görsel/beyin sapı işitsel uyandırılmış potansiyel çalışmaları kullanılmaktadır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik bir alanda radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesiyle oluşan görüntüleme Manyetik Rezonans Görüntüleme olarak isimlendirilir. Enerji olarak radyo dalgaları kullanılan MRG’ de veri kaynağı hücre sıvısı ve lipidlerin içerisindeki protonlardır. Hidrojen atomunun çekirdeği tek protondan oluşur ve güçlü manyetik alana sahiptir. İnsan vücudunda en çok bulunan element olan Hidrojen (H) atomu sinyal kaynağı olarak idealdir (Tyler et al., 2012). Görüntülenmesi istenen bölgeye radyofrekans dalgası gönderilir. Radyofrekans dalgasından protonlar gelen enerjiyi alırlar ve enerjinin miktarına göre konumlarından sapma iletirler (Plewes et al., 2012). MR görüntülerini protonlardan yayılan sinyaller oluşturur.

Manyetik Rezonans görüntüleme, hem MS tanısında hem de hastaların uzun dönem takibinde tercih edilen görüntüleme yöntemidir. MS tanısında MRG kriterleri ilk olarak Fazekas ve Paty tarafından oluşturulmuştur (Paty et al., 1988, Fazekas et al., 1988). He ve arkadaşları demiyelinizan plakların kontrast tutulum şekillerini tanımlamıştır (He et al., 2001). Karakteristik demiyelinizan plaklar fokal, oval bir görünüme sahiptir ve korpus kallozuma dik olarak uzanır. Bu uzantılara Dawson parmakları denir ve MS plaklarında patolojik olarak görülen perivenüler enflamasyonu temsil eder (Fazekas et al.,1988). Ek olarak, lezyonlar karakteristik olarak derin beyaz cevherde ve sentrum semiovalede, ayrıca kortikal ve derin gri cevher yapılarında bulunur. Subkortikal-U liflerini etkileyen jukstakortikal lezyonlar sıklıkla izlenir. Posterior optik radyasyon lezyonları genellikle mevcuttur. Posterior fossa lezyonları ise sıklıkla serebellumda, dördüncü ventrikül ve orta serebral pedinküllerde bitişik bölgelerde bulunur (Fazekas et al., 1988).

Akut, subakut ve kronik multipl skleroz lezyonlarını ayırt etmek için de MRG yararlıdır. Üç aydan kısa süreli akut lezyonlar kontrast tutma eğilimindedir ve açık/kapalı halka, yamalı ya da homojen kontrast tutan lezyonlar görülür (He et al., 2001). Kan beyin bariyerinin bozulmasına bağlı olarak, Başlangıçta olan perivenüler enflamasyon homojen kontrast tutar (Minneboo et al., 2005). Akut MS lezyonlarında boyut olarak büyük ancak sınırları daha belirsizdir. Zaman zaman, akut MS lezyonları

kontrastsız T1 ağırlıklı kesitlerde ödem ve demiyelinizasyon ile ilişkili olarak hiperintensite gösterebilir (Neema et al., 2007). Subakut MS plakları kontrast tutulumu göstermeyebilir. Kronik MS plakları T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens gösterir ve genellikle daha küçüktür. T1 ağırlıklı görüntülerdeki hipointensiteler, sıklıkla kalıcı demiyelinizasyon ve aksonal kayıp gibi geri dönüşümü olmayan doku hasarını yansıtır (Barkhof et al., 1998). Hastaların %50-90'ında Medulla spinalis lezyonları, servikal bölgede torakal bölgeye göre daha sık görülür. Özellikle 1,5- 2 vertebra segmentinden puro şeklinde, kısa, asimetrik, dağınık, periferik yerleşimli, kraniyal lezyonlara göre daha az kontrast tutmayan veya tutan, kitle ve ödem yapabilen lezyonlar görülür (Fazekas et al.,1999; Rovira, 2016).

Manyetik rezonans görüntüleme, demiyelinize plakları doğru bir şekilde görüntüleyebilen tek tanı yöntemi olması açısından oldukça önemlidir. Ayrıca MS için en duyarlı inceleme yöntemi olarak da kullanılmaktadır. MS hastaların yaklaşık %85-95'inin MRG'sinde patolojik bir bulgu gözlemlenmektedir. MRG ile klinik olarak sessiz kalan lezyonlar ve nörolojik bir soruna yol açan lezyonlar bulunabilmektedir. Bununla birlikte, MRG prognostik değerlendirme, hastalık modifiye edici tedavilerin güvenliğini ve etkinliğini izlemek hastalık aktivitesinin takibi, için kullanılabilir (Chen et al., 2016; Giorgio and De Stefano, 2018).

Multipl Sklerozda Manyetik Rezonans Görüntüleme (MAGNIMS) çalışma grubu tümefaktif demiyelinizan lezyonları radyolojik özelliklerine göre halkasal kontrast tutulumlu, infiltratif, megakistik, nonspesifik olarak sınıflandırmayı önermiştir (Seewann et al., 2008).

Beyin Omurilik Sıvısı

MS'te BOS berrak ve renksizdir. Hücre sayımı genellikle normaldir ama bazı hastalarda %15-20 oranında yükselmiş olabilir. Baskın hücreler T lenfositlerdir. Lökosit sayımının 50'den fazla olması önemli pleositoz olarak kabul edilir ve başka bir etiyoloji şüphesi uyandırmalıdır. Oligoklonal band varlığının belirlenmesi en önemli tanı testidir. Bu bandlar, bir veya daha fazla plazma hücresi klonu tarafından üretilen antikoru temsil eder. Bununla birlikte, MS'li hastaların %10-20'sinde OKB normaldir. Klinik izole sendromlu bir hastada OKB pozitifliği MS'e dönüşüm için yüksek risk oluşturmaktadır (Polman et al., 2008). MS hastalarının %90'ından fazlasında BOS IgG indeksi yüksektir (Lotze and González Scarano 2007).

IgG indeksi ve OKB pozitifliği intratekal IgG sentezini göstermektedir. İntratekal IgG sentezi; MS için karakteristiktir fakat MS'ye spesifik değildir çünkü meninkslerde, beyin enfeksiyonlarında, inflamasyonda, paraneoplastik sendromlarda ve diğer bazı inflamatuvar nörolojik hastalıklarda da görülebilir (Stangel et al., 2013; Idiman ve ark., 2009). İntratekal IgG sentezinin olmaması MS'yi dışlamasa da tanının doğruluğunu tekrar sorgulamak gerekir . IgG indeksi; serum IgG ve BOS düzeylerinin oranı ile, BOS ve serum albumin düzeylerinin oranının birbirine oranlanması ile hesaplanır. IgG indeksi 0.7'nin üzerinde olması yüksek olduğunu gösterir. OKB, intratekal IgG sentezini gösteren diğer bir BOS parametresidir. Spesifitesi ve sensitivitesi IgG indeksinden yüksektir. Hastalığın başlangıç evrelerinde bu BOS parametreleri negatif saptanabilir, ilerleyen dönemlerde pozitifleşebilir ve bir daha kaybolmazlar (Miller et al., 2008). BOS'da oligoklonal bant varlığı hastaların %95'inden fazlasında görülmektedir (Ruprecht and Tumani, 2016).

OKB'ler BOS ve serumda "izoelektrik fokuslama" ile incelenir. Bu yöntem ile MS hastalarında patern 2 ve patern 3'ün saptanması tanıyı destekler. Patern 2; OKB BOS'ta pozitif, serumda negatif anlamına gelirken, patern 3 ise BOS'ta serumdan daha fazla band görülmesi anlamına gelir. Kesin MS olgularının %90'ında OKB pozitifliği görülmektedir (Stangel et al., 2013; Idiman ve ark., 2009). BOS'ta OKB pozitif olan KİS hastalarında, MR bulgusu olmasa da OKB negatif hastalara kıyasla kesin MS gelişme riski neredeyse iki kat daha fazladır (Kuhle et al., 2015; Tintoré et al., 2008; Huss et al., 2016).

Elektrofizyoloji

MS tanısında uyandırılmış potansiyeller radyolojik tetkiklerin gelişmesi ile artık yaygın kullanılmamaktadır. Fakat klinik vermeyen lezyonları göstererek zaman ve mekân yayılım kriterlerine katkı sağladığı için ve MR'de gösterilemeyen lezyonların saptanmasına yardımcı olduğundan hala önemini korumaktadır. VEP çoğunlukla kullanımı yüksek uyandırılmış potansiyeldir ve P100 latansındaki gecikme tanı koymada oldukça önemlidir (Pihl Jensen et al., 2017).

Erken safhada olan MS hastalarının %65'inde, uyarılmış potansiyeller testi sinirsel anormallikleri gösterebilmektedir. O nedenle MRG taraması belirsiz görünen durumlarda etkili olabilmektedir (O'Connor, 2002; Cohen and Rae Grant, 2012). Ayrıca VEP tedavi izleminde de kullanılabilir (Leocani et al., 2018). Spinal

yerleşimli lezyonların gösterilmesi açısından üst ve alt ekstremitte medyan ve tibial SEP incelenebilir (Giffroy et al., 2016). Optik nöritli hastaların tamamına yakınında anormal VEP ve kesin MS'li hastaların çoğunda da optik nörit öyküsü olmasa bile VEP patolojik bulgu verir. MS hastalarının %75'inde, SEP'te yavaşlamış ileti bulunur (Filippi et al., 2018).

Kan Tetkikleri

MS tanısında önerilen kan tetkikleri; hemogram, kan şekeri, sedimentasyon, karaciğer fonksiyon testleri, sifiliz serolojisi lipid paneli, B12, folik asit, ANA, antikardiolipin antikorlardır (Siva, 2018). Bu kan tetkikleri inflamatuvar, enfeksiyöz ve romatolojik hastalıkların dışlanması açısından önemlidir.

Nötrofil

Nötrofiller kanda en fazla bulunan granülositlerdir ve insanlarda tüm beyaz kan hücrelerinin %40-%70'ini oluşturur (Actor, 2012). Kemik iliğindeki kök hücrelerden oluşurlar. Diğer hücrelerin ya da moleküllerin giremediği doku bölümlerine girebildikleri için kısa ömürlü ve oldukça hareketlidirler. Bazofiller ve eozinofiller ile polimorfonükleer hücre ailesinin bir parçasını oluştururlar (Witko-Sarsat et al., 2000).

Nötrofiller kan dolaşımında bulunurlar ve bir tür fagosittir. İnflamasyonun başlangıç fazında, çevresel maruziyet, bakteriyel enfeksiyon ve bazı kanser türlerinin sonucunda nötrofiller, bölgeye ilk göç eden inflamatuvar hücrelerdir (Waugh and Wilson, 2008; De Larco et al., 2004; Jacobs et al., 2010).

Nötrofillerin olgunlaşması sonucu segmentasyonları artar. Normal bir nötrofilin 3-5 segmente sahip olması gerekir. Hipersegmentasyon normal değildir. Bazen özellikle de B12 vitamini eksikliğinde hipersegmentasyon ortaya çıkar. Nötrofillerin çoğunda veya tamamında 5 veya daha fazla segment bulunmasına hipersegmentasyon denir. İnsan kan sayımı için belirtilen normal aralık laboratuvarlar arasında değişiklik gösterir, ancak $2,5-7,5 \times 10^9 /L$ 'lik nötrofil sayısı standart normal aralıktır. Afrika ve Orta Doğu kökenli insanlarda, normal aralık daha düşük olabilir (Reich et al., 2009). Kanda inaktif olarak dolaşırken nötrofillerin şekli küreseldir. Aktive olduklarında şekil değiştirirler ve daha amorf veya amip benzeri hale gelirler ve antijen avlarken psödopodlar geliştirebilirler (SW,1994).

Eozonofil

Asidofiller olarak da adlandırılan eozinofiller, çok hücreli parazitler ve bazı enfeksiyonlarla mücadeleden sorumlu bağışıklık sistemi bileşenlerinden biridir. Mast hücreleri ve bazofillerle beraber alerji ve astımla ilişkili mekanizmalarda da yer alırlar. Beyaz kan hücrelerinin yaklaşık %3'ünü oluştururlar. Bu hücreler, büyük asidofilik sitoplazmik granülleri nedeniyle Romanowsky yöntemini kullanarak kırmızı bir boya olan eozinle boyanırlar. Nötrofiller kan dolaşımına salınırken, eozinofiller dokuda bulunur (Rosenberg et al., 2007).

Monosit

Monositler en büyük lökosit türüdür, makrofajlara ve dendritik hücrelere farklılaşabilirler. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçası olarak monositler adaptif bağışıklık sistemini de etkilerler. Fenotipik reseptörlerine bağlı olarak üç monosit alt sınıfı vardır (Ziegler-Heitbrock et al., 2010). Monositler fagositoz, antijen sunumu ve sitokin üretiminden sorumludur. Patojeni kaplayarak veya opsonizasyonla işaretlenmiş antijenlere doğrudan bağlanarak fagositoz gerçekleştirebilirler. Monositler ayrıca antikora bağlı hücre aracılı sitotoksikite yoluyla enfekte olmuş konakçı hücreleri öldürme yeteneğine sahiptir (Sozzani et al., 1996).

Lenfosit

Lenfositler, doğal öldürücü hücreleri, T hücrelerini ve B hücrelerini içerir. Beyaz kan hücrelerinin %18 - %42'sini oluşturur (Cohn et al., 2014).

B hücreleri (kemik iliği hücreleri) ve T hücreleri (timus hücreleri) ve adaptif immün yanıtın bileşenleridir. B hücreleri esas olarak humoral bağışıklıktan sorumlu iken; T hücreleri hücre aracılı bağışıklıkta yer alır. B hücrelerinin ve T hücrelerinin işlevi, antijen sunumu olarak bilinen süreç esnasında kendinden olmayan antijenleri tanıyabilmektir. B hücreleri, patojenlere, fazla antikör üretimi yaparak cevap verir. Yardımcı T hücrelerinden bazıları patojenlere yanıt olarak, bağışıklık yanıtını yönlendirebilen sitokinler üretirken, sitotoksik T hücreleri olarak adlandırılan diğer T hücreleri, patojenle enfekte olmuş hücrelerin ölümünü indükleyen güçlü enzimler içeren toksik granüller üretmektedir. Aktivasyon sonrasında, T hücreleri ile B hücreleri karşılaştıkları antijenleri kalıcı hafıza hücreleri olarak bırakırlar. Bu bellek hücreleri, spesifik patojenle karşılaştığında hatırlayacak ve aynı patojen yeniden tespit

edilirse güçlü ve hızlı bir yanıt oluşturabilecektir; buna kazanılmış bağışıklık denir (Cohn et al., 2014).

NK hücreleri konakçıya viral olarak enfekte olmuş hücrelerden ve tümörlerden doğuştan gelen bağışıklığın bir parçasıdır. Ayrıca konakçıyı ve savunmada önemli rolü vardır. Makrofajlar NK hücreleri ve T hücreleri dahil olmak üzere diğer hücrelerin işlevlerini düzenler ve MHC sınıf I olarak isimlendirilen bir yüzey molekülündeki değişiklikleri tanıyıp tümörleri ve enfekte olmuş hücreleri enfekte olmayan ve normal hücrelerden ayırt eder. NK hücreleri interferonlarla aktive olurlar. Aktif NK hücreleri sitotoksik granüller salgılayarak hücreleri yok ederler. MHC sınıf I eksik hücreleri öldürmek için önceden aktivasyon gerektirmedikleri için "doğal öldürücü hücreler" olarak adlandırılırlar (Cohn et al., 2014).

2.1.9. Multipl Skleroz Tedavisi

Atak tedavisi

Hastaların daha önce olmayan bulgularının ortaya çıkması veya var olan bulgularının kötüleşmesi sonucu yapılan değerlendirmede atak düşünüldüğünde bu tedavi kullanılmaktadır. Bu tedavide hastalara damar yolu ile 3 ile 10 gün süresince yüksek doz steroid tedavisi uygulanmaktadır. Bu uygulama ihtiyaç duyulduğunda tekrarlanabilmekte ve süresi değiştirilebilmektedir. Yüksek doz steroide (kortizon) yanıt alınamadığı durumlarda plazmaferez adı verilen uygulamadan yararlanılabilmektedir. Bu tedavide amaç hastanın var olan şikayetini ve özür lülüğünü ortadan kaldırmaktır (Ross, 2014).

MS'in nüksetmesinden dolayı oluşan disfonksiyon aylarca devam edebilir, fakat farmakolojik müdahalelerle iyileşme hızı artırılabilir. Metilprednizolon atak tedavisinde kullanılır (Ross, 2014; Chataway, 2016). Aynı zamanda metilprednizolon tedavisini kapsamlı rehabilitasyon ile birleştirmek, MS hastalarında 3 aylık bir süre zarfında yaşam kalitesinde ve özür lülükte olumlu etkiler sağlayacağı bilinmektedir. MS relapslarının diğer tedavileri arasında intravenöz immünoglobulin adrenokortikotrofik plazma değişimi ve hormon bulunmaktadır. Fakat bu tedaviler özellikle birinci basamak tedavisine yanıt vermeyen hastalarda kullanılır (Ross, 2014).

Semptomatik Tedavi

Hastaların yaşam kalitesini düşüren ve her hastayı farklı düzeyde etkileyen spastisite, ağrı, uyku bozukluğu, cinsel işlev bozukluğu, bağırsak ve mesane işlev

bozukluğu gibi semptomları iyileştirmek için kullanılan ilaç tedavilerini içerir (Zigmond et al., 2014; Ontaneda et al., 2017).

Hastalık Modifiye Edici Tedavi

Atak şiddetinin azaltılması, özürllülüğün ilerlememesi ve kontrol altına alınması için kullanılan immünsüpresif ve immün modölatör (İMT) tedavileri içermektedir (Compston and Coles, 2008). MS'te geri dönüşümsüz aksonal hasar, hastalığın ilk evrelerinde de görölmektedir. Bazı Relapsing-remitting MS hastalarında, düşük düzeyde seyreden hastalık aktivitesi görölse de; çoğu hastada zaman içinde giderek artış gösteren engellilik durumu görölür. Bu durumun sonunda ise hastalık ikincil-ilerleyen MS'e dönüşür. Son 20 yıl içerisinde, tamamen iyileştirici bir tedavi bulunamamış olmasına rağmen; sekiz farklı immünomodölatör tedavi kullanılmaktadır. Onaylanmış ilaçların anti-inflamatuvar etkileri bulunmaktadır ve bu ilaçların hastalık gelişiminin erken evrelerinde daha etkili olduğı kanıtlanmıştır. Geçmiş yıllarda MS tedavisinin amacı, engelliliğın ilerlemesini yavaşlatmak ve relaps oranlarını azaltmakken son zamanlarda tedavinin amacı yeni hastalık aktivitesinin oluşumunu önlemek olarak değışmiştir (Torkildsen and Myhr, 2016). Relaps oranlarıyla ilgili uzun vadeli nörolojik özürllülüğē ilişkin analizde ve erken tedavi denemelerinde hızlı immünoterapinin olumlu yönleri bulunmuştur. (Hartung et al., 2019).

Betaferon Avonex, Rebif ,Copaxone

İğne tarzında olan bu ilaçların tedavileri uzun sürmektedir. Bu ilaçlar hastalığı ortadan kaldırıcı ajanlar değildir fakat hastalığın seyrine kısmen de olsa etkili olmaktadır. Bu nedenle uygun hastalarda kullanılmaktadır. İyileşme ve ataklarla seyreden kesin MS tanısı almış MS hastalarında bu ilaçların kullanımı uygundur. Yalnız, ilaç kullanımı esnasında bazı yan etkilerin ortaya çıkabileceğı ve bu ilaçların hastalığın kesin tedavisi olmadığı unutulmamalıdır. Bu tedavilerin en büyük etkisi atakların şiddeti ve sayısını azaltmasıdır.

Her MS hastası için Glatiramer asetat ve interferonların ve atak sayısını azaltma etkisi aynı düzeyde sonuçlanmayabilir. Hastaların bazıları bu ilaçları kullandığında atak geçirmeye devam ederken; bazı hastalar bu ilaçlardan daha fazla yarar görebilirler.

Tysabri

Tysabri damardan 4 haftada bir uygulanan kemik iliğindeki zararlı bağışıklık hücrelerini düzenlemek için geliştirilmiş bir ilaçtır. Her uygulama sonrasında hastalar hemşire ve doktor tarafından değerlendirilerek, gerekli tetkikler yapılarak ilaç uygulanır. Etkili ve kullanımı kolay olan Tysabri sadece seçilmiş hastalara uygulanabilmektedir.

Tysabri, beynin viral bir enfeksiyonu olan ciddi hastalığa neden olabilmektedir. Progresif multifokal lökoensefalopati (PML) beyinde iltihaplanma ile süregelen bir hastalıktır. Bu durumdan dolayı özellikle tedavinin ikinci yılından itibaren Tysabri kullanan MS hastaları daha yakından takip edilmelidir.

Fingolimod

Fingolimod, ataklarla seyreden Multipl Sklerozu tedavi edebilmek için Türkiye’de 2011 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmış, vücudun bağışıklık (İmmün) sisteminin işleyişini değiştirebilen bir etken maddedir. Fingolimod bazı beyaz kan hücrelerinin vücutta serbestçe dolaşmasını etkileyip, iltihaba sebep olan hücrelerin beyne ulaşmasını önleyerek bağışıklık sisteminin krizlerle başa çıkmasına yardımcı olmaktadır. Bu durum MS hastalığının sebep olduğu sinir hasarını azaltmaktadır. Piyasada Gilenya Fingya ve Vintor olarak oral yolla verilen reçeteli ilaç olarak bulunmaktadır.

Teriflunomid

Ağızdan günde bir kez alınan MS ilacıdır. Bazı durumlarda MS tedavisinde ilk tercih olarak da kullanılabilir. Yan etkilerinin az olması günde bir kez kullanımı ilacın avantajlarından biridir. Ataklarla tekrarlayan MS’in ilerleyen dönemlerinde sakatlık gelişimini önleyen ve atak sayısını azaltan bir ilaçtır.

Tecfidera

Günde iki kez ağızdan alınan MS ilacıdır. Yan etki profili iyidir. Tecfidera ilk tercih olarak kullanılabilir.

Alemtuzumab

MS tedavisinde kullanılan etkili bir ilaçtır. 5 gün damardan uygulandıktan 1 yıl sonra 3 gün uygulanır. İnfüzyon reaksiyonları, otoimmün olarak bilinen tiroid, baş ağrısı, ve böbrek ile ilgili hastalıkları tetikleyebilmesi, kan hücrelerinde enfeksiyon gelişimi ve düşmesi yan etkilerindendir.

Mavenclad

Cladribine çok aktif ataklarla seyreden MS hastalarında ağızdan alınan bir ilaç tedavisidir.

Ocrelizumab

Ocrelizumab ataklarla seyreden MS' te ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Kanda hastalığa neden olabilecek hücreleri hedef alır ve etkisiz hale getirir.

2.2. Multipl Skleroz ve Beslenme

Beslenme insan gelişimini, davranışını, sağlığını ve ömrünü etkilemektedir. Beslenme faktörleri, hem ataklarla seyreden hem de ilerleyici MS'in çeşitli yönlerini etkileyebilmektedir. MS'de beslenme durumu; fiziksel aktivite, medikal hikaye, vücut kompozisyon ölçümleri, disfaji, antropometrik ölçümler, laboratuvar bulguları, besin tüketim kayıtları ve olası komplikasyonları göz önünde bulundurularak değerlendirilir. Bunun dışında MS hastalarında kaşeksi durumu sık karşılaşıldığı için nütrisyonel durum bu hastalarda daha dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Kaşeksi ve ağırlık kaybına MS hastalarında genellikle karşılaşılmaktadır. Adinami (kuvvetsizlik), disfaji ve ilaçlar MS hastalarında yetersiz beslenmeye sebep olabilir (Farinotti, 2007).

MS hastalarında diyet, bireysel ihtiyaçlara göz önünde bulundurularak planlanmalıdır. Hastalarda nütrisyonel durum ve besin alımını etkileyen tipik semptomlar; tremor, azalmış mobilite, disfaji, görme zayıflığı, ağız kuruması, depresyon, bası yaraları, bulantı, kognitif bozukluklar, diyare, kusma, ağırlık kazanımı gibi besin ilaç etkileşimi ve ilaçların yan etkileridir (Payne , 2001).

MS prevelansı ekvatoral kutuplara gittikçe artış gösterir ve bu durumun D vitamini ile bağlantılı olabileceğini yönünde epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır (Brown, 2006; Ropper, 2005). D vitamini eksikliğinin dışında beslenmenin ve diyet bileşenlerinin MS'in olası sebeplerinden olabileceği yönündeki görüşler ortaya atılmıştır fakat bu görüş için yeterli kanıtlar mevcut değildir. Örneğin, MS ve yağ tüketimi arasındaki bağlantı neredeyse 50 yılı aşkın süredir üzerinde çalışılan bir konudur. Omega-6 ve Omega-3 yağ asitlerinin kullanımının temeli olarak mikrosirkülasyon, eritrosit agregasyonu ve immunmodülatör aktivite üzerine etkileri ve myelin membranının bileşeni olarak santral sinir sistemindeki yapısal önemlerine ilişkin pek çok patofizyolojik mekanizma ileri sürülmüştür.

Epidemiyolojik çalışmalar, hayvansal doymuş yağ tüketimi ve MS insidansı arasındaki ilişkiden bahsetse de; bu durum vaka-kontrol çalışmalarınca onaylanamamıştır. Alkol, , tütülenmiş et ürünleri, çay, kahve, şeker gibi besinler de MS ile ilişkilendirilmiştir. Fakat, bu besinler çalışmalarda net olarak kanıtlanamamıştır (Schwarz, 2005; Swank, 2003).

Diyetin MS insidansını ve yorgunluk, atak oranı ve özürlülük gibi belirli MS sonuçlarını etkilediği belirlenmiştir (Altowaijri et al., 2019). Hastalar için birçok diyet modeli dile getirilirken, hemen hemen tüm diyet modelleri yüksek oranda işlenmiş gıdalardan, yüksek glisemik indeksli gıdalardan ve doymuş yağ oranı yüksek gıdalardan kaçınmayı savunmaktadır. Diyetlerin çoğu ayrıca yağlı kırmızı et tüketimini azaltmayı, meyve ve sebze tüketimini artırmayı önermektedir. MS hastalarının belirli bir diyetle veya besin takviyesine değil, genel sağlıklı beslenme alışkanlıklarına odaklanması önerilmiştir (Bhargava, 2015).

Epidemiyolojik çalışmaların meta-analizi sonuçlarına göre , MS riskini yüksek miktarda hayvansal besin tüketimi ve yüksek enerji alımı artırmaktadır (Penesová et al., 2018). MS riski üzerinde, beslenmeye bağlı bu iki faktörün rolleri inflamasyon ve oksidatif ile ilişkilendirilmiştir: Alınmış enerji düzeyinin artmasına bağlı olarak oksidatif strese artış olmaktadır; trans yağ asitleri, doymuş yağ, çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), uzun zincirli omega-6 (n-6) postprandiyal inflamasyonun artmasına neden olabilmektedir (Riccio and Rossano, 2015).

Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylı tedaviler olmasına karşın, MS tamamen tedavisi olmayan bir hastalık olarak kalmaktadır. MS hastalığının tedavisinde sağlıklı yaşam tarzı benimsemeye yönelik bir ilgi artışı vardır. MS hastalarında hipertansiyon, diyabet hiperlipidemi vb. risk faktörlerinin sıklıkla görüldüğü ve bu faktörlerin özürlülüğün ilerlemesini, beyin atrofisinin ve lezyon yükünün artışı etkileyebileceğini göstermektedir (Kappus et al., 2016). Yapılmış 5 yıllık izlem çalışması sonuçlarına göre, obez ve fazla kilolu olmanın MS hastalığının ilerlemesindeki riski anlamlı derecede artırdığı sonucuna ulaşılmıştır (Yadav et al., 2016). Kilo fazlalığının MS hastalarında zihinsel ve sağlığını olumsuz etkilediği; BKİ değerinin yüksekliği, insülin direncini tetikleyerek ve oksidatif stresin, T yardımcı 17 hücrelerinin (Th17), inflamatuvar sitokinlerin üretiminde artışa sebep olarak; semptomların şiddetlenmesine neden olabileceğini gösterilmiştir (Da Costa et al., 2018).

Multipl skleroz hastalarında beslenme, hem tedavi sürecinde hem de hastalığın patogenezinde oldukça önemlidir (Demir and Yıldız, 2015). Fakat, MS prognozuna olumlu katkı sağlayacak veya riskini önleyebilecek herhangi bir diyet tedavisinin olduğunu gösteren güçlü kanıtlar yoktur (Mische and Mowry, 2018). Buna karşın, Akdeniz tipi beslenme kardiyovasküler sisteme olumlu etkilerinden dolayı MS için en uygun diyet tedavisi olabileceği vurgulanmaktadır (Mische and Mowry, 2018).

2.2.1. Multipl Skleroz Hastalarında Beslenme Problemleri

Williams ve arkadaşları tarafından ileri derecede engelliliği bulunan 20 Multipl skleroz hastasıyla yapılmış bir çalışma sonuçlarına göre; enerji alımı, demir, folik asit, çinko, D vitamini alımının hastalarda önerilen değerlerin çok altında alındığı sonucuna ulaşılmıştır. MS hastalarında kaşeksi ve ağırlık kaybı da sıklıkla görülmesine rağmen; insidansı belirlenememiştir. MS hastalarının tedavisi için kullanılan ilaçlar da beslenme yetersizliğinin oluşmasına sebep olmaktadır (Habek et al., 2010). İlaç ile tedavi olan hastalarda , önemli düzeyde vitamin eksikliği (D vitamini, B12 ve folik asit) görülmektedir (Cichon and Wadolowska, 2003).

MS'e bağlı beslenme problemleri, hastaların fiziksel durumları ve hastalığın semptomlarına göre değişim göstermektedir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde disfaji oluşabilmekte ve katı yiyeceklerin tüketiminde güçlük yaşanabilmekte bu durumdan ötürü; koyu sıvıları tüketmek gerekebilmektedir. Aynı zamanda dizartri, yetersiz ambulasyon, görme bozukluğu gibi durumlardan ötürü yemek hazırlamak zorlu bir sürece dönüşebilmektedir (Cichon and Wadolowska, 2003). Hastalarda nütisyonel destek süreci, gastrointestinal sistemin durumuna ve yutma güçlüklerinin düzeyine göre değerlendirilir. Disfaji aşırı şiddetliyse, uzun süreli çözüm için; besleme tüpü perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) olarak yerleştirilmelidir (Pasquinelli and Solaro, 2008).

Yetişkin bir multipl skleroz hastasının su tüketimi günlük 30 ml/kg; 65 yaş üzerinde ise 20-25 ml/kg olmalıdır (Pasquinelli and Solaro, 2008). Fakat MS hastalarında nörojenik mesane yaygın görülmektedir ve bu durum idrar tutamama ve aciliyete sebep olabilmektedir (Pasquinelli and Solaro, 2008).

2.2.2. Multipl Sklerozda Diyet Modelleri

Paleo diyeti

Paleo diyeti, doğal-işlenmemiş meyve-sebzelerin, evcilleştirilmemiş hayvan etlerinin tüketimini önermektedir; işlenmiş gıdalar, baklagiller, gluten, tuz, tahıllar, süt ürünleri, patates içermeyen bir diyet modelidir. Wahls Eliminasyon diyeti ise Paleo diyetinin değiştirilmiş modelidir; baklagillerin, yağlı tohumların ve lektinlerin merkezi sinir sistemi inflamasyonunu ve bağırsak geçirgenliğinin arttırabileceğini belirterek diyetle sınırlandırılmasını önermiştir. Progresif MS hastalarında, Modifiye Paleo-Wahls diyetinin yürüme, yorgunluk, yaşam kalitesinde ve dengede faydalı olabileceği yönünde bulgular mevcuttur. Fakat bu konuya ilişkin literatürde yeterli sayıda çalışma mevcut değildir (Langley et al., 2020; Bisht et al., 2014).

Swank diyeti

1948'de Dr. Roy Swank tarafından Swank diyeti bulunmuştur. Bu diyet modeli özellikle süt ve et ürünlerinden dolayı artan yağ tüketimi ve yüksek MS insidansı arasında ilişki olduğunu öne sürmüş ve bunu önlemek için hastalara doymuş yağ ve daha az yağ tüketimini öneren bir beslenme modeli önermiştir. Swank, ilk zamanlarda hastalarına günlük ortalama 20-30 g yağ tüketmelerini tavsiye etmiştir ve bunu 1952'de ≤ 20 g doymuş yağ ve ardından ≤ 15 g olarak değiştirmiştir. Aynı zamanda 10-15 g balık yağı veya sebze, 5 g morina karaciğeri yağı, multivitamin, haftada ≥ 3 kez balık tüketimi, bir yumurta, , tam buğday ekmeği yemeyi önermiştir. Sonradan hastalarının yağ tüketim oranını günde 40-50 gr'a çıkarmıştır. (Wahls and Chenard, 2019).

1953 ve 2003 yılları arasında Dr. Roy Swank tarafından yayınlanmış gözlemsel araştırmalara göre, toplam doymuş yağ ve yağ içeriği düşük beslenme modeli uygulayan hastalarda engelliliğin ve hastalık aktivitesinin ilerlemesinin önemli derecede azaldığını ve bu durumun hastalarda daha uzun sağkalımla bağlantılı olduğu sonucuna ulaşmıştır (Swank, 2003). Günümüzde Swank diyet modeli, MS hastalığının tedavisine ilişkin popülaritesini korusa da Swank diyetine ilişkin literatürde yapılmış geniş ölçekli çalışma bulunmamaktadır.

Enerji kısıtlaması ve aralıklı oruç

Vücut ağırlığındaki azalma ve enerji kısıtlaması MS hastalarında duygusal iyilik haline olumlu katkı sağlamıştır. Fakat aralıklı oruç ve kalori kısıtlamasının Multipl Skleroz'un radyolojik veya klinik sonuçlarıyla ilgili herhangi bir faydası

sağlanamamıştır. Bu alanda daha geniş bir araştırmanın yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (Fitzgerald et al., 2019).

McDougall diyeti

McDougall diyeti, yüksek nişasta, vegan, çok az yağlı (enerjinin %10'u yağdan gelmektedir), katkı maddesi içermeyen, yüksek karbonhidrat içeriğine sahip bir diyet modelidir (Langley et al., 2020; Masullo et al., 2015). Pek çok kronik hastalık batı tarzı beslenme ile ilişkilendirildiğinden ötürü bu diyet modeli batı tarzı beslenme modelinin tam tersini savunmuştur. Diyet baklagiller, tahıllar, sebzeler ve meyveler içerirken, sodyum alımı kısıtlıdır ve ilave yağlar veya hayvansal ürünler yasaktır. Demir, D vitamini, B12 vitamini, kalsiyum çinko, ve omega-3 yağ asitleri, bu sıkı beslenme modelinin uygulanmasına bağlı olarak ortaya çıkabilen besin ögesi eksiklerindendir (Langley et al., 2020).

Randomize kontrollü olarak yapılmış çalışmaya göre McDougall diyeti uygulayan MS hastalarının beyin MRG, EDSS skoru, relaps sayısında anlamlı düzeyde gelişme olmazken; hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yorgunluk, BKİ, ve metabolik parametrelerinde (insülin, total kolesterol, LDL) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Yadav et al., 2016).

Ketojenik diyet

Ketojenik diyet (KD) düşük karbonhidratlı, yüksek yağlı açlık durumunu taklit eden, diyet modelidir. KD'lerde, yağ asitlerinin birincil enerji kaynağı olarak kullanılması sağlanır ve bu sayede glikolitik enerji üretiminden oksidatif fosforilasyon enerjetiklerine metabolik geçiş yaratılır. Sonrasında bu yağ asitlerinin beta oksidasyona uğramasıyla ketonlar üretilir (Brenton et al., 2019). Keton cisimlerinin demiyelinize aksonların yenilenmesini kolaylaştırdığı yönünde çalışmalar mevcuttur (Bahr et al., 2020). Ketojenik diyet uygulayan MS hastalarında yorgunluğun, depresyon sıklığının, BKİ'nin azalması vb. durumların yanı sıra mesane ve bağırsak semptomlarının şiddetlenmesi ve duyuşal semptomlarda olumsuz yönde artış gibi durumlar da ortaya çıkmıştır. Literatürde ketojenik diyetin anti-inflamatuar mekanizma yoluyla ilerlediğine ilişkin hiçbir klinik kontrollü çalışma yoktur. Bu nedenle alanda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (Brenton et al., 2019; Koh et al., 2020).

Akdeniz diyeti

Akdeniz diyeti, Akdeniz havzası ve etrafındaki ülkelerin yeme alışkanlıklarını içeren bir diyet modelidir. Akdeniz diyeti, rafine edilmemiş tahıllar, natürel sızma zeytinyağı, baklagiller, meyveler, çeşitli sebzeler, balık, deniz ürünleri, süt ürünleri tüketimine ve düşük et tüketimi ve hayvansal yağ tüketimini içermektedir (Riccio and Rossano, 2015). Yüksek miktarda sebze, meyve, doymamış yağlar, süt ürünleri azaltılmış kırmızı et, işlenmemiş tahıllar, doymuş yağ alımı ve ılımlı bir şarap tüketimi (yaklaşık 300 ml/gün) içermektedir. Bu diyet modeli her basamağın besinsel olarak eşdeğer kabul edilen gıda gruplarının tüketim sıklığından oluştuğu bir piramit ile tanımlanmaktadır (Esposito et al., 2021).

Akdeniz diyetinin faydası, flavonoidler, polifenoller ve tanenlerin artan tüketimindeki artışla ilişkilendirilmiştir (Evans et al., 2019). Akdeniz diyetinde sebzeler, meyveler ve tam tahıllar yüksek lif kaynaklarındandır. MS hastalığında lif içeren besinlerin tüketimi, anti-kanserojen ve antioksidan özellikler içeren biyoaktif maddelere, özellikle öz ve kepekte bulunan bileşiklere (mineraller, polifonlar, eser elementler, karotenoidler, alkilresorsinoller vitaminler) dayanmaktadır. Tam tahıllı buğday tüketimi beyin ak maddesinde lipid metabolizmasında rol oynayabilen zengin bir metil donör ve lipotrop (metiyonin, folatlar, kolin, betain ve inositol) kaynağıdır ve hepatik sağlığın korunmasında da etkilidir (Sedaghat et al., 2016).

Akdeniz diyetten zengin bir diyetle beslenen 33 RRMS hastası ile yapılmış randomize kontrollü çalışmada, hastalar üç gruptan birine randomize edilmiştir: diyet müdahalesi olmadan D vitamini takviyesi, D vitamini takviyesi ile diyet müdahalesi, D vitamini ve diğer besin takviyeleri (balık yağı, multivitamin vb.) ile diyet müdahalesi. Akdeniz diyetinden zengin beslenmenin Yorgunluk Şiddeti Ölçeği (FSS) ve EDSS düzeyinde önemli bir etkisi olmadığı görülmüştür (Riccio et al., 2016). Akdeniz diyetinin gelecekteki engellilik, hastalık riski ve hastalığın ilerleme düzeyindeki etkinliğini çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.3. Multipl Skleroz Hastalarında Beslenme Tedavisi

Multipl skleroz hastalarında beslenme durumunun değerlendirilmesine özel geliştirilmiş bir beslenme modeli yoktur. Ancak antropometrik ölçümler, tıbbi öykü, besin tüketim kayıtları, vücut kompozisyon ölçümleri, disfaji, laboratuvar bulguları,

ve aktivite durumu gibi hastalıktan dolayı gelişen komplikasyonlar değerlendirilebilir (Demir and Yıldız, 2015; Habek et al., 2010).

Beslenme insan gelişimini, davranışını, sağlığını ve ömrünü etkilemektedir. Beslenme faktörleri, hem ataklarla seyreden hem de ilerleyici MS'in çeşitli yönlerini etkileyebilmektedir. Diyetin MS insidansını ve yorgunluk, atak oranı ve özürlülük gibi belirli MS sonuçlarını etkilediği belirlenmiştir (Altowajri et al., 2007).

Hastalar için birçok diyet modeli dile getirilirken, hemen hemen tüm diyet modelleri yüksek oranda işlenmiş gıdalardan, yüksek glisemik indeksli gıdalardan ve doymuş yağ oranı yüksek gıdalardan kaçınmayı savunmaktadır. Diyetlerin çoğu ayrıca yağlı kırmızı et tüketimini azaltmayı, meyve ve sebze tüketimini artırmayı önermektedir. MS hastalarının belirli bir diyetle veya besin takviyesine değil, genel sağlıklı beslenme alışkanlıklarına odaklanması önerilmiştir (Bhargava, 2015). Hastaların diyetinde aynı zamanda hastanın semptomuna yönelik düzenleme yapılmalıdır. Hastaların üçte birinde disfaji görülmektedir. Disfaji durumunda aspirasyon ve dehidrasyonu önlemek amacıyla bolus reolojisi değiştirilmeli ve kıvam artırıcı ajanlar (krema, balık, un ve mısır nişastası gibi) ya da seyrelticiler kullanılmalıdır (Esposito et al., 2018). Yetersiz beslenme durumunda, enerji alımını artırmak amacıyla yüksek enerjili oral takviyeler (içecekler, pudingler veya tozlar şeklinde) önerilmektedir. Beslenme durumu ciddi şekilde bozulduğunda veya disfaji kritik bir düzeye ulaştığında, nazogastrik/nazoduodenal tüp veya perkütan gastrostomi, sırasıyla kısa ve uzun süreli enteral beslenme prosedürleri düşünülmelidir (Scott, 2015).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

3.1.1. Araştırmanın Örneklem Büyüklüğü, Yeri ve Zamanı

Bu araştırmada 15 Ekim 2019-15 Ekim 2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Nöroloji kliniğine başvurmuş, 18-65 yaş aralığında, MS tanısı almış hastalar ve aynı yaş grubunda çalışmaya alınma kriterlerine uyan 356 kişinin retrospektif olarak Tanita BC 418 cihazı ile ölçüme alınmış değerleri, BKİ değeri metabolizma hızı, vücuttaki toplam ve segmental yağ ve kas oranı ve biyokimyasal kan bulguları değerlendirilmiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 2017 Mc Donald kriterlerine göre multipl skleroz tanısı almış olmak
- 18 yaş üzeri olmak
- Bilinç düzeyinin iyi düzeyde olması
- İletişim kurma güçlüğü, işitme ve görme sorunu olmamak,

Dahil Edilmeme Kriterleri

- Multipl skleroz tanısı kesinleşmemiş olmak
- Bilinç düzeyinin iyi olmaması
- Gebe olmak veya, emzikli olmak

3.1.2. Araştırmanın Etik Kurul Onayı ve Çalışma İzni

Çalışma için 16.11.2021 tarihli OMÜ KAEK 2021/520 sayılı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izin alınmıştır (Ek 1).

3.1.3. Araştırma Verilerinin Toplanması

TANİTA BC 418 ölçümü

Tanita, body fat monitory BIA (Bioelectrical Impedance Analysis) tekniği ile çalışmaktadır. Vücudun bileşimini analiz eden bir metottur. Vücut Hissedilmeyen çok zayıf ve vücut için güvenli bir elektrik akımı kasların içindeki sıvıda dolaşır. Akım yağ tabakasına rastladığında dirençle karşılaşır.,direnç gösteren katmanlar TANİTA tarafından değerlendirilip kilo ve boy ile karşılaştırılıp yağ oranı olarak anında dijital ekranda gösterilir (Tanita, 2023). Çalışmada bu cihaz kullanılarak hastaların vücut analizi yapılmıştır.Vücut ölçümü yapılan hastaların sonuçları araştırmacı tarafından hazırlanan excel dosyasına aktarılmıştır.



Şekil 3.1. Tanita cihazı

Bu bölüm, kişinin hem vücut tipini hem de vücut kompozisyonu verilerini yazdırır.

1

TANITA BODY COMPOSITION ANALYZER BC-418	
21/SEP/2002 19:29	
BODY TYPE	STANDARD
GENDER	MALE
AGE	34
HEIGHT	179 cm
WEIGHT	73.3 kg
BMI	22.9
BMR	1743 kcal
FAT%	13.1 %
FAT MASS	9.6 kg
FFM	63.7 kg
TBW	46.6 kg
DESIRABLE RANGE	8-20 %
FAT%	5.5-15.9 kg
FAT MASS	5.5-15.9 kg
TARGET BF% is :	20%
Predicted weight :	79.6 kg
Predicted fat mass :	15.9 kg
FAT TO GAIN:	6.3 kg
Consult your physician before beginning any weight management pro- gram. Tanita is not re- sponsible for deter- mining your target BF%.	

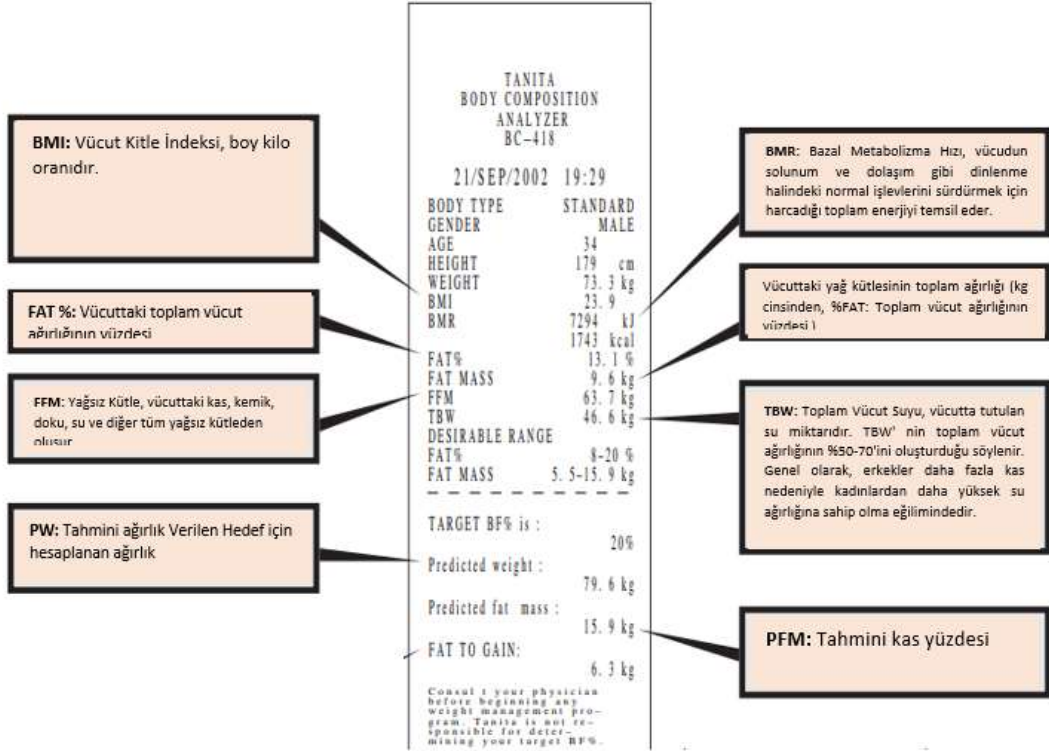
2

Bu bölüm, Hedef BF %'sine (kullanıcı ve sağlık uzmanı tarafından önceden ayarlanmış) ulaşmak için kaybedilmesi veya kazanılması gereken yağ miktarını hesaplar.

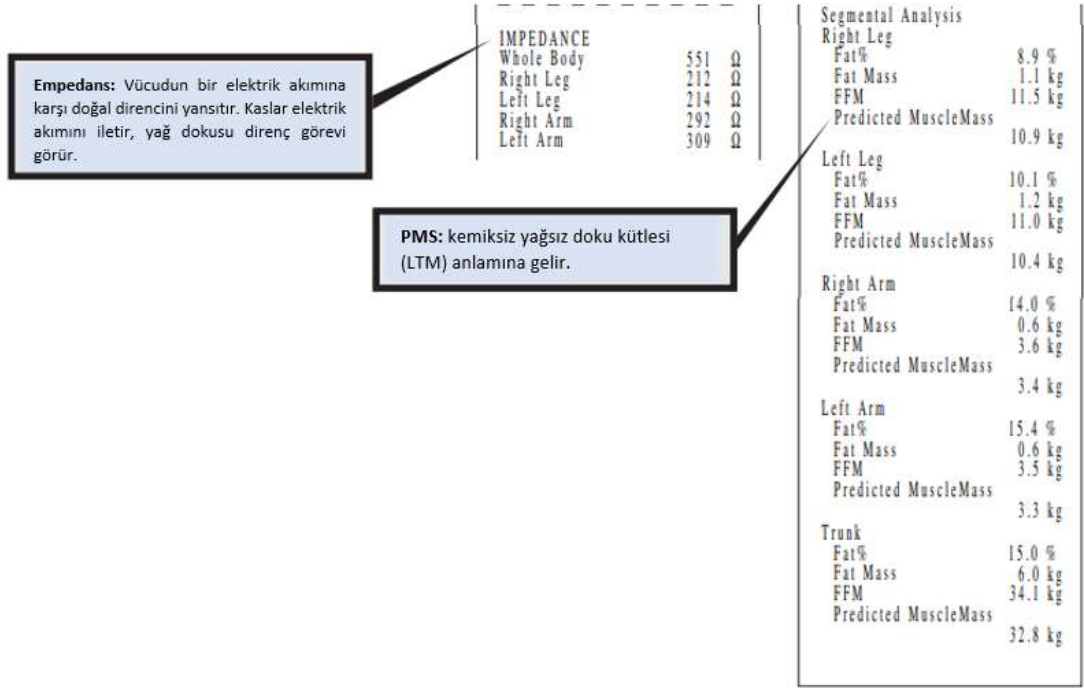
IMPEDANCE	
Whole Body	551 Ω
Right Leg	212 Ω
Left Leg	214 Ω
Right Arm	292 Ω
Left Arm	309 Ω
Segmental Analysis	
Right Leg	
Fat%	8.9 %
Fat Mass	1.1 kg
FFM	11.5 kg
Predicted MuscleMass	10.9 kg
Left Leg	
Fat%	10.1 %
Fat Mass	1.2 kg
FFM	11.0 kg
Predicted MuscleMass	10.4 kg
Right Arm	
Fat%	14.0 %
Fat Mass	0.6 kg
FFM	3.6 kg
Predicted MuscleMass	3.4 kg
Left Arm	
Fat%	15.4 %
Fat Mass	0.6 kg
FFM	3.5 kg
Predicted MuscleMass	3.3 kg
Trunk	
Fat%	15.0 %
Fat Mass	6.0 kg
FFM	34.1 kg
Predicted MuscleMass	32.8 kg

3

Her bir vücut bölümü için ölçüm verileri - tahmin edilen kas kütlesi, yağ kütlesi ve vücut yağ yüzdesi - bu kısım yazdırılır.



Şekil 3.2. Tanita Ölçüm kağıdı açıklaması



Şekil 3.3. Tanita Ölçüm kağıdı açıklaması (devamı)

Araştırma verileri araştırmacı tarafından hazırlanan excel dosyaya kaydedilmiştir. Dosyayı; bireylerin demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, boy, kilo vb.), son 3 aylık; kan basıncı, kan lipid profili, kan lenfosit düzeyi, kan beyaz küre düzeyi, atak tedavisi, tedavi uygulaması şekli, EDSS (Expanded Disability Status Scale) skoru, toplam atak sayısı, son 3 aylık MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) bulguları, gibi durumlar belirlenerek sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

3.2. Metot

3.2.1. Araştırmanın Planlanması

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmada Multipl Skleroz Hastalarının Antropometrik Ölçümlerle, Klinik Ve Demografik Özellikler Arasındaki İlişki araştırılmıştır.

3.2.2. Hastaların Klinik Bulguları

Hastaların klinik bulguları Nörolog tarafından İmed Electronic MS Patients Clinical Dataya girilen verilerden elde edilmiştir. Hastaların EDSS skoru, atak sayısı, atak şiddeti, ataktan etkilenen bölüm, MS tanı tarihi, MS tipi, MS süresi, kullanılan MS ilacı, MS dışında kullanılan ilaç, ilk semptom yeri, MS tanı kriterleri, MRG bulguları klinik bulguları excel dosyaya aktarılmıştır.

3.2.3. Biyokimyasal ve Laboratuvar Bulguları

Çalışmadaki tüm bireylerin biyokimyasal parametrelerine hasta dosyasındaki kayıtlardan ulaşılmıştır. Değerlendirilen parametreler, hastaların muayeneleri esnasında nöroloji uzmanı tarafından tetkiki istenen ve rutin hasta takibinde bakılan parametrelerdir. Hastalardan bu çalışma için ayrıca kan örneği vermeleri istenmemiştir. Hastaların kan verme işlemi en az 8 saatlik açlığı takiben olmakta ve kan örnekleri sabah alınmaktadır. Rutinde takibi yapılan ve araştırma için değerlendirilen biyokimyasal parametreler: ürik asit, GGT, demir bağlama kapasitesi, UIBC, demirsatürasyonu, WBC, RBC, MCV, MCH, MCHC, RDW, PLT, MPV monosit, lenfosit, nötrofil, eozonofil, bazofil, PCT, PDW, BUN, kreatinin hemoglobin, hematokrit, 25-OH vitamin D3, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), demir düzeyi, ferritin, glukoz, total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), sodyum, potasyum, klor, ve B12 vitamini. Elde edilen biyokimyasal parametreler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda analiz edilmektedir. Yapılan testlerde, sodyum, potasyum, klor, ALT, AST, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, demir, Ferritin, B12 vitamini, için Roche Diagnostic, Cobas 8000 Analyzer Series cihazı ve 25-OH vitamin D3 için Termo cihazı kullanılmaktadır.

3.2.4. Hastaların Antropometrik Ölçümleri

Vücut Ağırlığı

Bireylerin vücut ağırlıkları ölçümü, Tanita marka BC-418 model biyoelektriksel impedans analiz cihazı ile ölçülmüş ve kilogram (kg) olarak kaydedilmiştir.

Boy Uzunluğu Ölçümü

Boy uzunluğu ölçümü, esnemeyen mezür aracılığı ile ve birey Frankfurt düzlemde, tam karşıya bakar ve ayak topukları duvara değecek şekilde iken ölçülmüş (Lee and Nieman, 2013) ve santimetre (cm) olarak kaydedilmiştir.

Beden kütle indeksi (BKİ)

Bireylerin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır (WHO, 2000). Hesaplanan BKİ değerleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre değerlendirilmiştir (WHO, 2000).

Tablo 3.1. Dünya Sağlık Örgütü BKİ Sınıflandırması(WHO 2000'den uyarlanmıştır)

Sınıflama	BKİ (kg/m ²)
Zayıf	<18.50
Normal	18.50-24.99
Hafif Şişman	25.00-29.99
Şişman	≥30.00

Vücut Bileşiminin Ölçümü

Vücut bileşimi, biyoelektriksel impedans analizi (BIA) yöntemiyle, Tanita marka BC-418 model biyoelektriksel impedans analiz cihazı kullanılarak yapılmıştır. BIA, elden ayağa biyoelektriksel analiz yaptığı için ölçüm çıplak ayak ile yapılmıştır. Analiz ile vücut ağırlığı, bazal metabolizma hızı, vücut yağ oranı, vücut yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi ve vücut su miktarı belirlenmiştir. Ölçüm yapılmadan önce bireylerin aşağıda yer alan koşulları yerine getirmesi sağlanmıştır (Stahn, Terblanche and Gunga, 2012).

- Ölçümlerin günün benzer saatlerinde alınmış olması,
- Ağır fiziksel aktivitenin en az 8 saat önce yapılması,
- Alkol kullanımının en az 8 saat önce olması,
- Kahve tüketiminin en az 8 saat önce olması,
- Ölçümden en az 2 saat önce ağır yemek yenilmemiş olması,
- Ölçümden önce çok su içilmemiş olması,
- Ölçüm sırasında bireylerin üzerlerinde metal içeren takı, mücevher vb. bulunmamasıdır.

3.2.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Verilerin analiz edilmesinde tanımlayıcı istatistik yöntemi (yüzdelik, frekans, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler) kullanılmıştır. Ayrıca, kullanılacak diğer testlere karar verirken verilerin basıklık ve çarpıklık değerleri incelenerek +2 değerleri arasında olma durumunda verilerin normal dağılıma uyduğu kabul edilmiştir ve parametrik testler kullanılmıştır (Geroge & Mallery, 2010). Bu bağlamda, iki grubu karşılaştırmak üzere bağımsız örneklem t testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılması için tek yön ANOVA, değişkenler arasında ilişki incelemek için pearson korelasyon testleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Katılımcıların sosyodemografik verilerini incelemek üzere tanımlayıcı istatistik analizi gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar tablo 4.1.'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Katılımcılara Dair Sosyo-Demografik Veriler (N=356)

	Min. Maks.	$\bar{X}$	SS	N	%
Cinsiyet					
Kadın				257	72.2
Erkek				99	27.8
BKİ					
18,30-24				162	45.5
25-29				123	34.6
30-34				51	14.3
35-40				20	5.6
Medeni Durum					
Evli				180	50.6
Bekar				74	20.8
Boşanmış				5	1.4
Baskın El					
Sağ				244	68.5
Sol				8	2.2
Sigara İçme					
Evet				37	10.4
Hayır				214	60.1
Eski İçici				7	2.0
Yaş	18	65	36.72	10.79	
Boy (cm)	148	193	165.39	8.76	
Kilo (kg)	43	117	69.81	14.04	
BKİ	16	42	25.53	4.82	

Yapılan analiz neticesinde katılımcıların cinsiyetleri incelendiğinde 257 kadın, 99 erkek olduğu tespit edilmiştir. Katılımcıların BKİ dağılımları incelendiğinde 18.30-24 arası 162 (%45.5), 25-29 arası 123 (%34.6), 30-34 arası 51 (%14.3) ve 35-40 arası 20 (%5.6) katılımcı bulunmaktadır. Katılımcıların medeni durumları değerlendirildiğinde, evli olduğunu beyan eden 180 (%50.6) bekar olduğunu beyan eden 74 (%20.8), boşanmış olduğunu beyan eden 5 (%1.4) katılımcı tespit edilmiştir. Sağ elini kullandığını belirten katılımcı sayısı 244 (%68.5) iken; sol elini kullandığını belirten katılımcı sayısı ise 8 (%2.2) 'dir. Sigara içtiğini bildiren katılımcı sayısı 37 (%10.4), içmediğini bildiren katılımcı sayısı 214 (%60.1) ve eski içici olduğunu beyan eden katılımcı sayısı 7 (%2) dir. Katılımcıların yaş ortalaması 36.72 iken; en küçük yaş 18, en yüksek yaş 65; boy ortalaması 165.39 cm olarak tespit edilirken en kısa boy 148 cm , en uzun boy 193 cm; kilo ortalaması 69.81 kg olurken en hafif 43 kg ve en ağır 117 kg ve BKİ ortalaması 25.53, en düşük BKİ 16 ve en yüksek BKİ 42 olarak tespit edilmiştir.

Katılımcıların BKİ değerlerini ile T2 hiperinsentif MR bulguları açısından karşılaştırmak üzere ki kare bağımsızlık analizi yapılmıştır. Analiz sonucu tablo 4.2.'de sunulmuştur.

Tablo 4.2. BKİ Değerleri Arasında T2 Hiperinsentif MR Bulguları Açısından Fark

		T2 HİPERİNTENSİF					$X^2 (FET)$	p
		0	1-2	3-8	9+			
BKİ	<25	N	1	3	12	89	4.74	0.165
		%	1%	2.90%	11.40%	84.80%		
	25+	N	2	2	7	134		
		%	1.4%	1.40%	4.80%	92.40%		

Yapılan ki kare analizi neticesinde gözlenen hücrelerin %20'den fazlası 5'ten küçük değere sahip olduğu için Fisher'ın kesinlik testi uygulanmıştır. Analiz sonucunda BKİ değerleri arasında T2 hiperinsentif açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir, ($p>.050$).

Katılımcıların BKİ değerlerini ile infratentorial MR bulguları açısından karşılaştırmak üzere ki kare bağımsızlık analizi yapılmıştır. Analiz sonucu tablo 4.3.'de sunulmuştur.

Tablo 4.3. BKİ Değerleri Arasında Infratentorial MR Bulguları Açısından Fark

			INFRATENTORIAL		X^2	P
			0	1+		
BKİ	<25	N	93	10	1.53	0.216
		%	90.30%	9.70%		
	25+	N	136	8		
		%	94.40%	5.60%		

Yapılan ki kare analizi neticesinde BKİ değerleri arasında infratentorial açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir, ($p>.050$).

Katılımcıların BKİ değerlerini ile juktakortikal MR bulguları açısından karşılaştırmak üzere ki kare bağımsızlık analizi yapılmıştır. Analiz sonucu tablo 4.4.'de sunulmuştur.

Tablo 4.4. BKİ Değerleri Arasında Juktakortikal MR Bulguları Açısından Fark

		JUKTAKORTİKAL		$X^2 (FET)$	P
			0	1+	
BKİ	<25	N	1	101	0.406
		%	1,0%	99,0%	
	25+	N	4	140	
		%	2,8%	97,2%	

Yapılan ki kare analizi neticesinde BKİ değerleri arasında juktakortikal açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir, ($p>.050$).

Katılımcıların BKİ değerlerini ile periventriküler MR bulguları açısından karşılaştırmak üzere ki kare bağımsızlık analizi yapılmıştır. Analiz sonucu tablo 4.5.'de sunulmuştur.

Tablo 4.5. BKİ Değerleri Arasında Periventriküler MR Bulguları Açısından Fark

		PERİVENTRİKÜLER			X^2	p
		0	1-2	3+		
BKİ	<25	n	0	6	.727	.695
		%	0.00%	5.80%		
	25+	n	1	8		
		%	0.70%	5.60%		

Yapılan ki kare analizi neticesinde BKİ değerleri arasında periventriküler açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>.050$).

Öncelikle yapılan tanımsal istatistik analizi neticesinde MR'da lezyonun çoğunlukla görüldüğü yer incelenmiştir ve periventriküler tarafta en fazla lezyon olduğu (%68.8/%69.9) tespit edilmiştir. Bu açıdan periventriküler referans değerleri arasında hastalara dair toplam bazda yağ, kas yüzdesi ve kütlesi dağılımları arasında fark 0 referans değerinde sadece 1 hasta bulunduğu ve iki grup (1-2 ve 3+) açısından bakılacağından bağımsız örneklem t testi analizi ile incelenmiş ve sonuçlar Tablo 4. 6.'da sunulmuştur.

Tablo 4.6. Periventriküler Referans Değerleri Arasında Hastalara Dair Toplam Bazda Yağ Kas Yüzdesi Ve Kütlesi Dağılımları Arasında Fark

		PERİVENTRİKÜLER				$t(234)$	P
		1-2		3+			
		$\bar{X}$	SS	$\bar{X}$	SS		
Toplam Yağ Kütlesi		27.77	6.36	28.04	9.41	0.11	0.916
Toplam Yağ Yüzdesi		20.02	7.36	20.19	8.96	0.07	0.946
Toplam Yağ Dışı Kütlesi (FFM)		51.49	13.19	50.16	10.33	0.46	0.647
Toplam TBV		37.69	9.65	36.75	7.12	0.47	0.639

Yapılan analiz neticesinde periventriküler 1-2 ve 3+ referans değerleri arasında yağ ve kas kütleleri ve yüzdeleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir $p>.050$.

Söz konusu ilişkiyi incelemek üzere pearson korelasyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.7.'de sunulmuştur.

Tablo 4.7. Metabolizma Hızı, Atak Sayısı ve EDSS Skoru Arasında İlişki

			Metabolizma Hızı (kcal)	EDSS Skoru	Atak Sayısı
Metabolizma (kcal)	Hızı	r	1	0.04	-0.02
		p		0.49	0.74
Edss Skoru		r	0.04	1	.25**
		p	0.49		0
Atak Sayısı		r	-0.02	.25**	1
		p	0.74	0	

Yapılan analiz neticesinde EDSS skoru ile atak sayısı arasında düşük derecede pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir; $r=.25$, $p<.001$. Diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Söz konusu ilişkiyi incelemek üzere pearson korelasyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar Tablo 4.8.'de sunulmuştur.

Tablo 4.8. Toplam Kas ve Yağ Yüzdesi ve Kütlesi ile Atak Sayısı ve EDSS Skoru Arasında İlişki

		Toplam Yağ Yüzdesi	Toplam Yağ Kütlesi	Toplam Yağ Dışı Kütle (FFM)	Toplam TBV
EDSS Skoru	R	-0.02	0.01	0.06	0.06
	P	0.804	0.831	0.369	0.356
Atak Sayısı	R	0.07	0.07	-0.01	-0.01
	P	0.239	0.226	0.933	0.89

Yapılan analiz neticesinde toplam kas ve yağ yüzdesi ve kütlesi ile atak sayısı ve EDSS skoru arasında ilişki anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir $p>.050$.

Kan değerlerine ilişkin tanımlayıcı istatistik sonuçları Tablo 4.9.'da sunulmuştur.

Tablo 4.9. Kan Değerlerine İlişkin Tanımlayıcı Değerler

	N	Minimum	Maximum	$\bar{X}$	SS
Glukoz (Mg/Dl)	299	1	197	93,07	14,99
Bun (Mg/Dl)	302	3	27	12,17	3,80
Kreatinin (Mg/Dl)	304	0	1	0,72	0,15
Ast (U/L)	305	8	81	20,90	8,79
Alt (U/L)	305	3	113	23,91	17,92
Trigliserid(Mg/Dl)	297	28	527	127,28	79,21
Total Kolesterol (Mg/Dl)	297	99	328	184,10	38,15
Hdl Kolesterol (Mg/Dl)	296	22	96	54,40	13,55

Ldl Kolesterol (Mg/Dl)	295	17	228	104,31	32,86
Ferritin (Ng/Ml)	295	2	492	74,48	83,79
Vitamin B12 (Pg/Ml)	298	121	2000	389,85	250,61
25-Oh Vitamin D3	296	0	123	21,39	14,69
Sodyum	290	133	149	142,11	2,52
Potasyum	290	4	6	4,62	0,40
Klor	291	95	112	104,51	2,79
Ürik Asit	299	2	8	4,13	1,27
Ggt	297	5	137	26,36	21,43
Demir Bağlama Kapasitesi	295	228	547	370,65	58,84
Demir Düzeyi	295	16	333	78,88	39,40
Uıbc	295	2	2021	298,14	128,28
%Fe Saturasyonu	294	4	99	22,29	12,52
Wbc	308	3	17	6,68	2,29
Rbc	308	3	7	4,80	0,53
Hemoglobin	308	6	17	13,60	1,78
Hematokrit	308	23	49	39,97	4,43
Mcv	308	56	96	83,43	5,63
Mch	308	16	33	28,37	2,53
Mchc	308	27	37	33,97	1,42
Rdw	308	11	21	13,57	1,75
Plt	308	109	912	260,56	68,52
Mpv	305	9	13	10,65	0,89
Lenfosit%	308	6	55	25,41	9,76
Lenfosit	308	0	5	1,69	0,81
Monosit%	308	0	22	9,13	3,02
Monosit	308	0	10	0,61	0,57
Nötrofil%	308	33	87	62,56	10,39
Nötrofil	308	1	12	4,22	1,78
Eozonofil%	308	0	15	2,30	2,13
Eozonofil	308	0	4	0,17	0,31
Bazofil%	308	0	2	0,54	0,34
Bazofil	308	0	0	0,04	0,03
Pct	305	0	1	0,27	0,06
Pdw	305	9	22	12,68	2,22
Nötrofil/Lenfosit Oranı	299	1	123	3,76	7,39

Yapılan analiz neticesinde hastaların kan değerlerinin ortalamaları incelendiğinde monosit (ref değ=0,2-0,5) değerinin referans değerlerinden yukarıda olduğu görülmüştür. Diğer tüm kan değerlerine dair ortalama sonuçlar referans değerleri arasındadır.

Bu değerler ile vücuttaki yağ, kas FFM ve TBV değeri arasında bir ilişki pearson korelasyon analizi ile incelenmiş olup sonuçlar tablo 4.10'da sunulmuştur.

Tablo 4.10. Hasta Kan Değerleri ile Yağ, Kas FFM ve TBV Değeri Arasında İlişki

		TOPLAM YAĞ YÜZDESİ	TOPLAM YAĞ KÜTLESİ	TOPLAM YAĞ DIŞI KÜTLE (FFM)	TOPLAM TBV
Glukoz (Mg/Dl)	R	-0.01	0.04	0.10	0.10
	P	0.93	0.48	0.09	0.09
Bun (Mg/Dl)	R	-.120*	0.00	.303**	.311**
	P	0.04	0.97	0.00	0.00
Kreatinin (Mg/Dl)	R	-.318**	-0.06	.640**	.644**
	P	0.00	0.26	0.00	0.00
Ast (U/L)	R	-0.05	-0.03	0.08	0.08
	P	0.39	0.67	0.15	0.17
Alt (U/L)	R	-0.06	0.02	.214**	.213**
	P	0.30	0.76	0.00	0.00
Trigliserid(Mg/Dl)	R	0.11	.215**	.248**	.259**
	P	0.07	0.00	0.00	0.00
Total Kolesterol (Mg/Dl)	R	.180**	.169**	0.02	0.02
	P	0.00	0.00	0.69	0.74
Hdl Kolesterol (Mg/Dl)	R	0.09	-0.08	-.432**	-.460**
	P	0.11	0.17	0.00	0.00
Ldl Kolesterol (Mg/Dl)	R	.127*	.133*	0.08	0.09
	P	0.03	0.02	0.16	0.15
Ferritin (Ng/Ml)	R	-.159**	-0.03	.393**	.394**
	P	0.01	0.61	0.00	0.00
Vitamin B12 (Pg/Ml)	R	-0.01	-0.02	-0.04	-0.04
	P	0.81	0.75	0.47	0.48
25-Oh Vitamin D3	R	-0.09	-0.07	0.06	0.08
	P	0.12	0.23	0.34	0.20
Sodyum	R	0.01	0.02	0.10	0.10
	P	0.88	0.71	0.09	0.09
Potasyum	R	0.04	0.07	0.07	0.06
	P	0.55	0.26	0.27	0.34
Klor	R	0.11	0.07	-0.07	-0.06
	P	0.06	0.21	0.23	0.33
Ürik Asit	R	-0.07	.136*	.504**	.520**
	P	0.22	0.02	0.00	0.00
Ggt	R	0.04	.127*	.247**	.253**
	P	0.51	0.03	0.00	0.00
Demir Bağlama Kapasitesi	R	.262**	.191**	-.168**	-.180**
	P	0.00	0.00	0.00	0.00
Demir Düzeyi	R	-.192**	-.138*	.140*	.160**
	P	0.00	0.02	0.02	0.01
Uıbc	R	.181**	.171**	-0.02	-0.03
	P	0.00	0.00	0.72	0.63
%Fe Saturasyonu	R	-.235**	-.173**	.150*	.172**

	P	0.00	0.00	0.01	0.00
Wbc	R	0.07	.116*	0.10	0.10
	P	0.20	0.04	0.09	0.10
Rbc	R	-.354**	-.181**	.454**	.456**
	P	0.00	0.00	0.00	0.00
Hemogloblin	R	-.454**	-.290**	.469**	.474**
	P	0.00	0.00	0.00	0.00
Hematokrit	R	-.417**	-.242**	.475**	.478**
	P	0.00	0.00	0.00	0.00
Mcv	R	-0.09	-0.10	0.01	0.01
	P	0.12	0.09	0.83	0.81
Mch	R	-.208**	-.193**	0.10	0.10
	P	0.00	0.00	0.08	0.07
Mchc	R	-.321**	-.279**	.196**	.204**
	P	0.00	0.00	0.00	0.00
Rdw	R	.238**	.208**	-.123*	-.131*
	P	0.00	0.00	0.03	0.02
Plt	R	.212**	.160**	-.128*	-.140*
	P	0.00	0.01	0.03	0.01
Mpv	R	-0.01	-0.06	-0.11	-0.11
	P	0.84	0.31	0.05	0.05
Lenfosit%	R	0.09	0.09	0.00	0.01
	P	0.10	0.12	0.94	0.91
Lenfosit	R	.129*	.176**	0.10	0.11
	P	0.02	0.00	0.07	0.06
Monosit%	R	-.175**	-.181**	0.02	0.01
	P	0.00	0.00	0.73	0.80
Monosit	R	-0.04	-0.05	0.00	0.00
	P	0.51	0.42	0.98	0.97
Nötrofil%	R	-0.03	-0.03	-0.02	-0.03
	P	0.62	0.58	0.68	0.59
Nötrofil	R	0.05	0.07	0.05	0.05
	P	0.43	0.22	0.35	0.38
Eozonofil%	R	-0.03	0.01	0.11	0.10
	P	0.63	0.82	0.07	0.09
Eozonofil	R	0.02	0.02	0.03	0.03
	P	0.79	0.74	0.61	0.66
Bazofil%	R	0.01	-0.02	-0.04	-0.03
	P	0.93	0.74	0.50	0.56
Bazofil	R	0.06	0.05	0.01	0.01
	P	0.32	0.42	0.94	0.92
Pct	R	.229**	.155**	-.183**	-.197**
	P	0.00	0.01	0.00	0.00
Pdw	R	-0.04	-0.06	-0.03	-0.03
	P	0.45	0.31	0.61	0.61
Nötrofil/Lenfosit Oranı	R	-0.06	-0.06	0.02	0.02
	P	0.29	0.34	0.69	0.71

Yapılan analiz neticesinde bazı kan değerleri ile hastaların toplam yağ, kas kütle ve yüzdeleri, FFM ve TBV değerleri arasında hem negatif yönde hem de pozitif yönde, hem düşük hem orta hem de büyük düzeyde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir, $p \leq .050$. Detaylar tablo 4.10.'da sunulduğu gibidir.

Söz konusu analizi gerçekleştirmek için MS tipi gruplarında hastaların dağılımı incelendiğinde PR ve SP MS tiplerinde 2'şer hasta olduğu görülmüştür. Dolayısıyla, yeterli örneklem sayısı bu gruplarda bulunmadığından, bu gruplar analizden çıkarılmıştır. Sadece iki grup (CIS ve RR) kaldığı için bu iki grubu birbirleriyle karşılaştırma adına bağımsız örneklem t testi yapılmıştır. Analiz sonuçları tablo 4.11.'de sunulmuştur.

Tablo 4.11. MS Tipine (CIS ve RR) Göre Yağ ve Kas Oranları Arasında Fark

	MS TİPİ				$t(234)$	p
	CIS $\bar{X}$	SS	RR $\bar{X}$	SS		
Toplam Yağ Kütle	25.51	6.82	27.84	9.38	-1.06	0.29
Toplam Yağ Yüzdesi	17.69	5.26	20.03	9.01	-1.12	0.265
Toplam Yağ Dışı Kütle (FFM)	50.41	14.89	50.35	10.14	0.02	0.981
Toplam TBV	38.07	8.52	36.80	7.22	0.73	0.467

Yapılan analiz neticesinde MS tipleri arasında toplam yağ ve kas kütle ve yüzdeleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir $p > .050$.

Söz konusu analizi gerçekleştirmek üzere bağımsız örneklem t testi gerçekleştirilmiştir. Analiz sonuçları tablo 4.12.'de sunulmuştur.

Tablo 4.12. Obezite Durumları Arasında MS Süresi Açısından Fark

OBEZ SINIFLANDIRMASI						
	BKİ<25		BKİ 25+		$t(263)$	p
	$\bar{X}$	SS	$\bar{X}$	SS		
MS Süresi	6.95	5.30	9.23	6.39	3.09	0.002

Yapılan analiz neticesinde obez olmayanların (BKİ<25) MS süresi ortalaması ($\bar{X}=6.95$, $SS=5.30$) ile obez olanların (BKİ=25+) MS süresi ortalaması ($\bar{X}=9.23$, $SS=6.39$) arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir, $t(263)=3.09$, $p=.002$. Obez olanların MS süresi olmayanlara göre daha fazladır.

Söz konusu analizi gerçekleştirebilmek için pearson korelasyon analizi yapılmıştır. Analiz sonuçları tablo 4.12.'de sunulmuştur.

Tablo 4.13. Toplam Kas ve Yağ Yüzdesi ve Kütlesi ile MS Süresi Arasındaki İlişki

		Toplam Yağ Yüzdesi	Toplam Yağ Kütlesi	Toplam Yağ Dışı Kütle (FFM)	Toplam TBV
MS Süresi	R	0,10	0,09	-0,01	-0,01
	P	0,123	0,127	0,849	0,884

Yapılan analiz neticesinde değişkenler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir, $p>.050$.

Söz konusu araştırma sorusunu incelemek üzere bağımsız örneklem t testi gerçekleştirilmiştir. Analiz sonuçları tablo 4.13.'te sunulmuştur.

Tablo 4.14. BKİ Sınıflandırmasına Göre Hastaların Atak Sayıları, Metabolizma Hızı, EDSS Skorunun Arasında Fark

	OBEZ Sınıflandırması				$t(354)$	p
	BKİ<25 $\bar{X}$	SS	BKİ 25+ $\bar{X}$	SS		
Metabolizma Hızı	1406.65	220.69	1595.32	280.16	6.96	0.000
EDSS Skoru	0.71	1.19	0.94	2.35	0.93	0.352
Atak Sayı	2.79	2.20	3.13	2.41	1.17	0.245

Yapılan analiz neticesinde obez olmayanların (BKİ<25) metabolizma hızı ortalaması ($\bar{X}$ =1406.65, SS=220.69) ile obez olanların (BKİ=25+) metabolizma hızı ortalaması ($\bar{X}$ =1595.32, SS=280.16) arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir, $t(354)=6.96$, $p<.001$. Obez olanların metabolizma hızı obez olmayanlara göre daha fazladır. Diğer sonuçlar açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir, $p>.050$.

Söz konusu analizin en etkili şekilde yapılabilmesi için kullanılan ilaç tipleri literatüre uygun bir şekilde gruplanmıştır. Böylelikle 20'nin üzerinde olan ilaç türü 10 grupta toplanmıştır. Ancak yine analizlerin sağlıklı bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için gruplarda yeterli sayıda örneklem bulunmasına dikkat edilmiş ve 15 hastanın altında bulunan gruplar analizden çıkarılmıştır. Geriye kalan 6 grup ilaç ismi tablo 4.15.'te ilaç gruplarının isimleri ve kaç kişi tarafından kullanıldığı sunulmuştur.

Tablo 4.15. Gruplanan ve Yeniden İsimlendirilen İlaç Grupları

	N	%
Dimetil Fumarat	47	19.7
Fingolimad	64	26.9
Interferon beta-1	56	23.5
Glatraimer	15	6.3
Teriflunomid	33	13.9
Mavenclad	23	9.7
Toplam	238	100

Araştırma sorusunun analizi için tek yön ANOVA testi yapılmış ve test sonuçları tablo 4.16.'da sunulmuştur.

Tablo 4.16. MS de Kullanılan İlaç Tiplerine Göre Vücuttaki Yağ , Kas ve Yağ Dışı Kütle Değerleri Arasında Fark

		$\bar{X}$	SS	$F(5, 232)$	p	Gruplar Arası Fark
Toplam Yağ Kütle	Dimetil Fumarat	19.53	9.28	1.60	0.161	
	Fingolimad	18.96	10.12			
	Interferon beta-1	17.82	6.99			
	Glatraimer	17.77	6.44			
	Teriflunomid	21.12	8.29			
	Mavenclad	23.04	7.93			
Toplam Yağ Yüzdesi	Dimetil Fumarat	26.95	9.87	1.17	0.324	
	Fingolimad	26.40	10.61			
	Interferon beta-1	27.14	7.05			
	Glatraimer	25.65	7.63			
	Teriflunomid	28.47	9.24			
	Mavenclad	31.19	8.52			
Toplam Yağ Dışı Kütle (Ffm)	Dimetil Fumarat	51.12	10.54	2.83	0.017	Interferon beta-1 < Teriflunomid. p=0.013
	Fingolimad	50.78	9.82			
	Interferon beta-1	45.77	9.39			
	Glatraimer	50.81	7.98			
	Teriflunomid	53.06	12.15			
	Mavenclad	50.01	8.45			
Toplam Tbv	Dimetil Fumarat	37.43	7.72	2.37	0.40	Interferon beta-1 < Teriflunomid. p=0.050
	Fingolimad	37.17	7.18			
	Interferon beta-1	33.91	5.93			
	Glatraimer	37.19	5.85			
	Teriflunomid	38.39	7.71			

Yapılan analiz neticesinde toplam yağ dışı kütle (FFM) açısından MS ilaç tipleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir, $F(5, 232)=2.83$, $p=.017$. Hangi ilaç tipleri arasında anlamlı fark olduğunu tespit etmek üzere yapılan bonferroni post hoc analizi neticesinde ise Interferon beta-1 ($\bar{X}=45.77$, $SS=9.39$) ile teriflunomid ($\bar{X}=53.06$, $SS=12.15$) arasında anlamlı bir fark olduğu, Interferon beta-1 kullananların yağ dışı kütlelerinin teriflunomid'den daha az olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan analiz neticesinde toplam TBV açısından MS ilaç tipleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir, $F(5, 232)=2.37$, $p=.040$. Hangi ilaç tipleri arasında anlamlı fark olduğunu tespit etmek üzere yapılan bonferroni post hoc analizi neticesinde ise Interferon beta-1 ($\bar{X}=33.91$, $SS=5.93$) ile teriflunomid ($\bar{X}=38.39$, $SS=7.71$) arasında anlamlı bir fark olduğu, Interferon beta-1 kullananların TBV değerinin teriflunomid'den daha az olduğu tespit edilmiştir.

Diğer sonuçlar açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir, $p>.050$.

Söz konusu analiz için tanımlayıcı istatistik analizi yapılarak sonuçlar tablo 4.17.'de sunulmuştur.

Tablo 4.17. Vücut segmentel bölgeye göre tanımlayıcı analiz

	Minimum	Maksimum	$\bar{X}$	SS
Sağ Bacak Yağ Yüzdesi	4	50	30.14	11.26
Sağ Bacak Yağ Kütlesi	0	10	3.84	1.84
Sağ Bacak Ffm	6	15	8.62	1.75
Sağ Bacak Tahmini Kas	5	14	8.15	1.68
Sol Bacak Yağ Yüzdesi	5	50	30.18	11.04
Sol Bacak Yağ Kütlesi	1	10	3.78	1.80
Sol Bacak Ffm	6	14	8.45	1.70
Sol Bacak Tahmini Kas	5	13	7.99	1.62
Sağ Kol Yağ Yüzdesi	7	56	28.2	10.88
Sağ Kol Yağ Kütlesi	0	4	1.07	0.58
Sağ Kol Ffm	1	5	2.62	0.75
Sağ Kol Tahmini Kas	1	5	2.45	0.71
Sol Kol Yağ Yüzdesi	7	57	29.06	10.91
Sol Kol Yağ Kütlesi	0	4	1.13	0.64
Sol Kol Ffm	2	5	2.63	0.75
Sol Kol Tahmini Kas	1	5	2.46	0.72
Gövde Yağ Yüzdesi	3	48	25.07	9.22
Gövde Yağ Kütlesi	1	31	9.83	4.81
Gövde Ffm	20	45	27.93	4.98
Gövde Tahmini Kas	19	43	26.75	4.83

Analiz neticesinde segmentel bazda hastalara dair kas ve yağ kütle ve yüzdeleri sunulmuştur. Bu değerlere dair minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerlerine tablo 4.17.'de ulaşılabilmektedir.



5. TARTIŞMA

MS, kadınlarda erkeklerden daha yaygın olan (Sharifian et al., 2021) ve fiziksel ve zihinsel becerileri ve sosyal ilişkileri olumsuz etkileyen, merkezi sinir sisteminin inflamatuvar, demiyelinize bir hastalığıdır (Goodwin et al., 2021). Multipl skleroz (MS), en çok genç yetişkinleri etkiler ve travmatik olmayan bir hastalıktır (Kobelt et al., 2017).

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde MS insidansı ve prevalansı giderek artmaktadır (Browne et al., 2014), bunun altında yatan neden ise belirsizdir. MS her yaşta ortaya çıkabilir, ancak başlangıç yaşı genellikle 20 ve 40'tır (Ochoa et al., 2021). MS karmaşık bir hastalıktır; pek çok gen, özellikle D vitamini veya ultraviyole B ışığına (UVB) maruz kalma, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, ve iyi tanımlanmış birkaç çevresel faktör hastalığın artışına yol açabilir. Bu çevresel faktörlerin başında çocukluk çağı obezitesi, kötü beslenme alışkanlıkları gelmektedir (Dobson and Giovannoni, 2019). Obezite, MS için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir ve son on yılda, birkaç çalışma, genç bireylerde yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ile MS gelişimi arasında bir bağlantı olduğunu bildirmiştir (Gianfrancesco and Barcellos, 2016). Tanı anında MS'li kadınlarda obezite, tekrarlayan bir hastalık başlangıcı seyri ile ilişkili görülmüşken, son zamanlarda BMI ile MS hastalarında genişletilmiş sakatlık durumu ölçeği (EDSS) skoru arasında doğrudan bir ilişki keşfedilmiştir (Schreiner and Genes, 2021). ; Stampanoni Bassi et al, 2020).

Bu araştırmada 15 Ekim 2019-15 Ekim 2022 tarihleri arasında Nöroloji kliniğine başvurmuş, 18-65 yaş aralığında, çalışmaya alınma kriterlerine uyan 356 MS hastasının retrospektif olarak Tanita BC 418 cihazı ile ölçüme alınmış değerleri, BKİ değeri, metabolizma hızı, vücuttaki toplam ve segmental yağ ve kas oranı, biyokimyasal kan bulguları ve MRI bulguları değerlendirilmiştir. MS hastalarında beslenme eğitimin verilmesi , supleman takviyesi, diyet modelinin uygulanmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu araştırma yüksek hasta sayısının retrospektif antropometrik ölçümleri ve klinik özelliklerin karşılaştırıldığı ilk çalışma niteliğindedir. Literatüre güncel katkı sağlayacak niteliktedir.

Uluslararası Multipl Skleroz Federasyonu'nun (MSIF) 2020 yılında yayınladığı MS Atlası'nda MS'li kadın sayısının, erkek sayısına kıyasla 2-4 kat olduğu belirtilmiştir. HOLISM kohortundan elde edilen verilerde toplam 1401 hastadan %82.7'si kadın, %17.3'ü erkektir (Weiland et al., 2019). Bizim çalışmamızda da kadınlar erkeklerden yaklaşık 3 kat daha fazla çıkmıştır ve %72.2 oranında kadın % 27.8 oranında erkek çıkmıştır. Literatürdeki verilere benzer sonuç gösteren çalışmamızda kadın hastaların erkek hastalardan daha fazla olması prevelansla ilişkilidir. Epidemiyolojik veriler göz önünde bulundurulduğunda kadınların, daha fazla olması beklenen bir durumdur.

Hastalığın her yaşta ortaya çıkabileceği, ortalama tanı yaşının 20 yaştan 50 yaşa kadar farklı değerler alabileceği belirtilerek, küresel olarak MS tanısının ortalama yaşı 32 olarak saptanmıştır (MSIF, 2020). Çalışmamıza katılan bireylerin ortalama tanı alma yaşı 36,72'dir. Bu veri, literatürle tutarlıdır.

Multipl Sklerozlu Örneklemde Sağlık Sonuçları ve Yaşam Tarzı (HOLISM) kohortundan elde edilen verilerle yapılan çalışmada, bireylerin çoğunluğunun yüksek eğitimli olduğu ve önemli bir kısmı bir veya daha fazla yüksek öğrenim derecesini tamamladığı belirtilmiştir. MS'li insanlar arasında, daha yüksek bir eğitim düzeyi, sağlık hizmetlerine daha fazla katılım ve sağlıkla ilişkili daha yüksek yaşam kalitesi ile ilişkili olabileceği bilinmektedir (Hadgkiss et al., 2013). HOLISM uluslararası kohortundan elde edilen veriler ile yapılan bir çalışmada, fiziksel bileşik sağlık ve mental bileşik sağlık, eğitim düzeyi yüksek olanlarda daha yüksek bulunmuştur (Simpson et al., 2021). Çalışmamızda hastaların eğitim seviyeleri net olarak tanımlanamamış ve kesin bir bilgiye ulaşılamamıştır.

İdeal vücut ağırlığını korumak MS hastaları için önemli olarak değerlendirilmektedir; obezite daha yüksek nüks riski ve hastalığın ilerlemesinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Russell et al., 2020). Yüksek vücut kitle indeksi (BKİ) ve obezite, MS gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmalar, ergenlik döneminde BKİ'lerin = 30 kg/m²'nin yalnızca MS geliştirme riskini artırmakla kalmayıp aynı zamanda daha yüksek düzeyde sakatlık ve ayrıca artmış nöroinflamasyon ve gri madde atrofisi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Stampanoni et al., 2020; Mowry et al., 2018). Yapılmış başka çalışmada ise 7 ve 13 yaşlar arasındaki genç obez bireylerde MS gelişme riski 1.6-1.9 kat artış bulunmuştur. Bu ilişkinin kızlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha güçlü olduğu görülmüştür (Munger et al., 2013). Yine başka bir boylamsal

çalışmada, BKİ'deki her 1 kg/m²'lik artış, bağımsız olarak hem normalleştirilmiş gri madde hacminde hem de beyin parankiminde bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Fakat BMI artışı ile daha yüksek bir sakatlık derecesi arasında önemli bir klinik ilişki bulunamamıştır (Mowry et al., 2018). Mevcut çalışmamızda BKİ'leri değerlendirilen hastaların yaklaşık yarısı normal BKİ değerine sahip olarak bulunmuştur. BKİ değeri ile MRG bulgularının karşılaştırılmasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yapılan analiz neticesinde obez olmayanların (BKİ<25) MS süresi ortalaması ($\bar{X}$ =6.95, SS=5.30) ile obez olanların (BKİ=25+) MS süresi ortalaması ($\bar{X}$ =9.23, SS=6.39) arasında anlamlı bir fark tespit edilmiş olup; $t(263)=3.09$, $p=.002$. obez olanların MS süresi olmayanlara göre daha fazla saptanmıştır.

Weinstock-Guttman tarafından yapılmış çalışmada MS hastalarının serum lipid profili ve hastalık aktivitesi ilişkisini araştırılmış olup; daha yüksek total kolesterol, LDL ve TG düzeylerini, hastalık aktivitesinde ve EDSS değerinde artış ile ilişkili bulunmuştur (Weinstock et al., 2011). Çalışmamızda da hastaların kan bulgusu değerlerine bakılmış ve sonuçlar literatürdekine benzer çıkmıştır. Hastaların kan bulguları ile toplam yağ yağ yüzdesi ve toplam TBV değerleri değerlendirilmiş olup; yapılan analiz neticesinde bazı kan değerleri ile hastaların toplam yağ, kas kütle ve yüzdeleri, FFM ve TBV değerleri arasında hem negatif yönde hem de pozitif yönde, hem düşük hem orta hem de büyük düzeyde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Literatür incelendiğinde MS hastalarında ilaç kullanımına ilişkin pek çok araştırmanın yapıldığı fakat hastaların ilaç kullanımı ile vücutlarındaki antropometrik değerlerin karşılaştırıldığı bir çalışmanın olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Yaptığımız çalışma neticesinde toplam yağ dışı kütle (FFM) ve TBV açısından MS ilaç tipleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir, $F(5, 232)=2.83$, $p=.017$. Hangi ilaç tipleri arasında anlamlı fark olduğunu tespit etmek üzere yapılan bonferroni post hoc analizi neticesinde ise Interferon beta-1 ($\bar{X}$ =45.77, SS=9.39) ile teriflunomid ($\bar{X}$ =53.06, SS=12.15) arasında anlamlı bir fark olduğu, Interferon beta-1 kullananların yağ dışı kütlelerinin ve TBV değerinin teriflunomid'den daha az olduğu tespit edilmiştir.

6. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

Araştırmanın öncelikli sorusu Multipl Skleroz Hastalarının Antropometrik Ölçümlerle, Klinik Ve Demografik Özellikler Arasındaki İlişkinin araştırılmasına yönelik olduğu ve çalışma retrospektif olduğu için çalışmaya kontrol grubu dahil edilmemiştir. Sunulan çalışmanın bir sınırlaması, özellikle MS ve MS dışındaki inflamatuvar hastalıkları olan hastalarla ilgili olarak analiz edilen deneklerle karşılaştırma yapılabilecek bir kontrol grubunun tanımlanmamasıdır. Hasta gruba ek olarak kontrol grubunun biyokimyasal bulgularına ulaşmak ve biyokimyasal bulguları çalışmaya yakın tarihli, var olan sonuçlar ile değil çalışma sırasında almak sonuçlarımızı güçlendirebilirdi.

Çalışmaya hamile ,emzikli dönemdeki kadınların dahil edilememiş olması hasta sayısının daha fazla artmamasına sebep olmuştur.

Tanita cihaz ölçüm esnasında hastanın üzerinde metal olmaması gerekliliği ve ölçüm esnasında çıplak ayakla çıkmak olması hasta konforunu olumsuz yönde etkilemiş ve bazı hastaların ölçüme alınmamasına sebep olmuştur.

Tekerlekli sandalyede olan ve yürümekte ve dengede kalmakta zorluk çeken hastalar ölçüme alınamamış ve çalışmaya dahil edilememiştir.

Klinik ve laboratuvar bulgularında eksikler olan bazı hastalar çalışmaya dahil edilememiştir.

Çalışmaya başlandıktan sonra dünya çapında etkisini gösteren küresel salgının çıkması sebebiyle hastalar hastaneye gelmekte zorluk yaşamış ve çalışma belirtilen süreden daha geç tamamlanabilmiştir.

7. SONUÇ

Bu araştırmada 15 Ekim 2019-15 Ekim 2022 tarihleri arasında Nöroloji kliniğine başvurmuş, 18-65 yaş aralığında, 356 MS tanısı almış hastanın retrospektif olarak Tanita BC 418 cihazı ile ölçüme alınmış değerleri, BKİ değeri metabolizma hızı, vücuttaki toplam ve segmental yağ ve kas oranı ve biyokimyasal kan bulguları değerlendirilmiştir.

Çalışma sonucuna göre önemli bulunan noktalar şu şekildedir.

- 1) Yapılan analiz neticesinde katılımcıların cinsiyetleri incelendiğinde 257 kadın, 99 erkek olduğu tespit edilmiştir.
- 2) Yapılan analiz neticesinde EDSS skoru ile Metabolizma hızlarının atak sayısı arasında düşük derecede pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir; $r=.25$, $p<.001$. Diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.
- 3) Yapılan analiz neticesinde *toplam* kas ve yağ yüzdesi ve kütlesi ile atak sayısı ve EDSS skoru arasında ilişki anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir, $p<.050$.
- 4) Yapılan analiz neticesinde bazı kan değerleri ile hastaların toplam ya, kas kütle ve yüzdeleri, FFM ve TBV değerleri arasında hem negatif yönde hem de pozitif yönde, hem düşük hem orta hem de büyük düzeyde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir, $p\leq.050$.
- 5) Yapılan analiz neticesinde MS tipleri arasında toplam yağ ve kas kütle ve yüzdeleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir, $p>.050$.
- 6) Yapılan analiz neticesinde obez olmayanların ($BKİ<25$) MS süresi ortalaması ($\bar{X}=6.95$, $SS=5.30$) ile obez olanların ($BKİ=25+$) MS süresi ortalaması ($\bar{X}=9.23$, $SS=6.39$) arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir, $t(263)=3.09$, $p=.002$. Obez olanların MS süresi olmayanlara göre daha fazladır.
- 7) Yapılan analiz neticesinde obez olmayanların ($BKİ<25$) metabolizma hızı ortalaması ($\bar{X}=1406.65$, $SS=220.69$) ile obez olanların ($BKİ=25+$) metabolizma hızı ortalaması ($\bar{X}=1595.32$, $SS=280.16$) arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir, $t(354)=6.96$, $p<.001$. Obez olanların metabolizma hızı obez olmayanlara göre daha fazladır. Diğer sonuçlar açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir, $p>.050$.

- 8) Yapılan analiz neticesinde toplam yağ dışı kütle (FFM) açısından MS ilaç tipleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir, $F(5, 232)=2.83, p=.017$. Hangi ilaç tipleri arasında anlamlı fark olduğunu tespit etmek üzere yapılan bonferroni post hoc analizi neticesinde ise Interferon beta-1 ($\bar{X}=45.77, SS=9.39$) ile teriflunomid ($\bar{X}=53.06, SS=12.15$) arasında anlamlı bir fark olduğu, Interferon beta-1'nin teriflunomid'den daha az kullanıldığı tespit edilmiştir.
- 9) Yapılan analiz neticesinde toplam TBV açısından MS ilaç tipleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir, $F(5, 232)=2.37, p=.040$. Hangi ilaç tipleri arasında anlamlı fark olduğunu tespit etmek üzere yapılan bonferroni post hoc analizi neticesinde ise Interferon beta-1 ($\bar{X}=33.91, SS=5.93$) ile teriflunomid ($\bar{X}=38.39, SS=7.71$) arasında anlamlı bir fark olduğu, Interferon beta-1'nin teriflunomid'den daha az kullanıldığı tespit edilmiştir.

8. ÖNERİLER

Multipl skleroz, son yıllarda prevalansı artış gösteren ve genç yetişkin bireylerde nörolojik özürlülüğe yol açan kronik bir hastalıktır. Nörolojik özürlülüğe yol açması ve kronik hastalık olması sebebiyle bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Hastalığın etiyojisi tam olarak anlaşılamamakla birlikte beslenmenin de dahil olduğu çevresel faktörlerin rol aldığı bilinmektedir. Farklı çalışmalarda çeşitli besin öğelerinden kısıtlı veya zengin beslenmenin MS hastalarında klinik seyri olumlu etkilediği gösterilse de bu çalışmaların çok azının geçerliliği doğrulanmıştır. Doymuş yağdan kısıtlı, çoklu doymamış yağ asitleri, antioksidan kaynağı ve posada zengin besinler hastalığın tedavisinde önerilmektedir. Hastalığın tedavisinde spesifik bir diyet modeli olmamasına karşın sağlıklı beslenme önerilerinin uygulanması yaşam kalitesinin sürdürülmesinde önemlidir.

MS hastalığı, bireylerin hem fiziksel hem de mental olarak yaşam kalitesini önemli düzeyde etkilemektedir. Bu nedenle hastalığın ilerleyişinde ve hastaların yaşam kalitesi üzerinde etkili olan faktörlerin araştırılması ve bilinmesi gerekmektedir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre MS hastalarının BKİ değerleri takibi ve obezite durumunun değerlendirilmesi yapılması gerekmektedir. Bu nedenle hastaların normal BKİ aralığında tutulabilmeleri için doktor, beslenme uzmanı ve diyetisyenle multidisipliner bir çalışma yapılmalıdır.

MS hastalığında hangi diyet modelinin en uygun ve etkili olduğu bilinmemektedir.. Gözlemsel veriler, Akdeniz diyetinin birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi MS hastalığı için de uygun olduğunu belirtmektedir. Bu hastalara diyetisyen tarafından verilecek beslenme eğitimi ve uygun bir diyet son derecede önemlidir.

MS hastalarının antropometrik ölçümleri belirli aralıklarla diyetisyen tarafından alınmalı ve malnütrüsyon ve obezite göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKÇA

- Abdel Salam, O. A., Ghonimi, N. A. M., Ismail, M. H. (2019). Risk of obstructive sleep apnea in multiple sclerosis: Frequency, clinical and radiological correlates. *Multiple Sclerosis Related Disorders*, 28, 184-188.
- Actor JK. (2012), *Cells and Organs of the Immune System*. Elsevier's Integrated Review Immunology and Microbiology Second Edition. Philadelphia. p. 7-16.
- Akdemir, N., Terzi, M., Arslan, N., Onar, M. (2017). Prevalence of Multiple Sclerosis in the Middle Black Sea Region of Turkey and Demographic Characteristics of Patients. *Noro Psikiyatr Ars*, 54(1), 11-14.
- Alghwiri, A., Khalil, H., Al-Sharman, A., El-Salem, K. (2018). Depression is a predictor for balance in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 24, 28-31.
- Alp, R., Alp, S., Planci, Y., Yapici, Z., Börü, Ü. (2012). The Prevalence of Multiple Sclerosis in the North Caucasus Region of Turkey: Door-to-Door Epidemiological Field Study. *Multipl Skleroz Prevelansı: Türkiye'nin Kuzey Doğusunda Epidemiyolojik Saha Çalışması*. *Archives of Neuropsychiatry*, 2012, 272-275. doi:10.4274/npa.y6152.
- Altowaijri, G., Fryman, A., Yadav, V. (2017) Dietary Interventions and Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 17(3):28.
- Ascherio A. (2013). Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 13:3–9
- Bahr, LS., Bock, M., Liebscher, D., Bellmann-Strobl, J., Franz, L., Prüß, A. (2020). Ketogenic diet and fasting diet as Nutritional Approaches in Multiple Sclerosis (NAMS): Protocol of a randomized controlled study. *Trials*, 21(1):1–9.
- Balto, J. M., Ensari, I., Hubbard, E. A., Khan, N., Barnes, J. L., Motl, R. W. (2016). Individual and Co-occurring SNAP Risk Factors: Smoking, Nutrition, Alcohol Consumption, and Physical Activity in People with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*, 18(6), 298-304. doi:10.7224/1537-2073.2016-040.
- Barkhof, F., McGowan, JC., Van Waesberghe, J. (1988). Hypointense multiple sclerosis lesions on T1-weighted spin echo magnetic resonance images: their contribution in understanding multiple sclerosis evolution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64:S77-9.
- Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E. (2015). Environmental Risk Factors And Multiple Sclerosis: An Umbrella Review Of Systematic Reviews And Meta-Analyses. *Lancet Neurology*, 14(3):263- 273.
- Besler, H. T., Comoglu, S., Okcu, Z. (2002). Serum levels of antioxidant vitamins and lipid peroxidation in multiple sclerosis. *Nutritional neuroscience*, 5(3), 215-220. doi:10.1080/10284150290029205.
- Bhargava, P. (2015). Diet and Multiple Sclerosis. *National Multiple Sclerosis Society Journal*
- Bhattacharya, R. K., Vaishnav, N., Dubinsky, R. M. (2014). Is there an increased risk of hip fracture in multiple sclerosis? Analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 7, 119-122. doi:10.2147/JMDH.S54786
- Bisht, B., Darling, WG., Grossmann, RE., Shivapour, ET., Lutgendorf, SK., Snetselaar, LG. (2014). A multimodal intervention for patients with secondary progressive multiple sclerosis: Feasibility and effect on fatigue. *J Altern Complement Med*, 20(5):347–55.
- Biström, M., Hultdin, J., Andersen, O., Alonso-Magdalena, L., Jons, D., Gunnarsson, M. (2021). Leptin levels are associated with multiple sclerosis risk. *Mult Scler J*. 2021;27(1):19–27.

- Börü, Ü. T., Bilgiç, A. B., Köseoğlu Toksoy, C., Yılmaz, A. Y., Tasdemir, M., Sensöz, N. P., ve ark. (2018). Prevalence of Multiple Sclerosis in a Turkish City Bordering an Iron and Steel Factory. *Journal of Clinical Neurology*, 14(2), 234-241. doi:10.3988/jcn.2018.14.2.234
- Brenton, JN., Banwell, B., Christina Bergqvist, AG., Lehner-Gulotta D, Gampper L, Leytham, E. (2019). Pilot study of a ketogenic diet in relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*, 6(4).
- Brola, W., Sobolewski, P., Szczuchniak, W., Góral, A., Fudala, M., Przybylski, W. (2016). Association of seasonal serum 25-hydroxyvitamin D levels with disability and relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Clin Nutr*, 70(9):995– 9.
- Brown, SJ. (2006). The role of vitamin D in multiple sclerosis. *Ann Pharmacother*, 40(6):1158-1161.
- Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C. (2014). Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem withwidespread inequity.*Neurology*, 83:1022–1024
- Brust, JCM. (2012). Current Diagnosis Treatment: Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain. *Neurology*.
- Chen, JJ., Carletti, F., Young, V., McKean, D., Quaghebeur, G. (2016). MRI differential diagnosis of suspected multiple sclerosis. *Clin Radiol*, 71(9):815-827.
- Cichon, R., Wadolowska, L. (2003). In: *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition, Multiple Sclerosis Nutritional Management*, p. 4034–9.
- Cohen, JA., Rae-Grant, A. (2012). Diagnosing multiple sclerosis. *Handbook of Multiple Sclerosis*, (pp.15-27)
- Cohn, L., Hawrylowicz, C., Ray, A., (2014). *Biology of Lymphocytes*. Middleton's Allergy Eighth Edition. London: W.B. Saunders, p. 203-14.
- Compston, A., Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet*, 372(9648):1502-1517.
- Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T., Adeleine, P. (2000). Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 343(20):1430-1438.
- Cook, and Stuart, D. (2001). *Handbook of Multiple Sclerosis*. CRC Press, 213-233.
- Da Costa, Silva BY., De, Carvalho., Sampaio, HA., Shivappa, N., Hébert, J., Silva Albuquerque, L Da., Ferreira Carioca, AA. (2018). Interactions between dietary inflammatory index, nutritional state and Multiple Sclerosis clinical condition. *Clin Nutr ESPEN*, 26:35–41.
- De Larco, JE., Wuertz, BRK, Furcht, LT. (2004). The Potential Role of Neutrophils in Promoting the Metastatic Phenotype of Tumors Releasing Interleukin-8. *Clinical Cancer Research*. 10(15):4895.
- Demir, A., Yıldız, E. (2015). Multiple Skleroz ve Beslenme. *Ortadogu Tıp Dergisi*, 7(3), 144-148.
- Dobson, R., Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis—a review. *European journal of neurology*, 26(1), 27-40.
- Dolati, S., Babaloo, Z., Jadidi-Niaragh, F., Ayromlou, H., Sadreddini, S., Yousefi, M. (2017). Multiple sclerosis: therapeutic applications of advancing drug delivery systems. *Biomed. Pharmacother*, 86, 343–353.
- Efendi, H., Yandım, Kuşcu D. (2018). *Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. In İstanbul: Galenos Yayınevi
- Eren, A.S. (2017). *Multipl sklerozlu hastalarda beyin atrofi ve bilişsel işlevlerle ilişkisi*.Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, 18.İstanbul

- Esposito, S., Bonavita S., Sparaco M. (2018). The Role Of Diet In Multiple Sclerosis: A Review. *Nutr Neurosci*, 21(6):377-390.
- Esposito, S., Sparaco, M., Maniscalco, GT., Signoriello, E., Lanzillo, R., Russo, C. (2021). Lifestyle and Mediterranean diet adherence in a cohort of Southern Italian patients with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 47:102636.
- Evans, E, Levasseur V, Cross AH, Piccio L. (2019). An overview of the current state of evidence for the role of specific diets in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 36:101393.
- Farinotti, M., Simi, S., Di Pietranton, PC., McDowell, N., Brait L., Lupo, D., Filippini, G.(2007). Dietary interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 1. Art. No.: CD004192.
- Fazekas. F., Barkhof, F, Filippi, M, (1999).The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology*, 53(3):448-56.
- Fazekas, F., Offenbacher, H., Fuchs, S. (1988). Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*, 38(12):1822-5.
- Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl, F., Preziosa, P., Solari, A., Vukusic, S. (2018). Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Prim*, 4(1):1–27.
- Fitzgerald, KC., Vizthum, D., Henry-barron, B., Schweitzer, A., Cassard, D., Kossoff, E. (2019). Effect of intermittent vs. daily calorie restriction on changes in weight and patient-reported outcomes in people with multiple sclerosis. 33–9.
- Fox, N.C., Jenkins, R., Leary, S.M., Stevenson, V.L., Losseff, N.A., Crum, W.R. (2000). Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology*, 54: 807–12.
- Frieze, M. A., Schattling, B., & Fugger, L. (2014). Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 10(4), 225-238.
- Frischer, JM., Bramow, S., Dal-Bianco A., Lucchinetti, CF., Rauschka, H., Schmidbauer, M., Laursen, H., Sorensen, PS., Lassmann, H. (2009). The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*, 132(Pt 5):1175-1189.
- Ghasemi, N., Razavi, S., Nikzad, E. (2017). Multiple sclerosis: Pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell J*, 19(1):1–10.
- Gianfrancesco, MA., Stridh, P., Rhead, B., Shao, X., Xu, E., Graves, JS., (2017). Evidence for a causal relationship between low Vitamin D, high BMI, and pediatric-onset MS. *Neurology*, 88(17):1623–9.
- Giffroy, X., Maes, N., Albert, A., Maquet, P., Crielaard, JM., Dive, D. (2016). Multimodal evoked potentials for functional quantification and prognosis in multiple sclerosis. *BMC Neurol*, 16:83.
- Gilmour, H., Ramage-Morin, P. L., & Wong, S. L. (2018). Multiple sclerosis: prevalence and impact. *Health reports*, 29(1), 3-8.
- Giorgio, A., De Stefano, N. (2018). Effective Utilization of MRI in the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*, 36(1):27-34.
- Haahr, S., Koch-Henriksen, N., Moller-Larsen, A., Eriksen, LS., Andersen, HM. (1995). Increased risk of multiple sclerosis after late Epstein-Barr virus infection: a historical prospective study. *Mult Scler*, 1(2):73-77.

- Habek, M., Hojsak, I., Brinar, V V. (2010). Nutrition in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 112(7):616–20.
- Harding, K., Anderson, V., Williams, O., Willis, M., Butterworth, S., Tallantyre, E., (2018). A contemporary study of mortality in the multiple sclerosis population of south east Wales. *Mult Scler Relat Disord*, 25, 186-191. doi:10.1016/j.msard.2018.08.001
- Hartung HP, Graf J, Aktas O, Mares J, Barnett MH. Diagnosis of multiple sclerosis: Revisions of the McDonald criteria 2017 - Continuity and change. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):327–37.
- He J, Grossman RI, Ge Y ve ark. Enhancing patterns in multiple sclerosis: evolution and persistence. *Am J Neuroradiol*. 2001;22(4):664-9.
- Hoppenbrouwers, IA., Liu, F, Aulchenko, YS., Ebers GC., Oostra, BA., Van Duijn, CM. (2008). Maternal transmission of multiple sclerosis in a Dutch population. *Arch Neurol*. 65(3):345–8.
- Huang, W.J., Chen, W.W., Zhang, X. (2017). Multiple sclerosis: pathology, diagnosis and treatments. *Experimental and therapeutic medicine*, 13(6). 3163-3166.
- Hunter, SF. (2016). Overview and Diagnosis of Multiple Sclerosis. 22(6):141–50.
- Huss, AM., Halbgebauer, S., Öckl, P., Trebst, C., Spreer, A., Borisow, N. (2016). Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria: a German-Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically isolated syndrome. *J Neurol*, 263(12):2499-504
- Idiman, E., Ozakbas, S., Dogan, Y., Kosehasanogullari, G. (2009). The significance of oligoclonal bands in multiple sclerosis: relevance of demographic and clinical features, and immunogenetic backgrounds. *J Neuroimmunol*, 212(1-2):121-4.
- Jacobs, L., Nawrot, TS., de Geus, B., Meeusen, R., Degraeuwe, B., Bernard, A. (2010). Subclinical responses in healthy cyclists briefly exposed to traffic-related air pollution: an intervention study. *Environ Health*, 9:64.
- Kamm, C.P., Uitdehaag, B.M., Polman, C.H. (2014). Multiple sclerosis: Current knowledge and future outlook. *European Neurology*, 72: 132–141.
- Kamma, E., Lasisi, W., Libner, C. (2022). Central nervous system macrophages in progressive multiple sclerosis: relationship to neurodegeneration and therapeutics. *J Neuroinflammation*, 19:45. doi:10.1186/ s12974-022-02408-y
- Kappus, N., Weinstock-Guttman, B., Hagemeyer, J., Kennedy, C., Melia, R., Carl, E. (2016). Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87(2):181–7.
- Kloos, AD., Kegelmeier, DA. (2016). *Neurologic Rehabilitation: Neuroscience and Neuroplasticity in Physical Therapy Practise*, 1. Baskı, New York, McGraw Hill Education. 257- 279.
- Kobelt, G., Thompson, A., Berg, J.(2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler*, 23:1123–1136
- Koch-Henriksen, N., Sørensen, PS. (2010). The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*, 9(5):520–32.
- Koh, S., Dupuis, N., Auvin, S. (2020). Ketogenic diet and Neuroinflammation. *Epilepsy Res*, 167:106454.

- Kuhle, J., Disanto, G., Dobson, R., Adiutori, R., Bianchi, L., Topping, J. (2015). Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler* 21(8):1013-24.
- Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1444.
- Langley, MR., Triplet, EM., Scarisbrick, IA. (2020). Dietary influence on central nervous system myelin production, injury, and regeneration. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*, 1866(7):165779.
- Lassmann, H., van Horssen, J., Mahad, D. (2012). Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*, 8(11), 647-656. doi:10.1038/nrneurol.2012.168.
- Lemus, H. N., Warrington, A. E., & Rodriguez, M. (2018). Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. *Neurol Clin*, 36(1), 1-11. doi:10.1016/j.ncl.2017.08.002.
- Leocani, L., Guerrieri, S., Comi, G. (2018). Visual Evoked Potentials as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Associated Optic Neuritis. *J Neuroophthalmol*, 38(3):350-7
- Levinthal, D. J., Rahman, A., Nusrat, S., O'Leary, M., Heyman, R., Bielefeldt, K. (2013). Adding to the burden: gastrointestinal symptoms and syndromes in multiple sclerosis. *Mult Scler Int*, 319201. doi:10.1155/2013/319201
- Loken-Amsrud, K. I., Myhr, K. M., Bakke, S. J., Beiske, A. G., Bjerve, K. S., Bjornara, B. T., (2013). Retinol levels are associated with magnetic resonance imaging outcomes in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 19(4), 451-457. doi:10.1177/1352458512457843.
- Lotze, TE., González-Scarano, F. (2007). Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of pediatric multiple sclerosis.
- Lublin, FD., Reingold, SC., Cohen, JA., Cutter GR., Sorensen, PS., Thompson, AJ., Wolinsky, JS., Balcer, LJ., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B Jr., Calabresi, PA., Clanet, M., Comi, G., Fox, RJ., Freedman, MS., Goodman, AD., Inglese, M., Kappos, L., Kieseier, BC., Lincoln, JA., Lubetzki, C., Miller, AE., Montalban, X., O'Connor, PW., Petkau, J., Pozzilli, C., Rudick, RA., Sormani, MP., Stuve, O., Waubant, E., Polman, CH. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83(3):278-286.
- Luetic, GG., Menichini, ML., Deri, N., Steinberg, J., Carrá, A., Cristiano, E. (2021). High birth weight and risk of multiple sclerosis: A multicentre study in Argentina. *Mult Scler Relat Disord*, 47:102628.
- Lycke J. (2017). Trials of antivirals in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 136 Suppl 201:45-48.
- Marrie, RA., Rudick, R., Horwitz, R., Cutter, G., Tyry, T., Campagnolo, D. (2010). Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*, 74(13):1041-7.
- Masullo, L., Papas, MA., Cotugna, N., Baker, S., Mahoney, L., Trabulsi, J. (2015). Complementary and Alternative Medicine Use and Nutrient Intake Among Individuals with Multiple Sclerosis in the United States. *J Community Health*, 40(1):153-60.
- Matute-Blanch, C., Montalban, X., Comabella, M. (2017). Multiple sclerosis, and other demyelinating and autoimmune inflammatory diseases of the central nervous system. *Handb. Clin. Neurol*, 146, 67-84.
- Miller, DH., Weinshenker, BG., Filippi, M., Banwell, BL., Cohen, JA., Freedman, MS. (2008). Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*, 14(9):1157-74.

- Minneboo, A., Uitdehaag, BM., Adèr, HJ. (2005). Patterns of enhancing lesion evolution in multiple sclerosis are uniform within patients. *Neurolog*, 65(1):56-61
- Mische, LJ., Mowry, EM. (2018). The Evidence for Dietary Interventions and Nutritional Supplements as Treatment Options in Multiple Sclerosis: a Review. *Curr Treat Options Neurol*, 20(4), 8. doi:10.1007/s11940-018-0494-5.
- Montalban, X., Sastre-Garriga, J., Filippi, M. (2009). Primary progressive multiple sclerosis diagnostic criteria: a reappraisal. *Multiple Sclerosis*, 15: 1459-65
- Mowry, EM., Azevedo, CJ., McCulloch, CE., Okuda, DT., Lincoln, RR., Waubant, E.(2018). Body mass index, but not vitamin d status, is associated with brain volume change in MS. *Neurology*, 91(24):e2256–64.
- Munger, KL, Chitnis, T., Ascherio, A. (2009). Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology*, 73(19):1543–50.
- Munger, KL., Bentzen, J., Laursen, B., Stenager, E., Koch-Henriksen, N., Sørensen TL. (2013). Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler*, 19(10):1323–9
- Murray, TJ. (2005). Multiple sclerosis: the history of a disease. New York: Demos.
- Neema, M., Stankiewicz, J., Arora, A. (2007). MRI in multiple sclerosis: what's inside the toolbox? *Neurother*, 4(4):602-17
- O'Connor, P. (2002). Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: An Overview. *Neurology*, 1-32.
- Okuda, DT., Mowry, EM., Beheshtian, A., Waubant, E., Baranzini, SE., Goodin, DS., Hauser SL., Pelletier, D. (2009). Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 72(9):800-805.
- Ontaneda, D., Thompson, AJ., Fox, RJ., Cohen, JA. (2017). Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet*, 389(10076):1357-1366.
- Ostkamp, P., Salmen, A., Pignolet, B., Görlich, D., Andlauer, TFM., Schulte-Mecklenbeck, A. (2021). Sunlight exposure exerts immunomodulatory effects to reduce multiple sclerosis severity. *Proc Natl Acad Sci U S A*.118(1).
- Pasquinelli, S., Solaro, C. (2008). Nutritional assessment and malnutrition in multiple sclerosis. *Neurol Sci*, 29:367–9.
- Paty, D., Oger, J., Kastrukoff, L. (1988). MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*, 38(2):180-5.
- Payne, A. (2001). Nutrition and diet in the clinical management of multiple sclerosis. *J Hum Nutr Diet*, 14(5):349-357.
- Penesová, A., Dean, Z., Kollár, B., Havranová, A., Imrich, R., Vlček, M. (2018). Nutritional intervention as an essential part of multiple sclerosis treatment? *Physiol Res*. 67(4):521–33.
- Pihl-Jensen, G., Schmidt, MF., Frederiksen, JL. (2017). Multifocal visual evoked potentials in optic neuritis and multiple sclerosis: A review. *Clin Neurophysiol*, 128(7):1234-45.
- Plewes, DB., Kucharczyk, W. (2012). Physics of MRI: A primer. *J Magn Reson Imaging*. 35(5):1038–54.

- Polman, C., Kappos, L., Freedman, MS. (2008). Subgroups of the BENEFIT study: risk of developing MS and treatment effect of interferon beta-1b. *J Neurol*, ;255(4):480-7
- Polman, CH., Reingold, SC., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, JA., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, FD., Montalban, X., O'Connor P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, AJ., Waubant, E., Weinshenker, B., Wolinsky, JS. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 69(2):292-302.
- Popescu, BF., Lucchinetti, CF. (2012). Pathology of demyelinating diseases. *Annu Rev Pathol*, 7:185-217.
- Puz, P., Lasek-Bal, A., Steposz, A., Bartoszek, K., Radecka, P. (2018). Effect of comorbidities on the course of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 167, 76- 81. doi:10.1016/j.clineuro.2018.02.014.
- Raffel, J., Wakerley, B., Nicholas, R. (2016). Multiple sclerosis. *Medicine*, 44(9), 537- 541. doi:https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2016.06.005.
- Reich, D., Nalls, MA., Kao, WHL., Akyzbekova, EL, Tandon, A., Patterson, N. (2009). Reduced neutrophil count in people of African descent is due to a regulatory variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene. *PLoS Genet*, 5(1):e1000360-e.
- Riccio, P., Rossano, R., Larocca, M., Trotta, V., Mennella, I., Vitaglione, P. (2016). Anti inflammatory nutritional intervention in patients with relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Exp Biol Med*, 241(6):620–35.
- Ropper, AH., Brown, RH. (2005). *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 8 ed. New York: McGraw-Hill Professional.
- Rosenberg, HF., Phipps, S., Foster, PS. (2007). Eosinophil trafficking in allergy and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(6):1303-10.
- Ross AP. (2014). Management of multiple sclerosis. *Int J MS Care*, 16(16):8-12.
- Rovira, A., De Stefano, N. (2016). MRI monitoring of spinal cord changes in patients with multiple sclerosis. *Curr Opinion Neurol*, 29(4):445-52.
- Ruprecht, K., Tumani, H. (2016). Cerebrospinal fluid diagnostics in multiple sclerosis. *Nervenarzt*, 87(12):1282-1287.
- Sá, MJ. (2012). Physiopathology of symptoms and signs in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*, 70(9):733–40.
- Schumacher, GA., Beebe, G., Kibler, RF., Kurland, LT., Kurtzke, JF., McDowell, F. (1965). Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 122(1), 552-568.
- Schwarz, S., Leweling, H. (2005). Multiple sclerosis and nutrition. *Mult Scler*, 11(1):24-32
Sci 1968;122:552–68.
- Scott, R., Bowling, TE. (2015). Enteral Tube Feeding in Adults. *J R Coll Physicians Edinb*, 45(1):49- 54.
- Sedaghat, F., Jessri, M., Behrooz, M., Mirghotbi, M., Rashidkhani, B. (2016). Mediterranean diet adherence and risk of multiple sclerosis: A case-control study. *Asia Pac J Clin Nutr*, 25(2):377–84.
- Seewann, A., Enzinger, C., Filippi, M. (2008). MRI characteristics of atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions of the brain. *J Neurology*, 255(1):1-10.

- Simpson, S., Jr, van der Mei, I. (2019). Vitamin D deficiency is an etiological factor for MS - Commentary. *Mult Scler*, 25(5):641-643.
- Siva, A. (2018). Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*, 36(1):69-117.
- Smolders, J., Menheere, P., Thewissen, M., Peelen, E., Tervaert, JW., Hupperts, R., Damoiseaux, J. (2010). Regulatory T cell function correlates with serum 25-hydroxyvitamin D, but not with 1,25-dihydroxyvitamin D, parathyroid hormone and calcium levels in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 121(1-2):243-246.
- Soiza, RL., Donaldson, AIC., Myint, PK. (2018). Higher body mass index at ages 16 to 20 years is associated with increased risk of a multiple sclerosis diagnosis in subsequent adulthood among men. *Ther Adv Vaccines*, 9(6):259–61.
- Sorgun, M.H., Yucesan, C., Tegin, C. (2014). Is malnutrition a problem for multiple sclerosis patients? *J. Clin. Neurosci.: Offic. J. Neurosurg. Soc. Australas*, 21 (9), 1603–1605.
- Sozzani, S., Zhou, D., Locati, M., Bernasconi, S., Luini, W., Mantovani, A. (1996). Stimulating properties of 5-oxo-eicosanoids for human monocytes: synergism with monocyte chemotactic protein-1 and -3. *The Journal of Immunology*, 157(10):4664.
- Stampanoni, Bassi M., Iezzi, E., Buttari, F., Gilio, L., Simonelli, I., Carbone, F., Micillo, T., De Rosa, V., Sica, F., Furlan, R., Finardi, A., Fantozzi, R., Storto, M., Bellantonio, P., Pirolo, P., Di Lemme, S., Musella, A., Mandolesi, G., Centonze, D., Matarese, G., (2020). Obesity worsens central inflammation and disability in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 26 (10), 1237–1246.
- Stangel, M., Fredrikson, S., Meinl, E., Petzold, A., Stüve, O., Tumani, H. (2013). The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 9(5):267- 76.
- SW E. (1994). *Biochemistry and physiology of the neutrophil*: Cambridge University Press;
- Swank, RL., Goodwin, J. (2003). Review of MS patient survival on a Swank low saturated fat diet. *Nutrition*, 19(2):161-162
- Tarlinton, RE., Khaibullin, T., Granatov, E., Martynova, E., Rizvanov, A., Khaiboullina, S.(2019). The interaction between viral and environmental risk factors in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*, 20(2):1–16.
- Tarlinton, RE., Khaibullin, T., Granatov, E., Martynova, E., Rizvanov, A., Khaiboullina, S. (2019). The interaction between viral and environmental risk factors in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*, 20(2):1–16.
- Terzi, T., Terzi, M., Tander, B., Canturk, F., & Onar, M. (2010). Changes in bone mineral density and bone metabolism markers in premenopausal women with multiple sclerosis and the relationship to clinical variables. *J Clin Neurosci*, 17(10), 1260- 1264. doi:10.1016/j.jocn.2010.01.044.
- Thompson, AJ., Banwell, BL., Barkhof, F., Carroll, WM., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, MS., Fujihara, K., Galetta, SL., Hartung, HP., Kappos, L., Lublin, FD., Marrie, RA., Miller, AE., Miller, DH., Montalban, X., Mowry, EM., Sorensen, PS., Tintore, M., Traboulsee, AL., Trojano, M., Uitdehaag, BMJ., Vukusic, S., Waubant, E., Weinshenker, BG., Reingold, SC., Cohen, JA. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 17(2):162- 173.

- Tintoré, M., Rovira, A., Río, J., Tur, C., Pelayo, R., Nos, C. (2008). Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*, 70(13 Pt 2):1079-83.
- Torkildsen, O., Myhr, KM., Bø, L. (2016). Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *Eur J Neurol*, 23:18–27.
- Tyler, P. (2012). Butt S. Radionuclide and Hybrid Bone Imaging. p. 150–2.
- Victor, M., Ropper, AH. (2000). Adams RD. Adams and Victor's Principles Of Neurology 7th edition.
- Vollmer, T. (2007). The natural history of relapses in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 256, S5-S13.
- Wahls, TL., Chenard, CA., Snetselaar, LG. (2019). Review of two popular eating plans within the multiple sclerosis community: Low saturated fat and modified paleolithic. *Nutrients*, 11(2).
- Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(14), 1816-1821.
- Watson, R. R., Killgore, W. D. S. (2017). *Nutrition and Lifestyle In Neurological Autoimmune Diseases: Multiple Sclerosis*: Academic Press is an imprint of Elsevier.
- Waubant, E., Lucas, R., Mowry, E., Graves, J., Olsson, T., Alfredsson, L. (2019). Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Ann Clin Transl Neurol*, 6(9):1905–22.
- Waugh, DJJ., Wilson, C. (2008). The Interleukin-8 Pathway in Cancer. *Clinical Cancer Research*, 14(21):6735.
- Wingerchuk, DM. (2011). Environmental factors in multiple sclerosis: Epstein-Barr virus, vitamin D, and cigarette smoking. *Mt Sinai J Med*, 78(2):221-230.
- Witko-Sarsat, V., Rieu, P., Descamps-Latscha, B., Lesavre, P., Halbwachs-Mecarelli, L. (2000). Neutrophils: Molecules, Functions and Pathophysiological Aspects. *Laboratory Investigation*, 80(5):617-53.
- Yadav, V., Marracci, G., Kim, E., Spain, R., Cameron, M., Overs, S. (2016). Low-fat, plant based diet in multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*, 9:80–90.
- Ziegler-Heitbrock. L., Ancuta, P., Crowe, S., Dalod, M., Grau, V., Hart, DN. (2010). Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*, 116(16):e74-e80.
- Zigmond, MJ., Coyle, JT., Rowland, LP. (2014). *Neurobiology of brain disorders: biological basis of neurological and psychiatric disorders*. Elsevier

EKLER

Ek 1: Etik Kurul Raporu



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/722

29.11.2021

Sayın Prof. Dr. Murat TERZİ

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Multipl Skleroz hastalarının antropometrik ölçümlerle, klinik ve demografik özellikler arasındaki ilişki başlıklı OMÜ KAFK 2021/520 Karar nolu Dosya taraması +Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 11.11.2021 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

ÖZ GEÇMİŞ

Elif Merve HELVACI Samsun Aziz Atık Anadolu Öğretmen Lisesi'ni bitirdikten sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi'nden 2019 yılında mezun oldu. 2019 yılında OMÜ LEE Sinir Bilimleri Yüksek Lisans programına girdi. Mezuniyetinden bu yana Araştırma Görevlisi olarak görev yapan Elif Merve HELVACI orta derecede İngilizce bilmektedir. Temel ilgi alanları, yüzme, kitap okuma ve araştırmadır. 23.05.2023

İletişim Bilgileri

ORCID ID : 0000-0003-1845-5372

Yayınlar:

1. Ertaş Öztürk Yasemin, Helvacı Elif Merve, Sökülmez Kaya Pınar, Terzi Murat Is Mediterranean diet associated with multiple sclerosis related symptoms and fatigue severity?, 1 / 2022, 10.1080/1028415X.2022.2034241
2. Terzi, M., Helvacı, E. M., Şen, S., Boz, C., Çilingir, V., Akçalı, A., ... & Terzi, Y. (2023). Clinical and Demographic Characteristics and Two-Year Efficacy and Safety Data of 508 Multiple Sclerosis Patients with Fingolimod Treatment. *Archives of Neuropsychiatry*, 60(1), 23.

Kazanılan Ödüller, Teşvikler ve Burslar

1. Sözel İkincilik Ödülü (57.Ulusal Nöroloji Kongresi Sözel İkincilik Ödülü)
2. Poster Birincilik Ödülü (57.Ulusal Nöroloji Kongresi Poster Birincilik Ödülü)