

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPL SKLEROZ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN
HASTALARIN KLİNİK BULGULARININ DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hatice TOSUN
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mehmet TECELLİOĞLU**

MALATYA 2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde ve tez hazırlığı dönemimde sağladığı katkılarından dolayı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Cemal ÖZCAN' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez hazırlığım boyunca verdiği destekten ötürü danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet TECELLİOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Nöroloji ihtisasım boyunca emeği geçen değerli hocalarım Prof.Dr. Sibel ALTINAYAR'a, Prof. Dr. Yüksel KABLAN'a, Doç. Dr. Özden KAMIŞLI'ya ve Doç. Dr. Suat KAMIŞLI'ya sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık dönemim boyunca her türlü desteği veren değerli arkadaşlarım Meryem BAKIR'a, Esra PORGALI ZAYMAN'a, Ebru YÜCEL'e, Tuba EKMEKYAPAR'a, Fatma KARTAL SARİOĞLU'na ve Yasemin DEMİRTAŞ'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her türlü fedakârlığı yapan, her zaman yanımda olan çok kıymetli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım. İyi ki varsınız!

Dr. Hatice TOSUN

ÖZET

Nöroloji bölümü multipl skleroz polikliniğine başvuran 109 hasta çalışmaya alındı. Demografik ve klinik veriler hasta dosyalarından incelendi.

Bu çalışmada Malatya'dan başvuran hastaların şikayetleri ile ilgili başka sağlık merkezlerinde çözüm bulabileceği saptanmıştır. Komşu illerden gelen hastaların ise bir MS uzmanına başvurması daha doğru bulunmuştur. Bu çalışmadaki sonuçlar, bazı çalışmalarla benzer özellikler taşımaktadır. Daha uzun süre hastaların takibi ve hasta sayısının artırılması ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmüştür.

SUMMARY

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory disease of the central nervous system. In young adults, it is the first disease that causes disability after trauma. It is more common in females than males. Clinical symptoms are various. Frequently, sensory symptoms are encountered. In this study, we examined the applications of the patients who applied to the multiple sclerosis outpatient clinic along 1 year. We aimed to evaluate the demographic and clinical findings of the patients. We recorded the last data bases. In the end of the study, we purposed to see relation of demographic features with factors like application of hospital, clinical symptoms, duration of illness, treatments.

109 patients who applied to the neurology department's multiple sclerosis outpatient clinic were included the study. Demographic and clinical data were analyzed from patient files.

Patients were divided into two groups. Group 1 consisted of patients from Malatya. Group 2 consisted of patients from neighbour cities. The mean age of the patients in both groups was similar ($35,84 \pm 10,35$ in group 1, $33,28 \pm 10,47$ in group 2). The duration of disease was longer in group 1 (75.12 ± 68.88 months in group 1, 45.60 ± 36.96 months in group 2). The mean EDSS score was higher in group 1 (2.53 ± 1.41 in group 1, 1.73 ± 1.19 in group 2). The rate of application with clinical complaints were higher in group 2 (63.8% in group 1, 85% in group 2). The rate of application with motor complaints was higher in group 2. The rates of complaints with brain stem were higher in group 2 (2.9% in group 1 and 20% in group 2). The rates of applications with complaints with cognitive impairment, psychiatric complaints, control blood tests and other clinical complaints were greater in group 2.

In this study, it was determined that patients from Malatya can find solutions to their complaints in other health centers. It is more appropriate for patients from neighbour cities to refer to an MS specialist. The results in this study are similar in some studies. It has been thought that better results can be achieved with longer follow-up of patients and increased number of patients.

Keywords: demographic features, EDSS, multiple sclerosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
1. GENEL BİLGİLER	3
1.1. Multipl Skleroz Tanım	3
1.2. Tarihçe:	3
1.3. Epidemiyoloji:	4
1.4. Etyopatogenez:	4
1.4.1.Genetik:	5
1.4.2. Enfeksiyonlar:.....	5
1.4.3. Vitamin D:	6
1.4.4. Güneş Işınları ve Ultraviyole:	6
1.4.5. Sigara:	7
1.4.6. Diğer Faktörler:	7
1.4.7. Otoimmün Mekanizmalar:	7
1.5. Klinik Belirti ve Bulgular:	9
1.5.1. Somatosensoryal Belirtiler:	9
1.5.2. Ağrı ve Paroksizmal Belirtiler:	10
1.5.3. Motor Belirtiler:.....	10
1.5.4. Görsel Belirti ve Bulgular:	10
1.5.5. Serebellar Belirti ve Bulgular:.....	11
1.5.6. Bilişsel İşlev Bozuklukları:	11
1.5.7. Duygulanım Bozuklukları:	11
1.5.8. Yorgunluk:.....	12
1.5.9. Mesane İşlev Bozuklukları:.....	12
1.5.10. Cinsel İşlev Bozuklukları:	13

1.5.11. Mide-Barsak Sorunları:	13
1.5.12 .Epileptik Nöbetler:	13
1.5.13. Uyku Bozuklukları:	13
1.5.14. Diğer Belirti ve Bulgular:	14
1.6. Multipl Skleroz Tanı.	14
1.6.1. Kan Tahlilleri:	17
1.6.2. Beyin Omurilik Sıvısı:	17
1.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme:	17
1.6.4. Uyarılmış Potansiyeller:	18
1.7. Hastalığın Klinik Seyri:	18
1.8. Tedavi:	20
1.8.1. Akut Atak Tedavisi:	20
1.8.2. Koruyucu Tedaviler:	21
1.8.2.1. İmmünomodülatör İlaçlar:	21
1.8.2.2. İmmünsüpresan Tedaviler:	23
1.8.3. Semptomatik Tedaviler:	24
1.9. Prognoz:	26
1.10. Ayırıcı Tanı:	27
1.11. Multipl Sklerozun Klinik Varyantları:	28
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
2.1. İstatistiksel Değerlendirme	31
3. BULGULAR	32
3.1. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri	32
3.1.1. Demografik Analiz Sonuçları	32
3.1.2. Klinik Analiz Sonuçları	34
3.1.3. Klinik Şikayet Analiz Sonuçları	37
4. TARTIŞMA	43
5. SONUÇ	48
6. KAYNAKLAR	50

ŞEKİLLER

Şekil 1.1: Multipl sklerozun seyri ve ilerlemesi üzerinde etkili olan uzun dönem tedaviler.....	24
Şekil 1.2: Multipl sklerozda iyi prognostik faktörler.....	26
Şekil 1.3: Multipl sklerozda kötü prognostik faktörler.....	26
Şekil 1.4: Multipl sklerozun ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar.....	27



TABLÖLAR

Tablo 1.1: Schumacher tanı kriterleri.....	14
Tablo 1.2: Poser tanı kriterleri.....	15
Tablo 1.3: Mekan içinde yayılım (MİY), 2010 McDonald tanı kriterleri.....	15
Tablo 1.4: Zaman içinde yayılım (ZİY), 2010 McDonald tanı kriterleri.....	15
Tablo 1.5: 2010 McDonald MS tanı kriterleri.....	16
Tablo 1.6: Multipl skleroz fenotipleri.....	19
Tablo 3.1: Multipl skleroz polikliniğine başvuran hastaların demografik ve klinik bulgularının analizi	33
Tablo 3.2: Komşu illerden başvuru yapan multipl skleroz tanılı hastaların doğum ve yaşam yerleri analizi.....	34
Tablo 3.3: Multipl skleroz polikliniğine başvuran hastaların, hastalık alttipi analizi.....	35
Tablo 3.4: Multipl skleroz polikliniğine başvuran hastaların ilaç kullanım yöntemleri analizi.....	35
Tablo 3.5: Multipl skleroz polikliniğine başvuran hastaların koruyucu tedavi türleri analizi.....	36
Tablo 3.6: Multipl skleroz polikliniğine başvuran hastaların klinik şikayetleri analizi.....	42
Tablo 3.7: Multipl skleroz polikliniğine başvuran hastaların klinik şikayet dışı başvuru nedenleri.....	42

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ACTH	: Adrenokortikotrop Hormon
ADEM	: Akut Dissemine Ensefalomiyelopati
ANA	: Antinükleer Antikor
ANCA	: Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
BAEP	: Beyin sapı İşitsel Potansiyeller
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
DOE	: Deneysel Otoimmün Ensefalomiyelit
dsDNA	: Double-Stranded DNA
EBV	: Epstein Bar Virusu
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
GWAS	: Genome Wide Association Study
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HHV	: İnsan Herpes Virusu (Human Herpes Virus)
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HTLV-1	: İnsan T-hücre Lenfotropik Virus tip 1 Enfeksiyonu
ICAM	: Hücreler Arası Adezyon Molekülü
IFN-γ	: İnterferon- γ
IL	: İnterlökin
IgG	: İmmünglobülin G
INO	: İnternükleer Oftalmopleji
IVMP	: İntravenöz Metilprednizolon
KBB	: Kan Beyin Bariyeri

KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KİS	: Klinik İzole Sendrom
MBP	: Miyelin Bazal Protein
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
MOG	: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MUP	: Motor Uyarılmış Potansiyeller
NK	: Doğal Öldürücü
NMO	: Nöromiyelitis Optika
PLP	: Proteolipid Protein
PML	: Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PPMS	: Primer İlerleyici Form
PRMS	: Progresif Relapslarla Seyreden Form
RİS	: Radyolojik İzole Sendrom
RRMS	: Relaps ve Remisyonlarla Seyreden Form
S1P	: Sfingozin 1 Fosfat
SEP	: Duysal Uyarılmış Potansiyeller
SNPs	: Tek Nükleotid Polimorfizmleri
SPMS	: Sekonder İlerleyici Form
SPSS	: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
UV	: Ultraviyole
Th1	: Yardımcı hücre-1

Th2	: Yardımcı hücre-2
Th17	: Yardımcı hücre17
TNF α	: Tümör Nekrozis Faktör
Treg	: Regulator T hücreler
UP	: Uyarılmış Potansiyeller
VEP	: Görsel Uyarılmış Potansiyeller
VLA4	: Alfa4-integrin



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple skleroz (MS), merkezi sinir sisteminde demiyelinizasyon, inflamasyon ve akson kaybı ile karakterize otoimmün nörolojik bir hastalıktır(1). Hastalık ekvator bölgesinde(1/100000) daha az sıklıkta görülürken, ekvatoral uzaklaştıkça, kutup bölgesi dışında sıklığı artmaktadır(2). Kadınlarda, erkeklerden 3 kat daha fazla görülmektedir. Genellikle 20-50 yaşlarında görülmektedir(3). İmmünolojik, çevresel ve genetik faktörlerin etyolojide rol aldığı düşünülmektedir. Çevresel faktörler ve genetik arasında kompleks bir ilişkinin olduğu bilinmektedir. Viral enfeksiyonlar, T hücre reseptörünü kodlayan genler ve insan lökosit antijeninin (HLA II) patogeneze yer aldığı düşünülmektedir(4).

Tanı koyarken hastalığın zaman ve mekân içindeki yayılımının gösterilmesi gerekmektedir. Ayrıntılı bir öykü alınmalı, detaylı bir nörolojik muayene yapılmalı, daha sonra beyin ve spinal kord görüntülemesi, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve uyarılmış potansiyeller gibi yardımcı metodlardan faydalanılmalıdır.

Hastalığın tedavisi; atak, koruyucu ve semptomatik tedavi olmak üzere 3 alt başlıkta toplanabilir. Koruyucu tedavide immünomodulator ve immunsupresan olmak üzere 2 başlık altında incelenmektedir.

Hastaların klinik belirti ve bulguları çok çeşitlidir. En sık başvuru şikayeti duysal semptomlardır. Motor yakınmalar, görsel şikayetler, beyin sapı ve serebellar şikayetler, mesane işlev bozukluğu, cinsel işlev bozukluğu, uyku bozuklukları, spastisite

yorgunluk, epileptik nöbetler, gastrointestinal semptomlar gibi birçok şikayetle karşılaşmaktadır.

Bizim çalışmamızda; McDonald tanı kriterlerine göre multipl skleroz tanısı alan, İnönü üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji bölümü multipl skleroz polikliniğine başvuran hastaların 01.06.2016 - 01.06.2017 tarihleri arasındaki son girişlerindeki klinik bulgularının demografik özelliklerine göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada multipl skleroz tanılı hastaların çeşitli demografik özelliklerine göre hastaneye başvuru sıklıkları ve klinik şikayet çeşitlilikleri incelenerek atak veya psödoataklar açısından yol gösterici bilgiler edinilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmanın atağı telkin eden şikayetler konusunda bilgilenmemize yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Progresif şikayetler ile gelen hastalara uygun tedavi verilmesi ve gereksiz tetkiklerden kaçınılması da çalışmanın diğer bir amacıdır. Yine demografik özelliklerin hastane başvurularındaki etkisi araştırılmıştır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Tanım

Multiple skleroz (MS), merkezi sinir sisteminde demiyelinizasyon, inflamasyon ve akson kaybı ile karakterize otoimmün nörolojik bir hastalıktır(1).

1.2.Tarihçe

Multipl skleroz hastalığının ayrıntılı klinik ve patolojik özellikleri 150 yıldan daha fazla süredir incelenmektedir. Aslında MS'i düşündürebilecek bilgilere daha öncesinde rastlanılabilir. MS ile ilgili dünyada bilinen ilk vaka Hollandalı bir kadında 14.yy.da görülmüş ve bu hastada yürüme güçlüğü ile beraber görme kaybı gelişmiştir (5). Hastalığın ilk tanımını 1868'de Fransız nörolog Jean Martin Charcot yapmış ve hastalıktaki inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik bir görünüm olduğunu ortaya çıkarmıştır (5). Demiyelinizan hastalıkların anlaşılması konusunda diğer önemli bir adım ise, 1935'te deneysel allerjik ensefalomyelit'in Rivers tarafından ortaya çıkarılmasıdır. Takip eden süreçte mikroskop ve doku boyalarındaki gelişmeler ile nörogörüntüleme, immünoloji ve diğer temel bilim alanlarındaki çalışmalar farklı tiplerde demiyelinizan ve dismiyelinizan hastalıkların tanımlanmasını sağlamıştır (6,7,8,9).

1.3.Epidemiyoloji

Dünyada multipl skleroz hastası sayısının 2,5 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir. Hastalık ekvator bölgesinde(1/100000) daha az sıklıkta görülürken, ekvatorlardan uzaklaştıkça sıklığı artmaktadır (kutup bölgesi dışında). Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika’da daha fazla sıklıkta görülmektedir(1/800-1/1000). Hastalığın prevalansı coğrafi bölgeye göre farklılıklar göstermekle beraber tüm dünya için görülme sıklığı ortalama 3/10.000 olarak düşünülmektedir.(2). Türkiye’de hastalığın prevalansı net olmamakla beraber hastalığın sık görüldüğü Avrupa ile seyrek görüldüğü Asya arasında olduğu tahmin edilmektedir (10).

Kadınlarda, erkeklerden 3 kat daha fazla görülmektedir. Genellikle 20-50 yaşlarında görülmesine rağmen daha genç ve daha yaşlı hastalarda da görülebileceği bilinmektedir(3).

MS hastalığı patogenezinde çevresel faktörlerin de rolü vardır. Bu nedenle 15 yaşından önce göç eden bireylerde, yeni yerleşilen bölgenin özelliğinin olduğu; 15 yaşından sonra yapılan göçlerde, göçten önceki bölgenin özelliğinin olduğu saptanmıştır(4).

1.4. Etyopatogenezi

İmmünolojik, çevresel ve genetik faktörlerin etiyolojide rol aldığı düşünülmektedir. Çevresel faktörler ve genetik arasında kompleks bir ilişkinin olduğu bilinmektedir. Viral enfeksiyonlar, T hücre reseptörünü kodlayan genler ve insan lökosit antijeninin (HLA II) patogenezi de yer aldığı düşünülmektedir (4).

Laboratuvar hayvanlarında oluşturulan deneysel hastalık modelleri, Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit (DOE) olarak adlandırılır. MS gelişimi ile ilgili bilgiler bu modeller üzerindeki çalışmalara dayanmaktadır.

1.4.1. Genetik

Multipl skleroz etiyolojisinde, çevresel faktörlerle genetiğin etkileşim halinde olduğu bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, ailesel olgular ve ikiz çalışmaları, genetiğin de rolünün olduğunu göstermektedir.

MS'nin Kuzey Avrupalılarda aynı coğrafi enlemdeki toplumlardan daha sık görülmesi, MS' nin ailelerde kümelenmesi, hastaların evlat edinilen kardeşlerinde hastalığın seyrek görülmesi ve tek yumurta ikizlerinde yüksek hastalanma oranı görülmesi, MS için genetik yatkınlığı düşündüren kanıtlar arasındadır. MS hastalarının tek yumurta ikizlerinde % 25-30 hastalığa yakalanma riski mevcuttur. Çift yumurta ikizlerinde % 3-5, birinci derece akrabalarında ise % 2-4 olarak belirlenmiştir.(11)

Genetik incelemeler ile majör histokompatibilite kompleksi [major histocompatibility complex (MHC)] üzerindeki ana genetik lokus (HLA-DRB1*1501 alleli) bulunmuştur(12). Bazı haplotiplerin MS riskini artırdığı, bazılarının ise azalttığı gösterilmiştir. Günümüzde MS için en güçlü yatkınlık lokusu, kromozom 6p21 üzerindeki HLA-DRB1*15:01–DQA1*01:02–HLA-DQB1*06:02 haplotipidir (13).MS riskini artıran allel HLA-DRB1*15 iken MS riskini azaltan allel HLA-DRB1*14 olarak bulunmuştur (14).

MHC dışında genom boyu bağlantı çalışmalarının [genome wide association study (GWAS)] gelişimi sayesinde MS ile ilgili birçok lokus ve gen tanımlanmıştır. 2011 yılında yapılan iki çalışma sonucunda, MHC dış yüzeyinde bulunan tek-nükleotid polimorfizmlerinin [single nucleotide polymorphisms (SNPs)] MS riskini artırdığı ortaya çıkarılmıştır (15,16).

2007 yılında, multipl skleroz etyopatogenezinde, HLA bölgesi dışında IL2RA ve IL7RA bölgelerinin de ilişkili olduğu gösterilmiştir(4).

1.4.2.Enfeksiyonlar

Multipl skleroz etyopatogenezinde bazı virusların rol aldığı düşünülmektedir. Bunların başında Epstein Bar virusu (EBV), insan herpes virusu (human herpes virus(HHV)) ve kızamık virusu gelmektedir. EBV, istirahatte B hücrelerini aktive eder, proliferer olur. Prolifere olan B hücresi, EBV spesifik CD8+T hücreler tarafından yok edilir. Latent haldeki hafıza B hücreleri ise varlıklarını sürdürür. EBV nükleer antijeni, miyelin bazal protein (MBP) antijeni ile benzerdir. EBV, B hücrelerden otoantijen

ekspresyonunu artırır. Bu mekanizma ile EBV'nin MS'de miyelin spesifik otoreaktif T hücreleri nasıl uyardığı ortaya çıkarılmıştır. Diğer virus olan HHV, patolojik çalışmalarda multipl skleroz plaklarında gösterilmiştir(4).

Bakteriyal ajanlar da etyopatogeneizde rol oynamaktadır. Hastalık oluşturma mekanizması, moleküler benzerlik teorisi ile açıklanmaktadır(4).

1.4.3.Vitamin D

D vitamini, steroid yapılı bir hormondur. D vitamini, endojen olarak üretilbildiği gibi diyetle de alınabilir. Diyet ile alınan D vitamini biyolojik olarak inaktiftir (17). Esas olarak özellikle yaz mevsiminde daha yoğun olarak oluşan 290-315 nm dalga boyunda olan ultraviyole β ışınları ile maruziyet sonucu elde edilmektedir (18). Biyolojik olarak aktif formu 1.25 dihidroksivitamin D3 (kalsitriol) formudur. Önce karaciğerde, daha sonra böbrekte hidroksillenerek, aktif formu olan 1 alfa 25 hidroksivitamin D'ye (1,25 (OH)₂ D3) (kalsitriol) dönüştürülür (19). Aktif D vitamini hücre içine girerek vitamin D reseptörlerine (VDR) bağlanır, işlevlerini gerçekleştirir (20).

Aktif D vitamini, monosit ve T hücreler tarafından majör histokompatibilite kompleks (MHC) II sunulmasını azaltarak otoimmüniteyi engelleyici role sahiptir(21). Aktif D vitaminin antiinflamatuvar etkisi şöyle açıklanabilir: B hücrelerini proliferere eder, immunglobülin E ve M salınımını sağlar, plazma hücrelerinin diferansiasyonunu sağlar, T hücre proliferasyonunu azaltır, hafıza B hücrelerinin üretimini artırır, aktive B hücrelerinin apoptozisini sağlar(22). Yardımcı hücre-2 (Th2) ağırlıklı bir immün ortam yaratması, dendritik hücrelerde ototoleransı desteklemesi, IL 10 üreten regülatör T hücreleri(Treg) artırması ve yardımcı hücre-1(Th1) / yardımcı hücre 17 (Th17) dönüşümünü bloke etmesi de yine hastalığı baskılayıcı mekanizmalarındandır(23, 24, 25).

1.4.4.Güneş Işınları ve Ultraviyole

Multipl skleroz hastalığının coğrafi dağılımındaki en önemli faktör güneş ışığı ve ultraviyoleye (UV) maruziyet olarak düşünülmüştür. UV'nin Th1 aracılı bağışıklık cevabını azalttığı bilinmektedir. UV ışınları ile ciltte 1,25 – dihidroksikalsiferol şeklinde

üretilen vitamin D3, deneysel otoimmün ensefalomyelit (DOE) oluşumu ve progresyonunu baskılamaktadır(4).

1.4.5. Sigara

Sigara içmenin, MS etiyolojisindeki mekanizması henüz netleştirilememiştir. Yapılan çalışmalar da farklı sonuçlar elde edilmiştir; ancak sigarayı bırakmanın hastalık üzerinde olumlu etkiler yaptığı bilinmektedir.

1.4.6. Diğer Faktörler

Gelecekte MS gelişimi açısından risk taşıdığı belirlenen bazı beslenme türleri vardır. Bunlar özellikle çocukluk döneminde et, hayvansal yağ, tütülenmiş ve nitrat içeren et ürünlerinin tüketilmesi şeklinde belirtilmiştir (26).

Östrojenlerin yüksek seviyeleri, tip 2 immün yanıtı geçişi sağlar. Bu yolak noninflamatuvardır. Bu nedenle gebelikte ataklar azalmaktadır(27, 28, 29)

Organik çözücüler, ağır metal birikimi, psikolojik stres, fiziksel travma, diş dolgularında kullanılan amalgam, tetanoz toksoidi, yüksek eğitim düzeyi, antihistaminikler, antibiyotikler ve ürik asit düzeyi de etiyolojide rol alan diğer faktörlerdir(4).

1.4.7. Otoimmün Mekanizmalar

İmmün kökenli MSS inflamasyonu periferik dokulardaki inflamasyondan farklıdır; bu farklılığı yaratan da kan beyin bariyeri(KBB) varlığıdır. Lökositlerin KBB' ye geçiş mekanizmalarının anlaşılması, MS patogenezi ve tedavisi yönünden önem taşır.

Multipl sklerozda, inflamatuvar yolu başlatan miyelin reaktif T hücrelerdir. Bu hücreler önce periferde aktive olur, daha sonra kan beyin bariyerini geçer, santral sinir sistemine ulaşır. Kazanılmış immünite ile CD4+ Th-1, Th-17 ve CD8+ T hücreler sürecin en önemli parçasını oluşturur. Regülatör T hücreler (Treg), B hücreler ve doğal öldürücü (NK) hücreler ise bu hücrelerin modifikasyonunu sağlar. Edinsel immünite ise hastalığın progresyonundan sorumludur.

CD4+ Th-1 hücreler, sitokin ve inflamatuvar aracılı moleküllerin salınımına sebep olarak doku zedelenmesine neden olur. CD4+ Th-2 hücreleri ise olayların

modülasyonunda görevlidir. Mikroglialar, monositler, Th-17, CD4+CD25+ regülatör T hücreler (Treg), B hücreler, NK hücreler, aktive dendritik hücreler de patogeneze rol alan diğer hücrelerdir. Deneysel otoimmün ensefalit (DOE) modelleri ile T lenfositlerin hastalık patogenezindeki rolü anlaşılmaya çalışılmaktadır(30).

T hücreler öncelikle kemik iliğinde üretilir, ardından timusta olgunlaşır. Antijen reseptörlerine göre $\alpha\beta$ T lenfositler ve $\gamma\delta$ T lenfositler olarak 2 grupta incelenir. $\alpha\beta$ T lenfositler yardımcı (CD4+), sitotoksik (CD8+) ve düzenleyici (genellikle CD4+, CD25+) T hücrelerden oluşmaktadır. Makrofaj aktivasyonundan (hücrel bağışıklık) ve B hücre farklılaşmasından (humoral bağışıklık) yardımcı T hücreler sorumludur. Sitotoksik lenfositlerin işlevi, enfekte hücrelerin veya tümör hücrelerinin öldürülmesidir. Düzenleyici T hücreler, diğer T hücrelerinin yanıtlarını düzenlemekle görevlidir, “self-tolerans”ın devamında rol alır.

CD4 T lenfositler 3 alt gruba ayrılır. Bunlar yardımcı hücre-1 (Th1), yardımcı hücre-2 (Th2) ve yardımcı hücre17 (Th17) dir. Th1 hücre farklılaşması aktive makrofajlar ve doğal öldürücü (NK) hücrelerle karşılaştıktan sonra ortaya çıkar ve Th1 hücrelerce interferon- γ (IFN- γ) üretilir. Th2 hücreler parazit ve allerjenlerle karşılaştınca ortaya çıkar ve IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 gibi sitokinler salgırlar. Th17 hücrelerin hücre dışı bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı koruyucu görevleri vardır(31).

T lenfositler bazı antijenlerce reaktif hale getirilirler. Bu antijenlerden bazıları temel miyelin proteini (MBP), proteolipid protein (PLP) ve miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) dir. Böylece KBB’den geçtikten sonra santral sinir sisteminde inflamasyon başlar. Transmigrasyon sırasında, endotel üzerinde görev yapan moleküller bulunur. Bunlar alfa4-integrin (VLA4), selektinler (E-, L-, P-selektin), vasküler adezyon molekülleri (ICAM-1,-2 ve VCAM) ve LFA-1, MAC-1 gibi diğer integrinlerdir. Ayrıca T hücreler üzerinde bulunan CCR6 reseptör ile CCL20 reseptör etkileşiminin de bu konuda katkısı bulunmaktadır. Bu etkileşimler tamamlandığında T hücre apoptozu indüklenmiş olur(32).

T hücreler daha fazla patogeneze sorumlu tutulsa da B hücrelerin de etkileri vardır. B hücreler T hücrelerine antikor sunma özelliğine sahiptir. B hücrelerin aynı zamanda antikor üretme özelliği de vardır. Bu etkiler sayesinde patogeneze rol alırlar. Üretilen otoreaktif antikorlar, SSS’de fagositoza ve sitotoksositeye neden olmaktadır.

Kompleman sistemi aktive olunca hücre hasarı oluşur, demiyelinizasyon ortaya çıkar(33).

Doğal öldürücü hücrelerin (NK), hücre yüzeylerindeki CD95 (Fas) reseptör sayılarını arttırarak MS'in remisyon aşamasında etkili oldukları saptanmıştır. İnflamatuvar yanıtı baskılayıcı yönde etki göstererek bunu gerçekleştirdikleri düşünülmektedir(34).

1.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Multipl sklerozda belirti ve bulgular çok çeşitlidir. Santral sinir sisteminin tutulan bölgesine göre semptom verir. Spesifik bir belirti yoktur. Belirti ve bulgular bazen farklı hastalıkları düşündürebilir. Akut kötüleşmeler ve iyileşmeler, bazen de şikayetlerin yavaşça ilerlediği gözlemlenebilir. Şikayetler genellikle 2-6 hafta sürer. Daha sonra iyileşme gözlenir. Tam düzelme beklenir fakat bazen %40 ihtimalle kalıcı sekel bırakabilir.

1.5.1. Somatosensoryal belirtiler

Hastalarda en sık görülen semptom grubu duysal şikayetlerdir. Tek veya birden fazla ekstremitede, ekstremitenin bir kısmında ya da yüzde tariflenebilir. Hastalar ya da hekimler tarafından başlangıçta çok önemsenmediği bilinmektedir. Parestezi, hipoestezi, hiperestezi, anestezi şeklinde karşılaşılabılır. Ağrı, ısı ve dokunma duyusu bozuklukları, bazen Brown-Sequard tipi duyu bozukluğu oluşabilir.

Başın fleksiyonu ile gövdeye ve bacaklara doğru yayılan elektriklenme hissine Lhermitte bulgusu denir. Bu bulgu en çok multipl sklerozda görülmekle beraber servikal bölgede spinal kordun posterior kolumnayı tutan hastalıklarında görülür(35,36).

Oppenheim 'ın kullanılmayan el sendromu, çok özgül olmasına rağmen bazen farklı durumlara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu sendromda subjektif uyuşmanın yanında, diskriminatif ve propriyoseptif işlevlerin kaybı söz konusudur, alt ekstremitelerde belirti olmayabilir. Gözler kapatıldığında kontrolü sağlamak zorlaşmıştır. Bu belirti, hasarın medulla spinalisin servikal bölgesinde ya da beyinsapındaki lemniskal yollarda olduğunu gösterir(4).

1.5.2. Ağrı ve paroksizmal belirtiler

Sıklıkla alt ekstremiteden kaynaklanan dizestezik bulgular şeklinde karşılaşılır. Paroksizmal belirtiler niteleyici özellik taşır. Fasiyal miyokimi, hemifasiyal spazm da görülebilir. Trigeminal nevralji %1-5 oranında görülür. Genç kadın bir hastada bilateral trigeminal nevralji, multipl sklerozu düşündürmelidir(4).

1.5.3. Motor belirtiler

Kortikospinal, kortikobulber, serebellar ve duysal yollardaki patolojiler nedeni ile motor semptomlar ortaya çıkar. Monoparezi, hemiparezi, paraparezi, tetraparezi şeklinde karşılaşılabilir. Genellikle alt ekstremitede daha fazla sıklıkta görülür(37,38). Hastalarda genellikle patolojik refleks varlığı saptanır. Spastisiteden dolayı özürllülük artarak yaşam kalitesi düşebilir. Medulla spinalis lezyonlarından dolayı gövde kaslarında zaaf gelişebilir, postür bozukluklarına sebep olur(4).

1.5.4. Görsel Belirti ve Bulgular

MS hastalarının %50'sinden fazlası, yaşamı boyunca en az bir kez optik nörit atağı geçirir. Hastaların %20'sinde başlangıç şekli olarak karşımıza çıkar. Genellikle unilateraldir. Özellikle göz hareketleri sırasında ağrıya görsel belirtiler eşlik edebilir. Renkli görmenin bozulması, görme keskinliğinin azalması, afferent pupilla defekti, skotom şeklinde şikayetler de olabilir.

“Uhthoff fenomeni” sadece optik sinir demiyelinizasyonuna spesifik değildir. Hastalar egzersiz veya ısıya maruz kaldıklarında görme kaybına kadar varabilen durumdan yakınır, soğuma ile yakınmalar düzelir. Demiyelinize sinirde iletimin sıcakta bloğa uğraması ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle ağır egzersiz ya da sıcak ortamlar tavsiye edilmemektedir.

“Pulfrich bulgusu” derinlik hissinin kaybı sonucu düz çizgide ilerleyen cisimlerin eliptik olarak hareket ediyormuş gibi algılanmasıdır. Optik sinirde diğerine göre yavaş iletim olmasından kaynaklanmaktadır.

1.5.8.Yorgunluk

Yorgunluk MS hastalarının çoğunluğunda görülmektedir. Bu oran yaklaşık % 84 olarak saptanmıştır. Yorgunluk sıcakta, nemli ortamlarda ve öğleden sonra daha kötüdür. Sıcağa aşırı duyarlılık “Uhthoff fenomeni” olarak bilinir ve artan vücut ısısının demiyelinize aksonda impuls iletimini bozması sonucu ortaya çıkar(41). Yorgunluğun patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Beynin nörokimyasal bozukluğu olabileceği düşünülmektedir. Bir başka düşünce ise aksonal kayıp nedeni ile ortaya çıktığı şeklindedir.

Yorgunluğun 4 türü vardır:

1-Normal yorgunluk

2-Depresyon nedeni ile olan yorgunluk

3-Demyelinize liflerin innerve ettiği kasların aşırı kullanımı ile ilgili olarak vücudun belli kısımlarında görülen yorgunluk

4-Halsizlik olarak adlandırılan yorgunluk

Yorgunluğun altta yatan nedeni tedavi edilmelidir. Bazen non farmakolojik tedaviler (egzersiz, sigara içilmemesi gibi) bazen de farmakolojik tedaviler önerilmektedir(4).

1.5.9. Mesane İşlev Bozukluğu

Mesane işlev bozukluğu sık olarak görülmektedir. Hastaların dörtte üçünde görülür. Hastalık süresinin uzaması ile görülme sıklığı artar. 10 yıldan sonra %96 oranında görülür. Bu şikayet yaşam kalitesini önemli oranda etkilemektedir. Sebebi genellikle medulla spinalis lezyonlarıdır. Bazen medial frontal lob ya da pontin yerleşimli lezyonlar sebep olarak ortaya çıkmaktadır. İdrar inkontinansı daha sık görülmekle beraber, idrar retansiyonu da görülmektedir. MS’de görülen mesane işlev bozuklukları şöyledir:

1-Mesane kapasitesinin arttığı, boşaltım işlevine ait sorunlar ile beraber olan bozukluk: detrusor kası hipoaktif ya da sfinkter hiperaktiftir.

2-Mesane kapasitesinin azaldığı, depolama fonksiyon bozukluğuna ait sorunlar ile beraber olan bozukluk: detrusor kası hiperaktif ya da sfinkter hipoaktiftir.

3-Depolama ve boşaltma güçlükleri ile beraber olan kombine fonksiyon bozukluğu: detrusor kası ve sfinkter dissinerjisi sonucu oluşur(4).

1.5.10. Cinsel İşlev Bozukluğu

Hastalar tarafından pek ifade edilmeyen bazen de hekimler tarafından yeterince sorgulanmayan bir konudur. Mesane işlev bozukluğu ile birlikteliği sıktır. Yaşam kalitesini ciddi oranda etkileyen, depresyona, eşler arasında problemlere yol açan bir durumdur. Libido azalması, ereksiyon problemleri, vajinal kayganlıkta azalma gibi şikayetler ile karşılaşılabilir. En sık karşılaşılan durum libido azalmasıdır(50).

1.5.11. Mide – Barsak Sorunları

Gastrointestinal sistem semptomları sık görülen şikayetlerdendir. En sık görülen konstipasyondur. Diyare daha az sıklıkta görülür. Pelvik duvar spastisitesi, gastrokolik refleks azalması, idrar inkontinansı nedeni ile az su içimi, antikolinergik kullanımı, motor şikayetler nedeni ile hareket azlığı, antidepresan kullanımı, osteoporoz nedeni ile kalsiyum kullanımı, spinal lezyonlar nedeni ile karın kaslarında kuvvetsizlik gibi nedenler konstipasyon görülmesinin bazı sebepleridir(51,4).

1.5.12. Epileptik Nöbetler

Genellikle kortikal ya da subkortikal lezyonların sebep olduğu düşünülmektedir (51). Hastaların %5’inde görülmektedir. Genellikle hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkar, kontrol edilmesi zor olabilir. Tonik nöbetler çok karakteristiktir(52).

1.5.13. Uyku Bozuklukları

Uyku bozuklukları kişinin günlük yaşantısını ciddi ölçüde etkilemektedir. Multipl skleroz hastalarında, normal insanlardan daha fazla sıklıkta görülmektedir. Huzursuz bacak sendromu, uyku bozukluklarında sebebin lezyon yerleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

1.5.14. Diğer Belirti ve Bulgular

Baş ağrısı, noktüri, huzursuz bacak sendromu, nöropatik ağrı, kas krampları gibi birçok ek semptom ile karşılaşılabilir. Şikayetlere yönelik tedavi, hastanın yaşam kalitesini yükseltecektir.

1.6. Multipl Skleroz Tanı

Multipl skleroz klinik bir tanıdır. Diğer hastalıklarda da olduğu gibi anamnez önemli bir yer tutmaktadır. Ardından ayrıntılı bir nörolojik muayene yapılmalıdır. Daha sonra diğer yardımcı yöntemlerden faydalanılabilir. Bunlar arasında beyin ve spinal manyetik rezonans görüntüleme, uyarılmış potansiyeller (UP) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) yer almaktadır.

MS hastalarında atak diyebilmek için en az 24 saat süre ile şikayetin devam etmesi gerekmektedir. Şikayet bir haftaya kadar uzayabilir, genellikle dört- altı hafta içinde geriler. Aynı zamanda ateş, enfeksiyon gibi yalancı atağa yol açabilecek durumların dışlanmış olması gerekmektedir. İki atak arasında en az 1 aylık süre geçmiş olmalıdır.

MS tanı kriterleri konusunda uzun zamandır çalışmalar yapılmaktadır. 1965 yılında Schumacher ve arkadaşları tarafından klinik değerlendirmeye dayalı ilk kriterler oluşturulmuştur(53).

Tablo1.1.Schumacher tanı kriterleri:

➤ 10-50 yaşlarında başlangıç
➤ Ak madde yapılarının etkilenmesi
➤ SSS'de 2 ya da daha fazla bölgenin etkilenmesi
➤ Nesnel SSS işlev bozukluğu
➤ Relapsing-remitting ya da progresif seyir (>6 ay)
➤ Tanıyı koyanın bir nörolog olması ve bulguların daha iyi bir nedenle açıklanamaması

1983 yılında Poser ve arkadaşları da diğer yardımcı yöntemleri ekleyerek kriterleri yeniden düzenlemişlerdir. Bunlar arasında beyin omurilik sıvısı, manyetik rezonans görüntüleme, uyarılmış potansiyeller yer almaktadır. Poser kriterleri ile özellikle mekan ve zamandaki yayılım daha açık bir şekilde ortaya çıkarılmıştır(7).

Tablo 1.2.Poser tanı kriterleri:

Klinik olarak kesin MS diyebilmek için;
➤ 2 atak ve 2 ayrı lezyonun klinik bulgusu
➤ 2 atak, bir lezyonun klinik bulgusu ve diğer bir lezyonun paraklinik bulgusu gereklidir.
Laboratuvar destekli kesin MS ;
➤ 2 atak ya da klinik veya paraklinik bir lezyon bulgusu, BOS oligoklonal bant /IgG pozitifliği
➤ 1 atak, 2 ayrı lezyonun klinik bulgusu ve BOS oligoklonal bant /IgG pozitifliği
➤ 1 atak, 1 lezyonun klinik bulgusu ve 1 lezyonun klinik ve başka farklı bir lezyonun paraklinik bulgusu ve BOS oligoklonal bant /IgG pozitifliği gereklidir.

2001 yılında MR görüntülemelerinin klinik öneminin anlaşılmasıyla Amerika Ulusal Multipl Skleroz Derneği ve Uluslararası MS Federasyonları Derneği'nin toplantısında McDonald Kriterleri belirlenmiştir. 2005 ve 2011 yıllarında Polman ve arkadaşları tarafından McDonald kriterleri revize edilmiştir (54,55).

Bu kriterlerde; mekan içinde yayılımın gösterilmesinde MR T2 ağırlıklı görüntülerde dört bölgenin en az ikisinde lezyon olmalıdır. Bu bölgeler periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyal ve spinal kord olarak ayrılmıştır.

Tablo 1.3. Mekan içinde yayılım (MİY) , 2010 McDonald MRG Kriterleri

MİY, MSS'nin aşağıdaki 4 bölgesinin en az 2'sinde ≥ 1 T2 lezyon varlığı ile gösterilir:
– periventriküler,
– jukstakortikal,
– infratentoriyal,
– spinal kord

Aynı kriterlerde zaman içinde yayılım için; temel MR görüntülemeleri (MRG) ile karşılaştırıldığında yeni bir T2 ve/veya gadolinyum (Gd) tutan lezyon/lezyonlar olmalı ya da herhangi bir zamanda gadolinyum tutan ve tutmayan asemptomatik lezyonlar olmalıdır.

Tablo1.4. Zaman içinde yayılım (ZİY), 2010 McDonald MRG Kriterleri

ZİY aşağıdaki gibi gösterilir:
1. Takipte, zamandan bağımsız olarak bazal MRG ile karşılaştırıldığında yeni ortaya çıkan T2 ve/veya gadolinyum tutan lezyon(lar)
2. Herhangi bir zamanda gadolinyum tutan ve tutmayan lezyonların birlikte bulunması

Tablo 1.5. 2010 McDonald MS Tanı Kriterleri

Klinik Prezantasyon	MS tanısı için gerekli ek bilgiler
≥2 atak; objektif lezyonun varlığı, geçmiş bir atağı düşündürebilecek 1 lezyon ve bununla ilgili klinik bulgular	Gerekli değildir
≥2 atak; objektif 1 lezyonun varlığı	Mekan içinde yayılımın (MİY) anlaşılması için: • MS için tipik 4 MSS bölgesinin 2'sinde (periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyal, spinal kord) ≥1 T2 lezyonu; veya • Başka bir MSS bölgesini lokalize eden bir klinik atağın daha olmasını beklemek
1 atak objektif ≥2 lezyonun varlığı	Zaman içinde yayılımın (ZİY) anlaşılması için: • Eşzamanlı gadolinyum tutan asemptomatik lezyon varlığı ve herhangi bir zamanda gadolinyum tutmayan lezyonlar veya • Referans alınan bazal görüntülemenin zamanından bağımsız olarak çekilen takip MRG'de yeni bir T2 ve/veya gadolinyum tutan lezyon(lar) varlığı; veya • Yeni bir klinik atağı beklemek
1 atak; objektif lezyonun varlığı (klinik izole sendrom)	Mekan ve zaman içinde yayılımın anlaşılması için: MİY için: • MS için tipik 4 MSS bölgesinin 2'sinde (periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyal, spinal kord) ≥1 T2 lezyonu veya • Başka bir MSS bölgesini lokalize eden bir klinik atağın daha olmasını beklemek ZİY için: • Eşzamanlı gadolinyum tutan asemptomatik lezyon varlığı ve herhangi bir zamanda gadolinyum tutmayan lezyonlar veya • Referans alınan bazal görüntülemenin zamanından bağımsız olarak çekilen takip MRG'de yeni bir T2 ve/veya gadolinyum tutan lezyon(lar) varlığı; veya • Yeni bir klinik atağı beklemek
MS'i düşündüren nörolojik ilerleme (PPMS)	Hastalıkta 1 yıllık ilerlemeye ek olarak (retrospektif veya prospektif olarak) aşağıdaki 3 kriterden 2'sinin varlığı: 1. Beyinde MİY'i kanıtlayacak MS için tipik (periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyal) bölgede ≥1 T2 lezyon 2. Spinal kordda MİY'i kanıtlayacak ≥2 T2 spinal kord lezyonu 3. Pozitif BOS (izoelektrik fokuslama ile gösterilen oligoklonal bant varlığı ve/veya artmış IgG indeksi)

Bu tablo "Polman CH, Reingold SC, Banwell B, ve arkadaşları. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Annals of Neurology 2011;69:292-302"den uyarlanmıştır (56)

1.6.1. Kan Tahlilleri

Diğer hastalıkları dışlamak için kan tahlillerine gerek vardır. Hemogram, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, ANA, dsDNA, ANCA, kardiyolipin antikorlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), B12 vitamini, brucella gibi değerlere bakılabilir.

1.6.2. Beyin Omurilik Sıvısı

BOS'da oligoklonal bant varlığı ve IgG indeksi tanıda yardımcı yöntemlerdendir. Hastalığın akut döneminde BOS'ta protein ve pleositoz artışı vardır. IgG indeksinde artış hastaların büyük bir kısmında vardır. Yine aynı şekilde BOS'ta oligoklonal bant varlığı, klinik kesin MS tanılı hastaların %90'ında görülür(57). IgG indeksinin 0.7'nin üzerinde olması tanıyı destekler.

IgG indeksi:	$\frac{(\text{BOS Ig G} / \text{Serum IgG})}{(\text{BOS albümin} / \text{Serum albümin})}$
-----------------	--

OKB Pozitif Paternler:

Patern 1: Serum ya da BOS'ta oligoklonal bant görülmemiştir. İntratekal IgG sentezi yapılmadığını gösterir.

Patern 2: Sadece BOS'ta oligoklonal bant pozitif saptanmıştır. İntratekal IgG sentezini gösterir. MS için tipiktir.

Patern 3: BOS ve serumda aynı bantların olmasını ifade eder. İntratekal ve sistemik IgG üretimini gösterir. MS'de gözlenebilir.

Patern 4: Serumdaki bantların BOS'a yansımasıdır. Sistemik IgG sentezini gösterir.

Patern 5: BOS ve serumda anormal monoklonal proteinler izlenir. Periferik IgG sentezini gösterir.

1.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG'nin tanıdaki rolü çok büyüktür. Lezyonların bulunduğu yeri göstermesi hastalığın tanısına, seyrine ve tedavisine katkıda bulunur. MRG ile ventriküle dik yerleşimli, oval veya lineer demiyelinizasyon alanları tanı koydurucudur. Korpus

kallosumdan etrafa doğru yayılan ışınal uzantılara Dawson parmakları adı verilir. Lezyonlar T2 ve flair sekanslarda hiperintens görülürler. T1 sekansda aksonal dejenerasyonun olduğu kara delik diye adlandırılan hipointens lezyonlar görülebilir. Gadolinyum tutan lezyonlar kontrastlı T1 sekans ile saptanabilir. Kontrast madde tutulumu ataktan sonra birkaç ay daha devam edebilir.

MRG ile hastalığı takip edebiliriz. Lezyon yükünde artış, yeni kontrast tutan lezyonların varlığı, kara delik lezyonlarının yoğunluğu hastalığın prognozu hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar.

MRG lezyonları 3'ten fazla, 3 mm'den büyük, ventriküle dik uzanım gösteren, ovoid şekilli olmalıdır. Medulla spinaliste de en fazla 2 vertebra boyunu geçmeyen, genellikle spinal kordun periferinde yerleşmiş, servikal bölgede daha fazla görülme özelliğine sahiptir(35).

1.6.4.Uyarılmış Potansiyeller

Tanıda yardımcı olan bu testlerde de latansta uzama saptanması demyelinizasyon açısından anlamlıdır. Patolojinin yerini belirlemek, görme, işitme ve duyu yolları boyunca ileti hızını ölçmede yararlıdır. Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), duysal uyarılmış potansiyeller (SEP), beyin sapı işitsel potansiyeller (BAEP) ve transkraniyal manyetik stimülasyon ile motor uyarılmış potansiyeller(MUP) olarak sınıflandırılır. BAEP, en az duyarlı olanıdır(4).

1.7. Hastalığın Klinik Seyri

Multipl skleroz, inflamasyon ve dejenerasyonla giden kronik bir hastalıktır. Bu hastalığın birçok alt sınıfı tanımlanmış, zamanla bazıları literatürden kaldırılmıştır. Hastalık farklı bireylerde farklı prognostik özelliklere sahiptir. Bu alt sınıfların özelliklerinin bilinmesi, hasta takip ve tedavisinde yardımcı olacaktır.

Tablo 1.6.Multipl skleroz fenotipleri

➤ Relaps ve remisyonlarla seyreden form (RRMS),
➤ Primer ilerleyici form (PPMS),
➤ Sekonder ilerleyici form (SPMS),
➤ Klinik izole sendrom (KİS),
➤ Radyolojik izole sendrom (RİS)

Bu tabloda nörolojik fonksiyon kaybının dönüşümsüz olan formu progresif relapslarla seyreden form (PRMS) bulunmamaktadır. Bu hastalık formu alt tiplerden çıkarılmıştır. Radyolojik izole sendrom ve klinik izole sendrom ise sonradan eklenmiştir.

Relaps ve Remisyonlarla Seyirli MS (RRMS), multipl skleroz hastalığının en sık görülen formudur. Ataklardan sonra genellikle şikayetler geriler ve hasta stabil seyreder. Bazı hastalarda sekel kalır. Hastaların yaklaşık %85’inde görülür. MRG’de ise aktif plak sayısı, ilerleyici formlara göre daha fazladır(4).

Primer Progresif MS (PPMS), hızlı ilerleyen formdur. Genellikle 40 yaş civarında başlar. Ataklar olmadan hızlı ilerleme söz konusudur. Özürlülük, sekonder ilerleyici forma göre daha kısa sürede ortaya çıkar. Modifiye edici ilaçlara yanıtı iyi değildir.

Sekonder Progresif MS (SPMS), RRMS’in bir süre sonra(yaklaşık olarak 10 – 15 yıl) form değiştirmiş şeklidir. Bu dönüşüm için ortalama 10 yıl sürenin olduğu düşünülmektedir fakat net bir cevabı yoktur. Bu yüzden anamnezi detaylandırarak hastalığın ne zaman form değiştirdiği anlaşılabilir(58). Primer ilerleyici formda kadın erkek sıklığı yakinken, bu formda kadın çoğunluğu vardır. Hastalarda EDSS (**Expanded Disability Status Scale**) değerinin 6’ya ulaşma süresi ortalama 5-5,5 yıl olarak kabul edilir.

Klinik İzole Sendrom (KİS), multipl sklerozun başlangıç formudur. Optik nörit, beyin sapı yada serebellar tutulum ve transvers miyelit en sık görülen KİS şekilleridir. MS’ye dönüşme ihtimalleri olduğu gibi, dönüşmeden de kalabilir (59,60). MS’ye dönüşüm açısından yol gösteren faktörler, KİS yaşı, OKB pozitifliği ve MRG’deki T2 lezyon yüküdür(61,62).

Radyolojik İzole Sendrom (RİS), multipl sklerozu düşündürecek şikayeti olmadan başka bir neden ile MRG çektiren hastanın beyin MR’ında demyelinizan lezyonlarla karşılaşılmasıdır. Bu hastaların takibinde de Multipl skleroza dönüşüm

görülebilmektedir. Multipl skleroza dönüşüme işaret eden durumlar: asemptomatik spinal kord lezyonları, gadolinyum tutan lezyonların varlığı veya pozitif BOS bulgularının olmasıdır(63).

1.8.Tedavi

MS tedavisinde multidisipliner yaklaşım esastır. Uygulanan tedaviler atak sıklığını ve atağa bağlı sabit özür lülük oranını azaltmayı, semptomların hafifletilmesini, progresyonu ve komplikasyonları önlemeyi amaç edinmektedir. MS tedavisi; akut atak tedavisi, koruyucu tedavi ve semptomatik tedavi olmak üzere üç alt başlık olarak gruplandırılmaktadır.

1.8.1.Akut Atak Tedavisi

Atak tedavisinde adrenokortikotrop hormon(ACTH)' nin düzelme hızını arttırdığı gösterilmiştir, fakat uzun süreli tedavi edici etkisinin olmadığı belirtilmektedir.

MS atak tedavisinde sıklıkla kortikostereoidler kullanılmaktadır. Atak işlev kaybına yol açmışsa, progresyon sürüyorsa veya daha önceden ilgili becerinin kaybı ile giden sekel kalmışsa atağın steroid ile tedavisi yapılır(64). Kortikosteroidler, T hücre fonksiyonlarını düzenleyerek makrofaj üzerinde MHC sınıf II antijen sunumunu azaltır. Pro-inflamatuvar sitokinlerin yapımını, aktivitesini ve reseptör ekspresyonunu inhibe ederek IL-1, IL-2 ve IL-6'nın yapımını, lökotrien ve prostoglandinleri azaltarak immun sistem üzerine etki eder.

Yüksek doz intravenöz metilprednizolon (IVMP), akut ataklarda iyileşmeyi hızlandırır ve standart bir tedavi yöntemidir(65). Bugün en yaygın kabul gören atak tedavisi 5 ila 7 gün boyunca 1000 mg IV metilprednizolon verilmesi ve ardından oral doz azaltımı veya IV aralıklı dozlarla yaklaşık bir ay içinde kesilmesidir; doz azaltımı yapmaksızın 5. veya 7. günün sonunda tedavinin kesilmesi de sıkça uygulanabilmektedir (64).

Terapötik plazmaferez, spesifik antiinflamatuvar tedavi ile birlikte, MS için önemli bir tedavi seçeneğidir. Plazmaferez uygulamasının terapötik başarısı, mümkün

olduğunca hastalığın başlangıcında başlamasına bağlıdır(66). Genellikle plazmaferez uygulaması 5 ila 7 seans uygulanmaktadır(64).

1.8.2.Koruyucu Tedaviler

1.8.2.1.İmmünomodülatör İlaçlar

İmmünomodülatör ilaçlar ile atak sıklığını azaltmak böylece hastalığın progresyonunun yavaşlatılması ve özürlülüğün ilerlemesinin durdurulması hedeflenmiştir.

Türk Nöroloji Derneği MS Çalışma Grubu 2016 MS Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre hastalık modifiye edici ilaç başlama kriterleri mevcuttur. Bunlar gebeliğin dışlanması, 18-60 yaş aralığında olması, karaciğer yetmezliğinin olmaması, kesin RRMS tanısının olması, intihar riski taşıyan ağır depresyonun olmaması veya varsa tedavisinin düzenlenmiş olması, son 2 yıl içinde 2 ya da daha fazla atak varlığı, hastanın bağımsız ya da destekle yürüyebilir durumda olması ($EDSS \leq 5,5$ altında hastalar) şeklindedir.

İnterferon β , antiproliferatif, immünomodülatuar ve antiviral özelliklere sahiptir. Klinik olarak atakların süresini ve sıklığını, radyolojik olarak yeni plak oluşumunu ve lezyon yükünü azalttığı gösterilmiş bir ilaçtır(67). Üç alttipi bulunmaktadır. İnterferon β -1b subkutan, interferon β -1a subkutan ve interferon β -1a intramusküler formlarıdır (68,69). Kullanım sırasında grip benzeri yan etkiler ortaya çıkabilir. Enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık, lipoatrofi, karaciğer enzimlerinde artış, göğüste sıkışma hissi, çarpıntı, terleme gibi yan etkiler de olabilir(70, 71, 72).

Glatiramer Asetat, rastgele dizilmiş 4 aminoasitten oluşan (L-glutamik asit, L-lisin, L- alanin, L-tirozin) bir polipeptittir ve hergün subkutan olarak uygulanır(73). Relaps oranında ve MR bulgularında düzelme olduğu ortaya çıkarılmıştır. Glatiramer asetat antijen sunumunu inhibe eder, antijen spesifik supresör T hücrelerin indüksiyonunu sağlar. CD4 T hücrelerinin Th1'den Th2'ye dönüşümünü sağlar(74). Enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) yüksekliği, göğüste sıkışma gibi yan etkiler olabilir(75).

Natalizumab, lenfositlerin alfa-4 integrin reseptörlerini bloke ederek VCAM- 1'e bağlanmasını engeller ve transmigrasyonu önler(76). T hücre apoptozisini artırır. Natalizumab kullanımı ile ilgili progresif multifokal lökoensefalopati(PML) olguları bildirilmiştir. Tedavi öncesi JC virüs pozitifliğini kontrol etmek gerekir(77). Yapılan araştırmalarda PML gelişim riski; özellikle JC virüs antikör pozitifliği, daha önceden immünsupresif ajan kullanımı, toplam alınan natalizumab dozu ile ilişkili bulunmuştur.

Alemtuzumab, periferde T ve B hücre sayısını azaltarak etkinlik gösteren, matür T ve B hücrelerin yüzeyinde bulunan CD52 proteinini seçici olarak hedef alan bir insan monoklonal antikördür. Türkiye'de kullanım için ruhsat beklemektedir(Bir hastada Sağlık Bakanlığı'ndan özel izin alınarak uygulanmıştır).

Rituksimab, B lenfosit yüzeyinde bulunan CD20 proteinine karşı geliştirilen human monoklonal antikördür. B hücre sayısını azaltarak etkinlik gösterir.

Okrelizumab, B hücre yüzeyindeki CD20 molekülüne karşı geliştirilmiş humanize bir monoklonal antikör olan bu tedavi seçeneği rituksimaba benzerdir. B hücrelerde apoptozisi uyarak etki eder.

Fingolimod, sfingozin 1 fosfat (S1P) agonistidir. Hücre zarındaki sfingozin 1 fosfat reseptörlerinin hücre içine alınmasını sağlar. S1P1 reseptörünün internalizasyonu sayesinde T lenfositlerin lenf nodundan periferde çıkışını engelleyerek etkisini gösterir. Sonuç olarak dolaşımdaki T lenfosit sayısı azalmaktadır.

Dimetil fumarat, oral yolla kullanılan bir tedavi şeklidir. Lenfosit apoptozisini indükler böylece immün yanıtın Th-1'den Th-2'ye doğru kaymasını sağlar ve nükleer faktör kappa B'nin ekspresyonunu azaltır. IL-10 ekspresyonunu artırır. En önemli yan etkisi lenfopenidir. Bu nedenle hemogram takibi yapılmalıdır. KCFT yüksekliği, ateş basması gibi yan etkiler de olabilir.

Teriflunamid, T lenfositleri baskılayarak etkisini gösterir. Etki mekanizması şu şekildedir: pirimidin sentezinde görev yapan dihidroorotat dehidrogenaz enzimini reversibl şekilde inhibe eder, böylece proinflatuar faktörleri azaltır ve tirozin kinazı inhibe eder. Saç dökülmesi ve gastrointestinal yan etkiler sık görülmektedir.

1.8.2.2.İmmüsupresan tedaviler

İmmunomodülatör tedavilere yeterli yanıt alınamayan hastalarda, sık atak geçiren RRMS'de, ataklı ilerleyici veya agresif gidişli MS'de, SPMS'de kullanılmaktadırlar. Daha aktif seyreden yani klinik ve MR görüntülemelerle hastalığın sık atak ve sık lezyon ile seyrettiği, sekeller bıraktığı ve progresif forma dönüşme eğilimi gösteren olgularda daha potent anti-inflamatuar etkinin sağlanabilmesi amacıyla immüsupressif tedaviler düşünülmelidir(73).

Bir pürin antimetaboliti olan azatioprinin karaciğer toksisitesi, hematolojik yan etkileri ve malignite geliştirme riskleri bulunmaktadır(78). Etkisinin yavaş ortaya çıkması ve toksisitesi nedeni ile kullanımı yaygın değildir.

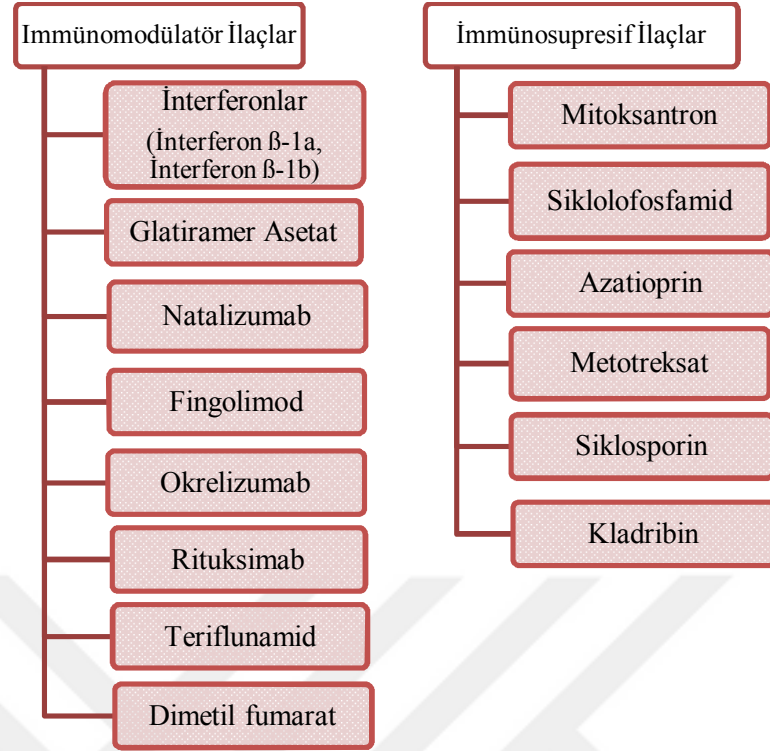
Mitoksantronun etki mekanizması TNF α , IL-2, IL-10 ve IFN- γ düzeyini azaltmasıdır. Dozu 12 mg/m² olmak üzere, toplam dozu 120 mg/m² aşmayacak şekilde her üç ayda bir intavenöz yolla kullanılır. Kardiyak toksisite ve akut lösemi gibi yan etkiler olabileceği akılda tutulmalıdır(4).

Metotreksat bir folat antagonistidir, pulmoner fibrozis ve hepatik yan etkileri olabilir(4).

Siklofosfamid alkilleyici bir ajandır. Sitotoksik etkisi ile hızlı bölünen lenfositler üzerinde etki yapar. Hemorajik sistit, infertilite, malignite geliştirme riskleri unutulmamalıdır(4).

Siklosporinin yapılan bir çalışmada faydalı olduğu gözlemlenmiştir ancak; nörotoksik etki nedeni ile ortaya çıkan yan etkilerden dolayı kullanımı sınırlıdır.

Kladribin bir nükleotid türevidir. Hastalığın progresyonunu yavaşlattığı düşünülmektedir. Kemik iliği baskılanması yapar.



Şekil 1 : Multipl sklerozun seyri ve ilerlemesi üzerinde etkili olan uzun dönem tedaviler

1.8.3.Semptomatik Tedaviler

MS hastalık seyri boyunca; yorgunluk, spastisite, güçsüzlük, mesane ve barsak sorunları, serebellar bozukluklar, kognitif fonksiyon bozuklukları, duyuşal bozukluklar, ambulasyon ve mobilite sorunları, seksüel disfonksiyon, depresyon, ağrı, günlük yaşam aktivitelerinde azalma gibi pek çok farklı belirti ve bulgular gelişebilir. Yaşam kalitesini ciddi düzeylerde etkileyen bu semptomların tedavisinde rehabilitasyon yöntemlerine sıklıkla başvurulmaktadır.

Rehabilitasyon; kişinin fiziksel, psikolojik, sosyal ve mesleki olarak en üst düzeyde bağımsızlığa ulaşmasını sağlamaya yardımcı bir eğitim ve tedavi sürecidir. MS rehabilitasyonu hastalığın değişken semptomlarına göre şekillenen dinamik bir süreçtir, hastalığın her aşamasında hastayı merkezine alan ve onun aktif olarak katılımını gerektiren multidisipliner ve kapsamlı bir yaklaşım gerektirir. Hastanın hastalık hakkında iyi bilgilendirilmesi, kısa ve uzun vadeli rehabilitasyon uygulamalarının seçiminde karar sürecine aktif olarak katılması gerekmektedir. Bu şekilde kişinin hastalığını kabullenmesi ve hastalığın fiziksel, psikolojik ve sosyal sonuçlarıyla başa

çıkması daha kolay olacaktır. Rehabilitasyon programı hastaya özel ve amaca yönelik olarak hazırlanmalı ve gerçekçi olmalıdır.

Sırasıyla tüm semptomların tedavilerinden ana hatlarıyla bahsedecek olursak;

Yorgunluk; Farmakolojik olarak sıklıkla Amantadin 100 mg/gün, Modafinil 300-400 mg /gün, Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü (SSRI) kullanılmaktadır(79). Farmakolojik tedavi ile birlikte, enerji tasarrufu teknikleri, genel enduransı ve kondisyonu arttıran aerobik egzersizler ve kardiyovasküler uygunluğun sağlanması, hastanın düzenli uyuması, sigara içmemesi, alkol tüketiminin azaltılması bu semptomu azaltmada önerilmektedir. Serin duşlar yorgunluğu azaltmada faydalı olmaktadır.

Spastisite; Spastisitenin azaltılması ve tonus kontrolünün sağlanması için germe ve hareket açıklığı egzersizleri, soğuk uygulama, inhibitör gevşeme teknikleri, cihazlama, pozisyonlama ilk aşamalarda önerilmektedir(80). Farmakolojik ve cerrahi olarak; baklofen 10-80 mg/gün, tizanidin 2-36 mg/gün, klonazepam 0,5- 2 mg/gün, botulinum toksin uygulamaları spastisitenin azaltılmasında önemli rol oynamaktadır(83).

Güçsüzlük; Kuvvet kaybı olan kaslarda fonksiyonların artırılması için aktif-asistif, aktif ve/veya dirençli egzersizler, propriyoseptif nöromusküler fasilitasyon egzersizleri önerilmektedir. Hastaya egzersiz önerirken aşırı yorgunluktan kaçınması ve sık sık dinlenme araları vermesi mutlaka söylenmelidir(80).

Mesane-barsak sorunları; Bol lifli gıda ile beslenme, bol sıvı tüketimi, fiziksel aktiviteyi artırmak önerilmektedir. Ek olarak laksatif ajanlar, lavman kullanılabilir. Gaita inkontinansı için diyetle lifli gıdaların azaltılması gerekmektedir. Loperamid veya difenoksilatatrofin kullanılabilir(81).

Serebellar bozukluklar; Tremor, titubasyon, yürüme ataksisi gibi semptomlar için proksimal stabilitenin sağlanması, denge ve enduransın artırılması gerekmektedir. Denge ve koordinasyon için statik ve dinamik denge egzersizleri ile özelleşmiş Frenkel egzersizleri kullanılabilir(82). Tremor spesifik olarak ilerleyen evrelerde görülür. Çoğunlukla beta blokörler ve antiepileptik ajanlar (primidon, gabapentin, lamotrijin, valproat) kullanılmaktadır(4).

Ambulasyon-Mobilite sorunları; Gövde kontrolü ve dengeyi artırmaya yönelik egzersizler yaptırılmaktadır. Ambulasyona yardımcı özel cihazlar önerilmektedir. Bunlar yürüme cihazları, koltuk değnekleri, baston, tekerlekli sandalye, walker, scooter gibi araçlardır(80).

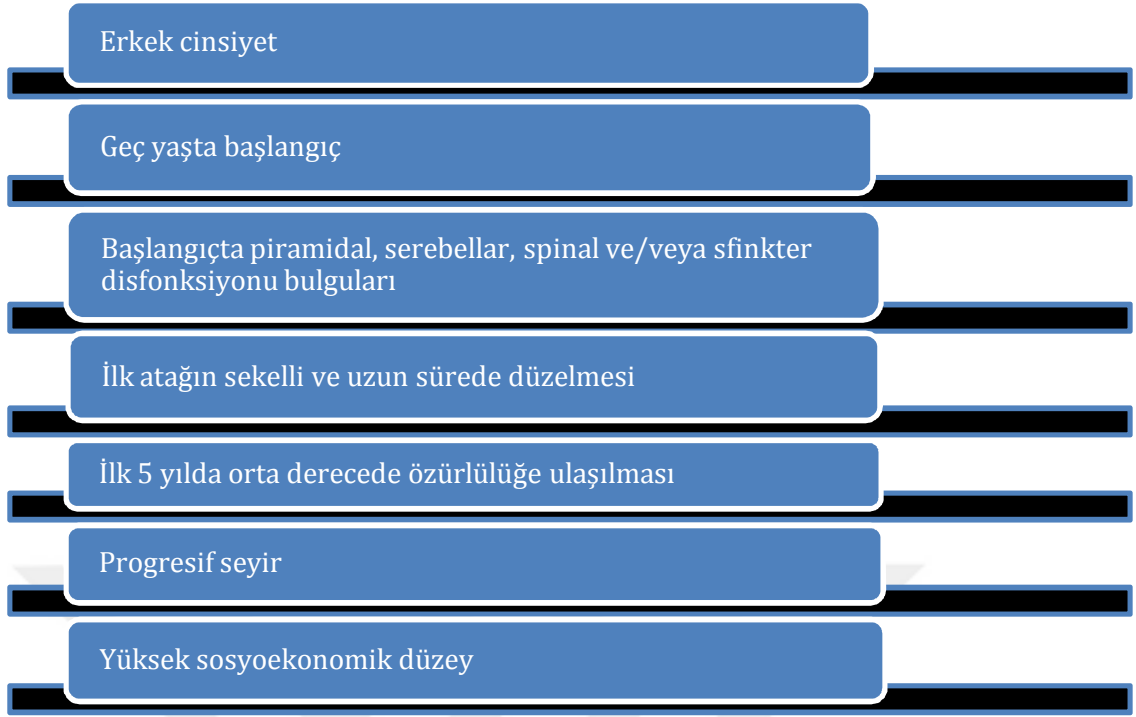
Seksüel Disfonksiyon; Ürolojik, jinekolojik, psikolojik ve hormonal nedenler göz önüne alınarak neden belirlenmelidir. Eretil fonksiyon bozukluğu için oral fosfodiesteraz inhibitörleri önerilmektedir(4).

1.9.Prognoz

Multipl skleroz hastalığında prognozu etkileyen faktörlerden aşağıda bahsedilmiştir.



Şekil 1.2: Multipl sklerozda iyi prognostik faktörler



Şekil 1.3: Multipl sklerozda kötü prognostik faktörler

1.10. Ayırıcı Tanı

Multipl skleroz ile ayırıcı tanıda birçok hastalığın düşünülmesi gerekmektedir. Bu hastalıklar aşağıda sıralanmıştır.

İnflamatuvar hastalıklar	Granulomatöz hastalıklar	İnfeksiyöz hastalıklar	Diğer
•Granulomatöz anjitis •Sistemik lupus eritematosus •Sjögren hastalığı •Behçet hastalığı •Poliarteritis nodosa •Paraneoplastik ensefalomyelopatiler •Akut dissemine ensefalomyelopatiler •Postinfeksiyöz ensefalomyelopatiler	•Nörosarkoidoz •Wegener granulomatozu •Lenfomatoid granulomatosis •Dismiyelinizan hastalıklar •Metakromatik lökodistofi •Adrenolökodistrofi	•Lyme hastalığı •İnsan T-hücre lenfotropik virus tip 1 infeksiyonu (HTLV-1) •HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) infeksiyonu •Progresif multifokal lökoensefalopati (PML) •Nörosifiliz •Nörobruselloz	•Spinocerebellar atrofiler •Kraniyovertebral anomaliler •Vitamin B12 eksikliği

Şekil 1.4: Multipl sklerozun ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar

1.11. Multipl Sklerozun Klinik Varyantları

Multipl skleroz, SSS'nin inflamatuvar demiyelinizan hastalıklarının prototipidir. Klinik varyantlar; klinik, lezyon bölgeleri, lezyon büyüklükleri, lezyonların kontrastlanma paternleri gibi değişiklikler gösterirler. Bu varyantlar aşağıda sıralanmıştır:

- Akut dissemine ensefalomiyelopati (ADEM)
- Devic hastalığı (Nöromiyelitis optika-NMO)ve NMO spektrum hastalıkları
- Schilder'in miyelinoklastik diffüz sklerozu
- Marburg varyantı
- Balo'nun Konsantrik Sklerozu

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Etik Kurulu tarafından Haziran 2017 tarihinde 2017/13-14 sayılı karar ile onaylanmıştır. 01.06.2016-01.06.2017 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Kliniği Multipl Skleroz polikliniğine başvuran hastalar üzerinde yapılmıştır. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, çalışmamızın evrenini İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Kliniği multipl skleroz polikliniğinde takipli 654 hasta oluşmaktadır. Minimum ulaşılması gereken örneklem büyüklüğü %80 güç %95 güven aralığı referans alınarak yapılan analizin sonucunda 59 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda McDonald tanı kriterlerine göre multipl skleroz tanısı alan 109 hastaya ulaşılmıştır. Örneklemen seçiminde sistematik örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1-18 yaşından büyük olmak,

2-McDonald tanı kriterlerini karşılayan multipl skleroz tanısının bulunması

18 yaşından büyük olan ve McDonald tanı kriterlerini karşılayan multipl skleroz tanılı hastalar, çalışmamıza alınmıştır.

Hastaları dışlama kriterleri:

1-18 yaşından küçük olmak,

2- McDonald tanı kriterlerini karşılanmaması

18 yaşından küçük olan ve McDonald tanı kriterlerini karşılamayan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Hastalar polikliniğimize gelmeden önce telefon ya da internet aracılığıyla randevu alabilmektedir. Haftada bir gün polikliniklerimizden biri, multipl skleroz tanılı

hastaların tedavi ve takipleri için ayrılmıştır. Diğer günlerde ise acil şikayeti olan multipl skleroz tanılı hastalara hizmet verilmektedir.

Hastalar polikliniğimizde araştırma görevlisi ve öğretim üyesi tarafından beraber değerlendirilmektedir. Hasta bilgi formu 2 bölümden oluşmaktadır. Bunlar demografik bilgilerin olduğu bölüm ve klinik şikayetlerin olduğu bölüm şeklindedir.

Demografik bilgiler incelenirken Malatya'dan gelenler (grup 1) ve komşu illerden gelenler(grup 2) olarak değerlendirilmiştir. Malatya'dan 48 kadın, 21 erkek hasta çalışmaya dahil edilirken, komşu illerden 28 kadın,12 erkek hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Malatya'dan başvuran 69 hasta ile komşu illerden başvuran 40 hastanın demografik ve klinik bilgileri incelendi. Demografik bilgiler yaş, cinsiyet, doğum yeri, yaşadığı yer, kırsal yada kentsel yerleşim bölgesinden başvuru, medeni durum ve meslek bilgilerinden oluşmaktadır. Klinik bilgiler ise hastalık süresi, 1 yıl süresince yapılan başvuru sayısı, klinik şikayet ile başvuru yapılıp yapılmadığı, görme ile ilgili şikayetinin varlığı, beyin sapı semptomlarının varlığı, konuşma bozukluğu, duysal veya motor yakınmalar, mesane işlev bozukluğu, denge kaybı, yürüme bozukluğu, baş dönmesi, ağrı, spastisite, psikiyatrik şikayetler, kognitif bozukluk, cinsel işlev bozukluğu, kan tetkiki için yapılan başvuru, sağlık raporu talebi, manyetik rezonans görüntüleme için yapılan başvurular, aylık tek doz steroid tedavisi için yapılan başvurular ve diğer klinik şikayetlerden (yorgunluk, kabızlık, bulantı, kusma, göğüs ağrısı, adet düzensizliği) oluşmaktadır. Ayrıca klinik bilgiler arasında başka nedenlerle başvuru yapılması, klinik şikayet ile gelen hastalarda görüntüleme yöntemlerinde aktif plak varlığı, hastaların koruyucu tedavi kullanımı, koruyucu tedavi türleri, EDSS(ExpandedDisabilityStatusScale) ve hastalık tipi de bulunmaktadır.

Hastaların klinik seyri, takip ettiğimiz dönem boyunca değerlendirilerek hastalar primer progresif multipl skleroz (PPMS), sekonder progresif multipl skleroz (SPMS) ve relapsing remitting multipl skleroz (RRMS) olarak sınıflandırıldı. Hastaların son başvurularındaki EDSS skorları kaydedildi.

2.1.İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS programı kullanılmıştır. Verilerin analizinde Kİ-Kare testi, student-T testi ve pearson ki kare testi kullanılmıştır. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak kabul edilmiştir.



3. BULGULAR

3.1. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri

Bu çalışmada multipl skleroz tanılı hastalar demografik ve klinik bulgularına göre araştırılmıştır. Demografik analiz sonucunda hastaların yaşadıkları yer göz önüne alınarak 2 gruba ayrılmıştır. Toplam 109 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Malatya'dan gelen hasta sayısı 69, komşu illerden gelen hasta sayısı ise 40 olarak belirlenmiştir. Her iki grupta da yaş, cinsiyet oranı, hastalık süresi, son EDSS skoru, son 1 yıl içinde hastaneye başvuru sayısı, medeni durumu, meslek grupları, kentsel ya da kırsal alanda yaşam yerleri ve başvurudaki klinik şikayetleri incelenmiştir. Bu iki grup arasındaki belirtilen değişkenler ki kare ve t testi ile incelenmiştir.

3.1.1.Demografik Analiz Sonuçları

Yapılan inceleme sonucunda Malatya içinden başvuran hastalar grup 1 olarak, komşu illerden gelen hastalar ise grup 2 olarak adlandırılmıştır.

Çalışmamızda Malatya'dan başvuran multipl skleroz tanılı 69 hastanın (%63,3) yaş ortalaması $35,84 \pm 10,35$ yıl, komşu illerden başvuran multipl skleroz tanılı 40 hastanın (%36,7) yaş ortalaması $33,23 \pm 10,47$ yıl olarak hesaplanmıştır. İki grup arasındaki yaş ortalaması t testi ile karşılaştırıldığında anlamlı fark elde edilememiştir (tablo 3.2).

Grup 1'e dahil edilen hastaların 48'i (%69,6) kadın, 21'i(30,4) ise erkek cinsiyetten oluşmaktadır. Grup 2'deki hastaların 28'i (%70) kadın, 12'si(%30)

erkeklerden oluşmaktadır. İki grup arasındaki kadın /erkek yüzdeleri ki kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmemiştir ancak; tüm multipl skleroz hasta grubunda görülen kadın /erkek cinsiyet oranlarına benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Komşu illerden gelen hastaların doğum yerleri ve şu anda yaşadıkları yerler tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Grup 1’deki hastaların evli ve bekar olma durumlarına göre yüzdeleri incelendiğinde % 73,9’u evli (n:51), %26,1’i ise bekar (n:18) olarak bulunmuştur. Grup 2’deki hastaların ise %57,5’i evli (n:23), %42,5’inin ise (n:17) bekar olduğu kaydedilmiştir. Her iki grup arasındaki evli/bekar yüzdeleri ki kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Her iki grup içerisindeki bireylerin mesleki durumları incelendiğinde, grup 1 içerisindekilerin %20’sinin (n:8) , grup 2’dekilerin ise %8,7’sinin (n:6) öğrenci olduğu izlenmiştir.

Her iki grup için yaşadıkları yerler kentsel ve kırsal alan olarak ayrıştırıldığında, grup 1’deki hastaların %88,4’ünün kentsel yerleşim (n:61), %11,6’sının ise (n:8) kırsal yerleşim gösterdiği kaydedilmiştir. Grup 2’de ise bu değişkene göre %52,5 ‘inin (n:21) kentsel yerleşim , %47,5’inin ise (n:19) kırsal yerleşim gösterdiği hesaplanmıştır. İki grup arasındaki kentsel / kırsal yerleşim yüzdeleri ki kare testine göre hesaplandığında anlamlı oranda farklılık gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuçlara göre kliniğimizde takip edilen hastaların şehir içi başvuruları daha çok kentsel alanda yaşayan gruptan oluşurken, il dışı hasta grubunda ise kırsal alanda yaşayan hastalardan oluştuğunu saptanılmıştır.

Tablo 3.1.Multipl Skleroz Polikliniğine Başvuran Hastaların Demografik Ve Klinik Bulgularının Analizi

	Grup 1 (n=69)	Grup 2 (n=40)	P
Yaş (yıl±SD)	35,84 ± 10,35	33,23 ± 10,47	0.200
Cinsiyet (K/E, %)	48/21 (69/30,4)	28/12 (70/30)	0.570
Hastalık süresi (ay±SD)	75,12 ± 68,88	45,60 ± 36,96	0.014
EDSS	2,53 ± 1,41	1,73 ± 1,19	0.003
Başvuru sayısı	4,09 ± 3,27	3,53 ± 2,36	0.340
Medeni durum (Evli/Bekar,%)	51/18 (73,90/26,10)	23/17 (57,50/42,50)	0.060
Yaşadığı yer (kent/kırsal, %)	61/8 (88,40/11,60)	21/19 (52,50/47,50)	≤0.001
Başvuru anında klinik şikayet (+/-, %)	44/25 (63,80/36,20)	34/6 (85/15)	0.014

EDSS: Expanded Disability Status Scale, SD: standart sapma, +/-: var/yok

Tablo 3.2 : Komşu illerden başvuru yapan multipl skleroz tanılı hastaların doğum ve yaşam yerleri analizi

Şehir	Doğduğu yer (n:40)	Yaşadığı yer (n:40)
Adana	1	1
Adıyaman	13	13
Ankara	1	1
Avusturya	0	1
Batman	2	2
Bingöl	3	3
Bolu	0	1
Diyarbakır	2	1
Elazığ	5	5
Gaziantep	1	1
Kahramanmaraş	6	6
Malatya	1	0
Muş	1	1
Sivas	2	2
Şanlıurfa	1	1
Tokat	1	1

3.1.2.Klinik analiz sonuçları

Grup 1'deki hastaların hastalık süreleri $75,12 \pm 68,88$ / ay, grup 2'deki hastaların ise $45,6 \pm 36,96$ / ay olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki hastalık süreleri t testi ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$ değerinin altında ölçülmüştür.

Çalışmamıza dahil edilen multipl skleroz tanılı hastaların özürüllük oranları EDSS ile hesaplandığında, grup 1'deki hastalarda $2,53 \pm 1,41$ olarak belirlendi. Grup 2'deki hastalarda ise EDSS skorları $1,73 \pm 1,19$ olduğu belirlendi. İki grup arasındaki EDSS skorları t testi ile karşılaştırıldığında grup 1'de anlamlı oranda yüksek olduğu belirlendi.

Bu çalışmaya katılan hastaların multipl skleroz alttipleri incelendiğinde grup 1'deki hastaların %85,5'inin (n:59) RRMS, %4,3'ünün (n:3) PPMS, %10,1'inin (n:7) SPMS olduğu tespit edilmiştir. Grup 2'de ise %87,5'inin (n:35) RRMS, %5'inin (n:2) PPMS ve %7,5'unun (n:3) SPMS olduğu kaydedilmiştir. İki grup arasındaki MS alttip yüzdeleri pearson ki kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (tablo 3.3).

Tablo 3.3: Multipl skleroz polikliniğine başvuran hastaların, hastalık alttıpi analizi

Hastalık tipi	n:109	Grup 1 (n:69)	Grup 2 (n:40)	P*
RRMS, n(%)	94 (86,2)	59 (85,5)	35 (87,5)	0.890
PPMS, n(%)	5 (4,5)	3 (4,3)	2 (5)	
SPMS, n(%)	10 (9,1)	7 (10,1)	3 (7,5)	

*Pearson ki kare testi

Her iki grup için aldıkları tedaviler incelendiğinde grup 1'deki hastaların %37,7'sinde (n:26) enjeksiyon, %29'unda (n:20) oral, %2,9'unda (n:2) intravenöz tedavi kullandıkları belirlenmiştir. Grup 2'deki hastaların ise %47,5'unda (n:19) enjeksiyon, %25'inin (n:7) oral ve %5'inin (n:2) intravenöz tedavi aldıkları saptanmıştır. Grup 1'deki hastaların %30,4'ünün (n:21), grup 2'deki hastaların ise %30'unun (n:12) düzenli herhangi bir tedavi almadığı kaydedilmiştir. Her iki grupta düzenli tedavi alan hastaların yüzde değerleri pearson ki kare testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (tablo 3.4).

Tablo 3.4 : Multipl skleroz polikliniğine başvuran hastaların ilaç kullanım yöntemleri analizi

Tedavi yöntemi	n:109	Grup 1 (n:69)	Grup 2 (n:40)	P*
Tedavi almayan, n(%)	30 (27,5)	21 (30,4)	9(22,5)	0.648
Enjeksiyon, n(%)	45 (41,2)	26 (37,7)	19 (47,5)	
Oral , n(%)	30 (27,5)	20 (29)	10 (25)	
İntravenöz , n(%)	4 (3,6)	2 (2,9)	2 (5)	

*Pearson ki kare testi

Grup 1'deki hastaların tedavileri ayrı ayrı incelendiğinde %5,8'inin (n:4) glatiramer asetat, %13'ünün (n:9) interferon beta 1a subkutan, %18,8'inin (n:13) interferon beta 1b, %21,7'sinin (n:15) fingolimod, %2,9'unun (n:2) natalizumab ve %7,2'sinin ise (n:5) teriflunamid kullandıkları belirlenmiştir. Bu grupta immünsupresan (azatiyoprin) tedavi alan hasta bulunmamıştır. Grup 2'deki hastaların tedavileri incelendiğinde % 17,5'inin (n:7) interferon beta 1 a subkutan , %30'unun (n:12) interferon beta 1b, %17,5'unun (n:7) fingolimod, % 5'inin (n:2) natalizumab ve %7,5'unun (n:3) azatiyoprin tedavileri aldıkları tespit edilmiştir. Bu grup içinde glatiramer asetat ve teriflunamid tedavileri alan hasta bulunmamıştır. Her iki grup arasındaki tedavi ajanları yüzde değerleri pearson ki kare testi ile karşılaştırıldığında

anlamli farklılık saptanmamıştır. Teriflunamid kullanımı, kliniğimizde son zamanlarda başladığı için Malatya'dan yapılan başvurularda bu tedavi şekline rastlanılmış fakat komşu illerden başvuran hastalarda karşılaşılmamıştır. Bu çalışmaya göre komşu illerden gelen hastaların sık enjeksiyon uygulama zorlukları ve uyum problemi nedeni ile günlük enjeksiyon tedavisini tercih etmedikleri düşünülmüştür. Ayda bir sıklıkta kullanım kolaylığı olan natalizumab tedavisi, her iki grupta 2'şer hastada uygun görülmüştür. Grup 1'de RRMS dışında hastalık alttipi olan hastaların yüzde değeri (%14,5, n:10), grup 2'deki hastalardan daha yüksek(%12,5, n:5) bulunmuştur. Buna rağmen grup 2'deki hastaların immünsupresan oral tedaviye uyum kolaylığı ve ilaç yan etkisi takibinin dış merkezde yapılabilirliği sebebiyle tercih edildiği düşünülmüştür (tablo 3.5).

Tablo 3.5 : Multipl skleroz polikliniğine başvuran hastaların, kullandıkları koruyucu tedavi türleri analizi

Aldığı tedavi	n:109	Grup 1 (n:69)	Grup 2 (n:40)	P*
Tedavisiz, n (%)	30	21 (30,4)	9 (22,5)	0.067
Glatiramer asetat, n (%)	4	4 (5,8)	0	
İnterferon β 1a s.c. n(%)	16	9 (13)	7 (17,5)	
İnterferon β 1b s.c. n(%)	25	13 (18,8)	12 (30)	
Fingolimod, n (%)	22	15 (21,7)	7 (17,5)	
Teriflunamid, n (%)	5	5 (7,2)	0	
Natalizumab, n (%)	4	2 (2,9)	2 (5)	
Azatiyoprin, n(%)	3	0	3 (7,5)	

s.c.:subkutan, *: pearson ki kare testi

Çalışmanın belirlendiği süre içerisinde hastanemize yaptıkları başvuru sayıları karşılaştırıldığında grup 1'de $4,09 \pm 3,27$ olarak bulunurken, grup 2'de $3,53 \pm 2,36$ olarak bulunmuştur. Başvuru sayıları gruplara göre t testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Başvuru sayıları yukarıda belirlenen her iki gruptaki hastalarda klinik şikayetlere göre ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Grup 1'deki hastaların %63,8'i (n:44) atağı düşündüren klinik şikayet ile başvurmuşken, %36,2'si (n:25) klinik dışı nedenlerle başvurmuştur. Grup 2'de ise klinik şikayet varlığı %85 (n:34) hastada mevcut iken , %15'inde (n:6) ise herhangi bir klinik yakınma belirtilmemiştir. Başvuru esnasında klinik şikayet varlık yüzdeleri ki kare testi ile incelendiğinde anlamlı bulunmuştur. Bu

sonuçlara göre grup 2'deki hastaların başvuruları sırasında grup 1'deki hastalara kıyasla daha fazla klinik şikayet varlığı tespit edilmiştir.

3.1.3.Klinik şikayet analiz sonuçları

Grup 1'deki hastaların görme şikayeti hastaların %7,2'sinde (n:5) saptanmışken, %92,8'inde (n:64) saptanmamıştır. Grup 2'deki hastaların % 17,5 'inde (n:7) görme şikayeti varken , % 82,5'unda (n:33) görme şikayeti saptanmamıştır. İki grup arasındaki yüzde değeri ki kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yapılan araştırmada beyin sapı semptomları grup 1'deki hastaların %2,9'unda (n:2) saptanırken, %97,1'inde(n:67) saptanmamıştır. Grup 2'deki hastaların %2,5'unda (n:1) saptanırken %97,5'unda (n:39) saptanmamıştır. İki grup arasındaki yüzde değerleri ki kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık elde edilememiştir.

Her iki grup arasındaki duysal yakınmalar incelendiğinde; grup 1'de üst ekstremitelerde duysal yakınması olan hastalar %13 (n:9) iken, olmayanlar %87 (n:60) idi. Grup 2'de üst ekstremitelerde duysal yakınması olan hastalar %20 (n:8) iken, olmayanlar %80 (n:32) idi. Bu iki grup arasındaki üst ekstremitedeki duysal yakınma yüzde değerleri ki kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Grup 1'de alt ekstremitelerde duysal yakınması olan hastalar %13 (n:9) iken, olmayanlar %87 (n:60) idi. Grup 2'de alt ekstremitelerde duysal yakınması olan hastalar %25 (n:10) iken, olmayanlar %75 (n:30) idi. Bu iki grup arasındaki alt ekstremitelerdeki yüzde değerleri ki kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Grup 1'deki hastaların %10,1'inin (n:7) hem alt hem üst ekstremitelerde beraber duysal yakınması varken, %89,9'unda (n:62) hem alt hem üst ekstremitelerde duysal yakınması yoktu. Grup 2'deki hastaların %22,5'unda (n:9) hem alt hem üst ekstremitelerde duysal yakınması varken, %77,5'unda (n:31) her iki ekstremitelerde duysal yakınması yoktu. Bu iki grup arasındaki hem üst hem alt ekstremitelerdeki yüzde değerleri ki kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Komşu illerden gelen hastalarda duysal yakınmaların daha fazla olduğu saptanmıştır ancak; bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir. Duysal yakınmaların daha çok alt ekstremitelerde olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmada motor yakınmalar ile başvuran hastalar incelendiğinde, üst ekstremitelerde motor yakınması olan hastalar grup 1'deki hastaların %1,4'ünü (n:1) oluştururken, %98,6'sında (n:68) gözlemlenmemiştir. Grup 2'deki hastaların ise %15'inde (n:6) bulunurken, %85'inde (n:34) bulunmamaktadır. İki grup arasındaki yüzde değerleri ki kare testi ile incelendiğinde anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0.010). Bu çalışmaya göre üst ekstremitelerde motor kayıp oranı, Malatya'dan başvuran hastalara göre komşu illerden başvuran hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Alt ekstremitelerde motor yakınması olan hastalar grup 1'deki hastaların % 7,2'sini (n:5) oluştururken , %92,8'inde (n:64) bulunmamaktadır. Grup 2'deki hastaların %20'sinde (n:8) bulunurken , %80'inde (n:32) bulunmamaktadır. İki grup arasındaki yüzde değeri ki kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı sonuç elde edilmiştir. Komşu illerden gelen hastaların başvurularındaki alt ekstremitedeki motor kayıp oranı, Malatya'dan başvuran hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (p:0.049). Hem üst hem alt ekstremitelerde birlikte motor yakınması olan hastalar, grup 1'deki hastaların %2,9'unu (n:2) oluştururken %97,1'inde (n:67) bulunmamaktadır. Grup 2'deki hastaların %15'inde (n:6) gözlemlenirken, %85'inde (n:34) gözlemlenmemiştir. İki grup arasındaki yüzde değeri ki kare testi ile incelendiğinde anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0.027). Buna göre, komşu illerden gelen hastalarda daha fazla alt ve üst ekstremitelerde motor yakınmalar saptanmıştır.

İdrar inkontinansı ile başvuran hastalar, grup 1'deki hastaların %7,2'sini(n:5) oluştururken , %92,8'inde (n:64) bu şikayet ile başvuru saptanmamıştır. Grup 2'deki hastaların %15'inde (n:6) idrar inkontinansı varken, %85'inde (n:34) yoktur. İki grup arasındaki idrar inkontinansı ile başvuru yüzde değerleri ki kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Denge kaybı şikayeti, grup 1'deki hastaların %4,3'ünde(n:3) bulunurken , %95,7'sinde(n:66) bulunmamaktadır. Grup 2'deki hastaların %10'unda (n:4) bulunurken, % 90 'ında (n:36) bulunmamaktadır. İki grup arasındaki denge kaybı şikayeti varlığı yüzde değerleri ki kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda yürüme bozukluğu olan hastalar grup 1'deki hastaların %7,2'sini (n:5) oluştururken, %92,8'inde (n:64) bu şikayet bulunmamaktadır. Grup 2'deki hastaların % 10'unda (n:4) yürüme bozukluğu şikayeti bulunurken , %90'ında (n:36)

bulunmamaktadır. İki grup arasındaki yürüme bozukluğu varlığı yüzde değerleri ki kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık elde edilmemiştir.

Her iki grup arasında baş dönmesi şikayeti varlığı incelendiğinde, grup 1'deki hastaların %2,9'unda (n:2) baş dönmesi tarif edilirken, %97,1'inde (n:67) tarif edilmemiştir. Grup 2'deki hastaların %20'sinde (n:8) baş dönmesi mevcutken, %80'inde (n:32) baş dönmesi saptanmamıştır. İki grup arasındaki baş dönmesi varlığı yüzde değerleri ki kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu sonuca göre iltisap başvurularında hastanın hastaneye baş dönmesi şikayeti ile başvuru yüzdesi, Malatya'dan yapılan başvurulara göre yüksek bulunmuştur (p:0.005).

Her iki grup arasında ağrı şikayeti varlığı karşılaştırıldığında grup 1'deki hastaların %11,6'sının (n:8) ağrı şikayeti ile başvurduğu, %88,4'ünde (n:61) ağrı şikayetinin olmadığı tespit edilmiştir. Grup 2'deki hastaların %15'inde (n:6) ağrı şikayeti olduğu, %85'inde (n:34) ağrı şikayetinin olmadığı tespit edilmiştir. Bu iki grup arasındaki ağrı şikayeti ile başvuru yüzde değerleri ki kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık elde edilememiştir.

Yapılan çalışmada grup 1'deki hastaların %1,4'ünde (n:1) spastisite olduğu görülmüşken, %98,6'sında (n:68) spastisite saptanmamıştır. Grup 2'deki hastaların %5'inde (n:2) spastisite saptanırken, %95'inde (n:38) saptanmamıştır. Bu gruplar arasındaki spastisite yüzde değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

İncelenen dosyalarda kognitif bozulma değerleri grup 1'de %1,4'ünde (n:1) mevcut olarak sonuçlanırken %98,6'sında (n:68) bulunmadığı saptanmıştır. Grup 2'deki hastaların %17,5'unda (n:7) kognitif bozulma varlığı saptanmıştır. Bu gruptaki hastaların %82,5'unda (n:33) kognitif bozulma saptanmamıştır. Her iki grup arasındaki kognitif bozulma yüzde değerleri ki kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0.004). Kognitif yakınmanın komşu illerden gelen hastalarda daha fazla oranda başvuru nedeni olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda psikiyatrik yakınma varlığı değerlendirildiğinde grup 1'deki hastaların %2,9'unda (n:2) psikiyatrik yakınmalar saptanmıştır. Bu gruptaki hastaların %97,1'inde (n:67) psikiyatrik yakınma saptanmamıştır. Grup 2'deki hastaların %27,5'unda (n:11) psikiyatrik yakınma tespit edilmiştir. Bu gruptaki hastaların %72,5'unda (n:29) psikiyatrik yakınma tespit edilmemiştir. Her iki grup arasındaki

psikiyatrik yakınmaları ile başvuru yüzdeleri ki kare testi ile karşılaştırıldığında, ildışı başvurularda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Yine iki grup arasındaki aylık tek doz steroid için başvurular değerlendirildiğinde, grup 1'deki hastaların %4,3'ünde (n:3) bu başvuru nedeni saptanmıştır. Aynı gruptaki hastaların %95,7'sinde (n:66) bu başvuru nedeni saptanmamıştır. Grup 2'de aylık tek doz steroid tedavisi için başvuru yapan hastalar % 7,5'u (n:3) oluştururken, %92,5'unda (n:37) bu başvuru nedeni saptanmamıştır. Her iki grup arasında aylık tek doz steroid tedavisi için başvuru yüzde değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda cinsel işlev bozukluğu varlığı grup 1'deki hastaların %1,4'ünde (n:1) saptanırken, hastaların %98,6'sında saptanmamıştır. Grup 2'deki hastaların %10'unda (n:4) bu şikayet varlığı saptanırken, % 90'ında (n:36) saptanmamıştır. Her iki grup arasındaki cinsel işlev bozukluğu yüzde değerleri ki kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Her iki grup arasındaki diğer klinik şikayet nedenleri incelenmiştir. Bunlar arasında göğüs ağrısı, yorgunluk, kabızlık, bulantı, kusma, ellerde titreme, saç dökülmesi şikayetleri yer almaktadır. Grup 1'deki hastaların %13'ünde (n:9) bu şikayetler tespit edilmiştir. Bu gruptaki hastaların %87'sinde (n:60) tespit edilmemiştir. Grup 2'deki hastaların %30'unda (n:12) bu şikayetler saptanmıştır. Bu gruptaki hastaların %70'inde (n:28) bu şikayetler saptanmamıştır. Her iki grup arasındaki diğer şikayetlerin yüzdeleri ki kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0.029$). Bu sonucuna göre, il dışından gelen hastalarda diğer şikayetlerin varlığı anlamlı oranda başvuru sebebi oluşturmaktadır.

Çalışmamızda gruplar arasında kontrol hemogram ve biyokimya takibi nedeni ile yapılan başvurular incelenmiştir. Buna göre grup 1'deki hastaların %56,5'unda (n:39) kan tetkiki yapıldığı görülmüştür. Aynı gruptaki hastaların %43,5'unda (n:30) yapılmamıştır. Grup 2'deki hastaların %77,5'unda (n:31) kan tetkiki yapılmıştır. Aynı grupta %22,5 (n:9) hastada kan tetkiki yapılmadığı görülmüştür. Her iki grup arasında kontrol kan ölçümleri için yapılan başvurular ki kare testi ile karşılaştırıldığında, grup 2'de anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p:0.046$).

Akut şikayet varlığı, tedavi değişikliği sonrası kontrol gibi nedenler ile radyolojik görüntüleme için hastaneye yapılan başvuruların, grup 1 için %72,5 (n:50), grup 2 için ise %70 (n:28) oranlarında olduğu saptanmıştır. Her iki grup arasındaki

radyolojik görüntüleme için başvuru yüzde değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Yapılan çalışmada radyolojik görüntülemelerdeki aktif plak varlığı incelenmiştir. Buna göre grup 1'deki hastaların %44,9'unda (n:31) aktif plak saptanmıştır. Aynı gruptaki hastaların %55,1'inde (n:38) radyolojik görüntülerinde aktif plak saptanmamıştır. Grup 2'deki hastaların %32,5'unda (n:13) aktif plak saptanmıştır. Aynı gruptaki hastaların %67,5'unda (n:27) aktif plak saptanmamıştır. İki grup arasındaki aktif plak varlığı yüzde değerleri ki kare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuca göre Malatya içinden başvuran hastaların, hastanemize ulaşım kolaylığı nedeni ile herhangi bir sebeple yapılan radyolojik inceleme sonucunda hastalık aktivite ve remisyon oranları benzer oranda görülmüştür. Komşu illerden başvuran hastaların semptomların başlangıcı ile hastaneye başvuru süreleri arasındaki zaman diliminin uzun olması, bu grupta yapılan radyolojik incelemelerdeki hastalık aktivite ve remisyon oranları arasındaki farkı büyüttüğünü düşündürmüştür.

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, grup 1'deki hastaların %1,4'ü (n:1) , grup 2'deki hastaların ise %7,5'u (n:3) sağlık raporu için başvurduğu tespit edilmiştir. Yapılan incelemelerde diğer sebeplere bağlı (kontrol, reçete yazımı vb.) başvurular grup 1'in %10,1'ini (n:7), grup 2'nin ise %10'luk kısmını (n:4) oluşturduğu saptanmıştır.

Her iki grup arasında koruyucu tedavi kullanım yüzde değerleri karşılaştırıldığında grup 1'deki hastaların %66,7'si (n:46) kullanırken, grup 2'deki hastaların %77,5'inin (n:31) kullandığı tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı sonuç alınamamıştır.

Yukarıda bahsedilen veriler aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.

Tablo 3.6: Multipl skleroz polikliniğine başvuran hastaların klinik şikayetler analizi

Şikayeti	n:109	Grup 1 (n:69)	Grup 2 (n:40)	P*
Görme şikayeti(+, %)	12	5 (7,2)	7 (17,5)	0.093
Beyin sapı şikayeti (+, %)	3	2 (2,9)	1 (2,5)	0.697
Üst ekstremitede duysal yakınma (+, %)	17	9 (13)	8 (20)	0.240
Alt ekstremitede duysal yakınma (+, %)	19	9 (13)	10 (25)	0.094
Üst ve alt ekstremitede duysal yakınma (+, %)	16	7 (10,1)	9 (22,5)	0.072
Üst ekstremitede motor yakınma (+, %)	7	1 (1,4)	6 (15)	0.010
Alt ekstremitede motor yakınma (+, %)	13	5 (7,2)	8(20)	0.049
Üst ve alt ekstremitede motor yakınma (+, %)	8	2 (2,9)	6 (15)	0.027
İdrar inkontinansı (+, %)	11	5(7,2)	6 (15)	0.167
Denge kaybı (+, %)	7	3 (4,3)	4 (10)	0,222
Yürüme bozukluğu (+, %)	9	5 (7,2)	4 (10)	0.433
Baş dönmesi (+, %)	10	2 (2,9)	8 (20)	0.005
Ağrı (+, %)	14	8 (11,6)	6(15)	0.408
Spastisite(+, %)	3	1 (1,4)	2 (5)	0.303
Kognitif şikayetler(+, %)	8	1 (1,4)	7(17,5)	0.004
Psikiyatrik şikayetler(+, %)	13	2 (2,9)	11 (27,5)	≤0.001
Tek doz steroid(+, %)	6	3 (4,3)	3 (7,5)	0.386
Cinsel işlev bozukluğu(+, %)	5	1 (1,4)	4 (10)	0.060
Diğer şikayetler(+, %)	21	9 (13)	12 (30)	0.029

+: var, *: ki kare testi

Tablo 3.7: Multipl skleroz polikliniğine başvuran hastaların klinik şikayet dışı başvuru nedenleri analizi

Başvuru nedeni	n:109	Grup 1 (n:69)	Grup 2 (n:40)	P*
Kan tetkik kontrolü(+, %)	70 (64,2)	39 (56,5)	31 (77,5)	0.046
Radyolojik görüntüleme(+, %)	78 (71,5)	50 (72,5)	28 (70)	0.470
Tedavi değişimi(+, %)	11(10,09)	8(11,6)	3(7,5)	0.370
Sağlık raporu(+, %)	4 (3,6)	1 (1,4)	3(7,5)	0.139
Diğer nedenler(+, %)	11 (10,09)	7 (10,1)	4 (10)	0.628

+ : var, *: ki kare testi

4. TARTIŞMA

Multipl skleroz, merkezi sinir sisteminin demiyelinizasyonu ile giden kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Hastalık genellikle genç erişkin yaş grubunu etkiler. Kadınlarda erkeklerden daha fazla sıklıkta görülür. Hastalığın etyopatogenezi multifaktöryeldir. Çevresel, genetik ve otoimmün mekanizmalar etkileşim halindedir. Hastalığın tanısını koyarken McDonald tanı kriterleri kullanılır. Öykü, nörolojik muayene, MRG, kan ve BOS tetkikleri, uyarılmış potansiyeller tanıyı koymamızı sağlar. Hastalığın tedavisi 3 başlık altında toplanabilir. Bunlar atak, koruyucu ve semptomatik tedavi şeklindedir. Atak tedavisi sırasında intravenöz metilprednizolon tedavisinden yararlanılır. Koruyucu tedavi ise immünmodulator ve immünsupresif tedavi diye ikiye ayrılır. Semptomatik tedavide şikayetlere yönelik yaklaşımlar mevcuttur.

Hastaların klinik belirti ve bulguları çok çeşitlidir. En çok duysal yakınmalar ile başvurulduğu bilinmektedir. Daha az sıklıkta motor yakınmalar, görsel şikayetler ve diğer şikayetler görülmektedir.

Çalışmamızda yapılan karşılaştırmada, komşu illerden gelen hastaların hastalık süresinin, Malatya içinden başvuru yapanlara göre daha kısa olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda Malatya'dan başvuran hastaların hastalık süresi $75,1 \pm 68,8$ ay olarak hesaplanmıştır. Malatya dışından başvuran hastalarda ise $45,6 \pm 36,9$ ay olarak hesaplanmıştır. Malatya dışından başvuran hastaların hastalık süresinin, diğer gruba göre daha kısa olması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.014$). 2011 yılında 121 hastadan oluşan Yukarı Fırat bölgesinde multipl skleroz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve demografik özellikleri çalışmasında, ortalama hastalık süresi $96 \pm 70,8$ ay

olarak saptanmıştır(83). Bu çalışmadaki hastalık süresinin, bizim çalışmamızdaki değerlere göre daha yüksek olması, hasta popülasyonu farklılığından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda Malatya'dan başvuran hastaların yaş ortalaması $35,84 \pm 10,35$ olarak bulunmuştur. Malatya dışından başvuru yapan hastaların yaş ortalaması ise $33,23 \pm 10,47$ olarak sonuçlanmıştır. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır; fakat yaş ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. 2011 yılında Fırat Tıp Dergisi'nde yayınlanan 121 hastadan oluşan Yukarı Fırat bölgesinde multipl skleroz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve demografik özellikleri çalışmasında, hastaların genel olarak ortalama yaş değeri $30,41 \pm 9,4$ bulunmuştur(83). Bu değer bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. 2013 yılında Turner ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada hastaların yaşı ilerledikçe, kliniğe başvuru oranlarında azalma saptanmıştır. Bencsik ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ortalama başlangıç yaşının 28 olduğu saptanmıştır. McDonnell ve Hawkins yaptıkları bir çalışmada MS için ortalama başlangıç yaşının 31,6 olduğunu saptamışlardır. Birgili tarafından yapılan bir çalışmada ortalama başlangıç yaşı 30,41 olarak bulunmuştur(84,95,96,97).

Çalışmamızda Malatya'dan başvuran hastaların kadın /erkek oranı %69,6 / %30,4; Malatya dışından başvuran hastalarda bu oran %70/ %30 olarak sonuçlanmıştır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır; fakat yapılan diğer çalışmalarla benzerlik bulunmuştur. Totaro ve ark.'nın 2000 yılında İtalya'da yaptıkları çalışmada multipl sklerozlu hastalarda kadın /erkek oranını 2/1 (85) ; 1998 yılında Benito-Leon ve ark.'nın İspanya'da yaptığı bir çalışmada 1,6 /1 (86); Houzen ve ark.'nın 2004 yılında Japonya'da yaptığı bir çalışmada 2,85/1 (87); Modrego ve Pina'nın 2003 yılında 44 MS'li hastada yaptığı bir çalışmada 1,93/1 (88) olarak bulmuştur. Bu çalışmalarda MS'nin kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görüldüğü gösterilmiştir.

Çalışmamızda Malatya'dan başvuran hastaların kentsel / kırsal yerleşim oranı %88,4 / %11,4 olarak sonuçlanmıştır. Malatya dışından başvuran hastaların kentsel /kırsal yerleşim oranı %52,5/ %47,5 olarak sonuçlanmıştır. Sonuç olarak Malatya dışından gelen hastaların kırsal alanda yaşama yüzdelerinin, Malatya'dan başvuran hastalara kıyasla daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0.001$). 2013 yılında Turner ve ark. yapmış olduğu 14.723 hastadan oluşan bir çalışmada kırsal alanda yaşayan hastaların sağlık hizmetine ulaşım oranları kentsel alanda yaşayan

hastalara göre daha düşük saptanmıştır ($p<0,001$)(84). Bizim çalışmamızda da her iki grupta kentsel alandan yapılan başvuruların kırsal alandan yapılanlara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hastaların son EDSS skorları kaydedilmiştir. Bu çalışmaya göre Malatya içinden başvuru yapan hastaların ortalama son EDSS değeri $2,53 \pm 1,41$ olarak bulunmuştur. Malatya dışından gelen hastaların ortalama EDSS değeri $1,73 \pm 1,19$ olarak değerlendirilmiştir. Malatya dışından gelen hastalarda, Malatya'dan başvuran hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur($p:0.003$). Çalışmamızda en düşük EDSS: 0; en yüksek ise 7,5 olarak bulunmuştur. 1995 yılında Bufill ve ark.'nın İspanya'da yaptığı bir çalışmada ortalama EDSS skorunu 4 bulmuşlardır(89). 1998 yılında Benito-Leon ve ark.'nın İspanya'da yaptığı bir çalışmada ortalama EDSS skoru 2,5 olarak saptanmıştır(86). Bu çalışmalardaki farklı ortalama EDSS skorlarının, hasta populasyon farklılığından kaynaklandığı düşünülebilir.

Yapılan çalışmamızda şehir dışından yapılan başvurularda üst ekstremitte, alt ekstremitte ve hem üst hem alt ekstremitede motor şikayetlerin Malatya'dan yapılan başvurulara göre daha fazla olduğu saptanmıştır ($p:0.010 / 0.049 / 0.027$). Bu çalışma Malatya ilinde yapılan ilk çalışma olduğu için, literatür taramasında yeterli veriye ulaşılammıştır. Houzen ve arkadaşlarının 2004 yılında Japonya'da 27 hastadan oluşan bir çalışmasına göre, hastaların % 40,7'sinin motor yakınmaları olduğu gösterilmiştir(87). Tola ve ark.'nın 1999 yılında İspanya'da 54 MS'li hastada yaptığı bir çalışmada, hastaların %49'unun motor yakınmaları olduğu gösterilmiştir(90). Bufill ve ark.'nın İspanya'da yaptığı bir çalışmada, hastalarda en sık semptomun motor yakınmalar olduğu belirtilmiştir(89).

Çalışmamızda beyin sapı şikayetleri nedeni ile yapılan başvuruların, Malatya dışından gelen hastalarda daha fazla olduğu saptanmıştır($\%2,9 / \%20$)($p:0.005$). Bu çalışma Malatya ilinde yapılan ilk çalışma olduğu için, literatür taramasında yeterli veriye ulaşılammıştır. 1998'de Kantarcı ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada incelenen MS hastalarının %21'inde beyin sapı ve serebellar semptomların olduğunu saptamıştır(91). 2000 yılında Totaro ve ark.'nın İtalya'da yaptığı bir çalışmada hastaların %13,3'ünün beyin sapı şikayetleri ile başvurduğu saptanmıştır(84).

Çalışmamızda Malatya dışından yapılan başvurulardaki kognitif ve psikiyatrik yakınmaların, Malatya'dan başvuran hastalara göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(sırasıyla $p:0.004$, $p\leq 0.001$). MS hastalarındaki kognitif etkilenmeye paralel olarak toplum içi aktivitelere katılımın daha az olduğu, rutin ev işlerini yapmada daha çok zorlanıldığı, iş bulma probleminin arttığı ve sonuçta psikiyatrik hastalık görülme riskinin daha yüksek olduğu yapılan çalışmalar tarafından gösterilmiştir(92). Rao ve arkadaşlarının MS hastalarında kognitif bozulma sıklığını değerlendirdikleri çalışmalarında kognitif bozulma sıklığının %43-70 arasında değiştiğini göstermişlerdir(92). Yaptığımız çalışmada Malatya dışından başvuran hastaların son vizitteki EDSS skorları, Malatya'dan gelen hastalara göre daha düşük olmasına rağmen; kognitif şikayetler ile başvuru daha çok görülmektedir. Patti ve arkadaşlarının(93) düşük EDSS skorlu hastalarda kognitif bozukluk sıklığını araştırdıkları çalışmalarında hastaların yarısından fazlasında en az bir nöropsikolojik testte bozulma tespit etmelerine karşın hastaların %65,6' sında EDSS 2' den küçük bulunmaktadır. Bu sonuca göre kognitif bozukluğun MS hastaları için ciddi bir problem olduğunu ve rutin klinik pratiğe nöropsikolojik testlerin dahil edilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca MS hastalarında daha fiziksel özürlülük tespit edilmeden kognitif tarama yapılması ile ileride oluşabilecek ciddi kognitif bozulmanın önüne geçilebileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki hasta popülasyonunun artırılması ve hastaların uzun süre takip edildikten sonra verilerin incelenmesi ile daha geniş çaplı sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızda diğer klinik şikayetler (yorgunluk, bulantı, kusma, saç dökülmesi vb.) ve kontrol kan tetkikleri için yapılan başvurular, Malatya dışından gelenlerde daha fazla görülmüştür (sırasıyla $p:0.029$ / $p:0.046$). Bu çalışma ilimizde ilk kez yapıldığı için literatür taramasında bu konu ile ilgili yeterli veriye ulaşamamıştır.

Çalışmamızda cinsel işlev bozukluğu ile başvuru oranı düşük saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç alınamamıştır.2015 yılında Cardiff'te yapılan bir çalışmada multipl skleroz tanılı hastaların yorgunluk, seksüel disfonksiyon gibi şikayetleri yeterince dile getirmediikleri ya da hekim tarafından yeterince sorgulanmadığı belirtilmiştir(94). Bizim çalışmamızda da cinsel işlev bozukluğu ile başvuru oranının düşük olmasının bu nedenlere bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Yaptığımız bu çalışma bir ön çalışma niteliğinde olup; detaylı ilişkilendirme (hastaların her bir başvurularının ayrı ayrı veri analizi yapılması) yapabilmek için hasta sayısının ve takip süresinin artırılarak yapıldığı çalışmalara gerek vardır.



6. SONUÇ

Multipl skleroz; MSS'nin demiyelinizasyon ile giden kronik inflamatuvar otoimmün hastalığıdır. Etyolojide otoimmün, çevresel ve genetik faktörlerin karşılıklı etkileşimleri olduğu düşünülmektedir. Genellikle 20-40 yaş arasında bulunan genç erişkinleri etkilemektedir. Kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha fazla görülmektedir.

Hastalarda çok farklı klinik belirti ve bulgular olabilir. Görsel şikayetler, duysal ve motor şikayetler, beyin sapı şikayetleri, yorgunluk, kognitif ve psikiyatrik yakınmalar gibi çok farklı şikayetlerle başvurabilirler. Hastalık tedavisi, atak tedavisi, koruyucu tedavi ve semptomatik tedavi adları altında sınıflandırılabilir. Koruyucu tedavi seçiminde hastanın tedaviye uyumu, ilacın kullanım şekli, yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.

Bizim çalışmamızda; McDonald kriterlerine göre multipl skleroz tanısı alan, İnönü üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Bölümü multipl skleroz polikliniğine başvuran hastaların klinik bulgularının demografik özelliklerine göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada multipl skleroz tanılı hastaların çeşitli demografik özelliklerine göre hastaneye başvuru sıklıkları ve klinik şikayet çeşitlilikleri incelenerek atak veya psödoataklar açısından yol gösterici bilgiler edinilmeye çalışılmıştır. Çalışmamızın sonucunda demografik özelliklerin hastaneye başvuruda etkili olduğu bulunmuştur. Hastalar başvuru şikayetlerine göre incelendiğinde şehir dışından başvuran hastalarda daha fazla atağı telkin eden yakınma olduğu gözlemlenmiştir. Şehir dışından gelen hastaların daha kısa hastalık süresine sahip olduğu saptanmıştır. Bu durum, sağlık kuruluşuna olan mesafenin hastaların demografik özelliklerine göre başvurularını etkilediğini düşündürmektedir. Kliniğimize şehir

dışından başvuran hastaların yaş ortalamasının daha düşük olması da bu durumu desteklemektedir. Çalışmamızın sonucunda özellikle Malatya içinden başvuran hastaların başka alt birimlerde de şikayetlerine yönelik çözümlere ulaşabileceği; ancak il dışından başvuran hastaların özel bir MS dal polikliniği tarafından takiplerinin yapılmasının daha uygun olacağı bulunmuştur.



6. KAYNAKLAR

1. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK (editors). Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. 1. Ed., London: Martin Dunitz, 2003.
2. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis: update 1998. *Semin Neurol* 1998; 18 (3), 301-307.
3. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar; 9(5): A387–94.
4. Emre M. Nörolojinin Temel Kitabı, 1. Baskı, Güneş Yayınevi. Ankara 2012; 1114-16.
5. Richard W Orrell. Multiple sclerosis: The history of a disease. *J R Soc Med*. 2005; 98(6):289.
6. Compston DAS, Confavreux C, Lassman H, McDonald WI, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wekele H. Mc Alpine's Multiple Sclerosis. Fourth edition, Churchill Livingstone Elsevier, London 2005.
7. Lublin F, Miller AE. Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (eds) *Neurology in Clinical Practice*. Fifth Edition, Butterworth Heinemann Elsevier 2008; pp. 1583-1621.
8. Luchinetti CF, Hohlfeld R (volume eds). *Multiple Sclerosis 3*. Saunders Elsevier, 2010.
9. Diker MH. Lavhavi Tasallup. Asabiye Hastalıkları, İkinci cilt, Devlet Matbaası, İstanbul, 1929; s. 142-156.
10. Alshubaili AF, Alramzy K, Ayyad YM, Gerish Y. Epidemiology of multiplesclerosis in Kuwait: new trends in incidence and prevalence. *Eur Neurol* 2005;53(3):125-31.
11. Ebers GC. A twin consensus in MS. *Mult Scler*. 2005 Oct;11(5):497–9.
12. Jersild C, Fog T, Hansen GS, Thomsen M, Svejgaard A, Dupont B. Histocompatibility determinants in multiple sclerosis, with special reference to clinical course. *Lancet* (London, England). 1973 Dec 1;2(7840):1221–5.
13. Sawcer S, Franklin RJM, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):700–9.
14. Barcellos LF, Sawcer S, Ramsay PP, Baranzini SE, Thomson G, Briggs F, et al. Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Hum Mol Genet*. 2006 Sep 15;15(18):2813–24.
15. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CCA, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011 Aug 11;476(7359):214–9.

16. Patsopoulos NA, Bayer Pharma MS Genetics Working Group, Steering Committees of Studies Evaluating IFN β -1b and a CCR1-Antagonist, ANZgene Consortium, GeneMSA, International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, et al. Genome-wide meta-analysis identifies novel multiple sclerosis susceptibility loci. *Ann Neurol*. 2011 Dec;70(6):897–912.
17. Holick MF. Vitamin D; importance in the prevention of cancers. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 (3) :362-71
18. Moreiraa TS, Hamadehb MJ. The role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *e-SPEN, the European e-Journal of clinical nutrition and metabolism* 2010;5(4):55-65
19. Heikkinen et al. *Nukleic acids research*, 2011;39(21):9181-93
20. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92(1):4-8
21. Xu H, Soruri A, Gieseler RK. 1,25 dihydroxyvitamin D₃ exerts opposing effects to IL- 4, phagocytosis of human monocytes. *Scand J Immunol* 1993; 38(6):535-40
22. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca H. 1,25-dihidroksivitamin D₃ reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(15):7861-4
23. Adzemovic MZ, Zeitelhofer M, Hochmeister S, Gustafsson SA, Jagodic M. Efficacy of vitamin D in treating multiple sclerosis-like neuroinflammation depends on developmental stage. *Exp Neurol* . 2013 Nov; 249:39–48.
24. Breuer J, Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Marziniak M, Mohan H, Bhatia U, et al. Ultraviolet B light attenuates the systemic immune response in central nervous system autoimmunity. *Ann Neurol* . 2014 May;75(5):739–58.
25. Cantorna MT, Woodward WD, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF- β 1 and IL-4. *J Immunol* . 1998 Jun 1;160(11):5314–9.
26. Lauer K. Diet and multiple sclerosis. *Neurology*. 1997 Aug 1;49(Issue 2, Supplement 2):S55–61.
27. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2001 Sep;2(9):777–80.
28. Whitacre CC, Reingold SC, O’Looney PA. A gender gap in autoimmunity. *Science*. 1999 Feb 26;283(5406):1277–8.
29. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med*. 1998 Jul 30;339(5):285–91.

30. Severson C, Hafler DA. (2010) T-cells in multiple sclerosis. *Results Probl Cell Differ*, 51, 75-98.
31. Abul K. Abbas, A.H.L., Shiv Pillai. *Basic Immunology, Functions and Disorders of the Immune System* (4. edisyon bs.). Philadelphia, Amerika Birleşik Devletleri: Elsevier Saunders, 2014.
32. Bartholomaeus, I., Kawakami, N., Odoardi, F., Schlager, C., Miljkovic, D., Ellwart, J.W. ve diğerleri. Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions. *Nature* 2009; 462 (7269), 94-98.
33. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol*, 2004; 14 (2), 164-174.
34. Takahashi K, Aranami T ve ark. . The regulatory role of natural killer cells in multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127 (9), 1917-1927.
35. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK (editors). *Epidemiology and genetics. Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. 2 ed. London: Martin Dunitz 2003; 3133.
36. Lisak D. Overview of symptomatic management of multiple sclerosis. *J 45 Neurosci Nurs* 2001; 33: 224-230.
37. İdiman E. Demyelinizan hastalıklar: Oğul E. (Ed), *Klinik Nöroloji*, NobelGüneş Yayınevi, 2002: 159-185.
38. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD(edit), Francis GS, Duquette P, Antel JP. *Neurology in Clinical Practice, İnflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System*. 2. Baskı, Boston: Buttrworth Heinemann 1995: 1324-1327.
39. McDonnell G. Clinical features of multiple sclerosis. In Oger Joel, ed. *Multiple sclerosis for the Practicing Neurologist*. 1 st ed. Vancouver: World Federation Of Neurology. 1st editio. 2009. 7-18 p.
40. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13):938-52.
41. Schapiro R. *Managing the symptom of multiple sclerosis*. 4th editio. Canada:Demos Medical Publishing Inc; 2006.
42. McDonnell G. Clinical features of multiple sclerosis. In Oger Joel, ed. *Multiple sclerosis for the Practicing Neurologist*. 1 st ed. Vancouver: World Federation Of Neurology. 1st editio. 2009. 7-18 p.
43. Al-Araji AH, Oger J. Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005 Aug;11(4):398-402.

44. Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Ital J Neurol Sci.* 1995 Dec;16(9):629–32.
45. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Emre M (Çeviren) Ankara, Güneş Kitabevi, 2006: 771-797.
46. Compston A, Ebers G, Lassman H, McDonald I, Bryan Matthews B, Wekerle H (editors). Symptoms and signs of multiple sclerosis. In: McAlpine's Multiple Sclerosis. 3. Baskı, London: Churchill Livingstone, 1998; 145-90.
47. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 157-163.
48. Verhaak PFM. Somatic disease and psychological disorder. *J Psy Res* 1997; 42: 261-273.
49. Pujol J, Bello J, Deus J, Martí-Vilalta JL, Capdevila A. Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurol* 1997; 49: 1105-1110.
50. Stenager E, Stenager EN, Jensen K. Sexual function in multiple sclerosis. A 5year follow-up study. *Ital J Neurol Sci.* 1996 Feb;17(1):67–9.
51. Boz C. Multipl Sklerozda Klinik Bulgular ve Semptomlar. *Türkiye Klin J Neurol Spec Top. Türkiye Klinikleri*; 2009;2(2):9–14.
52. Clanet MG, Brassat D. The management of multiple sclerosis patients. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 263-270.
53. Schumacker GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F ve diğerleri. Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 122, 552-568.
54. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343 (13), 938-952.
55. Murray TJ . History of Multiple Sclerosis RF. Alexander Rae-Grant, Francois Bethoux (Ed.). Multiple Sclerosis and Related Disorders: DemosMed. 2013.
56. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M ve diğerleri. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011, 69 (2), 292-302.
57. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983 ;13(3):22731.
58. McDonald I: The symptoms and signs of multiple sclerosis. Compston A (Ed). Mc Alpine's Multiple Sclerosis. Churchill Livingstone Elsevier 2006; S:287-346.

59. Miller D, Barkoff F, Montalban X, Thompson A. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis Part 1: Natural history, pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Lancet Neurol* 2005; 4 (5) 281-288.
60. Miller D, Barkoff F, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis Part 2: Nonconventional MRI, recovery processes and management. *Lancet Neurol* 2005; 4 (6):341-348.
61. Thouvenot É. Update on clinically isolated syndrome. *Press médicale (Paris, Fr)* 1983). 2015 Apr; 44(4 Pt 2):e121-36.
62. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiutori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler*. 2015 Jul;21(8):1013-24.
63. Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, Crabtree EC. Asempotomatic spinal cord lesions predict disease progression on radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2011; 76 (8), 686-692.
64. Akman Demir G. Multiple skleroz ve ilişkili demiyelizan hastalıklar. *Principles of neurology* 8 thed 2012; pp:771-790,
65. Humm A, Graggen W, Bühler R, et al. Quantification of central motor conduction deficits in multiple sclerosis patients before and after treatment of acute exacerbation by methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:345-350.
66. Vlaic S, Poalelungi V, Balaet M, et al. Pathophysiological changes of inflammatory syndrome in multiple sclerosis after instituting therapeutic plasmapheresis. *Journal of Medicine and Life*. 2017, Vol:10, Issue 1, pp.50-53.
67. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Jan 5;74 Suppl 1:S17-24
68. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. 1993 *Neurology*, 43(4), 662-667.
69. Group, the IFNB Multiple Sclerosis Study. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 *Neurology*, 43(4), 655-661.
70. Bayer Healthcare Pharmaceuticals Betaseron (interferon beta-1b) prescribing information. 2008 Montville NJ: Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc.
71. Biogen Idec Avonex (intramuscular interferon beta-1a) prescribing information. 2008 Cambridge MA: Biogen Idec, Inc.

72. EMD Serono Rebif (subcutaneous interferon beta-1a) prescribing information. 2008 Rockland MA: EMD Serono, Inc. European Study Group on Interferon beta-1b in secondary progressive MS (1998). Placebo-controlled multicenter randomized trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive MS. *Lancet*. 352, 1491-1497.
73. Akman Demir G. Multiple skleroz Tedavisi. *Klinik Gelişim*: pp:65-69, 2012.
74. Racke MK, Lovett-Racke AE, Karandikar NJ. Themechanism of action of glatirameracetatetreatment in multiplesclerosis. *Neurology*. 2010 Jan 5;74 Suppl 1:S25-30.
75. Pittock S. Treatment of MS T. H. B. I. Bernadette Kalman (Ed.). *Neuroimmunology in Clinical Practice 2008* (1 bas., s. 63-83). United Kingdom: Blackwell Publishing.
76. Coyle PK. The role of natalizumab in thetreatment of multiplesclerosis. *Am J ManagCare*. 2010 Jun;16(6 Suppl):S164-70. Review.
77. Bartt R. Multipl skleroz, natalizumab tedavisi ve progresi multi fokallökoensefalopati. *CurrentOpinion in Neurology, TurkishEdition*, 2006; Vol 1, No 4.
78. Casetta I, Luliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4):CD003982.
79. Kesselring J, Beer S. Symptomatictherapyandneurorehabilitation in multiples clerosis. *LancetNeurol*. 2005 Oct;4(10):643-52
80. Mutluay Karantay F. Multiple skleroz Rehabilitasyonu, *Türk Nöroloji Dergisi* 2006; Cilt:12 Sayı:2 sayfa:134-143.
81. Wiesel PH, Norton C, Glickman S, Kamm M. Pathophysiologyandmanagement of boweldysfunction in multiplesclerosis. *Europeanjournal of Gastroenterology & Hepatology*. 2001; 13: 441-448.
82. Kalron A, Fonkatz I, Frid L, et al. Theeffect of balance training on posturalcontrol in peoplewith multiplesclerosis usingthe CAREN virtualrealitysystem: a pilot randomizedcontrolledtrial. *J NeuroengRehabil*. 2016 Mar. 1;13:13.
83. Bulut S, Kılıç H, Demir C.F. Yukarı Fırat Bölgesinde multipl skleroz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve demografik özellikleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2011; 16(2) : 84-90 .
84. Turner AP, Chapko MK, Yanez D, Leipertz SL, Sloan AP, Whitham RH, Haselkorn JK. Access to multipl sclerosis specialty care. *American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation* 2013; 5: 1044- 1050
85. sTotaro R, Marini C, Cialfi A, Giunta M, Carolei A. Prevalence of multipl sclerosis in the L'Aquila district, cental Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 349-352.
86. Benito-Leon J, Martin E, Vela L, et al. Multipl sclerosis in Mostoles, central Spain. *Acta Neurol Scand* 1998; 98: 238242.

87. Houzen H, Niino M, Kikuchi S, Fakazawa T, Nogoshi S, Matsumoto H, et al. The prevalence and clinical characteristics of MS in northern Japan. *J Neurol Sci* 2004; 211: 49-53.
88. Modrego JP, Pina MA. Trends in prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bajo Aragon, Spain. *J Neurol Sci* 2003; 216: 89-93.
89. Bufill E, Blesa R, Galan I, Dean G. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia northern Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 577-581.
90. Tola MA, Yugueros MI, Fernandez-Buey N, FernandezHerranz R. Prevalence of multiple sclerosis in Valladolid, northern Spain. *J Neurol* 1999; 246: 170-174.
91. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, et al. Survival Turkish multiple sclerosis study group (TUMSSG). *Neurology* 1998; 51: 765-772.
92. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991; 41: 692- 696.
93. Patti, F, Amato, MP, Tola, MA, et al. Relationship between cognitive impairment and magnetic resonance imaging disease parameters in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the multicenter COGIMUS (COGNition Impairment in MUltiple Sclerosis) study. *Neurology* 2008; 70(Suppl. 1): P04.170.
94. Tallantyre E.C, Causon E.G, Harding K.E, Pickersgill T.P,Robertson N.P. The aetiology of acute neurological decline in multiple sclerosis: Experience from an open-access clinic. *Multiple sclerosis journal*, 2015; 21(1):67-75
95. McDonnell GV, Hawkins SA. Multiple sclerosis in northern Ireland: a historical and global perspective. *Ulster Med J* 2000; 69: 97-105.
96. Birgili Ö. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalında multiple skleroz tanısı ile izlenen hastaların epidemiyolojik ve demografik özellikleri. Uzmanlık tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji bölümü 2004.
97. Bencsik K, Rajda C, Fuvesi J et al. The prevalence of multiple sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongrad County Hungary. *Eur Neurol* 2001; 46: 206-209.