

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINA EŞLİK EDEN
ENFEKSİYONLARIN VE MALİGNİTELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZLİ KESİTSEL
ÇALIŞMA

Uzmanlık Tezi

Dr. Abdüssamet MUTLU

TRABZON – 2024

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINA EŞLİK EDEN
ENFEKSİYONLARIN VE MALİGNİTELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZLİ KESİTSEL
ÇALIŞMA

Uzmanlık Tezi

Dr. Abdüssamet MUTLU

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Cavit BOZ

TRABZON – 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca değerli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici, her zaman yardımcı ve destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Cavit BOZ'a,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Zekeriya ALİOĞLU, Prof.Dr. Sibel VELİOĞLU, Prof. Dr. Sibel GAZİOĞLU, Doç. Dr. Vildan ALTUNAYOĞLU ÇAKMAK'a asistanlık eğitimim süresince verdikleri emek ve destekleri için teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Birçok şey paylaştığımız, birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız nöroloji servis hemşireleri, sekreterleri ve teknisyenlerine teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, beni destekleyen canım aileme sonsuz teşekkürler.

Dr. Abdüssamet Mutlu

ÖZET

MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINA EŞLİK ENFEKSİYONLARIN VE MALİGNİTELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZLİ KESİTSEL ÇALIŞMA

AMAÇ: Multipl skleroz (MS) genç popülasyonda nontravmatik dizabiliteye neden olan santral sinir sisteminin otoimmün demiyelinizan hastalığıdır[1]. MS’te hastalık modifiye edici tedaviler (DMT) kullanımı olması nedeniyle hastalarda tedaviyle ilişkili enfeksiyon ve malignite riski artmaktadır[2]. MS’te klinik pratikte hastaların takibinde özellikle enfeksiyon ve malignite riskine yönelik DMT hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Çalışmamızda MS hastalarında kullandıkları DMT’ler ile geçirilen enfeksiyon ve malignite arasındaki ilişki incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma tek merkezli, kesitsel bir araştırma olarak Nisan 2021 ve Nisan 2023 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniği tarafından yürütülmüştür. Hastaların demografik özellikleri, MS’le ilişkili bilgiler, son Edss (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği) skorları, eşlik eden komorbiditeler, Charlson komorbidite indeksi, enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış ve geçirilen enfeksiyon bilgileri çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bilgiler Nisan 2022 ve Nisan 2023 tarihleri arasında hastalardan izin alınarak hastalara ait veriler MS base, hastane veri kayıt tabanı ve hastalara 6 ay aralıklarla gönderilen (Nisan 2022, Ekim 2022 ve Nisan 2023) toplam 3 anket, hastane vizitleri ve telefon görüşmeleri ile elde edilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 509 hastanın 342 (%67,2) tanesi kadın, 167 (%32,8) tanesi erkekti. Relapsing-remitting MS (RRMS) sayısı 472 (%92,7) , Sekonder Progresif (SPMS) sayısı 30(%5,9), Primer Progresif MS (PPMS) sayısı ise 7(%1,4) idi. MS hastalarında tüm zamanlarda ki hastane yatış öyküsüne bakıldığı zaman SPMS’in RRMS’e göre 5,4 kat daha fazla riskli olduğu saptanmıştır. Çalışma boyunca enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatışı etkileyen risk faktörlerine bakıldığı zaman EDSS skorunda bir birimlik artışın hastaneye yatış riskini 1,8 kat arttırdığı saptanmıştır. MS hastalarında üriner sistem enfeksiyon riski açısından

bakıldığında tedaviden bağımsız olarak kadınlarda 3,3 kat ve hastane yatış öyküsü (tüm zamanlar) fazla olanlarda 6,8 kat bu riskin artmış olduğu saptanmıştır. MS hastalarında tüm enfeksiyonlar, cilt-cilt altı enfeksiyonları, intestinal enfeksiyonlar, solunum yolu enfeksiyonları riski ile tedavi ilişkisi açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır. MS hastalarında Covid-19 enfeksiyonu açısından risk faktörlerine bakıldığında zaman SPMS hastalarının RRMS hastalarına göre 2,9 kat daha riskli olduğu saptanmıştır. MS hastalarında Covid-19 enfeksiyonu olup hastane yatış öyküsü olan hastaların tekli değişken analiz sonuçlarına bakıldığında yaş arttıkça 1,1 kat, komorbidite sayısı arttıkça 2,8 kat, EDSS skoru yükseldikçe 2 kat, SPMS'lerin RRMS'e göre 9 kat ve natalizumab kullanımı olan hastaların kullanmayanlara göre 7,2 kat enfeksiyon nedeniyle hastane yatış riskini artırmıştır. MS hastalarında malignite riski açısından bakıldığında Charlson komorbidite indeksi arttıkça malignite varlığı 6,2 kat, EDSS skoru arttıkça 1,8 kat riskin arttığı saptanmıştır.

SONUÇ: Sonuç olarak MS hastalarının aldığı tedaviler birbiriyle kıyaslandığında enfeksiyon ve malignite riski açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tedaviden bağımsız olarak hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonların SPMS te arttığı, üriner sistem enfeksiyonlarının kadınlarda ve hastaneye yatış öyküsü olanlarda fazla olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelime: Multipl Skleroz, hastalık düzenleyici tedavi, enfeksiyon, malignite

SUMMARY

ASSESSMENT OF COMMON INFECTION AND MALIGNANCY IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS: A SINGLE-CENTER CROSS-SECTIONAL STUDY

OBJECTIVES: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune demyelinating disease of the central nervous system that causes nontraumatic disability in the young population[1]. The use of disease-modifying therapies (DMT) in MS increases the risk of infection and malignancy[2]. In clinical practice in MS, there is limited information about DMT, especially for the risk of infection and malignancy in the follow-up of patients. In our study, we examined the relationship between DMTs used infections and malignancies in MS patients.

MATERIALS AND METHODS: This study was conducted as a single-center, cross-sectional study between April 2021 and April 2023 at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Neurology. Demographic characteristics of the patients, MS-related information, last EDSS scores, comorbidities, charlson comorbidity index, hospitalization due to infection, and previous infection information were included in the study. The information included in the study was obtained by getting permission from the patients between April 2022 and April 2023 and the data of the patients were obtained from MSbase, hospital data registry database and a total of 3 questionnaires sent to the patients at 6-month periods (April 2022, October 2022 and April 2023), hospital visits and telephone interviews.

OUTCOMES: Among the 509 patients included in the study, 342 (67.2%) were female and 167 (32.8%) were male. The number of RRMS was 472 (92.7%), SPMS was 30 (5.9%) and PPMS was 7 (1.4%). According to all-time hospitalization history in MS patients, SPMS was found to be 5.4 times more risky than RRMS. When the risk factors affecting hospitalization due to infection were examined throughout the study, it was found that an increase of 1 unit in the EDSS score increased the risk of hospitalization 1.8 fold. When the risk of urinary tract infection in MS patients was considered, it was found to be 3.3 fold higher in women and 6.8 fold higher in those with a history of hospitalization (all time), regardless of treatment. No significant association was found between treatment and the risk of all infections, skin-subcutaneous infections, intestinal infections, respiratory tract infections in MS patients. When risk factors for Covid-19 infection in MS patients were analyzed, it was found that SPMS patients were 2.9 times more risky than RRMS patients. When we analyze the results of univariate analysis of patients with Covid-19 infection and hospitalization history in MS patients, the risk of hospitalization due to infection increased 1.1 fold as the age increased, 2.8 fold as the

number of comorbidities increased, 2 fold as the EDSS score increased, 9 fold for SPMS compared to RRMS, and 7.2 fold for natalizumab users compared to non-users. In the study in terms of malignancy risk in MS patients, it was found that the presence of malignancy increased 6.2-fold as the Charlson comorbidity index increased and 1.8-fold as the EDSS score increased.

RESULT: In conclusion, when the treatments received by MS patients were compared with each other, no significant relationship was found in terms of infection and malignancy risk. Infections requiring hospitalization were found to be increased in SPMS regardless of the treatment, and urinary tract infections were more common in women and in patients with a history of hospitalization.



Keywords: Multiple Sclerosis, infection, malignancy, disease modifying therapie

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MULTİPLE SKLEROZ	3
2.1.1. Tanımı.....	3
2.1.2. Tarihçesi.....	3
2.1.3. İmmünopatogenezi.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	11
2.1.4. Risk Faktörleri	12
2.1.5. Klinik	15
2.1.6. Tanı	23
2.1.7. Ayırıcı Tanı.....	26
2.1.8. Tedavi	31
2.2. Ms Ve Malignite İlişkisi.....	35
2.3. Ms Ve Enfeksiyon İlişkisi	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ VE SÜRECİ.....	39
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	41
4.BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA VE SONUÇ:	123
6. SONUÇ	132
6 . KAYNAKLAR	134
7. EKLER.....	144

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Scumacher Tanı Kriterleri	24
Tablo 2. Poser Kriterleri.....	24
Tablo 3. McDonald 2017 MS Tanı Kriterleri	25
Tablo 4. MS için atipik klinik bulgular	26
Tablo 5. MS ayırıcı tanısında kırmızı bayraklar	26
Tablo 6. SSS Atipik demiyelinizan hastalıklarında bakılan antikorlar	27
Tablo 7. Atipik MS için MR bulguları.....	27
Tablo 8. MS tanısı ve ayırıcı tanısından kullanılan tetkikler	28
Tablo 9. MS ayırıcı tanısı.....	30
Tablo 10. Multipl Skleroz Çalışma Popülasyonunun Özelliklerinin Dağılımı	43
Tablo 11 Multipl Skleroz Çalışma Popülasyonunun Tedavi Özelliklerinin Dağılımı	53
Tablo 12. Multipl Skleroz Çalışma Popülasyonunun Enfeksiyon Özelliklerinin Dağılımı	54
Tablo 13. Solunum yolu enfeksiyonuna etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	56
Tablo 14. Üriner sistem enfeksiyonuna etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	59
Tablo 15. Cilt ve cilt altı enfeksiyonuna etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	62
Tablo 16. İntestinal enfeksiyona etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi.....	65
Tablo 17. Diğer enfeksiyonlara etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi.....	68
Tablo 18 Enfeksiyon varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi.....	71

Tablo 19. 2021 öncesi dahil hastane yatış öyküsü varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	74
Tablo 20 Hastane yatış öyküsü varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	77
Tablo 21. Malignite varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi.....	80
Tablo 22. Covid öyküsü varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	83
Tablo 23. Covid öyküsü olanlarda Hastane Yatış Öyküsü varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	86
Tablo 24. Solunum yolu enfeksiyon varlığı bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	90
Tablo 25. Üriner sistem enfeksiyonu varlığı bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	93
Tablo 26. Cilt ve cilt altı enfeksiyon varlığı bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	96
Tablo 27. İntestinal enfeksiyon varlığı bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	100
Tablo 28. Diğer enfeksiyon varlığı bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	103
Tablo 29. Enfeksiyon varlığı bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	106
Tablo 30. . Hastane yatış öyküsü varlığı bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	109
Tablo 31. Hastane yatış öyküsü 2021 öncesi dahil bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	112
Tablo 32. Malignite bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	115

Tablo 33. Covid öyküsü bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	118
---	-----



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Doğal ve Edinsel bağışıklığın temel mekanizmaları[15] (Elsevier Temel immunoloji kitabından alıntılanarak uyarlanmıştır.)	5
Şekil 2. MS nörodejenerasyonunda mikrogial ilişki	8
Şekil 3: MS fenotipleri (Lublin FD, Reingol SC; 1996 sınıflamasından uyarlanmıştır)	21
Şekil 4: MS hastalarında yaş ve cinsiyet dağılımı	45
Şekil 5: MS tipi	45
Şekil 6 : Sigara kullanım durumu.....	46
Şekil 7: Komorbiditeler.....	46
Şekil 8: Hastane yatış nedenleri	47
Şekil 9: Maligniteler.....	48
Şekil 10: Enfeksiyon oranları.....	49
Şekil 11 Tedavi sınıflamaları	50
Şekil 12 Tedavi türleri(İlaç değişimi olmamış)	51
Şekil 13: Enfeksiyon Dağılımı	52

KISALTMALAR DİZİNİ

MS: Multipl Skleroz

EAE: Deneysel Allerjik Ensefalomyelit

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

OKB: Oligoklonal Bant

BT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

Gd: Gadopentetate dimegulumine

MR: Manyetik Rezonans

K: Kadın

E: Erkek

SSS: Santral Sinir Sistemi

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

MHC: Büyük Doku Uygunluk Kompleksi

Th: T helper

IL: İnterlöklin

IFN γ : Interferon Gama

TNF- α : Tümör Nekrozis alfa

ICAM : Hücre içi adezyon molekülü

VCAM : Vasküler adezyon molekülü

RRMS: Relapsing-remitting Multiple Skleroz

PPMS: Primer Progresif MS

SPMS: Sekonder Progresif MS

KİS: Klinik İzole Sendrom

EBNA: EBV Nükleer Antijen

EBV: Ebstein Barr Virüsü

ON: Optik Nörit

İNO: İnternükleer Oftalmopleji

MLF: Medial longitudinal fasikül

RİS: Radyolojik izole sendrom

PRMS: Progresif relapsing MS

EDSS : Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği

NMOSD: Nöromyelitis Optika Spectrum Disease

ADEM: Akut disemine ensefalomyelit

MOG: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein

NSBCL: Nonspesifik Beyaz Cevher Lezyonları

SEP: Somatosensoriyal uyarılmış potansiyeller

OCT: Optik Koherens Tomografi

MRZ : Measles-rubella-zoster

ANA: Anti-nükleer antikor

VEP: Görsel uyarılmış potansiyeller

ENA : Anti-ekstre nükleer antijen profili

IVMP : İntravenöz metilprednizolon

ACTH : Adrenokortikotropik Hormon

İMT : İmmün modölatör tedaviler

GA: Glatiramer asetat

IFN- β : İnterferon-beta

NSAİİ: Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar

PML : Progresif Multifokal Lökoensefalopati

S1P: Sfingosin-1-fosfata

DMT: Hastalık modifiye edici tedavi

ÜSYE :Üst solunum yolu enfeksiyonları

ÜTI: Üriner trakt enfeksiyonu

DM: Diyabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

KAH: Koroner Arter Hastalığı

SYE: Solunum yolu enfeksiyonu

CAE: Cilt ve cilt altı enfeksiyon

İE: İntestinal enfeksiyon

DİE: Diğer Enfeksiyon

TBC: Tüberküloz

PSM: Propensity Score Matching

Ca: Kanser

1. GİRİŞ VE AMAÇ

MS genç popülasyonda travmatik olmayan dizabiliteye neden olan santral sinir sisteminin otoimmün demiyelinizan hastalığıdır[1]. Hastalığın ataklarla giden relapsing-remitting formu ve progresif ilerleyici nörolojik defisitlere neden olan formu bulunmaktadır. Atakları engellemek, atak sonrası dizabiliteyi azaltmak, progresyonu önlemek için çeşitli tedaviler verilmektedir[3].

MS multifaktöriyel, genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkisiyle oluştuğu düşünülmekte olup 20-40 yaş arasında ki kadınlarda daha sık olarak izlenmektedir[4].

MS'te hastalık DMT kullanımı olması nedeniyle hastalarda enfeksiyon ve malignite riski artmaktadır[2]. Fakat DMT tedavilerinin enfeksiyon ve malignite riski açısından tedavilerin birbiriyle kıyaslandığı çalışmalar çok az bulunmaktadır, son yıllarda bununla alakalı çalışmalarda artış olduğu izlenmektedir. MS'li hastaların MS olmayan hastalara göre ayaktan tedavi ile görülen enfeksiyon sıklığı ve hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon sıklığında artış olduğu izlenmiş. IFN/GA kullanımı olan hastalarda ayaktan tedavi ile enfeksiyon riski rituksimab/fingolimod ile benzer şekilde artarken, hastaneye yatış gerektiren ciddi enfeksiyonlar rituksimab/natalizumab tedavisi ile benzer şekilde artmış[5]. Yapılan başka bir çalışmada MS'i tedavi etmek için verilen çoğu ilacın değişen derecelerde enfeksiyon riski ile bağlantılı olduğu bulunmuş. Bu nedenle DMT öncesi, tedavi süresince ve sonrasında enfeksiyon riski nedeniyle hastaların sürekli olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Tedaviyle ilişkili enfeksiyonların sayısının artmasıyla birlikte, yeni nörolojik semptomlarla başvuran MS hastalarına yönelik doğru tanısal inceleme hayati önem taşımaktadır. Yeni çıkan MS tedavi seçeneklerinin olası ciddi hatta ölümcül komplikasyonları nedeniyle enfeksiyonlara ilişkin güvenlik verileri ilaç onayını takiben belirli veri tabanlarında toplanması ve değerlendirilmesi önerilmektedir[6].

Bu çalışmanın amacı KTÜ Tıp Fakültesi'nde takip edilen MS'li hastaların MS alt tipi, kullandığı ilaç türü ve aldığı basamak tedavisine bakarak hastada gelişebilecek enfeksiyon türünü ve hangi ilaç tedavisinin hangi enfeksiyon türünü

arttırdığını saptamaya çalışmaktır. Ayrıca bu enfeksiyonların yapabileceği ciddi hatta ölümcül olabilecek komplikasyonları açısından yakın takipte olmak ve klinik olarak yönetilmelerine yönelik stratejiler geliştirilmesini sağlamaktır. Temel amaçlardan bir diğeri hastaların MS nedeniyle aldığı tedavi ile malignite gelişmesi arasındaki riski ve hangi tedavinin riski daha fazla arttırdığını saptamaya çalışmaktır. Ek olarak bu konudaki diğer çalışmalara yeni referanslar eklenmesini sağlayarak literatüre katkıda bulunmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPLE SKLEROZ

2.1.1. TANIMI

Multipl skleroz (MS) genç popülasyonda travmatik olmayan dizabiliteye neden olan santral sinir sisteminin otoimmün demiyelinizan hastalığıdır[1].

2.1.2. TARİHÇESİ

Tarihte bilinen ilk MS vakası Hollanda Schiedam’da 1395 yılında 16 yaşındayken düşme sonrası bir gözünde görme azalması, halsizlik ve ağrı şikayetleri başlamış olan ve 1433’te ölen Lidwinadır [7].

MS patolojisinin anlaşılmasında ilk önemli adımı 1838’de Carswell, Paris’te çalışırken hastanın kliniği hakkında paralizi dışında ek bilginin olmadığı spinal kordda atrofinin olduğunu gösteren bir patoloji resmi çizdi [8].

MS’in özelliklerinin iyi bir şekilde tanımlanması ve hastalık olarak ifade edilmesi ilk olarak 1868’de Fransa’da Hospital de Salpe’trie’de Fransız Nörolog Jean Martin Charcot tarafından “la sclérose en plaques” olarak yapılmıştır. Özellikle Parkinson tremoru ile intansiyonel tremorun ayrımını ve Charcot triadı olarak bilinen ataksi, nistagmus ve dizartri şeklinde olan tanımlamayı yapmıştır[7].

1933 yılında Amerikalı bilim insanı Thomas Rivers denek hayvanlarından başka denek hayvanlarına sağlıklı miyelin enjekte ederek viral enfeksiyon olmadan merkezi sinir sisteminde demiyelinizasyonla birlikte inflamatuvar yanıtın oluştuğunu gösterdi. Bu otoimmün yanıtı bağlı olarak MS benzeri semptomların geliştiği izlendi ve bu deneysel hastalık modeline “deneysel alerjik ensefalomyelit” (EAE) ismi verildi[9].

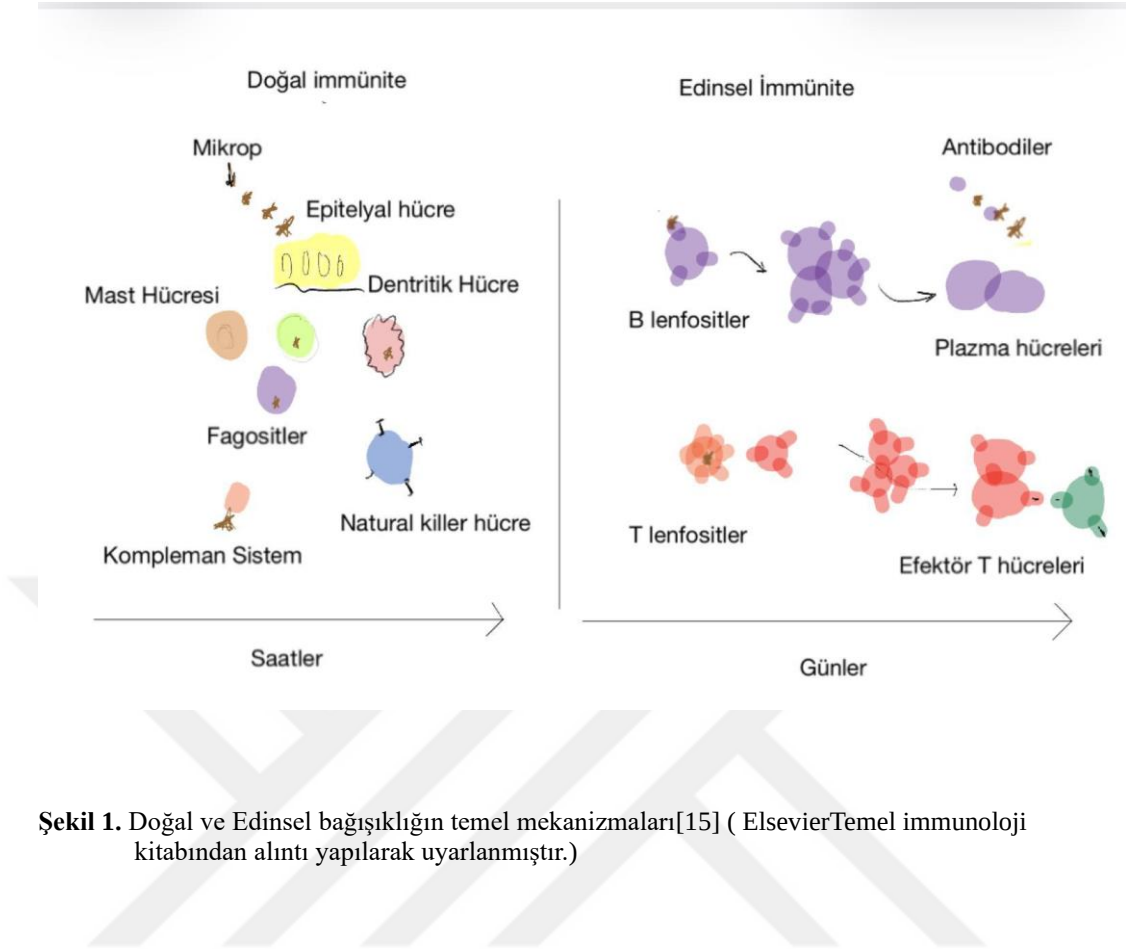
Beyin omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal bant (OKB) keşfi, multipl skleroz ve merkezi sinir sisteminin diğer enflamatuar hastalıkların anlaşılmasında büyük bir adımdı. OKB'nin keşfine yol açan temel gözlem 1959 yılında Karcher van Sande ve Lowenthal'in Subakut Sklerozan Panensefalitli bir hastadan alınan BOS gamaglobülinlerinin dansitometri ile birkaç ayrı fraksiyona ayrılması ile başlamıştır. 1960 yılında aynı araştırma grubu tarafından tripanozomiyazis, nörosifiliz ve MS hastalarının BOS'larında OKB saptanmıştır. OKB'nin keşfinden önce, 1942'de Kabat intratekal IgG sentezini saptamıştır[10].

MS tanısında ilk kullanılan görüntüleme yöntemi 1970'li yıllarda bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) olup hastalığın erken dönemi ve klinik bulguların hafif olduğu hastalarda duyarlı olmadığı vurgulanmıştır. MS kliniği kesin , uzun süredir MS tanısı olan ve MS'li yaşlı hastalarda BT'deki anormalliklerin daha çok beyaz cevher hiperintensitesi ve ventriküler dilatasyon ile ilgili olduğu saptanmıştır[11]. MS hastalarında MR (Manyetik Rezonans) kullanılarak lezyonların gösterilmesi ilk olarak 1980 yılında Young ve arkadaşları tarafından yapılmış ve bunu 1988 yılında MR ile görüntülemeye kontrast ajan olan gadopentetate dimegulumine(Gd) ile kullanımı takip etmiştir[12, 13].

2.1.3. İMMÜNOPATOGENEZİ

İmmünite bulaşıcı veya bulaşıcı olmayan maddelere karşı organizmada gelişen reaksiyondur. Bu reaksiyonlara aracılık eden hücre, doku ve moleküllerin toplamına immün sistemi, yabancı antijene karşı oluşan cevaba ise immün cevap denir.

İmmün sistem doğal ve edinsel immünite olmak üzere ikiye ayrılır. Doğal immünite, mikropların girişini engelleyen ve konakçı dokulara girmeyi başaran mikroplara karşı verilen ilk yanıttır. Doğal immünitinin hafıza özelliği bulunmaz. Doğal immünite deri ve mukozanın epitel bariyerleri, fagositik hücreler (nötrofil ve makrofajlar), kompleman sistemi, natürel killer hücreleri ve dentritik hücrelerden oluşur[14, 15]. (Şekil 1)



Şekil 1. Doğal ve Edinsel bağışıklığın temel mekanizmaları[15] (ElsevierTemel immunoloji kitabından alıntı yapılarak uyarlanmıştır.)

Edinsel immünite lenfositler tarafından geliştirilen, doğal immünyete göre daha geç gelişen lenfositlerin çoğalması ve farklılaşması ile oluşan yanıttır. Edinsel immünite yanıtı oluşması için antijenlerin antijen sunucu hücreler tarafından tanınması ve antijene özgü yanıt gelişmesi gerekmektedir. Edinsel immünite hücresel ve humoral cevap olmak üzere ikiye ayrılır.

Hücresel cevap T lenfositleri tarafından yapılır ve hücre içi patojenleri hedef alır. T hücrelerine antijen sunumu İnsan Lökosit Antijeni (HLA) tarafından yapıldığında bu antijenleri tanıyabilir. HLA moleküllerinin kodlandığı gen bölgesine ise Büyük Doku Uygunluk Kompleksi (MHC) adı verilmektedir. Kendilerine sunulan antijeni MHC sınıf 1 ile tanıyan hücrelere sitotoksik T hücreleri denir ve CD8+ eksprese eder. MHC sınıf 2 ile tanıyan hücrelere ise yardımcı T hücreleri denir ve CD4+ eksprese ederler[14].

Humoral cevap B lenfositler tarafından kan ve mukozal sekresyonlarda bulunan antikör aracılığı ile gerçekleşir ve hücre dışı patojen, toksinlere karşı organizmayı savunur.

Edinsel immünitede yabancı bir antijene maruz kalındığında hafıza özelliği olması nedeniyle ikinci kez aynı antijenle karşılaştığında daha hızlı çoğalır ve buna da klonal genişleme denir. Normal bağışıklık sisteminde bireyin kendi antijenlerine karşı yanıt vermemesi gerekir ve buna immünolojik tolerans denir. Bireyin kendi antijenlerine yanıt vermesi otoimmün hastalık gelişmesine katkıda bulunan faktörlerden biridir[14]. Buna örnek olarak viral etkenlerin doku hasarı sonrasında saklı antijenlerin salınarak T hücrelerin virüsle enfekte olmayan hücrelere saldırmasına ve doku hasarı oluşmasına neden olması gösterilebilir[14].

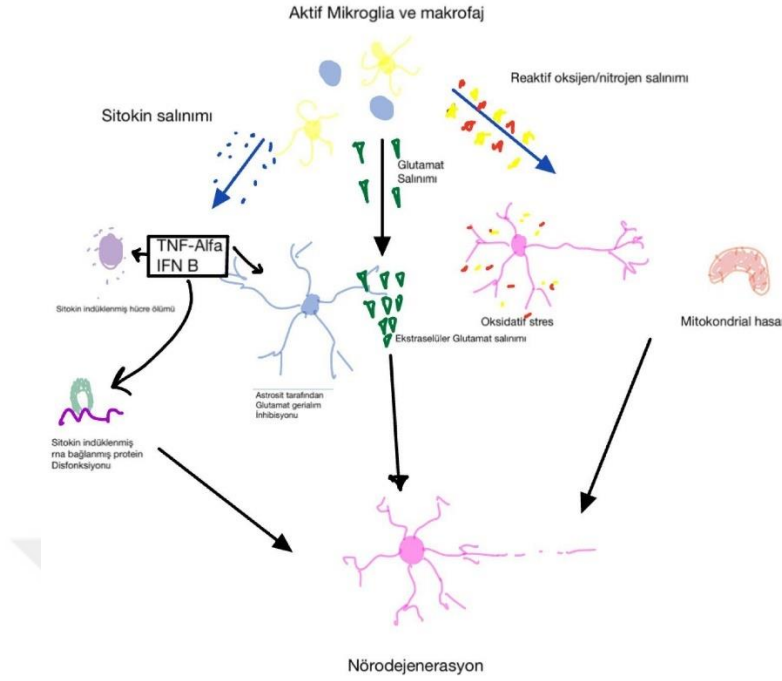
MS'in patogenezi, timusta kendi antijenlerine yanıt veren lenfositlerin ortadan kaldırılması gerekirken lenfositlerin bu süreçten kurtulup kan beyin bariyerini geçerek beyinde inflamasyona neden olmasıdır. Sonuç olarak miyelin ve aksonal hasara neden olur[16]. Ayrıca akut dönemde incelenen plak yapısında iltihabi hücreler belirmeden önce oligodendrosit ve akson hasarı izlenmiş bu durum aslında önce SSS'de inflamasyonun başlayıp sonrasında periferde otoimmün süreci tetikleyebileceği düşüncesine neden olmuştur[17]. MS immünopatogenezinde sadece T lenfositlerin rolü yoktur, B lenfositler, makrofajlar, mikroglialar, astrositlerin de rolü vardır.

Fazla aktive olan veya yetersiz olarak kontrol edilen T lenfositleri (CD4+ ve CD8+) santral sinir sistemi (SSS) parankimine girerek nöroaksonal hasar, perivasküler demiyelinizasyon ve glial hücre aktivasyonu ile inflamasyona neden olurlar [18]. CD4 T hücreleri bu hasarını T helper 1 (Th1), Th2 ve Th17 olan 3 alt grubu ile gerçekleştirmektedir. Th1 Interferon Gama (IFN γ) salgılayarak SSS'de mikrogliaları aktive ederek ve oligodendrositleri öldürerek bu etkisini gösterir[19]. Th 17 hücreleri de etkilerini interlökin-17 (IL), IL-21 ve IL-22 salgılayarak gösterir[19]. CD8 T hücreleri ise etkisini tümör nekrozis alfa (TNF- α) ve IFN γ salgılayarak gösterir. Bu etki aktif demiyelinizan plaklardaki perivasküler alanlarda artmış CD8+/CD4+ oranları ile gösterilmiştir[20]. CD4+ FoxP3 Reg hücreleri T hücresinin regülatör alt grubu olup FoxP3 ekspresyonunun azalması MS hastalarında

otoimmüniteye zemin hazırlayıp inflamasyona yatkınlığı artırarak etkisini gösterir[21].

B lenfositleri antikor sentezi dışında, proinflamatuvar sitokinler sentezlemek (lenfotoksin- α , IL-10, IL-6, TNF- α), moleküler sekresyon yolu ile direkt oligodendrosit ve nöron hasarı vermek, T hücrelere antijen sunmak, perivasküler alanlarda ektopik lenfoid birikimleri oluşturmak şeklinde SSS'de inflamasyona katkıda bulunmaktadır[22]. BOS'a özgü oligoklonal Ig G bantları B lenfositleri tarafından üretilmektedir. Ayrıca B lenfositleri üzerinde bulunan CD20 iyon kanalına karşı geliştirilen anti CD 20 monoklonal antikorları B lenfositleri tüketerek MS tedavisinde etkisinin gözlenmesi de B lenfositlerin MS inflamasyonuna katkısını göstermektedir [23].

Monositler SSS inflamasyonunda etkilerini periferde makrofaj veya dentritik hücrelere dönüşerek göstermektedir. SSS'de ise mikroglialar ile birlikte erken dönemde anti-inflamatuar etki yaparken ilerleyen dönemlerde pro-inflamatuar etki yaparak nörodejenerasyona katkı sağlamaktadır. Mikroglialar hem akut hem kronik lezyon oluşumuna katkı sunmalarının yanı sıra nöronal hasarın tamiri ve anti-inflamatuar özellikleri ile remiyelinizasyonu kolaylaştırıcı etkisi de vardır. Mikroglialar ayrıca antijen sunan hücrelere de dönüşerek inflamasyona katkı sağlamaktadır[24, 25].



Şekil 2. MS nörodejenerasyonunda mikrogliyal ilişki

(Continuum 2022 MS sayısından alıntılanarak uyarlanmıştır)

Mikroglia ve makrofajlar, TNF- α ve IL-1 β salınımını indükleyerek sitokin kaynaklı hücre ölümü, astrositik glutamat geri alım inhibisyonu ve sitokin yoluyla RNA-bağlayıcı protein disfonksiyonu yaparak nörodejenerasyona neden olur. Mikroglia ve makrofajlar ayrıca glutamat salınımı ile glutamat eksitotoksitesine ve nörodejenerasyona katkıda bulunurlar. Mikroglia ve makrofajlar son olarak reaktif oksijen/nitrojen türleri salarak oksidatif stres ve mitokondriyal hasar yoluyla nörodejenerasyona katkıda bulunurlar[25].

Astrostitler ise kan beyin bariyerini oluşturmasının yanı sıra glutamat salınımı ve ekstraselüler potasyum düzeyinin ayarlanması gibi önemli görevleri bulunmaktadır. Proinflamatuvar etkilerini ise proinflamatuvar mediatörler [IL-1, IL-6 ve TNF- α], hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM), vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM)] salgılaması, T lenfositlere antijen sunumu yapması, B lenfositlerin olgunlaşmasına ve çoğalmasına katkıda bulunması şeklinde göstermektedir[24, 26].

MS patolojisinin tanısal özelliğine bakıldığında SSS'nde beyaz cevherde birleşen oligodendrositlerin yıkımına bağlı gelişen demiyelinizan plaklardaki

inflamasyonlardır. Bu inflamasyon postkapiller venüller ve santral ven çevresinde T lenfosit, B lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajların infiltratları ile başlar ve perivenöz demiyelinizasyon görülür.

Akut lezyonlarda demiyelinizasyona ek olarak aksonal ve nöronal hasar da oluşur. Baskın olarak başlıca CD8+ T lenfositleri ve CD20+ B lenfositleri ile az sayıda CD4+ T lenfositleri ile lezyon çevresinde aktif mikrogliya, makrofajlar, bazen reaktif astrositler içerir. Fagositik hücrelerin yaklaşık %40'ı proinflamatuvar mikrogliadır. Aktive edilmiş mikrogliya ve CD8+ T lenfositleri miyelin yıkımına yol açarken; B hücreleri, diğer T hücreleri ve makrofajlar akson hasarı ve kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olmaktadır[25, 27, 28].

RRMS ve klinik izole sendrom (KİS) MS tipik olarak fokal yeni beyaz cevheri tutan akut inflamatuvar aktivite ile karakterizedir. PPMS ve SPMS de inflamasyon azaldığından akut demiyelinizan plaklar daha seyrek görülür[27].

İnaktif lezyonlarda daha fazla aksonal kayıp ve daha az mikrogliyal aktivasyon izlenir. Beyaz cevher plak etrafında daha fazla mikrogliya bulunurken merkezinde daha az miktarda bulunur. Yoğun fibriler skar dokusu ise miyelinsiz aksonlar arasındaki boşluğu doldurur. İnaktif lezyonlar daha çok primer progresif MS (PPMS) ve sekonder progresif MS (SPMS) ile karakterizedir[27, 28].

Kronik aktif plaklar ve yavaş genişleyen lezyonların etrafında aktif mikrogliya, az miktarda makrofajlar, demiyelinizasyon ve akson kopmaları vardır. SPMS de daha sık izlenir [27, 28].

Beyaz cevherde olduğu gibi gri cevher lezyonlarında da, oligodendrosit yıkımı ve demiyelinizasyon temel patolojik özelliktir ancak inflamasyon, ödem, mikrogliya aktivasyonu ve makrofaj yoğunluğu beyaz cevherdekine göre daha azdır. Remiyelinizasyon beyaz cevher ile karşılaştırıldığında kortekste daha yaygındır. PPMS ve SPMS'de daha sık görülmesine karşın radyolojik izole sendromu (RİS) ve KİS'un en erken fazlarında da görülebilir[27, 28].

MS'de gri cevherde ki yerleşimlerine göre 4 farklı tipte kortikal lezyon bulunmaktadır ve MS kliniğine göre sıklığı değişmektedir. Tip 1 lezyonlar kortikal-

subkortikal sınırdadır. Tip 2 lezyonlar perivenöz intrakortikal lezyonlardır. Tip 3 lezyonlar korteksin subpial alanlarında bulunur. Tip 4 lezyonlar ise tüm korteksin etkilendiği fakat korteks ile beyaz cevher arasındaki sınır geçmediği alanlardır. Kortikal lezyonlar MS'in en erken evrelerinde mevcut olabilir ve hastalık ilerledikçe kapsamı artar[28]. Ayrıca MS'li hastaların meninkslerinde enflamatuar B lenfosit infiltratları bulunabilir ve bu infiltratların yoğunluğu ile kortikal lezyonların ve nörodejenerasyonun derecesinin ilişkisi vardır[25].

Makroskopik olarak normal görünen beyaz ve gri cevherdeki mikroskopik değişiklikler perivasküler lenfosit makrofaj infiltrasyonu, orta derecede beyin ödemi, yaygın mikroglyal aktivasyon, aksonal yaralanma ve demiyelinizasyon nedeniyle azalmış aksonal yoğunluk ve astrositik gliozdan oluşmakta olup progresif MS hastalarında daha belirgindir[28, 29].

Remiyelinize olmuş gölge plaklar normal görünen beyaz cevherden keskin bir şekilde ayrılan ve kısaltılmış internodları olan düzgün ince miyelin kılıflara sahip olan aksonlardan oluşmuştur. Remiyelinizasyon, lezyonun tamamında sadece plak veya plak kenarı içindeki fokal alanlarda olabilir. Remiyelinizasyonun kapsamı, farklı MS hastaları arasında büyük farklılıklar gösterir ve kısmen lezyon konumuna bağlıdır. Remiyelinizasyon beyaz cevher lezyonlarında yaklaşık %40-50 oranında, gri cevher lezyonlarında %90 kadar görülmekte olup daha çok MS'in erken dönemlerinde meydana gelmektedir. Remiyelinizasyon, progenitör hücre havuzundan türetilen yeni oligodendrositler tarafından gerçekleştirilir ve remiyelinizasyonun kapsamı; progenitör hücrelerin varlığı, bunların olgun miyelinli oligodendrositlere farklılaşma potansiyelleri, aksonların varlığı ve işlevsel özellikleri gibi birkaç faktör tarafından belirlenir. Ayrıca, belirgin astrosit hasarından etkilenen nadir lezyonlarda, remiyelinizasyon Schwann hücreleri tarafından da gerçekleştirilebilir[27, 28].

2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

MS genç popülasyonda travmatik olmayan dizabiliteye neden olan santral sinir sisteminin otoimmün demiyelinizan hastalığı olup dünya genelinde heterojen bir dağılıma sahiptir. Dünyada yaklaşık 2.5 milyon kişide MS hastalığı mevcuttur[27]. En yüksek prevelans oranları Kuzey Amerika (140/100.000 nüfus) ve Avrupa (108/100.000) olup en düşük prevelans oranları Doğu Asya (2,2/100.000 nüfus) ve Sahra altı Afrika (2,1/100.000) olarak belirtilmiştir. Uluslararası MS Federasyonu tarafından hazırlanan bir rapora göre, MS'in küresel ortalama prevelansı 2008'de 30/100.000'den 2013'te 33/100.000'e yükselmiştir. Özellikle Avrupa'da Kuzey-Güney yaygınlık eğilimi hastalığın dağılımı için tarif edilmiştir (Kuzey daha yüksek, güney daha düşük)[4]. İstanbul'da yapılan bir çalışmaya göre MS prevelansı 47/100.000 olarak bulunmuştur[30]. Orta Karadeniz'de yapılan başka bir çalışmada MS prevelansı 42.3/100.000 olarak bulunmuştur[31].

MS mortalitesine bakıldığı zaman yayınlanmış vaka serilerine göre hastaların %70–88'inin yaşam süreleri hastalığın başlangıcından itibaren ortalama 24 yıldan 45 yıla kadar olacak şekilde değişmektedir. Öte yandan yapılan çoğu çalışma yerleri, dönemleri veya yöntemleri ne olursa olsun, yaş, cinsiyet ve takip süresi açısından eşleştirilmiş genel popülasyonla karşılaştırıldığında MS hastalarında daha fazla mortalite olduğunu göstermiştir. MS ile beklenen yaşam süresi 6 ila 14 yıl arasında azaldığı görülmektedir. Fransa'da 27.603 MS hastasının içerdiği bir çalışmaya göre hastalığının ilk 20 yılında sağkalım genel popülasyona benzer çıkmış olup mortalite daha çok ilk 20 yıldan sonra gerçekleşmiştir. Ortalama yaşam süresinin 6 ila 7 yıl azalmasına neden olduğu görülmüştür. Ölümlerin yaklaşık %50-70'i MS'e bağlı olarak kabul edilebilir. MS, ya ana neden ya da katkıda bulunan bir nedendir. Hastalığın ilerlemesine bağlı olarak gelişen sekeller, özellikle enfeksiyon riskini artırarak ölüm riskini artıran ciddi handikaplara yol açar. Enfeksiyon dışında ikinci sıklıkta kardiyovasküler hastalıklar görülmekte olup yaşla ilişkili olduğu görülmüştür. Kanser ile ilişkili ölümlerin net bir ilişkisi olmayıp bazı çalışmalarda normal popülasyona göre yüksek bazı çalışmalarda benzer oranda saptanmıştır. Ayrıca son yıllarda gelişmiş ülkelerde MS hastalarında yaşam süresinin uzadığı ve mortalitenin azaldığı deneyimlenmiştir[4].

Coğrafi eğime bağlı MS sıklığında ki değişimin efsane mi yoksa gerçek mi olduğu tartışılmaktadır. Geçmişte yapılan epidemiyolojik çalışmalar MS prevalansı ve insidansının Ekvatordan Kuzey enlemine doğru gittikçe arttığını göstermektedir. Avrupa, Avusturalya ve Yeni Zelanda’da sapmalar olsa da genel kabul edilen görüş budur[14]. Son araştırmalar, Güney Avrupa’daki tüm ülkelerde insidans ve prevalans oranlarında artışlar olduğunu ortaya koydu ve bunlar eğimin zayıflamasına katkıda bulundu. Bu fenomen MR kullanımı, yeni tanı kriterleri ve yeni tedaviler sayesinde daha iyi vaka tespiti ile açıklanabilir. Prevalansın artması ile ilgili olarak, bunun nedeni yaşam beklentisindeki artış olabilir. 1980 ve 1998 yılları arasında yürütülen tüm MS insidans ve prevalans çalışmalarını içeren bir meta-analiz 40-60 derece kuzey enlemleri arasında, enlemlerin standardize prevalans üzerindeki etkisinin azaldığını göstermiştir. Aslında, insidansın standardize edildiğinde etkisinin ortadan kalkmış olduğu izlendi [4].

Son 30 yılda kadınlarda MS insidansında artış olması nedeniyle MS cinsiyet oranı değişmiştir. 1960-2005 yıllarında Lyon MS veri tabanına göre K (Kadın): E (Erkek) cinsiyet oranı 1.68’den 2.45’e yükselmiştir. Farklı çalışmalarda Kanada’da bu oranın 1.9’dan 3.2’ye çıktığını göstermiştir. Benzer şekilde Danimarka’da 1970’den günümüze kadın insidansının 2’ye katladığını fakat erkek insidansında artış olmadığını göstermiştir[4]. Türkiye’de yapılan bir çalışmaya göre K:E oranı 2.5 olarak saptandı[30]. Türkiye Edirne’de yapılan başka bir çalışmaya göre K:E oranı 2.55 olarak saptandı[32].

2.1.4. RİSK FAKTÖRLERİ

MS multifaktöriyel, genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkisiyle oluştuğu düşünülen bir hastalık olmasına rağmen MS’in spesifik nedenleri büyük ölçüde bilinmemektedir ve hastalığın önlemesine yardımcı olacak bir risk faktörü yoktur[4].

HLA kompleksindeki polimorfizmler MS’in genetik risk faktörleri açısından önemli bir yere sahiptir. HLA-DRB1*15:01 taşıyıcılığı MS riskinde 3 kat artışla ilişkili olup ABD ve Kuzey Avrupa ülkelerinde %30’a varan oranda bulunmaktadır.

Bu etkinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte SSS'de antijenlerin bağlanması kolaylaştırarak lenfositlerin aktiveşmesini sağlamaktadır. HLA-A*02 yokluğu ise MS riskini 0.6 kat azaltmakta olup bu etkisini Epstein Barr Virüsü (EBV) benzeri virüsleri etkisizleştirerek yaptığı düşünülmektedir. HLA-DRB1*15:01 taşıyıcılığı ile HLA-A*02 yokluğunun birlikte olması tek başına DRB1*15:01 taşıyıcılığına göre MS riski daha yüksektir[33, 34]. Ailesel MS prevalansı ise bütün MS fenotipleri için yaklaşık %13 olup bu oran monozygotik ikizlerde %35, dizotik ikizlerde %6, farklı zamanlarda doğan kardeşlerde %3 olarak bulunmuştur[27]. Bununla birlikte klinik uygulamada, ailesinde MS öyküsü olan hastalarda MS riskiyle ilişkili genetik varyantların test edilmesi önerilmemektedir.

MS patogeneze katkıda bulunabilecek epigenetik etkileşimler arasında düşük D vitamini seviyesi, obezite, EBV enfeksiyonu ve sigara kullanımı yer alır. Bu etkilerini ise Th17 etkinliğinin artması ve regülatör T lenfosit etkinliğini azaltması şeklinde göstermektedir[33, 34].

Birçok meta analizde EBV enfeksiyonu geçirmenin MS riskini artırdığına dair ilişkiler bulunmuş fakat patofizyolojisini nasıl etkiledikleri net anlaşılamamıştır. Bjornevik ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan çalışmada MS'ten önce her zaman EBV enfeksiyonu olduğu ve EBV'nin MS'in birincil nedeni olabileceği gösterildi[35]. EBV seropozitifliği sadece MS hastalarında değil genel popülasyonda da yüksek olup patogeneze rolü genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimi ile olmaktadır. EBV nükleer antijen 1 (EBNA1) EBV ile enfekte olmuş B hücrelerinde ifade edilir. EBNA1 ile SSS'de ki oligodendrositler ve astrositler tarafından eksprese edilen glial hücre adezyon molekülleri arasında çapraz reaksiyon gelişerek MS immünitesini etkilemektedir[36]. Bir insan doku çalışmasında kronik MS lezyonlarında MS olmayan kontrol grubuna göre daha fazla sayıda EBV ile ilişkili protein bulundu[37]. İnsan herpes virüsü 6, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüsü ve insan endojen retrovirüsleri de MS ile ilişkilendirilmiş ama EBV ile aynı düzeyde bir ilişki saptanamamıştır[34].

MS prevalansı ekvatorlardan uzaklaştıkça daha yüksek bir orana sahiptir. Buna neden olarak güneş ışığına maruz kalmada azalma ve düşük D vitamini düzeyleri olarak gösterilmektedir. D vitamini; T ve B lenfositlerini farklılaştırma,

proinflatuar sitokinleri artırma, anti-inflatuar sitokinleri azaltma ve oligodendrositlerin olgunlaşmasını desteklemek şeklinde bağışıklık sisteminde önemli bir yeri vardır. Birçok çalışmada düşük D vitamini ile MS riskinde artışı gösteren çalışmalar mevcuttur. Düşük D vitamini düzeylerinin KİS'dan kesin MS'e geçiş riskini ve MS relaps riskini artırdığını gösteren çalışmalar vardır[33, 38-40].

Obezite, MS riskini artıran faktörlerden biri olup kadın olması durumunda bu risk daha fazla artmıştır. Ayrıca HLA-DRB1*1501 geni taşınması, EBV enfeksiyonunun da obezite ile birlikte olması MS riskini daha fazla artırmaktadır. Obezitenin MS patogenezindeki etkisi proinflatuar süreçleri artırması ve düşük Vitamin D düzeyi olarak gösterilmektedir [33, 34, 41, 42].

Sigara kullanımının MS riskini artırdığı dahası MS'in progrese olmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu etkisi ise sigara dumanı inhalasyonuna bağlı olarak gelişen akciğer irritasyonu sonucu akciğerdeki lenfositlerin SSS'ne girişini kolaylaştırarak inflamasyona ve otoimmüniteye katkı sağladığı şeklindedir. Ayrıca çeşitli proinflatuar etkilerle de immüitenin bozulmasına katkı sağlamaktadır[34, 43].

MS hastalarında diyet ile hastalığın ilerlemesi veya relaps arasında bir ilişki saptanmamıştır. Sebze, meyve, tahıl ürünlerinden zengin, yağ ve hayvansal ürünlerden fakir diyetle beslenmenin yorgunluk ve depresyon gibi semptomlarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür[33, 41].

MS'li hastaların mikrobiyotasının sağlıklı insanlardan daha farklı olduğu ve bu mikrobiyotayı da anne sütüyle beslenme, diyet, antibiyotik kullanımı, genetik, çevresel faktörlerin etkilediği bilinmektedir. Mikrobiyotada bulunan bakterilerin salgıladığı proinflatuar ve anti-inflatuar sitokinler sayesinde immün hücreleri etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur[33, 34].

Tarihsel olarak bakıldığı zaman MS'in Kuzey Avrupa ülkelerinde beyaz ırktaki kadınlarda daha sık olduğu bilinmektedir. Fakat Amerika'da yapılan çalışmalara göre MS sıklığının siyahi kadınlarda daha sık olduğu ve siyahilerde MS kliniğinin daha multifokal semptomlar gösterdiği saptanmıştır. Fakat MS relaps ve progresyonunun beyaz ırkla benzer olduğu belirlenmiştir[33, 44].

MS prevelansı kadınlarda daha sık olup bu oran 3:1 kadardır. Menopoz sonrasında kadın:erkek oranı birbirine yaklaşmaktadır. Gebelik döneminde MS atak geçirme riski azalıp doğum sonrası postpartum dönemde tekrar artar. Menstruasyon öncesinde de hastalık alevlenme riskinde artış vardır. Hastalık kadınlarda RRMS şeklinde olup daha iyi huylu seyrederken erkeklerde daha hızlı progresse olup daha erken dizabiliteye neden olmaktadır[34, 45].

2.1.5. KLİNİK

MS kliniğinin belirti ve bulguları SSS'de etkilenen bölgeye bağlı olarak gelişir. MS'in doğal seyri atak ve progresyona göre biçim kazanır. Ataklar akut, fokal inflamatuvar olaya bağlı olarak gelişen 24 saatten uzun süreli kliniğin oluşmasına neden olan kliniğin ifadesidir. Progresyon ise en az 6 aylık süre boyunca kötüleşmesidir. Hastalık yavaş ve yaygın bir şekilde ilerlemeye devam eder.

MS'in klinik belirti ve bulguları çok geniş bir yelpazeye sahip olup kişiye göre değişiklik göstermektedir. Akut inflamasyon ve demiyelinizasyona bağlı olarak gelişen semptomlara birincil belirtiler denir. Bunlar optik nörit, 3-4-6. kranial sinir tutulumuna bağlı olarak gelişen görme bozuklukları, kortikospinal sistem tutulumuna bağlı pareziler, nöropatik şikayetler, duysal belirtiler, beyin sapı ve serebellar tutulumuna bağlı olarak gelişen nistagmus, ataksi, dizartri, vertigo, spinal kord tutulumuna bağlı olarak mesane ve cinsel işlev bozuklukları, serebral tutulumuna bağlı olarak bilişsel fonksiyonlarda bozulma şeklinde olabilir. Birincil belirtilerin komplikasyonlarına bağlı olarak ikincil belirtiler gelişir. Bunlar kontraktürler, bası yaraları, idrar yolu enfeksiyonları, kas atrofileri, osteoporoz şeklindedir. Kronik hastalığa bağlı olarak gelişen psikososyal ve mesleki sorunlarda üçüncül belirtileri oluşturur[27, 34].

Semptomlar monosemptomatik veya polisemptomatik şekilde başlayabilir. Klinik saatler veya günler içinde gelişip tedavi almadan da 10 hafta içinde kendiliğinden iyileşir ve yaklaşık %40 oranında sekel bırakabilir[27].

Semptomlarda ateş ve enfeksiyona bağlı olarak demiyelinize olan sinir liflerinde ileti bloğu nedeniyle kötüleşme izlenebilir ve 24 saatten kısa sürer ki buna psödoatak denir. Bunun en bilineni Uthoff fenomenidir. Vücutta ki sıcaklık artışına bağlı olarak görme bozukluğu gelişir ve vücut sıcaklığı normale dönünce görme düzelir[27].

Duysal Semptomlar:

En sık görülen bulgular duysal belirtilerdir ve MS'in en sık başlangıç bulgusudur. Pozitif duysal belirtiler (parestezi vs), negatif pozitif belirtilerden (hipoestezi) daha sık olarak görülür. Hastaların şikayetleri ise daha çok uyuşma, karıncalanma, yanma, batma şeklindeyken eldiven-çorap tarzı tutulum olunca hastalar bunu sıkışma veya şişkinlik şeklinde ifade edebilirler. Lezyonun bulunduğu bölgeye göre duysal yakınmalar değişebilir fakat erken dönemde anatomik dağılıma uymayabilir. Şikayetler bazen sürekli bazen gelip geçici olur ve şikayetlerin yeri de değişebilir.

Spinal kord tutulumları lezyon lokalizasyonu saptama açısından daha güvenilirdir. Alt ekstremitelerde asimetrik başlayan duysal belirtilerin simetrik olarak devamı ve gövdeye doğru yükselmesi spinal kord etkilenmesi açısından tipik bir bulgudur. Başın fleksiyona getirilmesiyle omurga ve/veya ekstremitelere yayılacak şekilde ani ortaya çıkan elektriklenme hissine Lhermitte belirtisi denir ve hastaların 3'te birinde ortaya çıkar. Servikal spinal kordun etkilenmesini göstermesi açısından önemlidir. Kullanışsız el sendromu ise üst ekstremitelerde motor kaybı olmadan proprioseptif duyu kaybına bağlı olarak gelişen ince motor beceri kaybı olarak tanımlanır ve dorsal kolon etkilenmesini gösterir.

MS hastalarının çoğunda kronik ağrı mevcuttur. Ağrı türü ise santral nöropatik ağrı, dizesteziler, viseral ağrılar, spastisiye bağlı olarak gelişen ağrı, optik nöropatide inflamasyona bağlı gelişen ağrı şeklindedir. Trigeminal nevralji ise MS hastalarında sık olmamakla birlikte bilateral Trigeminal nevralji olması MS için patognomoniktir[27, 34, 46].

Motor Semptomlar:

Kortikospinal tutulumu bağı olarak hastalarda kuvvet kaybı gelişir. Alt ekstremitte üst ekstremiteden daha sık etkilenir ve asimetrik olarak başlar. Alt ekstremitte etkilenmeden üst ekstremitenin etkilenmesi nadirdir. Yorgunluk, enfeksiyon, stres, ısı artışı şikayetleri artırabilir. Kuvvet kaybına ek olarak klonus, babinski, Hoffman refleksi, derin tendon reflekslerinde artış görülür. Spastisite ilerleyen zamanlarda olur. Kas atrofisi ise immobilité olduğu zaman el ve kalça kaslarında görülmeye başlar[27, 34, 46].

Görsel Semptomlar:

Optik Nörit (ON) MS hastalarında en sık görülen görsel belirtidir. Genellikle tek taraflı, özellikle göz hareketleri ile olan periorbital ağrı ile birlikte bulanık görme, renkli görmeye bozulma, afferent pupil defekti ve santral skotom ile karakterizedir. Optik disk genel olarak normal gözükmeyle birlikte %5 oranında papillit olması nedeniyle optik disk ödemli ve temporal bölgede solukluk görülebilir. Optik sinir etkilenmesi olmadan da görsel uyarılmış potansiyellerde uzamış latans görülebilir. Şikayetler akut olarak başlar birkaç gün içinde maksimum seviyeye ulaşır ve tedavi ile 3-6 ay içinde tamamen düzelebilir. Bir optik sinirin diğerine göre daha yavaş iletimi olması nedeniyle düz çizgi üzerinde ilerleyen cisimlerin eliptik hareket ediyormuş gibi görülmesine Pulfrich etkisi denir.

Göz hareket bozukluğu olarak en sık görülen nistagmustur. Bakış yönü ile uyarılan horizontal nistagmus sık görülmekte olup genelde asemptomatiktir ama bazen diplopi ve osilopsiye de neden olabilir.

Diplopinin en sık nedeni İnternükleer oftalmopleji (İNO)'dur. İNO, ipsilateral medial longitudinal fasikül (MLF) hasarına bağı olarak ipsilateral gözde addüksiyon kısıtlılığı ile birlikte kontralateral addüksiyon yapan gözde dissosiyé nistagmus ortaya çıkmasıdır. Bilateral İNO'nun en sık nedeni MS'tir. İzole 3, 4, ve 6. Kraniyal sinir tutulumları da MS'te nadir olarak görülmektedir[27, 34, 46].

Beyin Sapı-Serebellar Semptomlar:

Fasiyal sinir periferik ve santral tipte etkilenebilir ve buna bağılı olarak hemifasiyal spazm, fasiyal miyokimi gelişebilir. Klasik fasiyal sinir tutulumuna bağılı olarak tat duyusu etkilenmez ve tamamen iyileşir.

8. kranial sinir tutulumu nadirdir. Akut tek taraflı işitme kaybı şeklinde olur ve kortikosteroid tedavisi ile tamamen düzelir. Aynı şekilde alt kranial sinir tutulumu nadir görülür. Yutma güçlüğü hastalığın ilerleyen seviyelerinde ortaya çıkar.

Serebellar afferent ve efferent yolların tutulumuna bağılı olarak santral tipte vertigo, bulantı, kusma, apendiküler ve trunkal ataksi, dismetri, disdiadokinezi, dizartri, nistagmus, intansiyonel tremor görülebilir[27, 34, 46].

Genitoüriner Semptomlar:

MS mesane problemleri hastaların %80 civarında görülmekte olup genellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde ortaya çıkar ve mesane problemlerinin temel nedeni genellikle medulla spinalis tutulumuna bağılı olarak gerçekleşir.

Detrusor kas hiperaktivitesi veya sfinkter hipoaktivitesine bağılı olarak idrar depolama bozukluğu gerçekleşir. Bu da sık ve az idrara çıkma, üriner inkontinans ve noktüriye neden olur. Detrusor kas hipoaktivitesi veya sfinkter hiperaktivitesine bağılı olarak idrar boşaltım bozukluğu gerçekleşir. Bu da idrar yapmada güçlük, idrar retansiyonu ve taşma inkontinansına neden olur. Mesane kapasitesi artar. Detrusor ve sfinkter kas arasında ki uyumsuzluğa bağılı olarak depolama ve boşaltım bozukluğu birlikte görülebilir.

Erkeklerin 1/3 oranında erektil disfonksiyon, benzer şekilde kadınların 1/3 oranında lubrikasyon yetersizlikleri görülmektedir. Ayrıca her iki cinsiyette 2/3 oranında libido azalması görülmektedir ve cinsel işlev bozuklukları en az RRMS'te görülmektedir[27, 34, 46].

Bilişsel İşlevsel Bozuklukları:

MS hastalarında bilişsel işlev bozuklukları lezyon yükü, beyin-korpus kallozum atrofisi, ventriküllerde genişleme ile ilişkilidir. Etkilenen bilişsel alanlar ise dikkat, görsel-mekansal işlevler, yakın bellek, bilgi işlem hızı ve sürecidir. Bilişsel

işlev bozukluklar en sık SPMS, ikinci sıklıkta PPMS'te görülmekte olup en az sıklıkta ise RRMS'te görülür[27, 34, 46, 47].

Duygudurum Bozuklukları:

Depresyon MS hastalarında hastalık ilerlediği durumlarda daha sık olacak şekilde normal popülasyondan 2-3 kat daha sık görülmektedir. Depresyonla birlikte anksiyete de MS'de sık görülür. Nadir olmakla birlikte bazı hastalarda kontrol edilemeyen ağlama ve gülme atakları da olabilir[27, 46, 48]

Yorgunluk:

MS hastalarında yorgunluk sık görülen bir durumdur ve hastaların %65-97'si bu durumdan şikayetçidir. MS hastalarında yorgunluğu değerlendirirken anemi, hipotiroidi, vitamin D düşüklüğü, enfeksiyon, uyku bozuklukları, spastisite, depresyon gibi sekonder nedenleri dışlamak gerekir. Tüm MS formlarında olmakla birlikte PPMS'de daha seyrek gözüktüğü bilinmektedir. Patofizyolojisi net olmamakla birlikte SSS'de ki demiyelinizasyon veya aksonal hasar ile birlikte SSS'den inflamasyon nedeniyle ortaya çıkan sitokinler nedeniyle olduğu düşünülmektedir[27, 46, 49].

Gastrointestinal Bozukluklar:

MS hastalarının yaklaşık %50 sinde mide-barsak problemleri olmaktadır ve en sık şikayet ise konstipasyondur. Konstipasyon nedenleri arasında parasempatik sinir sistemi etkilenmesi, karın kasları güçsüzlüğü, su tüketimi az olması ve immobilitedir[27, 46, 50].

Epilepsi:

Normal popülasyona göre MS hastalarında nöbet geçirme riski 2 kat artmıştır. Eşlik eden sistemik enfeksiyonlar, MS'in erken başlangıçlı ve yüksek aktiviteli olması, kortikal/subkortikal lezyonlar nöbet riskini artırmaktadır. Nöbetler genelde

fokal başlangıçlı jeneralize tonik klonik şeklinde olmaktadır. Nöbet önleyici ilaçlarla nöbetlerin kontrolü kolaydır[27, 46, 51].

Baş ağrısı:

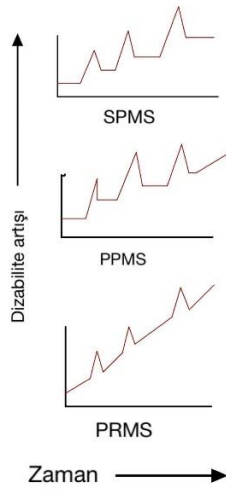
MS hastalarında normal popülasyona göre baş ağrısı daha sık görülmektedir. Baş ağrısı genellikle migrenöz karakterdedir. Baş ağrısı dışında başka bir şikayeti olmayan hastaların çekilen MR'larında tipik MS plakları saptanıp radyolojik izole sendrom (RİS) açısından takip edilebilmektedirler. Tümefaktif, aktif ve ödemli lezyon durumunda, hastalık modifiye edici ilaç kullanımında da baş ağrısı olabilmektedir[27, 46, 52].

Uyku Bozuklukları:

MS hastalarında uyku bozuklukları normal popülasyondan 3 kat daha sık görülmektedir. İnsomnia, uykuyu devam ettirememe, erken uyanma en sık görülen uyku bozukluklarıdır. Gece uykunun tam alınamaması gündüz yorgunluğuna neden olabilir. Ayrıca yapılan bir çalışmada interferon beta tedavisinin uykuya etkisinin negatif olduğu gösterilmiştir[27, 46, 53].

MS Fenotipleri:

MS paterni ve seyri ile ilgili fenotipik tanımlamalar ilk kez 1996 yılında ABD Ulusal MS derneği tarafından yapılmıştır. Bu fenotipler; RRMS, PPMS, SPMS, Progresif Relapsing MS (PRMS) şeklindedir. (Şekil 3)



Şekil 3: MS fenotipleri (Lublin FD, Reingol SC; 1996 sınıflamasından uyarlanmıştır)

2012 yılında MS patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, görüntüleme tekniklerinin gelişmesi, biyoloji belirteçlerin dahil edilerek fenotipler tekrar değerlendirilmiştir. 2 tane yeni hastalık seyri eklenmiştir. Bunlar; RİS ve klinik izole sendrom (KİS)'dur[34].

Radyolojik İzole Sendrom:

RİS klinik belirti veya bulgu olmadan raslantısal olarak çekilen MR'da MS'e özgü lezyonların bulunması şeklinde tanımlanır. Diğer adıyla subklinik MS'tir. Aynı bir MS fenotipi değildir. Okuda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre RİS takibinde 5 yıl içinde MS kliniği gelişme oranı %34 olarak bulunmuştur. Erkeklerde <37 yaş altında olmak, spinal kord lezyon varlığı, infratentoriyal lezyon varlığı, BOS'ta OKB pozitifliği 10 yıllık takipte ek risk faktörleri olarak belirlenmiştir. RİS McDonald MS tanı kriterlerini karşılamamaktadır [34, 54].

Klinik İzole Sendrom:

MS tanısı almamış bir hastada SSS'de fokal veya mutlifokal demiyelinizan lezyona bağlı olarak monosemptomatik veya polisemptomatik objektif bulguları içeren tipik MS atağına benzeyen monofazik klinik epizottur. Şikayetler monofokaldır ve günler, haftalar içinde gelişir ve 24 saatten uzun sürmesi gerekir. Laboratuvar ve görüntüleme teknikleri ile MS ayırıcı tanısı yapılmalı ve diğer

hastalıklar dışlanmalıdır. Genelde optik sinir tutulumuna bağlı akut tek taraflı optik nörit, beyin sapı/serebellar tutulumuna bağlı İNO, trigeminal nevralji, fasiyal duyu bozuklukları, nistagmus, ataksi, spinal kord tutulumuna bağlı olarak parsiyel miyelit, kullanılmayan el sendromu, Lhermitte belirtisi, nörojen mesane ve serebral tutulumuna bağlı olarak hemiparezidir. Serebral hemisfer tutulumu daha nadir görülmektedir. KİS kesin MS'e dönüşme riski açısından; lezyonların zamanda ve mekanda yayılım açısından takip edilmesi gerekir. MR'da MS riskini artıran faktörler; Barkhof kriterlerine uymak, birleşme eğilimi gösteren lezyonlar, serabral atrofi, spinal kord tutulumu olması, T2 sekansta asemptomatik beyaz cevher lezyonlar ve en az bir tane infratentoriyal lezyon bulunmasıdır. MS riskini artıran klinik faktörler motor, serebellar, beyin sapı tutulumu olması, multifokal başlangıç olması ve atak sonrası kısmi iyileşmedir. MS riskini artıran BOS bulguları ise OKB pozitifliği ve IGG index yüksekliğidir. KİS'la gelen hastaların şikayetleri az, günlük hayatını etkilemiyorsa tedavisiz 15 gün takip önerilir. Fakat hastada düzelme olmaması veya şikayetlerinde artış olması durumunda yüksek doz pulse steroid tedavisi önerilir. Pulse steroid tedavisine yanıt olmadığı durumda ise plazmaferez tedavisi değerlendirilebilir. KİS olan hastaların hastalık modifiye edici tedavi alması Amerikada, Avrupanın bazı ülkelerinde ve Kanada'da onay almışken, Türkiye'de henüz onaylanmamıştır[27, 34, 55].

Relapsins-Remitting MS:

MS hastalarının yaklaşık %80-90'ı RRMS fenotipinde seyrederek, bunların bir kısmı SPMS formlarına dönüşür. Hastalar 3:1 oranında kadın cinsiyet dağılımı olup 30'lu yaşlarda ortaya çıkar. Klinik sessiz dönem sonrası ataklar ve ataklardan tam veya tama yakın iyileşme olur. Ataklar 24 saatten uzun sürer ve iyileşme süresi günlerden haftalara kadar uzayabilir. İlk yıllarda ataklar fazlayken yıllar geçtikçe atak sıklığı azalır. Yıllık atak oranları 0.4-0.6 arasında değişmektedir. Prognozu kötü etkileyen faktörler ise erkek cinsiyet, geç yaşta tanı almak, ilk atakla ikinci atak arasında sürenin kısa olması, ilk atakta tam iyileşememe, atakların polisemptomatik olması, başlangıç semptomlarının piramidal/serebellar olması, ilk 2-5 yıl içerisinde atak oranlarının yüksek olmasıdır.

RRMS olgularının çoğu 10 yıl sonrada yaklaşık %20'si SPMS'e geçiş yapar. Başlarda progresyon ataklı seyir ederken ilerleyen dönemlerde ataklardan bağımsız progresif seyir olur. Klinik tablo progresif miyelopati, progresif serebellar ve beyin sapı tutulumu şeklindedir[27, 34, 56].

Primer Progresif MS:

Hastalığın başından itibaren progresyon vardır fakat ara ara kısa minör iyileşmeler, plato dönemi ve seyrek ataklar vardır. Kadın erkek oranı eşit olup 40'lı yaşlarda başlar. RRMS'le klinik, radyolojik ve patolojik olarak benzerdir fakat hastalık modifiye edici tedaviler hastalığın seyrini değiştirmede yetersizdir ve prognoz daha kőtüdür. PPMS'te en sık görülen klinik tablo subakut-kronik asimetrik spastik paraparezi şeklindedir [27, 34, 56].

İyi Huylu (Benign) MS:

1996 yılında Amerika MS derneği benign MS'i hastalığın başlangıcından itibaren 15 yıl içinde tüm nörolojik sistemlerde tam fonksiyonellik göstermeye devam etmesi şeklinde tanımlanmıştır. Yapılan alışmalarda Genişletilmiş Özürlölük Durum Ölçeği (EDSS)<3 ve en az 10 yıllık hastalık süresinin olması gerekmektedir[34, 57, 58].

2.1.6. TANI

MS klinik bir tanı olup, öykü ve nörolojik muayene tanının ayrılmaz bir parçasıdır. Görüntölleme yöntemleri, BOS incelemeleri ve kan biyokimyasal tetkikleri ile amaç; tanının güçlendirilmesi ve ayırıcı tanı ile diğer hastalıkların dışlanmasıdır. İlk tanımlama 1868 yılında Jean Martin Charcot tarafından yapılmıştır. 1965 yılında Schumacher MS kesin tanı kriterleri yayınlanmıştır. MS'i “SSS içinde farklı zamanlarda ve farklı lokalizasyonlarda ortaya çıkan lezyonların yol açtığı nörolojik fonksiyon bozukluğuna bağlı semptom ve bulgular” olarak tanımlamıştır[59]. Schumacher kriterlerinin en önemli eksiği klinik olarak kesin olmayan hastaları tanımlamadaki eksiklikleridir.

Tablo 1. Scumacher Tanı Kriterleri

1. Hastalık başlama yaşı 10-50 arası olması
2. Nörolojik muayenede objektif bulguların tespit edilmiş olması
3. MSS’de beyaz cevher tutulumu gösteren bulgular
4. Zaman içerisinde dağılım
a- En az 24 saat süren ve arası en az 1 ay olan, ≥ 2 atak
b- ≥ 6 aydan beri devam etmekte olan ve progresyon gösteren klinik seyir
5. Alan içerisinde dağılım (yani lezyonların multifokal oluşu)
≥ 2 lezyon ile açıklanabilen semptom ve muayene bulguları
6. Tanı yönünden MS’ten daha iyi açıklamanın olmaması

McAlpine ve Rose kriterlerinde muhtemel latent MS, muhtemel MS ve olası MS olarak kategorize edilmiştir. 1983 yılında Poser Kriterlerinde MR, BOS bulguları ve nörofizyolojik testleri içeren kriterler tanımlandı. Tanı kriterlerinde kullanılan atak, tipik semptomlar, relaps gibi kavramlar açıklanmıştır[3].

Tablo 2. Poser Kriterleri

Kategori	Atak sayısı	Klinik Bulgu	Paraklinik bulgu	BOS OKB/IgG
A.Klinik MS				
A1	2	2		
A2	2	1 ve 1		
B.Laboratuvar destekli kesin MS				
B1	2	1 veya 1		+
B2	1	2		+
B3	1	1 ve 1		+
C.Klinik olası MS				
C1	2	1		
C2	1	2		
C3	1	1 ve 1		
D Laboratuvar destekli olası MS				
D1	2			+

McDonald Tanı kriterleri 2001, 2005, 2010 ve son olarakta 2017 yılında yayınlanmıştır.

Tablo 3. McDonald 2017 MS Tanı Kriterleri

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥ 2 atak	≥ 2	Yok
≥ 2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak	Yok
≥ 2 atak	1	MSS’de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥ 2	Ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	MSS’de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2’si -MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥ 1 lezyon -Spinal kordda ≥ 2 lezyon -BOS-spesifik OKB varlığı
-MR’da alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥ 2’sinde ≥ 1 lezyon olması. - MR’da zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MR’da kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MR’ında ilk MR (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.		

Tanı kriterleri MS’in zamanda ve alanda yayılımı gösterme temeline dayanmaktadır. 2017 McDonald kriterlerinden önemli değişikliklerden birisi OKB+’liğinin zamanda yayılım kriteri olarak karşılaşılmıştır. 2010 yılında McDonald kriterlerinde olmayan Kortikal lezyonlar, jukstakortikal lezyonlarla birlikte mekanda yayılım kriterlerine dahil edildi. Optik nöropati öyküsü olan hastanın optik sinir lezyon dışında semptomatik ve asemptomatik lezyon ayrımı kaldırıldı. PPMS tanı kriterlerinde herhangi bir değişiklik yapılmadı[3, 34, 60].

2.1.7. AYIRICI TANI

MS tanısı SSS'deki lezyonların ve bu lezyona bağlı olarak gelişen klinik bulguların zamanda ve mekanda yayılımının gösterilmesi gerekmektedir. Benzer özelliklere sahip diğer hastalıklarında klinik, görüntüleme yöntemi, biyokimyasal tetkiklerle dışlanması gerekmektedir. Ayırıcı tanıların zorluklarının başında MR görüntülemeleri MS'e benzeyen çok fazla hastalık olması ve MS'e özgül ve duyarlı bir belirteç olmamasıdır.

MS tanısı koyarken atipik klinik bulgulara (Tablo 4) ve MS ayırıcı tanısında kırmızı bayraklara (Tablo 5) dikkat etmek gerekir[46, 61].

Tablo 4. MS için atipik klinik bulgular

Akut inme benzeri başlangıç (Akut hemiparezi...)
MS için beklenmeyecek hızlı progresyon
MS için atipik kliniklerle başlama (Ensefalopati, epileptik nöbet, afazi, bilateral optik nörit, multikraniyal nöropati, inatçı bulantı, kusma ve hıçkırık, komplet miyelit, progresif spastik paraparezi)
Stereotipik klinik bulgular (Hep aynı SSS bölgesinden ataklar)
Progresif lateralize/monosemptomatik hastalık
Uzun süreli MS takibine rağmen klasik kronik bulguların olmaması (idrar problemleri, duysal semptomlar)
Hiçbir zaman ıv metilprednizone tedavisine yanıt olmaması
Serebellar belirtilerle başlangıç

Tablo 5. MS ayırıcı tanısında kırmızı bayraklar

60 yaş üstü veya adölesan dönem öncesi başlangıç
Ailede benzer hastalık öyküsü olması
Genç hastada anormal hızlı seyir
Bilinç bozukluğu
Ateş, baş ağrısı, meningeal irritasyon bulguları olması
Epileptik nöbet
Afazi, apraksi
Hemianopsi, kortikal körlük

İlerleyici bilişsel bozukluk
Bilateral optik nöropati
Dalgalanan oftalmoparezi
Multikraniyal nöropati
İnatçı bulantı, kusma ve hıçkırık
Komplet miyelit veya progresif spastik paraparezi
Tipik MS bulguları olmaması
Atipik MS bulguları olması
Poliradikülopati, amiotrofi
Hipotalamik bozukluklar, diabetes insipidus
Anormal laboratuvar bozuklukları
Anormal Bos bulguları [OKB (-), Hücre >50/ml, protein yüksekliği >90 mg/dl]
MS için atipik veya normal MR bulguları

Ayırıcı tanıda MS'i taklit edebilecek diğer SSS'nin atipik demiyelinizan hastalıkları arasında Nöromyelitis Optika Spectrum Disease (NMOSD), Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG) ilişkili diğer hastalıklar, akut disemine ensefalomyelit (ADEM), adolesan veya erişkin yaşta başlayan kalıtsal hastalıklar, enfeksiyonlar, maligniteler ve vasküler hastalıklar bulunmaktadır[46, 62]. SSS Atipik demiyelinizan hastalıklarında bakılacak olan antikorlar Tablo 6'da gösterilmiştir[61].

Tablo 6. SSS Atipik demiyelinizan hastalıklarında bakılan antikorlar

AQP4-immunoglobulin (Ig)G
MOG-IgG
NMDAR-IgG ve diğer otoimmün ensefalopatiler
Vaskülitik/kollajen hastalıklar için otoantikor paneli (ANA, dsDNA; RF; Sjogren sendromu vb.)
Paraneoplastik hastalıklar için antikorlar
Enfeksiyon hastalıkları için antikorlar

Atipik MS için MR bulguları tablo 7'de gösterilmiştir[61].

Tablo 7. Atipik MS için MR bulguları

Çok küçük lezyonlar (<3 mm)
Nonspesifik Beyaz Cevher Lezyonları (NSBCL), migren, vaskülopati
Periventriküler olmaktan ziyade periferik subkortikal yerleşimli beyaz cevher lezyonları

NSBCL, migren, vaskülopati
Çok sayıda subkortikal lezyon olmasına karşın hiç veya az sayıda periventriküler ve/veya jukstakortikal lezyon olması
NSBCL, migren, vaskülopati
Posterior fossa, korpus kallosum ve spinal kord lezyonu olmaması
NSBCL
Simetrik veya semi-simetrik lezyonlar
NSBCL, CADASIL
Orantısız büyük korpus kallosum lezyonları
SUSAC sendromu, NMOSD, lenfoma, Primer SSS tümörleri
Hiçbir MR incelemesinde kontrast tutan lezyon olmaması
NSBCL, migren, genetik hastalıklar
Tüm MR incelemelerinde sürekli kontrast tutulumu gözlenmesi
Vasküler lezyonlar, gelişimsel venöz anomaliler
Birbirini izleyen aylar boyunca MR incelemelerinde sebat eden kontrast tutulumu
Nörosarkoidoz, bazı enfeksiyon hastalıkları
Aile üyelerinde benzer MR lezyonları
Genetik hastalıklar
Belirgin kitle(ödem) etkisi olan lezyonlar
Kitleler, bazı granümatöz hastalıklar, atipik idiyopatik inflamatuvar demiyelinizan hastalıklar
Aşağı veya yukarıya doğru yayılan büyük beyin sapı lezyonları
Nörobeçet, tümör
Uzun spinal kord lezyonları
NMOSD, MOG, Nörosarkoidoz, spinal kord vasküler malformasyonları/dural fistüller, tümörler

MS tanısı ve ayırıcı tanısından kullanılan tetkikler tablo 8 de gösterilmiştir[63].

Tablo 8. MS tanısı ve ayırıcı tanısından kullanılan tetkikler

1 Temel Testler
Serum İncelemeleri
MR
BOS incelemeleri
2 İkincil Testler
Uyarılmış Potansiyeller (VEP, somatosensoriyal uyarılmış potansiyeller (SEP))
Optik Koherens Tomografi (OCT)
Nörokognitif Testler
3 Diğer testler

Ürodinami
Biyopsi
Elektrofizyoloji(EMG)
Anjiyografi
Akciğer Grafisi
Diğer (Schrimer testi, tükrük bezi sintigrafisi, SPECT)

Serum incemeleri yapılırken MS ile diğer otoimmün hastalıkların birlikte olabileceği de göz önünde alınmalıdır. Hastalardan hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein, kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, B12, folik asit, lipid paneli, anti nükleer antikor (ANA) (>1/320, paternleri), ANA pozitif ise anti-ekstre nükleer antijen profili (ENA) antikardiolipin antikorlar, sifiliz serolojisi, Anti-Ro, Anti-La, anti-dsDNA, romatoid faktör, antifosfolipid antikor, lyme için borellia antikor bakılmalıdır[3, 61]

BOS incelemesi yapılmalı; direkt mikroskopi, bakteriyolojik kültür, sitolojik inceleme, OKB tip tayini ve IgG indeksine bakılmalıdır. Klinik olarak MS olan olguların %90'ında OKB tip 2 pozitif olarak görülmektedir. BOS'ta OKB'nin pozitif, kanda negatif olması patern 2 olarak tanımlanmaktadır. IgG indeksi, BOS ve serum IgG düzeylerinin oranının, BOS ve serumdaki albumin düzeyi oranına bölünmesi ile bulunur. Üst sınırı genelde 0.70 üzerindeki değerler artmış oranı gösterir. MS'te IgG indeksi artmıştır. Artmış IgG indeksi ve OKB pozitifliği intratekal IgG sentezini gösterir. Intratekal IgG sentezi MS için karakteristik olabilir fakat spesifik değildir. BOS direk mikroskopisinde %90 lenfosit görülebilir fakat hücre sayısı<50 hücre/ μ L'dir. BOS protein <60 mg/dL (normal <45 mg/dL), glukozu normal değerlerde olmalıdır. OKB negatif veya MS kesin olmayan durumlarda ise Measles-Rubella-Zoster (MRZ) reaksiyonu MS için oldukça spesifiktir[3, 34, 61].

VEP'te P100 dalgalarında latans uzaması demiyelinizasyonu gösterirken, amplitüd düşüklüğü ise daha çok aksonal hasarı göstermektedir. Amplitüd asimetrisi >%50 ise anlamlıdır. Spinal lezyon varlığında ise median ve tibial sinirin SEP çalışması önemlidir. OCT ise daha çok prognoz ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır[3, 34].

Kognitif testler ise MS tanısından ziyade hastalık aktivasyonu takibi ve tedavinin düzenlenmesinde aralıklı olarak yapılmalıdır[3].

MS ayırıcı tanısında bakılması düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 9’da gösterilmiştir[56, 64].

Tablo 9. MS ayırıcı tanısı

İnflamatuvar Hastalıklar
Granülomatöz anjiit Sistemik lupus eritematozis Sjögren hastalığı Behçet hastalığı Poliarteritis nodosa Paraneoplastik ensefalomyelopatiler ADEM, enfeksiyon sonrası ensefalomyelit NMOSD MOGAD
İnfeksiyöz Hastalıklar
Nöroborelyoz İnsan T-hücresi lenfotropik virüs tip 1 enfeksiyonu AIDS Progresif multifokal lökoensefalopati Nörosifiliz
Granulomatöz Hastalıklar
Sarkoidoz Polianjritli granülomatoz (eski adıyla Wegener granülomatozu) Lenfomatooid granülomatozis
Miyelin Hastalıkları
Metakromatik lökodistrofi (juvenil ve erişkin) Adrenomyelökodistrofi
Diğer Hastalıklar
Spinocerebellar bozukluklar Arnold-Chiari malformasyonu B12 vitamini eksikliği Optik nörit Serebellit Beyin sapı ensefaliti

2.1.8. TEDAVİ

2.1.8.1. MULTİPL SKLEROZDA ATAK TEDAVİSİ

MS'te inflamasyon ve demiyelinizasyon nedeniyle yeni klinik bulguların ortaya çıkması veya varolan bulguların kötüleşmesi ve bu şikayetlerin en az 24 saat sürmesine atak denir. Atak ile psödoatak birbirinden ayrılmalıdır. Bu nedenle atakla gelen hastalarda enfeksiyon varlığı, açlık, stres, uykusuzluk açısından hastalar değerlendirilmeli ve psödoatak dışlanmalıdır. Tonik spazm, trigeminal nevralji gibi paroksizmal ataklarda 24 saatten uzun sürmesi durumunda atak olarak tanımlanmaktadır. Hastalarda fonksiyonel bozukluk yapabilen, hastaneye yatış gerektiren semptomlar ya da şiddetli duysal belirti durumlarında atak tedavisi gerekmektedir. Atak tedavisinde genel olarak 1 gr intravenöz metilprednizolon (IVMP) sabahları tek doz 60-120 dakika içerisinde 3-10 gün boyunca verilmektedir.

Atak tedavisinde IVMP yanıtız durumlarda ikinci basamak tedaviler arasında Adrenokortikotropik Hormon (ACTH), plazmaferez, IVIG kullanımı da mevcuttur. Plazmaferez 5-7 değişim önerilmektedir fakat IVIG kullanımıyla alakalı kesin veri yoktur[3, 65, 66].

2.1.8.2. MULTİPL SKLEROZDA HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER

MS'te hastalık üzerinde olumlu etki yönünde düzelten tedavilere immün modölatör tedaviler (İMT) denmektedir. 1. Basamakta kullanılan enjektabl tedaviler glatiramer asetat (GA) ve interferon-beta (IFN- β)'dır.

IFN- β 1b ve IFN- β 1a olmak üzere iki tip IFN- β ürünü vardır. IFN- β -1b'nin etki mekanizması antiproliferatif etkiler, sitokin değişiklikleri, KBB'deki etkiler, T-hücresinde değişiklikler şeklinde olabilir. KİS, RRMS, aktif SPMS'de kullanılmaktadır. Subkutan veya intramuskuler olarak kullanılabilir. Hastaların klinik

olarak atak sıklığını, hastalığın ilerlemesini, MR lezyon yükünü ve nörolojik dizabilyiteyi azaltıcı etkisi vardır. Yaygın yan etkisi nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) ile kontrol altına alınabilen grip benzeri semptomlar, enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar yaygın görülür. Karaciğer enzim değerlerinde yükselme, lökopeni, anemi açısından 3-6 ayda bir takip edilmelidir. Depresyon açısından da dikkatli olunmalıdır[3, 56].

GA miyelin temel proteinine antijenik olarak benzeyen sentetik bir amino asit polimeridir ve 1996'da MS'te kullanımı onaylanmıştır. T lenfositlerde Th2 sapmasına neden olur ve MS'te T lenfositlerde düzenleyici hücrelerin frekansının ve işlevinin yenilenmesini destekler. GA ayrıca monositler gibi antijen sunan hücreler üzerinde antiinflatuar etki yönünde modülasyon gösterir. RRMS'te atak sıklığını %29 oranında azaltmakta, MR'da T2 ve T1 lezyon yükünü hafifletmektedir. Subkutan olarak kullanılmaktadır. Yan etkiler, lokal enjeksiyon bölge reaksiyonları ve uzun süreli kullanımdan sonra enjeksiyon bölgelerinde lipoatrofidir. Göğüs ağrısı, kızarma, nefes darlığı, çarpıntı ve anksiyete ile karakterize enjeksiyon sonrası sistemik reaksiyon görülebilir[3, 67].

Teriflunomid 1. basamakta kullanılan oral tedavilerden bir tanesidir. 2012 yılında ABD'de MS'te kullanımı başlamıştır. Teriflunomid, de novo pirimidin sentezi için gerekli olan dihidroorotat dehidrogenazı geri dönüşümlü olarak inhibe eder ve çoğalan T hücrelerinin, B hücrelerinin aktivitesini, TH1 hücre sayılarını azaltır ve CD4+/CD8+ T-hücre oranları ve düzenleyici T-hücre sayılarını artırarak immünomodülatör etkisini gösterir. KIS, RRMS ve aktif SPMS'te kullanılır. MS atak oranını %31-36 oranında, hastalık ilerlemesini %30-31 oranında azaltır. Yüksek doz kullanımda gadolinyum tutan lezyonlarda %80 azalma görülür. Tedavi öncesi latent tüberküloz taramalıdır. Hepatotoksisite, periferik nöropati, hipertansiyon açısından dikkatli olunmalıdır. Yaygın yan etkiler açısından bulantı, kusma ve saçlarda incelmedir[3, 68].

1. basamakta kullanılan oral tedavilerden diğeri dimetiltumarattır. 2013 yılından beri KIS, RRMS, aktif SPMS'te kullanılmaktadır. MS atak oranını %44-53 oranında azaltmaktadır. Hastalık dizabilyite progresyonunu %21-38 oranında azaltmaktadır. Benzer şekilde T2 lezyon, T1 lezyonunda azalmada göstermektedir.

Etki mekanizması T helper lenfositlerin sitokin profilini proinflamatuardan antiinflamatuara alanı çevirmekte ve antioksidan özelliklerini düzenlemektedir. En yaygın yan etkileri ateş basması, gastrointestinal semptomlarıdır. Bunların dışında lenfopeni, karaciğer fonksiyonlarında bozulma açısından da takip edilmelidir. Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML) Natalizumab ve fingolimoddan daha az oranda görülmektedir. [3, 69].

Fingolimod sfingozin-1-fosfata (S1P) yapısal benzerliği olan bir bileşiktir. 2010 yılından beri KIS, RRMS, aktif SPMS'te kullanılmaktadır. Yıllık relaps oranı plaseboya göre %50, interferon beta-1a 30 µg/hafta IM'ya göre de %52 oranında azaltmaktadır. 24 aylık takipte hastalık progresyonunu plaseboya göre %30 oranında azaltmaktadır. Beyin volümünde azalma oranının yavaşlatma ve kontrast tutan lezyonlarda azalma sağlamaktadır. Fingolimod lenfositler üzerinde S1P1 reseptörünü düzenleyerek lenfoid dokulardan T lenfositlerin çıkmasını önleyerek SSS'de girişini önlemektir. Yan etkiler arasında bradikardi, Herpes enfeksiyonları, maküler ödem, pulmoner fonksiyon bozuklukları ve bazal hücreli kanser yer almaktadır. Yakın zamanda miyokard enfarktüsü, anstabil anjina, dekompanze kalp yetmezliği, tip 2 ve 3 AV blok, QT uzaması olanlar klas 1a ve klas 3 antiaritmik kullananlara reçete edilmemelidir. Spinomid, ozanimod, ponezimod S1P reseptörlerini modüle ederek etkilerini gösterirler[3, 70, 71].

Kladribin, B ve T hücrelerinde adenosin deaminazı inhibe ederek DNA sentezine müdahale eden bir pürin nükleosid analogudur. Etkisi en çok adaptif bağışıklık sisteminde bellek B hücreleri üzerinedir. 2019 yılından itibaren yüksek hastalık aktivitesine sahip RRMS veya aktif SPMS'te kullanılmaktadır. Tedaviye ilk kez başlandığında oral yoldan beş güne bölünerek toplam 3,5 mg/kg olacak şekilde verilir, bir ay sonra aynı doz tekrar edilir. İkinci yılda da birinci yıl kürünü uygulama şeklinde toplam dört kez uygulama yapılır. Kladribin aktif RRMS'te plaseboya göre relaps oranını %58 oranında azaltmaktadır. Malignite riski nedeniyle malignite öyküsü olan hastalarda önerilmez. En sık yan etkileri arasında baş ağrısı, nazofarenjit, lenfopenidir[3, 71, 72].

MS'te kullanılan monoklonal antikorlar natalizumab, okrelizumab, ritüksimab, alemtuzumab, ofatumumabtır. Natalizumab lökosit yüzeyinde bulunan

integrinlerin $\alpha 4$ alt ünitesine bağlanarak adezyonu engeller ve SSS'ne geçişini engeller. İlk olarak 2004 yılında piyasaya çıkmış 2005 yılında PML nedeniyle piyasadan çekilmiş, 2006 yılında tekrar PML risk yönetimi geliştirilerek piyasaya çıkmıştır. KIS, RRMS ve aktif SPMS'te kullanımı mevcuttur. Yıllık relaps oranını plaseboya göre %67 oranında, kontrast tutan lezyon oranını %92 oranında azaltmaktadır. HSV ve VZY'ye bağlı ensefalit ve menenjit riskini artırmaktadır. Ayrıca PML ve fırsatçı enfeksiyon riskini de artırmaktadır[71, 73].

Okrelizumab ve ofatumumab KIS, RRMS ve aktif SPMS için sırasıyla 2017 ve 2020'de onaylanan anti-CD20 sitolitik monoklonal antikorlardır. Okrelizumab, yetişkinlerde primer progresif MS için de onaylanmıştır. Okrelizumab 6 ayda bir 600 mg IV ve ofatumumab ayda bir subkutan olarak 20 mg verilir. Okrelizumab , interferon beta-1a 44 µg subkutan 3/hafta ile kıyaslandığında yıllık relaps oranını %46-47, 3 aylık dizabilite progresyonunu %40 oranında azaltmaktadır. Kontrast tutan lezyonları %94-95 primer progresif MS'te EDSS progresyonunu %24 azaltmaktadır. Ofatumumab teriflunomid 14 mg/gün ile kıyaslanan bir çalışmaya göre yıllık relapsı %51-59 oranında, 3 aylık dizabilite progresyonu %34.4 oranında, kontrast tutan lezyonlarda %94-98 oranında azaltmaktadır. Tedavi öncesi hepatit B taraması yapılmalıdır. Üst-alt solunum yolu enfeksiyonu ve Herpes enfeksiyon riski artmaktadır. PML riski nadirdir, Okrelizumabta özellikle meme kanseri klinik çalışmalarda gösterilmiştir[71, 74].

Alemtuzumab RRMS ve aktif SPMS'te ilk uygulamada 5 gün arka arkaya ve 1 yıl sonra 3 gün arka arkaya 12 mg/gün intravenöz infüzyon ile verilen anti-CD52 sitolitik monoklonal antikordur. 1991 yılında kullanıma girmiş fakat MS'te kullanımı 2014 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Alemtuzumab interferon beta-1a ile kıyaslandığında yıllık relapsı %49-55 oranında, 6 aylık dizabilite progresyonunda %42 oranında azalma olmaktadır. Ciddi yan etkiler arasında hayatı tehdit eden infüzyon reaksiyonu vardır. Daha nadir riskler arasında inme, immün trombositopeni, anti glomerüler bazal membran hastalığı vardır[71, 75].

Mitoksantron DNA ile etkileşime girerek hasara neden olan ve topoizomera II'yi inhibe eden bir antineoplastik ajandır. SPMS, ve kötüleşen RRMS'te 3 ayda bir infüzyon şeklinde kullanımı onaylanmıştır. Çok aktif MS'de yıllık relaps oranını,

MR aktivitesi ve klinik progresyonu azaltmaktadır. Çok ciddi kardiyotoksisite ve lösemi riski mevcuttur[71, 76, 77].

2.1.8.3. MULTİPL SKLEROZDA SEMPTOMATİK TEDAVİLER

Kognitif disfonksiyonla ilgili olarak lisdeksamfetamin önerilmektedir[66]. Depresyon, anksiyete, psikoz, bipolar bozukluk tedavisi genel popülasyonla benzer şekilde tedavi edilmelidir fakat İVMP psikoz tetikleyeceği de akılda tutulmalıdır[3]. Yorgunluk için amantadin, modafinil, metilfenidat önerilmektedir[3, 66, 78]. Ağrı tedavisinde pregabalin, gabapentin, amiptiriptilin, duloksetin, karbamazepin, lamotrijin, topiramat ağrının kaynağı veya çeşidine göre kullanılabilir[66]. Paroksizmal belirtilerde karbamazepin, lamotrijin, gabapentin, topiramat kullanılabilir. Spastisite için germe egzersizleri dışında medikal tedavi olarak baklofen, tizanidin, klonazepam, botulinum toksini, kannabinoidler kullanılmaktadır. Yürüme bozukluğu olanlarda ise fampridin önerilmektedir. Mesane disfonksiyonu durumlarında darifenasin, solifenasin, tolterodin, mirabegron, desmopressin de önerilmektedir [3, 66].

2.2. MS VE MALİGNİTE İLİŞKİSİ

Birçok otoimmün hastalık genel popülasyona göre daha yüksek oranda malignite riski taşır. Otoimmün hastalıkları maligniteye bağlayan tartışmalı bir faktör, immünsüpresif tedavinin verdiği zarardır. Yine de multipl skleroz diğer otoimmün hastalıklardan farklıdır ve diğer hastalık popülasyonlarından elde edilen bulgular geçerli olmayabilir. Bunun nedeni olarak Hashimoto tiroiditi ve vitiligo gibi otoimmün durumların aksine, MS tipik olarak lupus gibi sistemik otoimmün hastalıklarla ilişkili değildir. Diğer otoimmün hastalıkları olan kişilerin aksine, bazı araştırmalar birkaç kanser türünün (ör. meme, üriner sistem) sıklığının arttığını gösterebilir, MS hastalarının genel popülasyona kıyasla birçok kanser türüne

yakalanma insidansının daha düşük olduğu gör÷lmektedir. Ayrıca, interferon-beta (IFN- β) gibi MS'de etkili olan bazı tedaviler, bağ dokusu hastalıklarını ve ilgili MSS otoimmünite formlarını şiddetlendirir. Bu kanıt göz önüne alındığında, MS tedavisine ikincil kanser riskleri diğer otoimmün hastalıklardan farklı olabilir. Diğer birçok DMT'ye (alemtuzumab, glatiramer asetat, okrelizumab ve teriflunomid) kıyasla IFN- β , dimetil fumarat, fingolimod ve natalizumab kullanımına bağlı kanser risklerinin arttığına dair kanıtlar gösterilmiştir. Gözlemlenen ilişkilerin meme kanseri, orofaringeal kanserler, cilt kanseri, lösemi ve/veya sinir sistemi maligniteleri dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinin artan risklerini kapsadığı gör÷lmüştür[79].

IFN- β , GA ve teriflunomid kullanımı ile malignite riskinde artış bildirilmemiştir. Teriflunomide kullanımı ile ilişkili olarak Aralık 2015'te gerçekleştirilen Fransız pazarlama sonrası anket analizi, herhangi bir kanser ile ilişkili kırmızı bayrak tespit etmemiştir. 31 Mart 2018'e kadar, Vigilyze® çoğunluğu meme (47) ve cilt (11) kanseri olmak üzere 308 kanser vakası tespit etmiştir[80].

Fingolimod kullanımı ile ilgili olarak Vigibase®'de 2006'dan 31 Mart 2018'e kadar başlıca bazal hücreli karsinom (272), meme kanseri (168) ve multipl miyelom (132) vakalarından oluşan 1864 malignite vakası rapor edilmiştir. FREEDOMS çalışmasına göre de 5 hastada bazal hücreli karsinom, 4 hastada meme kanseri, 3 hastada melanom saptandı. Dimetil fumarat alan MS hastaları için potansiyel maligniteler ile ilgili çok az veri mevcuttur[80]. Genel MS popülasyonu için bildirilen kanser oranlarına kıyasla DMF ile tedavi edilen hastalarda malignite riskinde artış gözlenmedi[81]. Kladribin kullanımı ile 2011 yılında yapılan çalışmada melanom, pankreas ve over kanseri izlendi[82]. 2015 yılında yapılan CLARITY ve ORACLE MS faz 3 karşılaştırmasına göre diğer DMT'ler ile kıyaslandığında kanser riskinde artış izlenmedi[83].

2020 yılında yayınlanan İsveç'te yapılan araştırmaya göre natalizumab kullanımı ile normal popülasyona göre kanser riskinde artış saptanmamıştır[84]. 2018 Türkiye MS kılavuzuna göre kutanöz bazal hücreli karsinom hariç aktif malignitelerde ise kullanımı kontrendikedir. Okrelizumab kullanımı ile plaseboya göre en sık meme kanseri olacak şekilde kanser riskinde artış izlenmiştir[85]. Alemtuzumab kullanımı ile tiroid karsinomu, bazal hücreli karsinom, meme kanseri

ve malign melanom olmak üzere bu kanserlerde risk artışı izlenmiş olup hastaların bu açıdan uyarılması istenmiştir[86].

2.3. MS VE ENFEKSİYON İLİŞKİSİ

Multipl skleroz, immün baskılayıcı veya immün modüle edici hastalık modifiye edici tedaviler (DMT'ler) gerektiren immün aracılı bir merkezi sinir sistemi bozukluğudur. Bazı DMT'leri alan hastalar, genel viral ve solunum yolu enfeksiyonları ve enfeksiyonla ilgili riskler açısından daha yüksek risk altında olabilir.

IFN- β 1a kullanımı ile üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) %14'e karşı %12 oranında plaseboya karşı izlenmiştir. IFN- β 1b formülasyonları, viral bulaşma riskini de artırabilen albümin içerir. İnterferonlar, fırsatçı veya ciddi enfeksiyonlarla ilişkili bulunmamıştır[87]. Bunun nedeni interferon tip I sinyal yolunun viral enfeksiyonlara karşı savunmaya dahil olmasıyla ilgili olabilir[88].

Yapılan bir çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında, GA'nın genel enfeksiyon insidansı %30'a karşı %28 , bronşit %6'ya karşı %5, grip %14'e karşı %13, nazofarenjit %11'e karşı %9 ve viral ÜSYE'ler %3'e karşı %2'dir. Bununla birlikte, bu ilacın tipik olarak fırsatçı veya ciddi enfeksiyonlara neden olduğu bilinmemektedir[87]. Başka bir çalışmada GA ile tedavi edilen hastalarda HSV enfeksiyonları ve vajinal kandidiyazis plasebo ile tedavi edilen hastalara göre %2 oranında daha sıklıkla, fakat apseler, selülit, çıbanlar, zona veya piyelonefrit gibi diğer enfeksiyonlar, plaseboya göre GA tedavisinde daha nadir olarak görüldü[88].

2011 yılında TEMSO çalışmasında teriflunomid kullanımı ile en sık nazofarenjit, üriner trakt enfeksiyonu (UTİ), influenza plasebo koluna göre daha sık görülmüştür. Ciddi fırsatçı enfeksiyon görülmemiştir ve kontrol grubuna göre risk artmamıştır[89].

2012 yılında yapılan CONFIRM çalışmasına göre dimetil fumarat kullanımı ile nazofarenjit, ÜSVE, bronşit, sinüzit, gastroenterit ve UTİ sık görülmüştür. Ciddi enfeksiyon sıklığı çok düşük olup fırsatçı enfeksiyon görülmemiştir[90].

2010 yılında yapılan TRANSFORMS çalışmasına göre fingolimod kullanımı olan hastalarda primer varisella zoster ve herpes simpleks ensefaliti olmak üzere 2 tane ölümcül ciddi enfeksiyon olmuştur. Nazofarenjit, influenza, ÜSVE, UTİ, Herpes enfeksiyonları da sık olarak izlenmiştir[91].

2018 yılında yapılan CLARITY çalışmasına göre kladribin kullanan hastalarda daha çok nazofarenjit, ÜSVE, Herpes viral enfeksiyonu, VZV enfeksiyonu görülmüş olup sadece bir hastada tüberküloz (Tbc) reaktivasyonu izlenmiştir. Genel enfeksiyon oranında hafif bir artış izlenmiştir[92].

2006 yılında yapılan SENTINEL çalışmasına göre natalizumab kullanan hastalarda nazofarenjit, UTİ, ÜSVE sık olarak izlenmiş olup 2 hastada PML izlenmiş olup Tbc hiç izlenmemiştir[93].

2008 yılında yapılan HERMES çalışmasına göre ritüksimab kullanan hastalarda plaseboya göre benzer oranlarda nazofarenjit, ÜSVE, UTİ ve sinüzit izlenmiştir fakat UTİ ve sinüzit biraz daha sık izlenmiştir. Klinik olarak anlamlı fırsatçı enfeksiyon izlenmemiştir. Gastroenterit ve bronşiolit olmak üzere 2 tane ritüksimab alan hastada ciddi enfeksiyon izlenmiştir[94].

2017 yılında yapılan OPERA 1 ve 2 çalışmasına göre okrelizumab kullanan hastalarda en yaygın enfeksiyonlar ÜSVE, nazofarenjit ve UTİ olarak saptandı. Ciddi enfeksiyon bildiren hastaların genel yüzdesi okrelizumab grubunda %1,3 ve interferon beta-1a grubunda %2,9 olarak saptandı. Fırsatçı enfeksiyon izlenmedi. Herpes virüsü ile ilişkili enfeksiyon bildiren hastaların yüzdesi, okrelizumab grubunda %5,9 ve interferon beta-1a grubunda %3,4 idi. Tüm bu olaylar hafif veya orta şiddette olup sadece bir hasta genital herpes simpleks enfeksiyonu nedeniyle hastanede takip edilmiş ve tamamen kür sağlanmış[95].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ VE SÜRECİ

Bu çalışma tek merkezli, kesitsel bir araştırma olarak yapılmıştır. Nisan 2021 ve Nisan 2023 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğine başvurusu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Nisan 2022 ve Nisan 2023 tarihleri arasında hastalardan izin alınarak hastalara ait veriler MSbase, hastane veri kayıt tabanı ve hastalara 6 ay aralıklarla gönderilen (Nisan 2022, Ekim 2022 ve Nisan 2023) toplam 3 anket, hastane vizitleri, E-nabız ve telefon görüşmeleri ile elde edilmiştir. Multiple skleroz tanısı olup tedavi alan 18 yaş üzerinde 556 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, düzenli tedavi almaması, gebelik olması nedeniyle ilaç kesimi olması, poliklinik kontrolüne gelmemesi nedenleriyle çalışmadan 47 hasta çıkarılmıştır. Dahil edilme kriterlerini karşılayan 509 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların demografik özellikleri, MS ile ilgili bilgileri (MS alt tipi, aldığı tedavileri), çalışmaya başlandığında ki EDSS (Expanded disability status scale) skorları, eşlik eden komorbidite çeşitleri ve sayısı, çalışmadan önce bulunan ve takiplerde ortaya çıkan malignite sayısı ve çeşidi, enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış sayısı ve türleri, geçirilen enfeksiyon sayısı ve türleri veri olarak elde edilmiştir.

Hastalardan herhangi bir solunum yolu enfeksiyonu (pnömoni, bronşit, alt solunum yolu enfeksiyonu, grip benzeri hastalık, üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit) cilt enfeksiyonu [(herpes mukokutanöz lezyonları (herpes zoster dahil), selülit veya diğer cilt enfeksiyonları], üriner sistem enfeksiyonları, sistit, gastrointestinal enfeksiyonlar (gastroenterit), diğer enfeksiyonlar (otitis media, sinüzit, tonsillit, influenza, blefarit, konjunktivit vs.) olup olmadığını enfeksiyon olanlarında hangi enfeksiyonu kaç defa olduğunu sayı ile belirtmeleri, hastalarda enfeksiyon nedeniyle yatış olup olmadığı, olduysa hangi tedavileri aldığı, malignite öyküsü olup olmadığı, malignite olduysa hangi çeşit olduğunu da ayrıca belirtmeleri istenecek şekilde hastalara form gönderilip doldurması istendi. Hastalar ayrıca e-nabız, hastane veri tabanı ve MS Base veri tabanında üriner trakt enfeksiyonları, pnömoniler, alt solunum yolu enfeksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları,

nazofarenjitler, otitis media, selülit, oral aftlar, tinea pedis, herpes zoster, diğer herpetik enfeksiyonlar, konjunktivit, blefarit, hordeolum, gastroenterit, kolesistit, apandisit dahil olacak şekilde olabilecek tüm enfeksiyonların ICD kodları tarandı. Sonrasında solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, cilt-cilt altı enfeksiyonları, gastrointestinal sistem enfeksiyonlar ve diğer enfeksiyonlar olacak şekilde gruplandırıldı. Hastalar ayrıca hepatit B, hepatit C, HIV, tüberküloz, progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gibi fırsatçı enfeksiyonlar malignite(meme, over, akciğer, kolorektal, prostat, mide, karaciğer uterus, tiroid ve diğer maligniteler) ve komorbidite durumları (Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon, Koroner Arter Hastalığı, Tiroit hastalıkları(Hipotiroid-hipertiroidi) Romatolojik Hastalıklar(romatoid artrit, ailesel akdeniz ateşi, ankilozan spondilit, sjögren, romatolojik hastalık tanımlanmamış), kronik akciğer hastaları vs.) açısından ICD kodları ile birlikte MS Base, hastane veri tabanı ve e-nabızda taranarak elde edildi. Hastaların ayrıca hastane yatış öyküsü nedenleri (üriner sistem enfeksiyonu, Herpes zoster enfeksiyonu, pnömoni tanımlanmamış, alt solunum yolu enfeksiyonu, covid akciğer tutulumu, nefrolitiazis, perianal abse, kolesistit) ıv antibiyoterapi öyküleri ile ilgili bilgiler hastaların kendilerine gönderilen anketlerden, birebir telefon görüşmelerinden, hastane veri tabanı epikriz raporları, e-nabız ve MS base epikriz raporlarından ICD tanı kodları taranarak veri olarak elde edilmiştir.

Multipl skleroz tanısı McDonald kriterlerine göre belirlendi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. 18 yaş ve üzeri olmak
2. McDonald kriterlerine göre multiple skleroz tanısı olmak
3. MS nedeniyle DMT tedavisi almış olmak
4. Nisan 2021-Nisan 2023 tarihleri arasında MS kliniğine başvuruda bulunmuş olması
5. Çalışma boyunca 6 ay aralıklarla poliklinik takibine gelmiş olması
6. Çalışmaya onam vermiş olması

Çalışma dışı bırakma kriterleri:

1. 18 yaşından küçük olmak
2. Çalışma boyunca DMT tedavisinin kesilmiş veya atlanmış olması
3. Çalışma boyunca 6 ay aralıklarla poliklinik takibine gelmemesi
4. Çalışma süresinde gebelik olması
5. Çalışmaya onam vermemiş olması

Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Kurulundan 2022/70 protokol numarası ile 25/04/2022 tarihinde onay alınmıştır.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada elde edilen verilerin istatistik analizleri bilgisayar destekli SPSS 24.0 programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerden olan sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Tedavi basamak gruplarını eşleştirmek için propensity score matching (PSM) yöntemi kullanıldı. Bağımsız risk faktörlerinin bağımlı değişkenler üzerindeki etkisinin incelenmesinde binary lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlar için önemlilik değeri $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

4.BULGULAR

Bu çalışmaya Nisan 2021 ve Nisan 2023 tarihleri arasında takibi olan toplam 556 MS hastası içerisinde kriterleri karşılayan toplam 509 MS hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların kadın sayısı 342 (%67,2), erkek sayısı 167 (%32,8)'di.(Şekil 4) Kadınların yaş ortalaması 39,9 erkeklerin yaş ortalaması 40 idi. Sigara kullananların sayısı 115 (%22,6), daha önce sigara kullanmış olanların sayısı 21 (%4,1), sigara kullanmayanların sayısı 312 (%61,3) ve sigara kullanım durumu bilinmeyenlerin sayısı 61 (%12)'di (Şekil 6). MS tipi; RRMS olanların sayısı 472 (%92,7), SPMS olanların sayısı 30 (%5,9), PPMS olanların sayısı ise 7 (%1,4) idi.(Şekil 5) Çalışmaya alınmadan önce bakılan son EDDS skoru ortalaması kadınlarda 1,5, erkeklerde 2,6 idi.(Tablo 10)

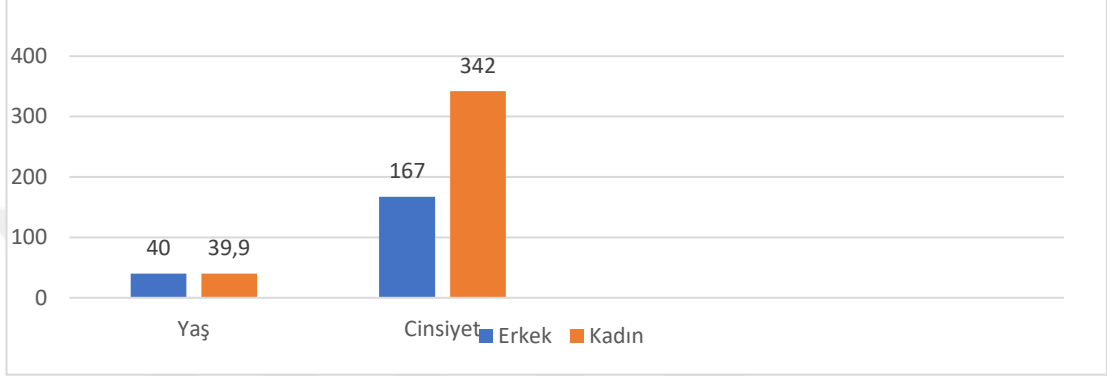
Çalışma başlangıcında kayıt edilen komorbiditelerine bakıldığında hastaların 154 (%30,3) ünde komorbidite saptandı. Komorbidite sayısına bakıldığında 109(%21,4) tanesinde 1 tane, 34 (%6,7) tanesinde 2 tane, 8(%6,7) tanesinde 3 tane, 3(%0,6) tanesinde 4 tane komorbidite saptandı. Bunların 55(%10,8)'inde Hipertansiyon (HT), 47(%9,2)'sinde Tiroit Hastalığı, 23(%4,5)'ünde Koroner Arter Hastalığı (KAH), 22(%4,3)'sinde Romatolojik Hastalık, 20(%3,9)'sinde Diyabetes Mellitus (DM), , 18(%3,5)'inde Kronik Akciğer Hastalığı, 16(%3,1)'sında diğer SSS Hastalıkları, 19(%3,7)'unda Diğer Kronik hastalıklar saptandı(Şekil 7). Takip boyunca 1 hastada tüberküloz nedeniyle fırsatçı enfeksiyon saptandı. Hastalar Charlson komorbidite indeksi (Charlson KI) (Ek-3) açısından değerlendirildiğinde indeksi 0 olan hasta sayısı 464, 1 olan hasta sayısı 26, 2 olan hasta sayısı 16, 3 olan hasta sayısı ise 3 olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 10. Multipl Skleroz Çalışma Popülasyonunun Özelliklerinin Dağılımı

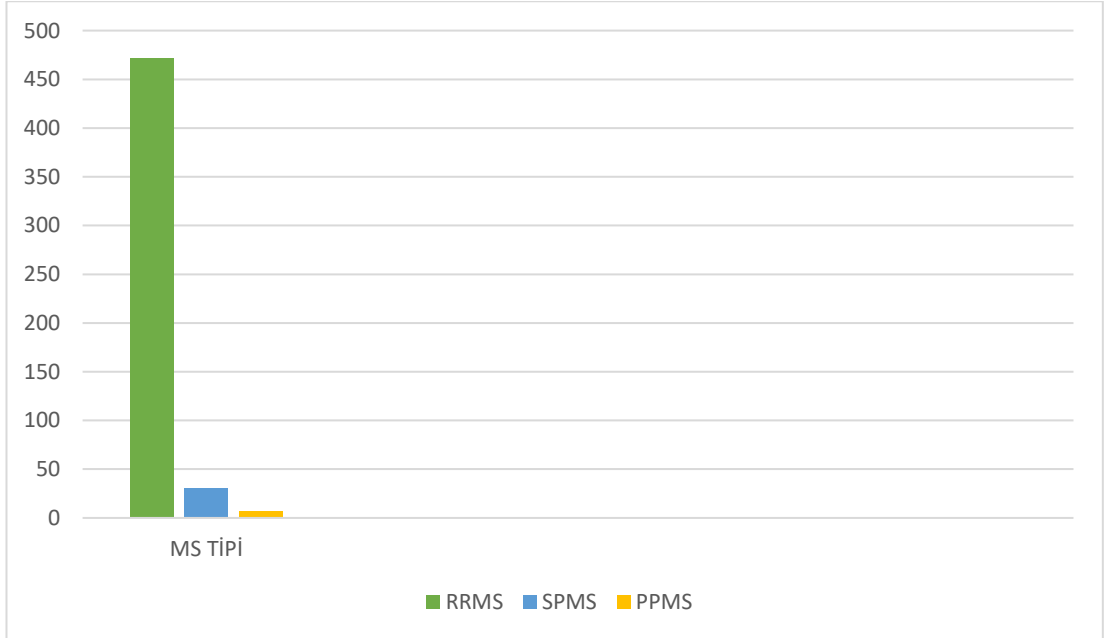
Çalışma Popülasyonu n=509		Sayı	(%)*
Cinsiyet			
	Erkek	167	32,8
	Kadın	342	67,2
Yaş Ortalaması $\pm$S. sapma			
	Erkek	40,8 $\pm$ 11,7	
	Kadın	39,9 $\pm$ 11,4	
Sigara Kullanım Durumu			
	Sigara kullananların sayısı	115	22,6
	Daha önce sigara kullanmış olanların sayısı	21	4,1
	Sigara kullanmayanların sayısı	312	61,3
	Sigara kullanım durumu bilinmeyenlerin sayısı	61	12
MS tipi			
	RRMS	472	92,7
	SPMS	30	5,9
	PPMS	7	1,4
Çalışma başlangıcında bakılan EDDS skoru ortalaması.$\pm$S. sapma			
	Kadın	1,5 $\pm$ 0,8	
	Erkek	2,6 $\pm$ 2	

Komorbidite Sayısı			
	0	355	69,7
	1	109	21,4
	2	34	6,7
	3	8	6,7
	4	3	0,6
Komorbiditeler			
	Hipertansiyon (HT)	55	10,8
	Tiroit Hastalığı	47	9,2
	Koroner Arter Hastalığı(KAH)	23	4,5
	Romatolojik Hastalık	22	4,3
	Diyabetes Mellitus (DM)	20	3,9
	Kronik Akciğer Hastalığı	18	3,5
	Diğer SSS Hastalıkları	16	3,1
	Diğer Kronik hastalıklar	19	3,7
Charlson Komorbidite indeksi			
	0	464	83
	1	26	5
	2	16	3
	3	3	0,5
Hastaneye yatış öyküsü			
	Çalışmadan önce (2021) hastaneye yatış öyküsü	9	1,8
	Çalışmanın takip süresi boyunca hastaneye yatış öyküsü	16	3,1
Hastane yatış öyküsü nedeni			
	Solunum Yolu enfeksiyonu	12	
	Üriner Sistem Enfeksiyonu	7	
	Cilt-Ciltaltı Enfeksiyonu	3	
	GİS enfeksiyonu	1	
Malignite öyküsü			
	Çalışmadan önce (2021) malignite öyküsü	9	1,8
	Çalışmanın takip süresi boyunca malignite öyküsü	9	1,8

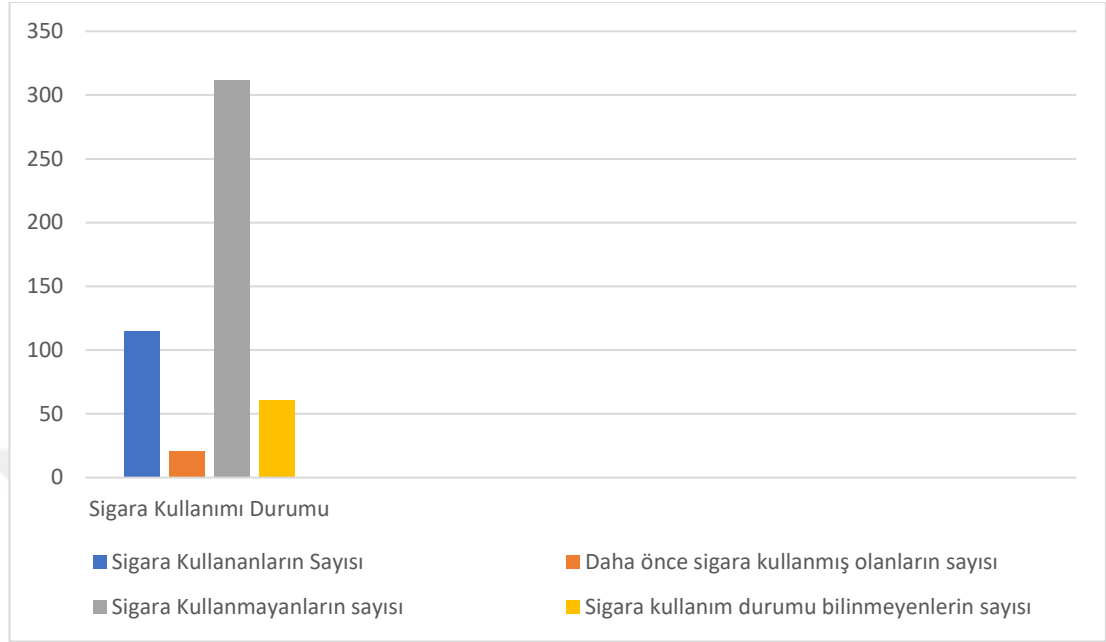
Şekil 4: MS hastalarında yaş ve cinsiyet dağılımı



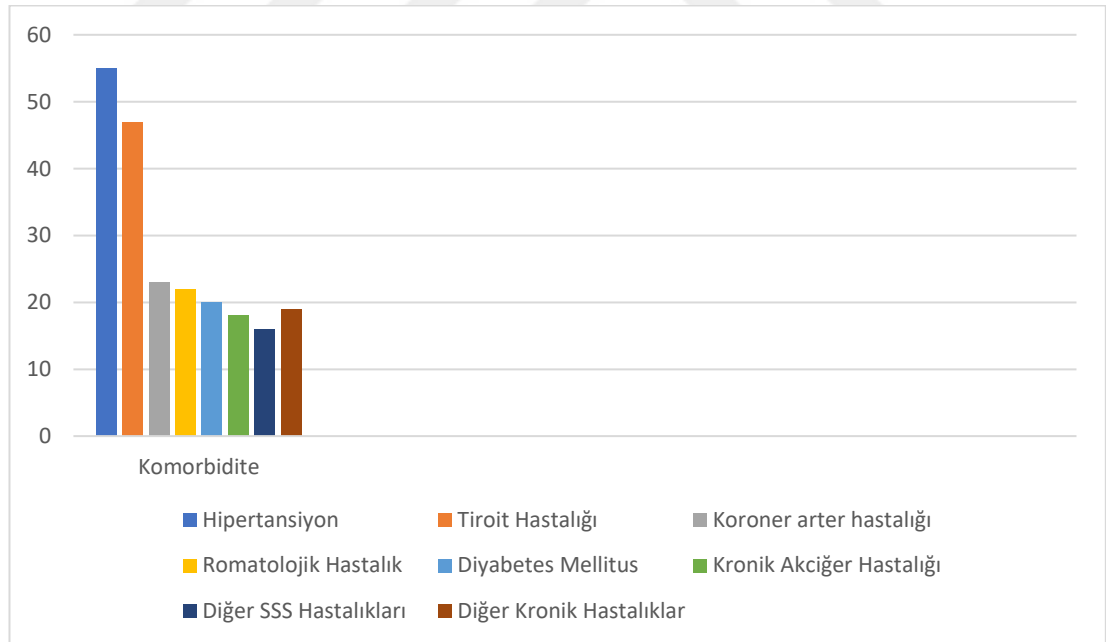
Şekil 5: MS tipi



Şekil 6 : Sigara kullanım durumu



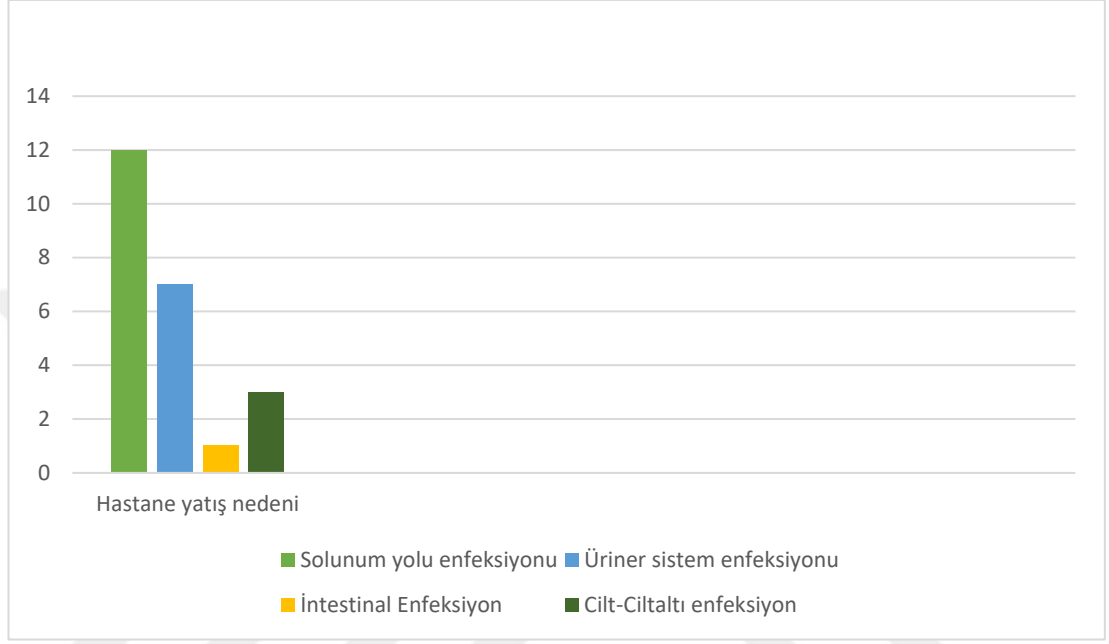
Şekil 7:Kororbiditeler



Takip edilen hastaların 9 (%1,8) tanesinde çalışmaya alınmadan önce hastaneye yatış öyküsü mevcuttu. Bunların 7 tanesi solunum yolu enfeksiyonu(Covid-19), 1 tanesi Üriner Sistem Enfeksiyonu(İdrar Yolu Enfeksiyonu), 1 tanesi de İntestinal Enfeksiyon(Gastroenterit)du. Çalışmanın takip süresi boyunca 16(%3,1) hastanın 1 defa, 3 hastanın 2 defa, 2 hastanın 3 defa, 1 hastanın 7 defa enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış öyküsü mevcuttu. Hastane yatış öyküsü olan hastaların 12

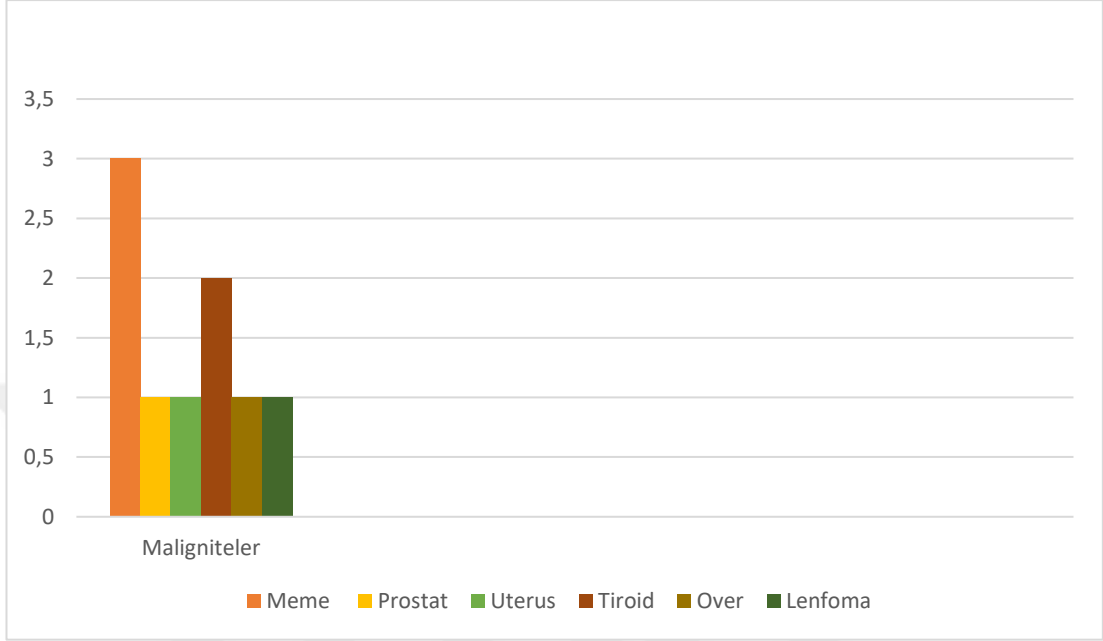
tanesi Solunum Yolu enfeksiyonu, 7 tanesi Üriner Sistem Enfeksiyonu, 3 tanesi Cilt-Ciltaltı Enfeksiyonu, 1 tanesi GİS enfeksiyonu(Kolesistit) nedeniyledi. 1 hasta idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle exitus oldu. 1 hastanın 1 defa Solunum yolu enfeksiyonu, 6 defa Üriner Sistem enfeksiyonu nedeniyle yatışı oldu(Şekil 8).

Şekil 8: Hastane yatış nedenleri



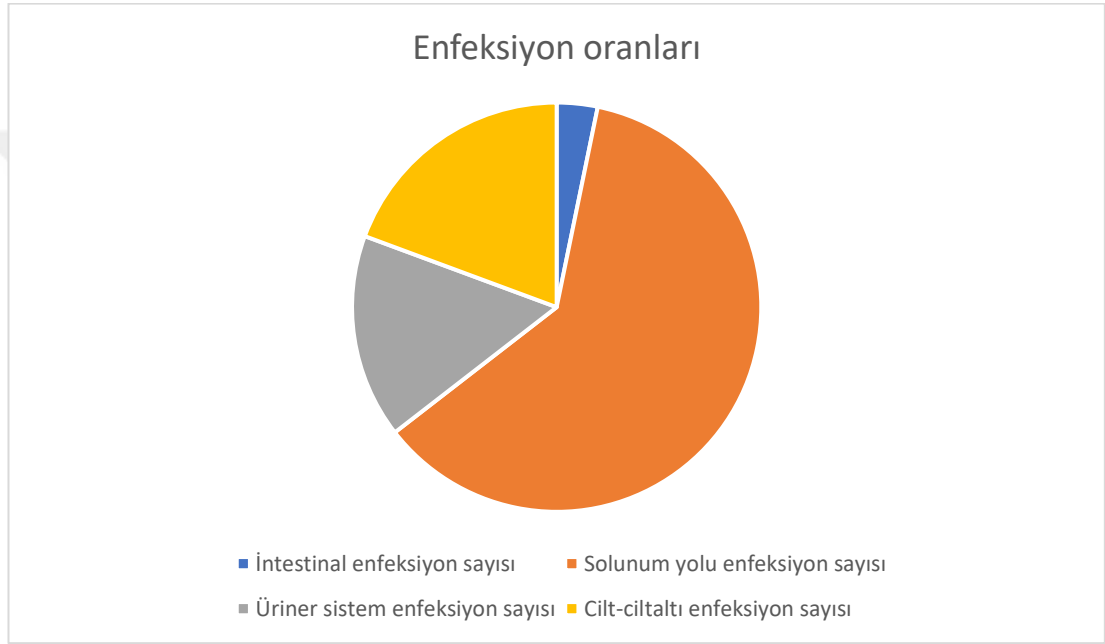
9 (%1,8) hastanın çalışmaya alınmadan önce malignite öyküsü vardı. Bunların 2'sinde Meme Ca (Kanser), 1'inde Akciğer Ca, 1'inde Kolorektal Ca, 1 tanesinde Uterus Ca, 1'inde Papiller Tiroid Ca, 1'inde Ewing Sarkomu, 1'inde Lenfoma, 1'inde Tonsiller Ca saptandı. Takip edilen hastaların 9 (%1,8) tanesinde yeni malignite saptandı. Bu 9 hastanın 3'ünde Meme Ca, 1'inde Prostat Ca, 1'inde Uterus Ca, 2'sinde Tiroid Ca, 1'inde Over ca, 1'inde Deri Lenfoması (Mikozis Fungoides) saptandı. (Şekil 9)

Şekil 9:Maligniteler



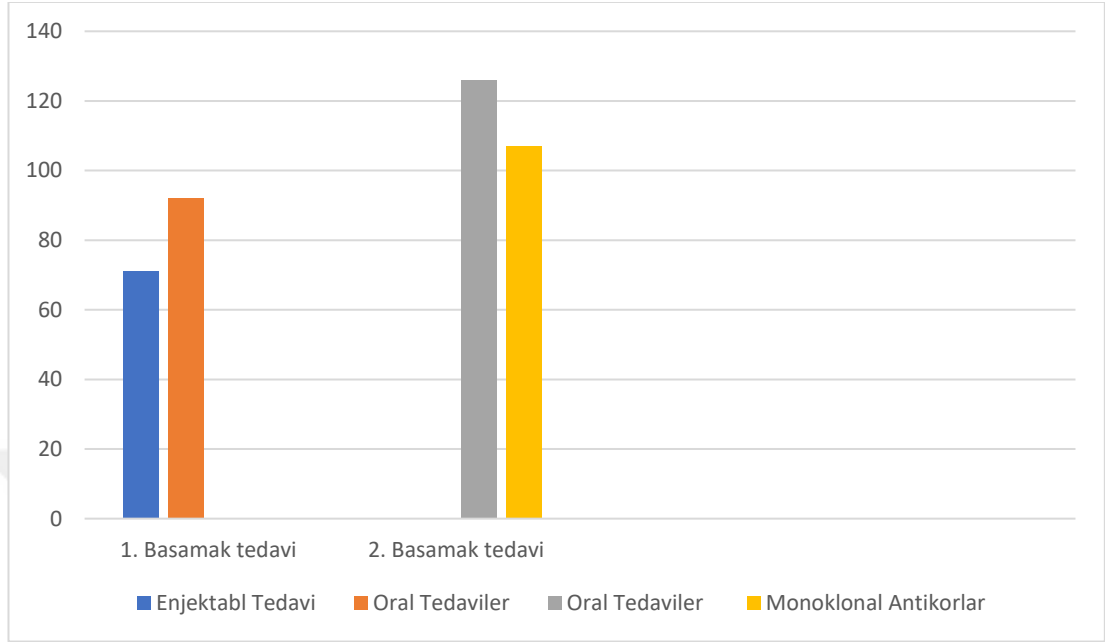
Çalışma süresi içinde geçirilen ortalama enfeksiyon sayısı 3,4 olup, solunum yolu enfeksiyon ortalaması 1,9 , üriner sistem enfeksiyon ortalaması 0,5, cilt-ciltaltı enfeksiyon ortalaması 0,6 , intestinal enfeksiyon ortalaması 0,1 olarak saptandı.. Çalışma süresi içinde hastaneye yatış ortalaması 0,07 komorbidite ortalaması 0,4 ve EDSS ortalaması 2,4 olarak saptandı.

Şekil 10: Enfeksiyon oranları



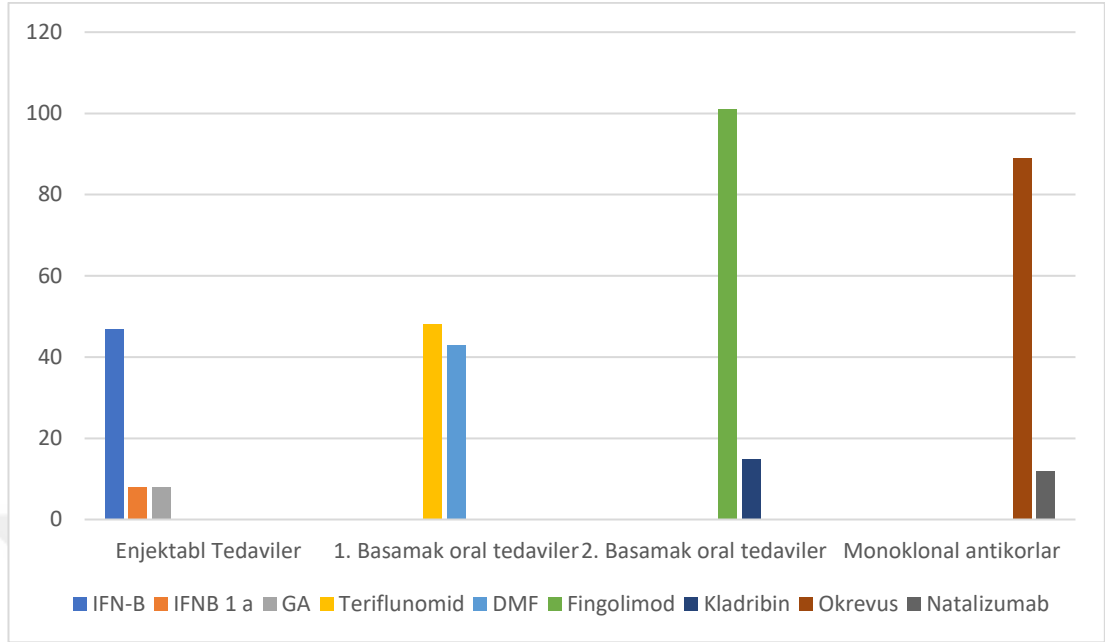
Hastaların aldığı basamak tedavisine bakıldığında 184 (%36,1) tanesi 1. Basamak, 254(%49,9) tanesi 2. Basamak, 71(%13,9)'u 1. ve 2. Basamak tedavi alanlar şeklindedir. 1. Basamak tedavi alan hastaların 72(%14,1) tanesi 1. Basamakta Enjektabl tedaviler(IFN- β 1 Pegylated * IFN- β 1a, Glatamer Asetat), 92(%18,1) tanesi 1. Basamakta Oral tedaviler(DMF, Teriflunomid), 126(%24,8) tanesi 2. Basamakta Oral tedaviler(Fingolimod, Kladiribin), 107(%21) tanesi ise 2. Basamak Monoklonal antikor tedavisi olarak saptandı.(Şekil 11) 112(%22) hasta iste 2 yıllık takip süreçlerinde ilaç sınıfını ve grubunu değiştirdi olarak saptandı. Hastalar aldığı tedavi şekline göre sınıflandırıldığında ise enjektabl tedavi alan hasta sayısı 72, oral tedavi alan hasta sayısı 218, monoklonal antikor alan hasta sayısı ise 107 olup aldığı tedavi formunu değiştiren hasta sayısı 112 olarak saptanmıştır.

Şekil 11 Tedavi sınıflamaları



IFN- β tedavisi alan toplam 82(%16,1) hasta saptandı ve bunların 47(%9,2) tanesinin ilaç değişimi olmadan IFN- β tedavisi aldığı saptandı. Pegylated * IFN- β 1a tedavisi alan 8(%1,6) hasta saptandı ve hastaların tamamında 2 yıllık süre içerisinde ilaç değişimi yapılmış olarak saptandı. Glatiramer Asetat tedavisi alan 37 (%7,3) hasta saptandı ve bunların 18(%3,5) tanesinin ilaç değişimi olmadan Glatiramer Asetat tedavisi aldığı saptandı. Teriflunomid tedavisi alan 77(%15,1) hasta saptandı ve bu hastaların 48(%9,4) tanesinin ilaç değişimi olmadan Teriflunomid aldığı saptandı. Dimetilfumarat tedavisi alan 68(%13,4) hasta saptandı ve bunları 43(%8,4) tanesinin ilaç değişimi olmadan Dimetilfumarat tedavisi aldığı saptandı. Fingolimod tedavisi alan 157(%30,8) hasta saptandı ve bunların 101(%19,8) tanesinin ilaç değişimi olmadan Fingolimod tedavisi aldığı saptandı. Kladribin tedavisi alan 54(%10,6) hasta saptandı ve bunların 15(%2,9) tanesinin ilaç değişimi olmadan Kladribin tedavisi aldığı saptandı. Okrevus tedavisi alan 134(%26,3) hasta saptandı ve bunların 89(%17,5) tanesinin ilaç değişimi olmadan Okrevus tedavisi aldığı saptandı. Natalizumab tedavisi alan 28 (%5,5) hasta saptandı ve bunların 12(%2,4) tanesinin ilaç değişimi olmadan Natalizumab tedavisi aldığı saptandı. 136(%26,7) hastanın ise 1 yıllık retrospektif tarama ve 1 yıllık takiplerde ilaç değiştirdiği saptandı.(**Tablo 11**)

Şekil 12 Tedavi türleri(İlaç değişimi olmamış)



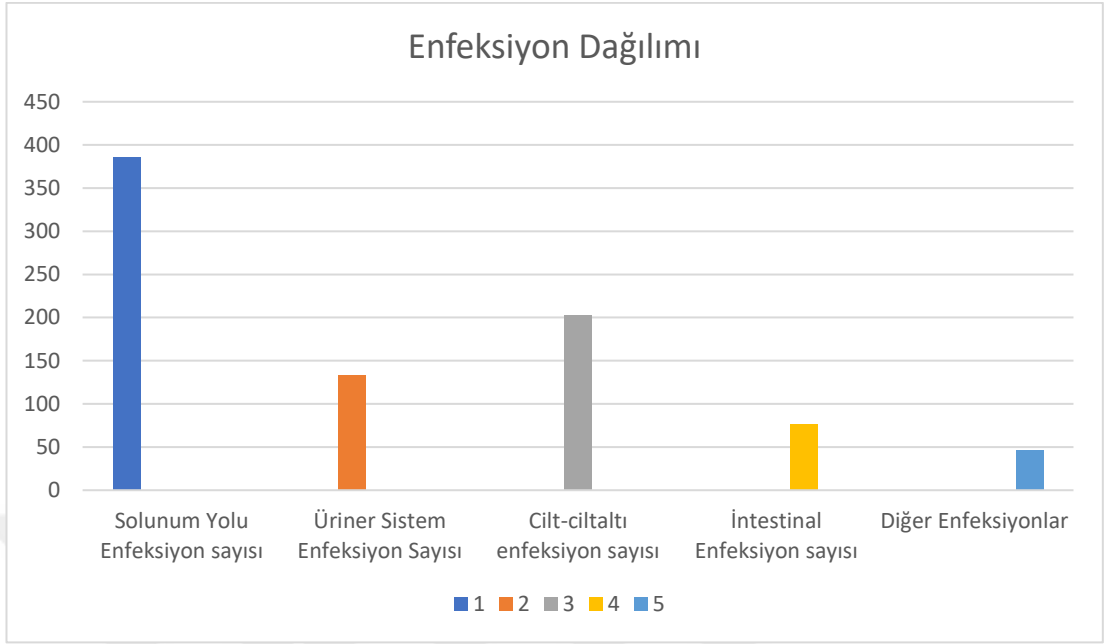
Takip edilen hastaların 449(%88,2) tanesinin enfeksiyon geçirdiği saptandı. 123(%24,2) tanesinin hiç solunum yolu enfeksiyonu geçirmediği, 129(%25,3) tanesinin 1 defa, 98(%19,3)tanesinin 2 defa, 66(%13,0) tanesinin 3 defa, 93(%18,2) tanesininde 4 veya daha fazla solunum yolu enfeksiyonu olduğu saptandı. Solunum yolu enfeksiyonu(SYE) sayısı olanların 140(%27,5) tanesinin Covid-19 olduğu saptandı.

Üriner sistem enfeksiyonu(ÜTI) geçiren hasta sayısı 133(%26,)’ydı. Üriner sistem enfeksiyonu 1 defa olanların sayısı 59(%11,6), 2 defa olanların sayısı 31(%6,1), 3 defa olanların sayısı 18(%3,5), 4 veya daha fazla olanların sayısı 25(%4,9) olarak saptandı.

Cilt ve cilt altı enfeksiyon(CAE) geçiren hasta sayısı 203(%39,9)’tü. Bunlardan CAE’nun 1 defa olanların sayısı 110(%21,6), 2 defa olanların sayısı 65(%12,8), 3 defa olanların sayısı 19(%3,7), 4 defa veya daha fazla olanların sayısı 9(%1,8) olarak saptandı.

İntestinal enfeksiyon(IE) geçiren hastaların sayısı 76(%14,9) olarak saptandı. Bunlardan 1 defa olanların sayısı 59(%11,6), 2 defa olanların sayısı 13(%2,6), 3 defa olanların sayısı 3(%0,6), 4 veya daha fazla olanların sayısı ise 1(%0,2) olarak saptandı.

Şekil 13: Enfeksiyon Dağılımı



Tablo 11 Multipl Skleroz Çalışma Popülasyonunun Tedavi Özelliklerinin Dağılımı

Çalışma Popülasyonu n=509		Sayı	(%)*
Aldığı Basamak Tedavisi			
	1. Basamak	184	36,1
	2. Basamak	254	49,9
	1. ve 2. Basamak	71	13,9
1. ve 2. Basamak tedavi alt grupları			
	1. Basamakta Enjektabl Tedaviler	72	14,1
	1. Basamakta Oral Tedaviler	92	18,1
	2. Basamakta Oral tedaviler	126	24,8
	2. Basamak Monoklonal Antikor Tedavisi	107	21
	İlaç Sınıfını ve Grubunu değiştiren	112	22
Aldığı tedavi şekli			
	Değiştiren	112	22
	Enjektabl tedavi	72	14
	Oral Tedavi	218	42
	Monoklonal antikor	107	21
İlaçlar(İlaç değişimi olanlar dahil)			
	IFN- β	82	16,1
	Pegylated * IFN- β	8	1,6
	Glatiramer Asetat	37	7,3
	Teriflunomid	77	15,1
	Dimetilt fumarat	68	13,4
	Fingolimod	157	30,8
	Kladribin	54	10,6
	Okrelizumab	134	26,3
	Natalizumab	28	5,5
	İlaç Değiştirenler	136	26,7

İlaçlar(İlaç değişimi olmayanlar)			
	IFN-β	47	9,2
	Glatiramer Asetat	18	3,5
	Teriflunomid	48	9,4
	Dimetilt fumarat	43	8,4
	Fingolimod	101	19,8
	Kladribin	15	2,9
	Okrelizumab	89	17,5
	Natalizumab	12	2,4

Diğer enfeksiyon (DiE) geçiren hasta sayısı ise 46(%9)'dı. Bunlardan 1 defa olanların sayısı 32 (%6,3), 2 defa olanların sayısı 9(%1,8), 3 defa olanların sayısı 4 (%0, 8) 4 defa veya daha fazla olanların sayısı 1(%0,1) olarak saptandı.

Tablo 12. Multipl Skleroz Çalışma Popülasyonunun Enfeksiyon Özelliklerinin Dağılımı

		Sayı	(%)*
Toplam enfeksiyon olan hasta sayısı		449	88,2
Solunum Yolu Enfeksiyonu			
	Toplam	386	75,8
	0	123	24,2
	1 defa	129	25,3
	2 defa	98	19,3
	3 defa	66	13
	4 veya daha fazla	93	18,2
Üriner Sistem Enfeksiyonu			
	Toplam	133	26
	1 defa	59	11,6
	2 defa	31	6,1
	3 defa	18	3,5
	4 veya daha fazla	25	4,9
Cilt ve Ciltaltı Enfeksiyonu			
	Toplam	203	39,9
	1 defa	110	21,6
	2 defa	65	12,8
	3 defa	19	3,7
	4 veya daha fazla	9	1,8
İntestinal Enfeksiyon			
	Toplam	76	14,9
	1 defa	59	11,6
	2 defa	13	2,6
	3 defa	3	0,6
	4 veya daha fazla	1	0,2
Diğer Enfeksiyonlar			
	Toplam	46	9

MS nedeniyle tedavi alan hastaların enfeksiyon ve malignite sıklığı ve riskini saptamak amacıyla bağımsız risk faktörlerinin bağımlı değişkenler üzerindeki etkisini incelenmesinde binary lojistik regresyon analizi yapıldı. Tedavi basamak gruplarını eşleştirmek amacıyla Propensity Score Matching yöntemi kullanıldı.



Tablo 13. Solunum yolu enfeksiyonuna etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Solunum Yolu enfeksiyon varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	42,53 ± 11,87	39,41 ± 11,3	0,977 (0,96 - 0,994)	0,009	0,981 (0,958 - 1,005)	0,125
Komorbidite sayısı	0,46 ± 0,76	0,4 ± 0,73	0,9 (0,69 - 1,174)	0,438	1,013 (0,734 - 1,399)	0,935
Charlson komorbidite indeksi	0,18 ± 0,51	0,12 ± 0,44	0,768 (0,514 - 1,147)	0,197	0,817 (0,484 - 1,379)	0,450
Edss başlangıç skoru	2,57 ± 1,93	2,37 ± 1,82	0,945 (0,849 - 1,052)	0,299	1,001 (0,829 - 1,21)	0,988
Cinsiyet						
Erkek	44 (26,3)	123 (73,7)			Referans	
Kadın	79 (23,1)	263 (76,9)	1,191 (0,778 - 1,824)	0,422	1,193 (0,708 - 2,009)	0,508
Sigara kullanım öyküsü						
Yok	74 (23,7)	238 (76,3)			Referans	
Evet	28 (24,3)	87 (75,7)	0,966 (0,586 - 1,592)	0,892	1 (0,565 - 1,771)	1,000
Bırakmış	4 (19)	17 (81)	1,321 (0,431 - 4,05)	0,626	1,075 (0,297 - 3,889)	0,913
Bilinmiyor	17 (27,9)	44 (72,1)	0,805 (0,434 - 1,492)	0,491	1,068 (0,523 - 2,183)	0,856
Ms tipi						
Rr	111 (23,5)	361 (76,5)			Referans	
Pr	2 (28,6)	5 (71,4)	0,769 (0,147 - 4,017)	0,755	0,497 (0,074 - 3,336)	0,471
Sp	10 (33,3)	20 (66,7)	0,615 (0,28 - 1,353)	0,227	0,422 (0,142 - 1,256)	0,121
Hastane Yatış Öyküsü 2021 öncesi dahil						
Yok	116 (24,4)	360 (75,6)			Referans	
Var	7 (21,2)	26 (78,8)	1,197 (0,506 - 2,829)	0,682	1,611 (0,569 - 4,562)	0,369
Malignite						
Yok	116 (23,6)	375 (76,4)			Referans	
Var	7 (38,9)	11 (61,1)	0,486 (0,184 - 1,283)	0,145	0,546 (0,169 - 1,761)	0,311
Aldığı basamak tedavisi						
1.	44 (23,9)	140 (76,1)			Referans	
2.	63 (24,8)	191 (75,2)	0,953 (0,612 - 1,483)	0,831	2,178 (0,305 - 15,576)	0,438
1 ve 2.	16 (22,5)	55 (77,5)	1,08 (0,563 - 2,073)	0,816	1,152 (0,247 - 5,375)	0,857
IFN tedavisi alma durumu						
Yok	101 (23,7)	326 (76,3)			Referans	
Var	22 (26,8)	60 (73,2)	0,845 (0,494 - 1,446)	0,539	0,3 (0,06 - 1,505)	0,143
Pegylated * IFN-β 1a						
Yok	122 (24,4)	379 (75,6)			Referans	
Var	1 (12,5)	7 (87,5)	2,253 (0,275 - 18,497)	0,449	1,029 (0,109 - 9,705)	0,980

Tablo 13. Solunum yolu enfeksiyonuna etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	Solunum Yolu enfeksiyon varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Glatiramer asetat						
Yok	117 (24,8)	355 (75,2)		Referans		
Var	6 (16,2)	31 (83,8)	1,703 (0,693 - 4,183)	0,246	0,589 (0,109 - 3,195)	0,539
Teriflunomid						
Yok	106 (24,5)	326 (75,5)		Referans		
Var	17 (22,1)	60 (77,9)	1,148 (0,642 - 2,053)	0,643	1,139 (0,27 - 4,802)	0,859
Fingolimod						
Yok	80 (22,7)	272 (77,3)		Referans		
Var	43 (27,4)	114 (72,6)	0,78 (0,507 - 1,199)	0,257	0,263 (0,071 - 0,97)	0,045
Dimetilt fumarat						
Yok	109 (24,7)	332 (75,3)		Referans		
Var	14 (20,6)	54 (79,4)	1,266 (0,677 - 2,369)	0,460	0,939 (0,206 - 4,285)	0,935
Kladribin						
Yok	110 (24,2)	345 (75,8)		Referans		
Var	13 (24,1)	41 (75,9)	1,006 (0,52 - 1,945)	0,987	0,324 (0,092 - 1,139)	0,079
Natalizumab						
Yok	118 (24,5)	363 (75,5)		Referans		
Var	5 (17,9)	23 (82,1)	1,495 (0,556 - 4,021)	0,425	0,757 (0,214 - 2,684)	0,667
Okrelizumab						
Yok	92 (24,5)	283 (75,5)		Referans		
Var	31 (23,1)	103 (76,9)	1,08 (0,678 - 1,72)	0,745	0,404 (0,111 - 1,479)	0,171
Kullanılan ilaç sınıfı						
İlaç sınıfı değiştirdi	20 (17,9)	92 (82,1)		Referans		
1. Basamak enjektabl immünomodülatör ilaçlar	17 (23,6)	55 (76,4)	0,703 (0,34 - 1,456)	0,343	0,432 (0,068 - 2,736)	0,373
2. Basamakta oral tedaviler	37 (29,4)	89 (70,6)	0,523 (0,282 - 0,969)	0,039	0,195 (0,051 - 0,751)	0,017
Monoklonal antikorlar	26 (24,3)	81 (75,7)	0,677 (0,352 - 1,304)	0,244	0,209 (0,048 - 0,914)	0,038
1. Basamakta oral tedaviler	23 (25)	69 (75)	0,652 (0,332 - 1,282)	0,215	0,164 (0,025 - 1,066)	0,058
Covid öyküsü						
Yok	113 (30,6)	256 (69,4)		Referans		
Var	10 (7,1)	130 (92,9)	5,738 (2,906 - 11,329)	<0,001	6,707 (3,295 - 13,652)	<0,001

Tablo 13. Solunum yolu enfeksiyonuna etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	Solunum Yolu enfeksiyon varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Tedavi 2						
Enjektabl tedavi	16 (24,6)	49 (75,4)		Referans		
Oral tedavi	56 (27,1)	151 (72,9)	0,88 (0,463 - 1,674)	0,698	---	---
Monoklonal antikorlar	22 (21,8)	79 (78,2)	1,173 (0,562 - 2,448)	0,672	---	---

Solunum yolu enfeksiyonuna etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Model univariate analiz sonucunda; yaş azaldıkça solunum yolu enfeksiyonu varlığı riski 1,024 (1/0,977) kat artmaktadır (p=0,009). Kullanılan ilaç sınıfını değiştirenlerin solunum yolu enfeksiyonu varlığı riski 2. Basamakta oral tedavi alanlara göre 1,912 (1/0,523) kat fazladır (p=0,039). Covid öyküsü olanların solunum yolu enfeksiyonu varlığı riski olmayanlara göre 5,738 kat fazladır (p<0,001). Modelde yer alan diğer değişkenlerin solunum yolu enfeksiyonu varlığı riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (p>0,050). Multiple analiz sonucunda; fingolimod kullanmayanların solunum yolu enfeksiyonu varlığı riski kullananlardan 3,802 (1/0,263) kat fazladır (p=0,045). Kullanılan ilaç sınıfını değiştirenlerin solunum yolu enfeksiyonu varlığı riski 2. Basamakta oral tedavi alanlara göre 5,128 (1/0,195) kat fazladır (p=0,017). Kullanılan ilaç sınıfını değiştirenlerin solunum yolu enfeksiyonu varlığı riski monoklonal antikor alanlara göre 4,785 (1/0,209) kat fazladır (p=0,038). Covid öyküsü olanların solunum yolu enfeksiyonu varlığı riski olmayanlara göre 6,707 kat fazladır (p<0,001). Modelde yer alan diğer değişkenlerin solunum yolu enfeksiyonu varlığı riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (p>0,050).

Tablo 14. Üriner sistem enfeksiyonuna etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Üriner Sistem Enfeksiyonu varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	40,04 ± 11,25	40,51 ± 12,23	1,004 (0,986 - 1,021)	0,683	0,986 (0,962 - 1,01)	0,253
Komorbidite sayısı	0,4 ± 0,73	0,48 ± 0,75	1,161 (0,898 - 1,502)	0,255	1,011 (0,724 - 1,411)	0,949
Charlson komorbidite indeksi	0,09 ± 0,37	0,25 ± 0,64	1,887 (1,277 - 2,788)	0,001	1,363 (0,82 - 2,264)	0,232
Edss başlangıç skoru	2,23 ± 1,66	2,94 ± 2,23	1,216 (1,098 - 1,347)	<0,001	1,124 (0,936 - 1,35)	0,210
Cinsiyet						
Erkek	145 (86,8)	22 (13,2)		Referans		
Kadın	231 (67,5)	111 (32,5)	3,167 (1,916 - 5,234)	<0,001	3,6 (1,981 - 6,542)	<0,001
Sigara kullanım öyküsü						
Yok	216 (69,2)	96 (30,8)		Referans		
Evet	93 (80,9)	22 (19,1)	0,532 (0,315 - 0,898)	0,018	0,783 (0,435 - 1,41)	0,414
Bırakmış	19 (90,5)	2 (9,5)	0,237 (0,054 - 1,037)	0,056	0,322 (0,065 - 1,595)	0,165
Bilinmiyor	48 (78,7)	13 (21,3)	0,609 (0,315 - 1,177)	0,140	0,55 (0,253 - 1,193)	0,130
MS alt tipi						
Rr	356 (75,4)	116 (24,6)		Referans		
Pr	6 (85,7)	1 (14,3)	0,511 (0,061 - 4,293)	0,537	0,339 (0,028 - 4,144)	0,397
Sp	14 (46,7)	16 (53,3)	3,507 (1,661 - 7,405)	0,001	2,233 (0,779 - 6,402)	0,135
Hastane Yatış Öyküsü 2021 öncesi dahil						
Yok	360 (75,6)	116 (24,4)		Referans		
Var	16 (48,5)	17 (51,5)	3,297 (1,615 - 6,734)	0,001	3,49 (1,478 - 8,245)	0,004
Malignite						
Yok	363 (73,9)	128 (26,1)		Referans		
Var	13 (72,2)	5 (27,8)	1,091 (0,381 - 3,12)	0,871	1,072 (0,299 - 3,844)	0,915
Aldığı basamak tedavisi						
1.	152 (82,6)	32 (17,4)		Referans		
2.	174 (68,5)	80 (31,5)	2,184 (1,373 - 3,474)	0,001	2,018 (0,196 - 20,807)	0,555
1 ve 2.	50 (70,4)	21 (29,6)	1,995 (1,056 - 3,77)	0,033	3,376 (0,586 - 19,458)	0,173
IFN tedavisi alma durumu						
Yok	314 (73,5)	113 (26,5)		Referans		
Var	62 (75,6)	20 (24,4)	0,896 (0,518 - 1,55)	0,696	0,715 (0,156 - 3,279)	0,666
Pegylated * IFN-β 1a						
Yok	369 (73,7)	132 (26,3)		Referans		
Var	7 (87,5)	1 (12,5)	0,399 (0,049 - 3,277)	0,393	0,471 (0,049 - 4,487)	0,513

Tablo 14. Üriner Sistem enfeksiyonuna etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	Üriner Sistem Enfeksiyonu varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Glatiramer asetat						
Yok	344 (72,9)	128 (27,1)			Referans	
Var	32 (86,5)	5 (13,5)	0,42 (0,16 - 1,101)	0,078	0,325 (0,061 - 1,742)	0,190
Teriflunomid						
Yok	313 (72,5)	119 (27,5)			Referans	
Var	63 (81,8)	14 (18,2)	0,585 (0,316 - 1,083)	0,088	0,821 (0,185 - 3,64)	0,795
Fingolimod						
Yok	261 (74,1)	91 (25,9)			Referans	
Var	115 (73,2)	42 (26,8)	1,047 (0,684 - 1,604)	0,831	1,227 (0,377 - 3,989)	0,734
Dimetilmumarat						
Yok	322 (73)	119 (27)			Referans	
Var	54 (79,4)	14 (20,6)	0,702 (0,376 - 1,31)	0,266	0,908 (0,193 - 4,263)	0,902
Kladribin						
Yok	335 (73,6)	120 (26,4)			Referans	
Var	41 (75,9)	13 (24,1)	0,885 (0,459 - 1,709)	0,716	0,667 (0,217 - 2,052)	0,480
Natalizumab						
Yok	359 (74,6)	122 (25,4)			Referans	
Var	17 (60,7)	11 (39,3)	1,904 (0,868 - 4,178)	0,108	0,95 (0,311 - 2,902)	0,928
Okrelizumab						
Yok	288 (76,8)	87 (23,2)			Referans	
Var	88 (65,7)	46 (34,3)	1,73 (1,126 - 2,659)	0,012	0,586 (0,191 - 1,795)	0,349
Kullanılan ilaç sınıfı						
İlaç sınıfı değiştirdi	84 (75)	28 (25)			Referans	
1. Basamak enjekteabl immünomodülatör ilaçlar	57 (79,2)	15 (20,8)	0,789 (0,388 - 1,608)	0,515	2,319 (0,316 - 17,027)	0,408
2. Basamakta oral tedaviler	95 (75,4)	31 (24,6)	0,979 (0,543 - 1,765)	0,944	0,84 (0,248 - 2,849)	0,779
Monoklonal antikörler	64 (59,8)	43 (40,2)	2,016 (1,133 - 3,587)	0,017	2,017 (0,583 - 6,973)	0,268
1. Basamakta oral tedaviler	76 (82,6)	16 (17,4)	0,632 (0,317 - 1,257)	0,191	1,191 (0,181 - 7,831)	0,856
Covid öyküsü						
Yok	277 (75,1)	92 (24,9)			Referans	
Var	99 (70,7)	41 (29,3)	1,247 (0,808 - 1,924)	0,319	1,106 (0,676 - 1,81)	0,688

Tablo 14. Üriner sistem enfeksiyonuna etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	Üriner Sistem Enfeksiyonu varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Tedavi 2						
Enjektabl tedavi	52 (80)	13 (20)			Referans	
Oral tedavi	163 (78,7)	44 (21,3)	1,08 (0,54 - 2,159)	0,828	---	---
Monoklonal antikorlar	62 (61,4)	39 (38,6)	2,516 (1,215 - 5,21)	0,013	---	---

Üriner sistem enfeksiyonuna etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Model univariate analiz sonucunda; Charlson komorbidite indeksi arttıkça üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski 1,887 kat artmaktadır ($p=0,001$). Edss başlangıç skoru arttıkça üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski 1,216 kat artmaktadır ($p<0,001$). Kadınlarda üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski erkeklere göre 3,167 kat fazladır ($p<0,001$). Sigarayı hiç kullanmayanların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski sigara kullananlara göre 1,88 (1/0,532) kat fazladır ($p=0,018$). MS alt tipi SPMS olanların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski RRMS olanlara göre 3,507 kat fazladır ($p=0,001$). 2021 öncesi dahil hastane yatış öyküsü olanların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski olmayanlara göre 3,297 kat fazladır ($p=0,001$). 2. basamak tedavi alanların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski 1. Basamak tedavi alanlara göre 2,184 kat fazladır ($p=0,001$). 1. ve 2. Basamak tedavi alanların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski 1. Basamak tedavi alanlara göre 1,995 kat fazladır ($p=0,033$). Okrelizumab kullananların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski kullanmayanlara göre 1,73 kat fazladır ($p=0,012$). Kullanılan ilaç sınıfı monoklonal antikor olanların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski ilaç sınıfı değiştirenlere göre 2,016 kat fazladır ($p=0,017$). Tedavi 2’de monoklonal antikor kullananların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski enjektabl tedavi alanlara göre 2,516 kat fazladır ($p=0,013$). Modelde yer alan diğer değişkenlerin üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$). Multiple analiz sonucunda; kadınlarda üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski erkeklere göre 3,6 kat fazladır ($p<0,001$). 2021 öncesi dahil hastane yatış öyküsü olanların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski olmayanlara göre 3,49 kat fazladır ($p=0,004$). Modelde yer alan diğer değişkenlerin üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 15. Cilt ve cilt altı enfeksiyonuna etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Cilt ve Cilt altı enfeksiyon varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	40,99 ± 11,89	38,91 ± 10,8	0,984 (0,969 - 1)	0,046	0,991 (0,971 - 1,012)	0,417
Komorbidite sayısı	0,47 ± 0,79	0,34 ± 0,64	0,775 (0,599 - 1,002)	0,052	0,798 (0,594 - 1,073)	0,135
Charlson komorbidite indeksi	0,17 ± 0,51	0,08 ± 0,38	0,621 (0,393 - 0,981)	0,041	0,653 (0,387 - 1,101)	0,110
Edss başlangıç skoru	2,53 ± 1,95	2,25 ± 1,67	0,921 (0,834 - 1,016)	0,102	1,005 (0,853 - 1,183)	0,954
Cinsiyet						
Erkek	111 (66,5)	56 (33,5)		Referans		
Kadın	195 (57)	147 (43)	1,494 (1,016 - 2,198)	0,041	1,653 (1,059 - 2,58)	0,027
Sigara kullanım öyküsü						
Yok	188 (60,3)	124 (39,7)		Referans		
Evet	65 (56,5)	50 (43,5)	1,166 (0,757 - 1,798)	0,486	1,245 (0,77 - 2,012)	0,371
Bırakmış	15 (71,4)	6 (28,6)	0,606 (0,229 - 1,605)	0,314	0,764 (0,268 - 2,179)	0,615
Bilinmiyor	38 (62,3)	23 (37,7)	0,918 (0,521 - 1,615)	0,766	1,054 (0,566 - 1,963)	0,869
MS alt tipi						
Rr	280 (59,3)	192 (40,7)		Referans		
Pr	6 (85,7)	1 (14,3)	0,243 (0,029 - 2,035)	0,192	0,411 (0,044 - 3,846)	0,436
Sp	20 (66,7)	10 (33,3)	0,729 (0,334 - 1,592)	0,428	0,868 (0,324 - 2,322)	0,778
Hastane Yatış Öyküsü 2021 öncesi dahil						
Yok	289 (60,7)	187 (39,3)		Referans		
Var	17 (51,5)	16 (48,5)	1,455 (0,717 - 2,95)	0,299	2,109 (0,952 - 4,672)	0,066
Malignite						
Yok	294 (59,9)	197 (40,1)		Referans		
Var	12 (66,7)	6 (33,3)	0,746 (0,275 - 2,021)	0,565	1,268 (0,416 - 3,867)	0,676
Aldığı basamak tedavisi						
1.	114 (62)	70 (38)		Referans		
2.	150 (59,1)	104 (40,9)	1,129 (0,765 - 1,666)	0,540	4,848 (0,586 - 40,09)	0,143
1 ve 2.	42 (59,2)	29 (40,8)	1,124 (0,643 - 1,967)	0,681	1,795 (0,443 - 7,265)	0,412
IFN tedavisi alma durumu						
Yok	255 (59,7)	172 (40,3)		Referans		
Var	51 (62,2)	31 (37,8)	0,901 (0,554 - 1,466)	0,675	2,404 (0,589 - 9,806)	0,221

Tablo 15. Cilt ve Cilt altı enfeksiyonuna etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	Cilt ve Cilt Altı Enfeksiyon Varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Pegylated * IFN- β 1a						
Yok	300 (59,9)	201 (40,1)			Referans	
Var	6 (75)	2 (25)	0,498 (0,099 - 2,49)	0,395	0,542 (0,098 - 3,009)	0,484
Glatiramer asetat						
Yok	282 (59,7)	190 (40,3)			Referans	
Var	24 (64,9)	13 (35,1)	0,804 (0,399 - 1,618)	0,541	2,112 (0,501 - 8,907)	0,309
Teriflunomid						
Yok	263 (60,9)	169 (39,1)			Referans	
Var	43 (55,8)	34 (44,2)	1,23 (0,754 - 2,008)	0,406	4,173 (1,104 - 15,765)	0,035
Fingolimod						
Yok	221 (62,8)	131 (37,2)			Referans	
Var	85 (54,1)	72 (45,9)	1,429 (0,976 - 2,092)	0,066	2,745 (0,933 - 8,079)	0,067
Dimetilfumarat						
Yok	265 (60,1)	176 (39,9)			Referans	
Var	41 (60,3)	27 (39,7)	0,992 (0,588 - 1,671)	0,975	3,157 (0,809 - 12,313)	0,098
Kladribin						
Yok	272 (59,8)	183 (40,2)			Referans	
Var	34 (63)	20 (37)	0,874 (0,488 - 1,567)	0,652	1,584 (0,565 - 4,444)	0,382
Natalizumab						
Yok	289 (60,1)	192 (39,9)			Referans	
Var	17 (60,7)	11 (39,3)	0,974 (0,446 - 2,125)	0,947	0,778 (0,267 - 2,263)	0,645
Okrelizumab						
Yok	220 (58,7)	155 (41,3)			Referans	
Var	86 (64,2)	48 (35,8)	0,792 (0,526 - 1,192)	0,264	0,724 (0,258 - 2,03)	0,539

Tablo 15. Cilt ve Cilt altı enfeksiyonuna etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	Cilt ve Cilt Altı Enfeksiyon Varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Kullanılan ilaç sınıfı						
İlaç sınıfı değiştirdi	70 (62,5)	42 (37,5)			Referans	
1. Basamak enjektabl immünomodülatör ilaçlar	47 (65,3)	25 (34,7)	0,887 (0,478 - 1,644)	0,702	3,251 (0,683 - 15,46)	0,138
2. Basamakta oral tedaviler	72 (57,1)	54 (42,9)	1,25 (0,743 - 2,103)	0,401	0,94 (0,315 - 2,803)	0,911
Monoklonal antikorlar	65 (60,7)	42 (39,3)	1,077 (0,625 - 1,857)	0,790	3,218 (0,972 - 10,656)	0,056
1. Basamakta oral tedaviler	52 (56,5)	40 (43,5)	1,282 (0,731 - 2,25)	0,387	3,161 (0,692 - 14,438)	0,138
Covid öyküsü						
Yok	228 (61,8)	141 (38,2)			Referans	
Var	78 (55,7)	62 (44,3)	1,285 (0,867 - 1,906)	0,212	1,336 (0,875 - 2,038)	0,179
Tedavi 2						
Enjektabl tedavi	41 (63,1)	24 (36,9)			Referans	
Oral tedavi	116 (56)	91 (44)	1,34 (0,755 - 2,378)	0,317	---	---
Monoklonal antikorlar	62 (61,4)	39 (38,6)	1,075 (0,565 - 2,045)	0,827	---	---

Cilt ve cilt altı enfeksiyonuna etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Model univariate analiz sonucunda; Yaş azaldıkça cilt ve cilt altı enfeksiyonu riski 1,016 (1/0,984) kat artmaktadır (p=0,046). Charlson komorbidite indeksi azaldıkça cilt ve cilt altı enfeksiyonu riski 1,61 (1/0,621) kat artmaktadır (p=0,041). Kadınlarda cilt ve cilt altı enfeksiyonu varlığı riski erkeklere göre 1,494 kat fazladır (p=0,041). Modelde yer alan diğer değişkenlerin cilt ve cilt altı enfeksiyonu varlığı riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (p>0,050). Multiple analiz sonucunda; Kadınlarda cilt ve cilt altı enfeksiyonu varlığı riski erkeklere göre 1,653 kat fazladır (p=0,027). Teriflunomid kullananlarda cilt ve cilt altı enfeksiyonu varlığı riski kullanmayanlara göre 4,173 kat fazladır (p=0,035). Modelde yer alan diğer değişkenlerin cilt ve cilt altı enfeksiyonu varlığı riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (p>0,050).

Tablo 16. İntestinal enfeksiyona etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	İntestinal Enfeksiyon Varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	40,97 ± 11,51	35,58 ± 10,42	0,957 (0,935 - 0,98)	<0,001	0,967 (0,938 - 0,997)	0,030
Komorbidite sayısı	0,44 ± 0,77	0,29 ± 0,49	0,716 (0,48 - 1,068)	0,101	0,889 (0,553 - 1,429)	0,626
Charlson komorbidite indeksi	0,13 ± 0,47	0,12 ± 0,4	0,926 (0,532 - 1,614)	0,787	1,676 (0,817 - 3,438)	0,159
Edss başlangıç skoru	2,55 ± 1,88	1,68 ± 1,42	0,709 (0,588 - 0,855)	<0,001	0,694 (0,525 - 0,917)	0,010
Cinsiyet						
Erkek	140 (83,8)	27 (16,2)		Referans		
Kadın	293 (85,7)	49 (14,3)	0,867 (0,52 - 1,446)	0,585	0,716 (0,39 - 1,315)	0,282
Sigara kullanım öyküsü						
Yok	262 (84)	50 (16)		Referans		
Evet	103 (89,6)	12 (10,4)	0,61 (0,312 - 1,193)	0,149	0,536 (0,257 - 1,118)	0,096
Bırakmış	18 (85,7)	3 (14,3)	0,873 (0,248 - 3,076)	0,833	0,843 (0,208 - 3,415)	0,811
Bilinmiyor	50 (82)	11 (18)	1,153 (0,561 - 2,367)	0,698	1,278 (0,564 - 2,897)	0,557
MS alt tipi						
Rr	400 (84,7)	72 (15,3)		Referans		
Pr	7 (100)	0 (0)	---	---	---	---
Sp	26 (86,7)	4 (13,3)	0,855 (0,29 - 2,522)	0,776	4,155 (0,884 - 19,528)	0,071
Hastane Yatış Öyküsü 2021 öncesi dahil						
Yok	404 (84,9)	72 (15,1)		Referans		
Var	29 (87,9)	4 (12,1)	0,774 (0,264 - 2,268)	0,640	0,959 (0,299 - 3,081)	0,945
Malignite						
Yok	417 (84,9)	74 (15,1)		Referans		
Var	16 (88,9)	2 (11,1)	0,704 (0,159 - 3,127)	0,645	0,606 (0,106 - 3,464)	0,574
Aldığı basamak tedavisi						
1.	151 (82,1)	33 (17,9)		Referans		
2.	220 (86,6)	34 (13,4)	0,707 (0,42 - 1,192)	0,193	0,64 (0,064 - 6,347)	0,703
1 ve 2.	62 (87,3)	9 (12,7)	0,664 (0,3 - 1,47)	0,313	0,268 (0,048 - 1,491)	0,133
IFN tedavisi alma durumu						
Yok	366 (85,7)	61 (14,3)		Referans		
Var	67 (81,7)	15 (18,3)	1,343 (0,721 - 2,502)	0,352	0,679 (0,125 - 3,692)	0,654

Tablo 16. İntestinal enfeksiyona etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	İntestinal Enfeksiyon Varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Pegylated * IFN- β 1a						
Yok	426 (85)	75 (15)		Referans		
Var	7 (87,5)	1 (12,5)	0,811 (0,098 - 6,69)	0,846	0,325 (0,033 - 3,204)	0,336
Glatiramer asetat						
Yok	406 (86)	66 (14)		Referans		
Var	27 (73)	10 (27)	2,278 (1,054 - 4,924)	0,036	1,343 (0,255 - 7,081)	0,728
Teriflunomid						
Yok	367 (85)	65 (15)		Referans		
Var	66 (85,7)	11 (14,3)	0,941 (0,472 - 1,877)	0,863	1,179 (0,231 - 6,02)	0,843
Fingolimod						
Yok	303 (86,1)	49 (13,9)		Referans		
Var	130 (82,8)	27 (17,2)	1,284 (0,769 - 2,145)	0,339	1,754 (0,337 - 9,136)	0,505
Dimetilfumarat						
Yok	373 (84,6)	68 (15,4)		Referans		
Var	60 (88,2)	8 (11,8)	0,731 (0,335 - 1,598)	0,433	0,59 (0,112 - 3,105)	0,533
Kladribin						
Yok	386 (84,8)	69 (15,2)		Referans		
Var	47 (87)	7 (13)	0,833 (0,362 - 1,919)	0,668	0,994 (0,212 - 4,662)	0,994
Natalizumab						
Yok	409 (85)	72 (15)		Referans		
Var	24 (85,7)	4 (14,3)	0,947 (0,319 - 2,81)	0,921	1,298 (0,219 - 7,703)	0,774
Okrelizumab						
Yok	313 (83,5)	62 (16,5)		Referans		
Var	120 (89,6)	14 (10,4)	0,589 (0,318 - 1,092)	0,093	0,624 (0,124 - 3,144)	0,568

Tablo 16. İntestinal enfeksiyona etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	İntestinal Enfeksiyon Varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Kullanılan ilaç sınıfı						
İlaç sınıfı değiştirdi	94 (83,9)	18 (16,1)		Referans		
1. Basamak enjektabl immünomodülatör ilaçlar	55 (76,4)	17 (23,6)	1,614 (0,769 - 3,389)	0,206	0,656 (0,094 - 4,566)	0,670
2. Basamakta oral tedaviler	108 (85,7)	18 (14,3)	0,87 (0,428 - 1,769)	0,701	0,341 (0,064 - 1,823)	0,208
Monoklonal antikorlar	96 (89,7)	11 (10,3)	0,598 (0,268 - 1,335)	0,210	0,876 (0,137 - 5,615)	0,889
1. Basamakta oral tedaviler	80 (87)	12 (13)	0,783 (0,356 - 1,724)	0,544	0,351 (0,047 - 2,609)	0,306
Covid öyküsü						
Yok	315 (85,4)	54 (14,6)		Referans		
Var	118 (84,3)	22 (15,7)	1,088 (0,634 - 1,864)	0,760	0,984 (0,545 - 1,776)	0,957
Tedavi 2						
Enjektabl tedavi	49 (75,4)	16 (24,6)		Referans		
Oral tedavi	178 (86)	29 (14)	0,499 (0,251 - 0,992)	0,047	---	---
Monoklonal antikorlar	90 (89,1)	11 (10,9)	0,374 (0,161 - 0,87)	0,022	---	---

İntestinal enfeksiyonuna etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Model univariate analiz sonucunda; Yaş azaldıkça intestinal enfeksiyonu riski 1,045 (1/0,957) kat artmaktadır ($p<0,001$). Edss başlangıç skoru azaldıkça intestinal enfeksiyonu riski 1,41 (1/0,709) kat artmaktadır ($p<0,001$). Glatiramer asetatat kullananların intestinal enfeksiyonu riski kullanmayanlara göre 2,278 kat fazladır ($p=0,036$). Tedavi 2’de enjektabl tedavi alanların intestinal enfeksiyonu riski oral tedavi alanlara göre 2,004 (1/0,499) kat fazladır ($p=0,047$). Tedavi 2’de enjektabl tedavi alanların intestinal enfeksiyonu riski monoklonal antikor alanlara göre 2,674 (1/0,374) kat fazladır ($p=0,022$). Modelde yer alan diğer değişkenlerin intestinal enfeksiyonu varlığı riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$). Multiple analiz sonucunda; yaş azaldıkça intestinal enfeksiyonu riski 1,034 (1/0,967) kat artmaktadır ($p=0,030$). Edss başlangıç skoru azaldıkça intestinal enfeksiyonu riski 1,441 (1/0,694) kat artmaktadır ($p=0,010$). Modelde yer alan diğer değişkenlerin intestinal enfeksiyonu varlığı riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 17. Diğer enfeksiyonlara etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Diğer Enfeksiyon Varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	40,07 ± 11,45	41,09 ± 12,12	1,008 (0,982 - 1,034)	0,567	1,018 (0,982 - 1,055)	0,340
Komorbidite sayısı	0,4 ± 0,71	0,61 ± 0,95	1,378 (0,974 - 1,951)	0,070	1,292 (0,846 - 1,972)	0,235
Charlson komorbidite indeksi	0,14 ± 0,48	0,09 ± 0,28	0,753 (0,334 - 1,7)	0,495	0,933 (0,364 - 2,387)	0,884
Edss başlangıç skoru	2,44 ± 1,88	2,17 ± 1,5	0,918 (0,768 - 1,097)	0,347	0,788 (0,584 - 1,065)	0,122
Cinsiyet						
Erkek	158 (94,6)	9 (5,4)		Referans		
Kadın	305 (89,2)	37 (10,8)	2,13 (1,003 - 4,524)	0,049	2,124 (0,884 - 5,105)	0,092
Sigara kullanım öyküsü						
Yok	281 (90,1)	31 (9,9)		Referans		
Evet	104 (90,4)	11 (9,6)	0,959 (0,465 - 1,977)	0,909	1,288 (0,564 - 2,941)	0,549
Bırakmış	21 (100)	0 (0)		#DEĞER!		0,998
Bilinmiyor	57 (93,4)	4 (6,6)	0,636 (0,216 - 1,872)	0,411	0,477 (0,14 - 1,623)	0,236
MS alt tıpi						
Rr	429 (90,9)	43 (9,1)		Referans		
Pr	6 (85,7)	1 (14,3)	1,663 (0,196 - 14,134)	0,641	3,257 (0,26 - 40,767)	0,360
Sp	28 (93,3)	2 (6,7)	0,713 (0,164 - 3,094)	0,651	1,592 (0,271 - 9,331)	0,607
Hastane Yatış Öyküsü 2021 öncesi dahil						
Yok	434 (91,2)	42 (8,8)		Referans		
Var	29 (87,9)	4 (12,1)	1,425 (0,478 - 4,249)	0,525	1,949 (0,558 - 6,807)	0,296
Malignite						
Yok	447 (91)	44 (9)		Referans		
Var	16 (88,9)	2 (11,1)	1,27 (0,283 - 5,704)	0,755	1,286 (0,227 - 7,271)	0,776
Aldığı basamak tedavisi						
1.	164 (89,1)	20 (10,9)		Referans		
2.	235 (92,5)	19 (7,5)	0,663 (0,343 - 1,281)	0,221	0,233 (0,014 - 3,785)	0,306
1 ve 2.	64 (90,1)	7 (9,9)	0,897 (0,362 - 2,223)	0,814	0,473 (0,064 - 3,512)	0,464
IFN tedavisi alma durumu						
Yok	389 (91,1)	38 (8,9)		Referans		
Var	74 (90,2)	8 (9,8)	1,107 (0,496 - 2,468)	0,804	2,806 (0,312 - 25,208)	0,357

Tablo 17. Diğer enfeksiyonlara etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	Diğer Enfeksiyon Varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Pegylated * IFN- β 1a						
Yok	456 (91)	45 (9)		Referans		
Var	7 (87,5)	1 (12,5)	1,448 (0,174 - 12,031)	0,732	0,834 (0,073 - 9,571)	0,884
Glatiramer asetat						
Yok	434 (91,9)	38 (8,1)		Referans		
Var	29 (78,4)	8 (21,6)	3,151 (1,347 - 7,372)	0,008	7,471 (0,832 - 67,079)	0,073
Teriflunomid						
Yok	394 (91,2)	38 (8,8)		Referans		
Var	69 (89,6)	8 (10,4)	1,202 (0,538 - 2,687)	0,654	2,147 (0,349 - 13,209)	0,410
Fingolimod						
Yok	320 (90,9)	32 (9,1)		Referans		
Var	143 (91,1)	14 (8,9)	0,979 (0,507 - 1,891)	0,950	2,688 (0,397 - 18,179)	0,311
Dimetilt fumarat						
Yok	401 (90,9)	40 (9,1)		Referans		
Var	62 (91,2)	6 (8,8)	0,97 (0,395 - 2,383)	0,947	1,559 (0,231 - 10,536)	0,649
Kladribin						
Yok	410 (90,1)	45 (9,9)		Referans		
Var	53 (98,1)	1 (1,9)	0,172 (0,023 - 1,273)	0,085	0,383 (0,036 - 4,044)	0,425
Natalizumab						
Yok	438 (91,1)	43 (8,9)		Referans		
Var	25 (89,3)	3 (10,7)	1,222 (0,354 - 4,215)	0,751	4,907 (0,909 - 26,478)	0,064
Okrelizumab						
Yok	342 (91,2)	33 (8,8)		Referans		
Var	121 (90,3)	13 (9,7)	1,113 (0,567 - 2,186)	0,755	5,233 (0,803 - 34,111)	0,084

Tablo 17. Diğer enfeksiyonlara etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	Diğer Enfeksiyon Varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Kullanılan ilaç sınıfı						
İlaç sınıfı değiştirdi	102 (91,1)	10 (8,9)		Referans		
1. Basamak enjektabl immünomodülatör ilaçlar	63 (87,5)	9 (12,5)	1,457 (0,561 - 3,782)	0,439	1,026 (0,113 - 9,308)	0,982
2. Basamakta oral tedaviler	116 (92,1)	10 (7,9)	0,879 (0,352 - 2,198)	0,783	4,712 (0,665 - 33,415)	0,121
Monoklonal antikorlar	97 (90,7)	10 (9,3)	1,052 (0,419 - 2,637)	0,915	3,29 (0,419 - 25,853)	0,257
1. Basamakta oral tedaviler	85 (92,4)	7 (7,6)	0,84 (0,307 - 2,301)	0,735	1,265 (0,104 - 15,325)	0,854
Covid öyküsü						
Yok	332 (90)	37 (10)		Referans		
Var	131 (93,6)	9 (6,4)	0,616 (0,289 - 1,313)	0,210	0,652 (0,292 - 1,457)	0,297
Tedavi 2						
Enjektabl tedavi	56 (86,2)	9 (13,8)		Referans		
Oral tedavi	192 (92,8)	15 (7,2)	0,486 (0,202 - 1,17)	0,108	---	---
Monoklonal antikorlar	93 (92,1)	8 (7,9)	0,535 (0,195 - 1,467)	0,224	---	---

Diğer enfeksiyonlara etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Model univariate analiz sonucunda; Kadınlarda diğer enfeksiyonlara sahip olma riski erkeklere göre 2,13 kat fazladır ($p=0,049$). Glatiramer asetat olanların diğer enfeksiyonlara sahip olma riski olmayanlara göre 3,151 kat fazladır ($p=0,008$). Modelde yer alan diğer değişkenlerin diğer enfeksiyonlara sahip olma riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$). Multiple analiz sonucunda; Modelde yer alan değişkenlerin diğer enfeksiyonlara sahip olma riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 18 Enfeksiyon varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Enfeksiyon Varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	44,57 ± 11,07	39,57 ± 11,44	0,963 (0,941 - 0,986)	0,002	0,962 (0,93 - 0,995)	0,026
Komorbidite sayısı	0,52 ± 0,85	0,41 ± 0,72	0,831 (0,596 - 1,158)	0,273	0,98 (0,643 - 1,496)	0,927
Charlson komorbidite indeksi	0,17 ± 0,46	0,13 ± 0,46	0,846 (0,5 - 1,43)	0,532	0,855 (0,419 - 1,748)	0,669
Edss başlangıç skoru	2,49 ± 1,83	2,41 ± 1,85	0,976 (0,846 - 1,127)	0,744	1,015 (0,788 - 1,308)	0,908
Cinsiyet						
Erkek	29 (17,4)	138 (82,6)		Referans		
Kadın	31 (9,1)	311 (90,9)	2,108 (1,223 - 3,634)	0,007	2,037 (1,031 - 4,026)	0,041
Sigara kullanım öyküsü						
Yok	30 (9,6)	282 (90,4)		Referans		
Evet	15 (13)	100 (87)	0,709 (0,366 - 1,373)	0,308	0,781 (0,361 - 1,688)	0,529
Bırakmış	3 (14,3)	18 (85,7)	0,638 (0,178 - 2,293)	0,491	0,581 (0,123 - 2,752)	0,494
Bilinmiyor	12 (19,7)	49 (80,3)	0,434 (0,208 - 0,906)	0,026	0,547 (0,227 - 1,319)	0,179
MS alt tipi						
Rr	55 (11,7)	417 (88,3)		Referans		
Pr	2 (28,6)	5 (71,4)	0,33 (0,062 - 1,741)	0,191	0,249 (0,032 - 1,917)	0,182
Sp	3 (10)	27 (90)	1,187 (0,349 - 4,043)	0,784	0,917 (0,181 - 4,662)	0,917
Hastane Yatış Öyküsü 2021 öncesi dahil						
Yok	58 (12,2)	418 (87,8)		Referans		
Var	2 (6,1)	31 (93,9)	2,151 (0,501 - 9,224)	0,303	3,623 (0,613 - 21,403)	0,155
Malignite						
Yok	55 (11,2)	436 (88,8)		Referans		
Var	5 (27,8)	13 (72,2)	0,328 (0,113 - 0,955)	0,041	0,32 (0,076 - 1,355)	0,122
Aldığı basamak tedavisi						
1.	21 (11,4)	163 (88,6)		Referans		
2.	29 (11,4)	225 (88,6)	1 (0,55 - 1,815)	0,999	1,408 (0,143 - 13,836)	0,769
1 ve 2.	10 (14,1)	61 (85,9)	0,786 (0,35 - 1,764)	0,559	0,638 (0,079 - 5,176)	0,674
IFN tedavisi alma durumu						
Yok	47 (11)	380 (89)		Referans		
Var	13 (15,9)	69 (84,1)	0,656 (0,337 - 1,277)	0,215	0,372 (0,036 - 3,843)	0,407

Tablo 18. Enfeksiyon varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	Enfeksiyon Varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Pegylated * IFN- β 1a						
Yok	60 (12)	441 (88)	---	---	---	---
Var	0 (0)	8 (100)	---	---	---	---
Glatiramer asetat						
Yok	59 (12,5)	413 (87,5)		Referans		
Var	1 (2,7)	36 (97,3)	5,143 (0,692 - 38,216)	0,110	2,522 (0,132 - 48,303)	0,539
Teriflunomid						
Yok	48 (11,1)	384 (88,9)		Referans		
Var	12 (15,6)	65 (84,4)	0,677 (0,341 - 1,343)	0,265	1,313 (0,164 - 10,476)	0,797
Fingolimod						
Yok	37 (10,5)	315 (89,5)		Referans		
Var	23 (14,6)	134 (85,4)	0,684 (0,392 - 1,196)	0,183	0,428 (0,084 - 2,177)	0,307
Dimetilfumarat						
Yok	57 (12,9)	384 (87,1)		Referans		
Var	3 (4,4)	65 (95,6)	3,216 (0,978 - 10,576)	0,054	3,846 (0,36 - 41,1)	0,265
Kladribin						
Yok	52 (11,4)	403 (88,6)		Referans		
Var	8 (14,8)	46 (85,2)	0,742 (0,332 - 1,659)	0,467	0,361 (0,072 - 1,807)	0,215
Natalizumab						
Yok	59 (12,3)	422 (87,7)		Referans		
Var	1 (3,6)	27 (96,4)	3,775 (0,504 - 28,298)	0,196	1,746 (0,18 - 16,932)	0,631
Okrelizumab						
Yok	46 (12,3)	329 (87,7)		Referans		
Var	14 (10,4)	120 (89,6)	1,198 (0,636 - 2,259)	0,576	0,393 (0,057 - 2,695)	0,342

Tablo 18. Enfeksiyon varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	Enfeksiyon Varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Kullanılan ilaç sınıfı						
İlaç sınıfı değiştirdi	12 (10,7)	100 (89,3)		Referans		
1. Basamak enjektabl immünomodülatör ilaçlar	8 (11,1)	64 (88,9)	0,96 (0,372 - 2,477)	0,933	0,417 (0,029 - 5,996)	0,520
2. Basamakta oral tedaviler	20 (15,9)	106 (84,1)	0,636 (0,296 - 1,368)	0,247	0,344 (0,051 - 2,336)	0,275
Monoklonal antikorlar	9 (8,4)	98 (91,6)	1,307 (0,527 - 3,24)	0,564	0,785 (0,12 - 5,113)	0,800
1. Basamakta oral tedaviler	11 (12)	81 (88)	0,884 (0,371 - 2,107)	0,780	0,146 (0,009 - 2,335)	0,174
Covid öyküsü						
Yok	57 (15,4)	312 (84,6)		Referans		
Var	3 (2,1)	137 (97,9)	8,343 (2,568 - 27,103)	<0,001	9,445 (2,802 - 31,843)	<0,001
Tedavi 2						
Enjektabl tedavi	8 (12,3)	57 (87,7)		Referans		
Oral tedavi	29 (14)	178 (86)	0,861 (0,373 - 1,991)	0,727	---	---
Monoklonal antikorlar	8 (7,9)	93 (92,1)	1,632 (0,58 - 4,588)	0,353	---	---

Enfeksiyon varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Model univariate analiz sonucunda; Yaş azaldıkça enfeksiyon varlığı riski 1,038 (1/0,963) kat artmaktadır (p=0,002). Kadınlarda enfeksiyona sahip olma riski erkeklere göre 2,108 kat fazladır (p=0,007). Hiç sigara kullanmayanların enfeksiyona sahip olma riski sigara kullanım öyküsü bilinmeyenlere göre 2,304 (1/0,434) kat fazladır (p=0,026). Malignite olmayanların enfeksiyona sahip olma riski olanlara göre 3,049 (1/0,328) kat fazladır (p=0,041). Covid öyküsü olanların enfeksiyona sahip olma riski olmayanlara göre 8,343 kat fazladır (p<0,001). Modelde yer alan diğer değişkenlerin enfeksiyon varlığı riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (p>0,050). Multiple analiz sonucunda; yaş azaldıkça enfeksiyon varlığı riski 1,04 (1/0,962) kat artmaktadır (p=0,026). Kadınlarda enfeksiyona sahip olma riski erkeklere göre 2,037 kat fazladır (p=0,041). Covid öyküsü olanların enfeksiyona sahip olma riski olmayanlara göre 9,445 kat fazladır (p<0,001). Modelde yer alan değişkenlerin enfeksiyon varlığı riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (p>0,050).

Tablo 19. 2021 öncesi dahil hastane yatış öyküsü varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Hastane Yatış Öyküsü 2021 Öncesi Dahil		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	39,67 ± 11,14	47,18 ± 14,31	1,058 (1,025 - 1,092)	<0,001	1,013 (0,969 - 1,06)	0,556
Komorbidite sayısı	0,4 ± 0,73	0,7 ± 0,85	1,528 (1,046 - 2,232)	0,028	1,404 (0,859 - 2,294)	0,176
Charlson komorbidite indeksi	0,12 ± 0,44	0,33 ± 0,69	1,889 (1,133 - 3,149)	0,015	1,028 (0,503 - 2,104)	0,939
Edss başlangıç skoru	2,31 ± 1,75	3,96 ± 2,43	1,464 (1,244 - 1,722)	<0,001	1,169 (0,86 - 1,59)	0,319
Cinsiyet						
Erkek	154 (92,2)	13 (7,8)		Referans		
Kadın	322 (94,2)	20 (5,8)	0,736 (0,357 - 1,518)	0,406	0,971 (0,383 - 2,462)	0,951
Sigara kullanım öyküsü						
Yok	295 (94,6)	17 (5,4)		Referans		
Evet	110 (95,7)	5 (4,3)	0,789 (0,284 - 2,189)	0,649	0,846 (0,264 - 2,71)	0,778
Bırakmış	18 (85,7)	3 (14,3)	2,892 (0,775 - 10,788)	0,114	1,883 (0,365 - 9,7)	0,449
Bilinmiyor	53 (86,9)	8 (13,1)	2,619 (1,076 - 6,377)	0,034	2,404 (0,868 - 6,655)	0,091
MS alt tipi						
Rr	451 (95,6)	21 (4,4)		Referans		
Pr	5 (71,4)	2 (28,6)	8,59 (1,574 - 46,892)	0,013	5,213 (0,657 - 41,35)	0,118
Sp	20 (66,7)	10 (33,3)	10,738 (4,471 - 25,789)	<0,001	5,431 (1,572 - 18,757)	0,007
Malignite						
Yok	459 (93,5)	32 (6,5)		Referans		
Var	17 (94,4)	1 (5,6)	0,844 (0,109 - 6,544)	0,871	0,314 (0,027 - 3,679)	0,356
Aldığı basamak tedavisi						
1.	177 (96,2)	7 (3,8)		Referans		
2.	232 (91,3)	22 (8,7)	2,398 (1,002 - 5,739)	0,050	4,351 (0,1 - 190,152)	0,445
1 ve 2.	67 (94,4)	4 (5,6)	1,51 (0,428 - 5,323)	0,522	1,828 (0,121 - 27,674)	0,664
IFN tedavisi alma durumu						
Yok	396 (92,7)	31 (7,3)		Referans		
Var	80 (97,6)	2 (2,4)	0,319 (0,075 - 1,361)	0,123	1,322 (0,069 - 25,166)	0,853
Pegylated * IFN-β 1a						
Yok	469 (93,6)	32 (6,4)		Referans		
Var	7 (87,5)	1 (12,5)	2,094 (0,25 - 17,543)	0,496	7,761 (0,625 - 96,409)	0,111
Glatiramer asetat						
Yok	441 (93,4)	31 (6,6)		Referans		
Var	35 (94,6)	2 (5,4)	0,813 (0,187 - 3,538)	0,783	2,591 (0,131 - 51,305)	0,532

Tablo 19. 2021 öncesi dahil hastane yatış öyküsü varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	Hastane Yatış Öyküsü 2021 Öncesi Dahil		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Teriflunomid						
Yok	405 (93,8)	27 (6,3)		Referans		
Var	71 (92,2)	6 (7,8)	1,268 (0,505 - 3,18)	0,613	3,893 (0,295 - 51,312)	0,302
Fingolimod						
Yok	327 (92,9)	25 (7,1)		Referans		
Var	149 (94,9)	8 (5,1)	0,702 (0,31 - 1,594)	0,398	0,488 (0,054 - 4,381)	0,522
Dimetilt fumarat						
Yok	410 (93)	31 (7)		Referans		
Var	66 (97,1)	2 (2,9)	0,401 (0,094 - 1,714)	0,218	1,118 (0,074 - 16,956)	0,936
Kladribin						
Yok	427 (93,8)	28 (6,2)		Referans		
Var	49 (90,7)	5 (9,3)	1,556 (0,575 - 4,215)	0,384	0,653 (0,08 - 5,313)	0,690
Natalizumab						
Yok	452 (94)	29 (6)		Referans		
Var	24 (85,7)	4 (14,3)	2,598 (0,845 - 7,986)	0,096	1,425 (0,253 - 8,007)	0,688
Okrelizumab						
Yok	353 (94,1)	22 (5,9)		Referans		
Var	123 (91,8)	11 (8,2)	1,435 (0,676 - 3,045)	0,347	0,414 (0,074 - 2,329)	0,317
Kullanılan ilaç sınıfı						
İlaç sınıfı değiştirdi	105 (93,8)	7 (6,3)		Referans		
1. Basamak enjektabl immünomodülatör ilaçlar	70 (97,2)	2 (2,8)	0,429 (0,087 - 2,123)	0,299	0,755 (0,036 - 15,649)	0,856
2. Basamakta oral tedaviler	117 (92,9)	9 (7,1)	1,154 (0,415 - 3,207)	0,784	1,327 (0,163 - 10,819)	0,791
Monoklonal antikorlar	96 (89,7)	11 (10,3)	1,719 (0,64 - 4,613)	0,282	0,88 (0,101 - 7,663)	0,908
1. Basamakta oral tedaviler	88 (95,7)	4 (4,3)	0,682 (0,193 - 2,405)	0,552	0,799 (0,044 - 14,346)	0,879
Covid öyküsü						
Yok	346 (93,8)	23 (6,2)		Referans		
Var	130 (92,9)	10 (7,1)	1,157 (0,536 - 2,498)	0,710	0,833 (0,343 - 2,019)	0,685
Tedavi 2						
Enjektabl tedavi	63 (96,9)	2 (3,1)		Referans		
Oral tedavi	194 (93,7)	13 (6,3)	2,111 (0,464 - 9,609)	0,334	---	---
Monoklonal antikorlar	91 (90,1)	10 (9,9)	3,462 (0,733 - 16,338)	0,117	---	---

2021 öncesi dahil hastane yatış öyküsü varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Model univariate analiz sonucunda; Yaş arttıkça 2021 öncesi dahil hastane yatış öyküsü varlığı riski 1,058 kat artmaktadır ($p<0,001$). Komorbidite sayısı arttıkça 2021 öncesi dahil hastane yatış öyküsü varlığı riski 1,528 kat artmaktadır ($p=0,028$). Charlson komorbidite indeksi arttıkça 2021 öncesi dahil hastane yatış öyküsü varlığı riski 1,889 kat artmaktadır ($p=0,015$). Edss başlangıç skoru arttıkça 2021 öncesi dahil hastane yatış öyküsü varlığı riski 1,464 kat artmaktadır ($p<0,001$). Sigara kullanımı bilenmeyenlerin 2021 öncesi dahil hastane yatış öyküsü varlığı riski sigara kullanmayanlara göre 2,619 kat fazladır ($p=0,034$). MS alt tipi SPMS olanların 2021 öncesi dahil hastane yatış öyküsü varlığı riski RRMS olanlara göre 8,59 kat fazladır ($p=0,013$). MS tipi SPMS olanların 2021 öncesi dahil hastane yatış öyküsü varlığı riski RRMS olanlara göre 10,738 kat fazladır ($p<0,001$). Modelde yer alan diğer değişkenlerin 2021 öncesi dahil hastane yatış öyküsü varlığı riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$). Multiple analiz sonucunda; MS alt tipi SPMS olanların 2021 öncesi dahil hastane yatış öyküsü varlığı riski RRMS olanlara göre 5,431 kat fazladır ($p=0,007$). Modelde yer alan diğer değişkenlerin 2021 öncesi dahil hastane yatış öyküsü varlığı riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 20 Hastane yatış öyküsü varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Hastane Yatış Öyküsü Varlığı		Univariate	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p
Yaş	39,69 ± 11,17	49,75 ± 14,01	1,08 (1,04 - 1,121)	<0,001
Komorbidite sayısı	0,4 ± 0,73	0,71 ± 0,91	1,53 (0,993 - 2,355)	0,054
Charlson komorbidite indeksi	0,12 ± 0,44	0,38 ± 0,77	2,007 (1,151 - 3,499)	0,014
Edss başlangıç skoru	2,32 ± 1,76	4,38 ± 2,43	1,587 (1,312 - 1,92)	<0,001
Cinsiyet				
Erkek	157 (94)	10 (6)	Referans	
Kadın	328 (95,9)	14 (4,1)	0,67 (0,291 - 1,542)	0,347
Sigara kullanım öyküsü				
Yok	301 (96,5)	11 (3,5)	Referans	
Evet	110 (95,7)	5 (4,3)	1,244 (0,423 - 3,661)	0,692
Bırakmış	20 (95,2)	1 (4,8)	1,368 (0,168 - 11,134)	0,769
Bilinmiyor	54 (88,5)	7 (11,5)	3,547 (1,317 - 9,555)	0,012
MS alt tipi				
Rr	458 (97)	14 (3)	Referans	
Pr	7 (100)	0 (0)	---	---
Sp	20 (66,7)	10 (33,3)	16,357 (6,474 - 41,326)	<0,001
Hastane Yatış Öyküsü 2021 öncesi dahil				
Yok	476 (100)	0 (0)	---	---
Var	9 (27,3)	24 (72,7)	---	---
Malignite				
Yok	468 (95,3)	23 (4,7)	Referans	
Var	17 (94,4)	1 (5,6)	1,197 (0,153 - 9,389)	0,864
Aldığı basamak tedavisi				
1.	179 (97,3)	5 (2,7)	Referans	
2.	239 (94,1)	15 (5,9)	2,247 (0,802 - 6,297)	0,124
1 ve 2.	67 (94,4)	4 (5,6)	2,137 (0,557 - 8,199)	0,268
IFN tedavisi alma durumu				
Yok	405 (94,8)	22 (5,2)	Referans	
Var	80 (97,6)	2 (2,4)	0,46 (0,106 - 1,996)	0,300

Tablo 20. Hastane yatış öyküsü varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	Hastane Yatış Öyküsü Varlığı		Univariate	p
	Yok	Var	OR (%95 CI)	
Pegylated * IFN- β 1a				
Yok	478 (95,4)	23 (4,6)	Referans	
Var	7 (87,5)	1 (12,5)	2,969 (0,35 - 25,15)	0,318
Glatiramer asetat				
Yok	450 (95,3)	22 (4,7)	Referans	
Var	35 (94,6)	2 (5,4)	1,169 (0,264 - 5,175)	0,837
Teriflunomid				
Yok	413 (95,6)	19 (4,4)	Referans	
Var	72 (93,5)	5 (6,5)	1,51 (0,546 - 4,171)	0,427
Fingolimod				
Yok	333 (94,6)	19 (5,4)	Referans	
Var	152 (96,8)	5 (3,2)	0,577 (0,211 - 1,573)	0,282
Dimetilt fumarat				
Yok	418 (94,8)	23 (5,2)	Referans	
Var	67 (98,5)	1 (1,5)	0,271 (0,036 - 2,042)	0,205
Kladribin				
Yok	436 (95,8)	19 (4,2)	Referans	
Var	49 (90,7)	5 (9,3)	2,342 (0,837 - 6,549)	0,105
Natalizumab				
Yok	460 (95,6)	21 (4,4)	Referans	
Var	25 (89,3)	3 (10,7)	2,629 (0,735 - 9,406)	0,137
Okrelizumab				
Yok	360 (96)	15 (4)	Referans	
Var	125 (93,3)	9 (6,7)	1,728 (0,738 - 4,047)	0,208

Tablo 20. Hastane yatış öyküsü varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	Hastane Yatış Öyküsü Varlığı		Univariate	p
	Yok	Var	OR (%95 CI)	
Kullanılan ilaç sınıfı				
İlaç sınıfı değiştirdi	105 (93,8)	7 (6,3)	Referans	
1. Basamak enjektabl immünomodülatör ilaçlar	70 (97,2)	2 (2,8)	0,429 (0,087 - 2,123)	0,299
2. Basamakta oral tedaviler	121 (96)	5 (4)	0,62 (0,191 - 2,011)	0,426
Monoklonal antikorlar	99 (92,5)	8 (7,5)	1,212 (0,424 - 3,467)	0,720
1. Basamakta oral tedaviler	90 (97,8)	2 (2,2)	0,333 (0,068 - 1,645)	0,177
Covid öyküsü				
Yok	352 (95,4)	17 (4,6)	Referans	
Var	133 (95)	7 (5)	1,09 (0,442 - 2,687)	0,852
Tedavi 2				
Enjektabl tedavi	63 (96,9)	2 (3,1)	Referans	
Oral tedavi	200 (96,6)	7 (3,4)	1,102 (0,223 - 5,443)	0,905
Monoklonal antikorlar	94 (93,1)	7 (6,9)	2,346 (0,472 - 11,66)	0,297

Hastane yatış öyküsü varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Model univariate analiz sonucunda; yaş arttıkça hastane yatış öyküsü varlığı riski 1,08 kat artmaktadır ($p<0,001$). Charlson komorbidite indeksi arttıkça hastane yatış öyküsü varlığı riski 2,007 kat artmaktadır ($p=0,014$). Edss başlangıç skoru arttıkça hastane yatış öyküsü varlığı riski 1,587 kat artmaktadır ($p<0,001$). Sigara kullanımı bilenmeyenlerin hastane yatış öyküsü varlığı riski sigara kullanmayanlara göre 3,547 kat fazladır ($p=0,012$). MS alt tipi SPMS olanların hastane yatış öyküsü varlığı riski RRMS olanlara göre 16,357 kat fazladır ($p<0,001$). Modelde yer alan diğer değişkenlerin hastane yatış öyküsü varlığı riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 21. Malignite varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Malignite		Univariate		Multiple	
	yok	var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	39,97 ± 11,48	45,33 ± 11,19	1,04 (0,999 - 1,084)	0,055	1,002 (0,939 - 1,068)	0,958
Komorbidite sayısı	0,4 ± 0,71	0,94 ± 1,21	1,924 (1,237 - 2,995)	0,004	1,297 (0,673 - 2,497)	0,437
Charlson komorbidite indeksi	0,11 ± 0,41	0,72 ± 1,07	3,299 (1,945 - 5,593)	<0,001	6,216 (2,441 - 15,825)	<0,001
Edss başlangıç skoru	2,39 ± 1,84	3,08 ± 2,09	1,19 (0,953 - 1,486)	0,125	1,279 (0,828 - 1,974)	0,267
Cinsiyet						
Erkek	160 (95,8)	7 (4,2)			Referans	
Kadın	331 (96,8)	11 (3,2)	0,76 (0,289 - 1,996)	0,577	0,565 (0,157 - 2,03)	0,381
Sigara kullanım öyküsü						
Yok	301 (96,5)	11 (3,5)			Referans	
Evet	114 (99,1)	1 (0,9)	0,24 (0,031 - 1,88)	0,174	0,235 (0,023 - 2,403)	0,222
Bırakmış	21 (100)	0 (0)	---	---	---	---
Bilinmiyor	55 (90,2)	6 (9,8)	2,985 (1,06 - 8,407)	0,038	3,392 (0,852 - 13,503)	0,083
MS alt tipi						
Rr	455 (96,4)	17 (3,6)			Referans	
Pr	7 (100)	0 (0)	---	---	---	---
Sp	29 (96,7)	1 (3,3)	0,923 (0,119 - 7,179)	0,939	0,069 (0,004 - 1,28)	0,073
Hastane Yatış Öyküsü 2021 öncesi dahil						
Yok	459 (96,4)	17 (3,6)			Referans	
Var	32 (97)	1 (3)	0,844 (0,109 - 6,544)	0,871	1,259 (0,126 - 12,557)	0,844
Aldığı basamak tedavisi						
1.	174 (94,6)	10 (5,4)			Referans	
2.	247 (97,2)	7 (2,8)	0,493 (0,184 - 1,321)	0,160	0,124 (0,007 - 2,299)	0,161
1 ve 2.	70 (98,6)	1 (1,4)	0,249 (0,031 - 1,978)	0,188	0,359 (0,008 - 15,349)	0,593
IFN tedavisi alma durumu						
Yok	411 (96,3)	16 (3,7)			Referans	
Var	80 (97,6)	2 (2,4)	0,642 (0,145 - 2,848)	0,560	3,863 (0,004 - 3676,735)	0,699
Pegylated * IFN-β 1a						
Yok	484 (96,6)	17 (3,4)			Referans	
Var	7 (87,5)	1 (12,5)	4,067 (0,474 - 34,93)	0,201	3,861 (0,23 - 64,74)	0,348
Glatiramer asetat						
Yok	456 (96,6)	16 (3,4)			Referans	
Var	35 (94,6)	2 (5,4)	1,629 (0,36 - 7,369)	0,527	9,1 (0,009 - 9184,183)	0,531

Tablo 21. Malignite varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	Malignite		Univariate		Multiple	
	yok	var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Teriflunomid						
Yok	418 (96,8)	14 (3,2)	Referans			
Var	73 (94,8)	4 (5,2)	1,636 (0,524 - 5,109)	0,397	0,636 (0,026 - 15,555)	0,781
Fingolimod						
Yok	338 (96)	14 (4)	Referans			
Var	153 (97,5)	4 (2,5)	0,631 (0,204 - 1,949)	0,424	0,198 (0,001 - 36,889)	0,543
Dimetilt fumarat						
Yok	426 (96,6)	15 (3,4)	Referans			
Var	65 (95,6)	3 (4,4)	1,311 (0,369 - 4,652)	0,675	0,361 (0,015 - 8,619)	0,529
Kladribin						
Yok	438 (96,3)	17 (3,7)	Referans			
Var	53 (98,1)	1 (1,9)	0,486 (0,063 - 3,727)	0,488	0,092 (0 - 36,185)	0,434
Natalizumab						
Yok	463 (96,3)	18 (3,7)	---	---	---	---
Var	28 (100)	0 (0)	---	---	---	---
Okrelizumab						
Yok	361 (96,3)	14 (3,7)	Referans			
Var	130 (97)	4 (3)	0,793 (0,257 - 2,454)	0,688	0,047 (0 - 3009,482)	0,587
Kullanılan ilaç sınıfı						
İlaç sınıfı değiştirdi	110 (98,2)	2 (1,8)	Referans			
1. Basamak enjektabl immünomodülatör ilaçlar	70 (97,2)	2 (2,8)	1,571 (0,216 - 11,413)	0,655	0,116 (0,003 - 4,648)	0,252
2. Basamakta oral tedaviler	121 (96)	5 (4)	2,273 (0,432 - 11,953)	0,332	19,066 (0,014 - 25563,122)	0,422
Monoklonal antikorlar	103 (96,3)	4 (3,7)	2,136 (0,383 - 11,91)	0,387	32,439 (0 - 9405189,708)	0,588
1. Basamakta oral tedaviler	87 (94,6)	5 (5,4)	3,161 (0,599 - 16,687)	0,175	3,242 (0,003 - 3870,587)	0,745
Covid öyküsü						
Yok	356 (96,5)	13 (3,5)	Referans			
Var	135 (96,4)	5 (3,6)	1,014 (0,355 - 2,899)	0,979	1,326 (0,379 - 4,647)	0,659
Tedavi 2						
Enjektabl tedavi	64 (98,5)	1 (1,5)	Referans			
Oral tedavi	197 (95,2)	10 (4,8)	3,249 (0,408 - 25,872)	0,266	---	---
Monoklonal antikorlar	97 (96)	4 (4)	2,639 (0,288 - 24,153)	0,390	---	---

Malignite varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Model univariate analiz sonucunda; Komorbidite sayısı arttıkça malignite varlığı riski 1,924 kat artmaktadır ($p=0,004$). Charlson komorbidite indeksi arttıkça Malignite varlığı riski 3,299 kat artmaktadır ($p<0,001$). Sigara kullanımı bilenmeyenlerin malignite varlığı riski sigara kullanmayanlara göre 2,985 kat fazladır ($p=0,038$). Modelde yer alan diğer değişkenlerin malignite varlığı riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$). Multiple analiz sonucunda; Charlson komorbidite indeksi arttıkça malignite varlığı riski 6,216 kat fazladır ($p<0,001$). Modelde yer alan diğer değişkenlerin malignite varlığı riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 22. Covid öyküsü varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Covid Öyküsü		Univariate		Multiple	
	yok	var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	40,5 ± 11,57	39,28 ± 11,32	0,991 (0,974 - 1,008)	0,286	0,977 (0,955 - 1)	0,051
Komorbidite sayısı	0,42 ± 0,75	0,41 ± 0,7	0,989 (0,759 - 1,29)	0,937	1,12 (0,817 - 1,535)	0,483
Charlson komorbidite indeksi	0,12 ± 0,44	0,16 ± 0,52	1,219 (0,82 - 1,812)	0,328	1,031 (0,642 - 1,656)	0,901
Edss başlangıç skoru	2,39 ± 1,84	2,5 ± 1,87	1,033 (0,931 - 1,146)	0,539	0,961 (0,809 - 1,142)	0,653
Cinsiyet						
Erkek	118 (70,7)	49 (29,3)		Referans		
Kadın	251 (73,4)	91 (26,6)	0,873 (0,579 - 1,316)	0,517	1,015 (0,627 - 1,644)	0,952
Sigara kullanım öyküsü						
Yok	228 (73,1)	84 (26,9)		Referans		
Evet	84 (73)	31 (27)	1,002 (0,619 - 1,622)	0,994	0,996 (0,587 - 1,69)	0,989
Bırakmış	11 (52,4)	10 (47,6)	2,468 (1,011 - 6,022)	0,047	2,328 (0,882 - 6,144)	0,088
Bilinmiyor	46 (75,4)	15 (24,6)	0,885 (0,469 - 1,669)	0,706	0,885 (0,444 - 1,763)	0,728
MS alt tipi						
Rr	347 (73,5)	125 (26,5)		Referans		
Pr	5 (71,4)	2 (28,6)	1,11 (0,213 - 5,796)	0,901	0,843 (0,139 - 5,12)	0,853
Sp	17 (56,7)	13 (43,3)	2,123 (1,002 - 4,496)	0,049	2,939 (1,113 - 7,767)	0,030
Hastane Yatış Öyküsü 2021 öncesi dahil						
Yok	346 (72,7)	130 (27,3)		Referans		
Var	23 (69,7)	10 (30,3)	1,157 (0,536 - 2,498)	0,710	0,859 (0,359 - 2,054)	0,733
Malignite						
Yok	356 (72,5)	135 (27,5)		Referans		
Var	13 (72,2)	5 (27,8)	1,014 (0,355 - 2,899)	0,979	1,208 (0,377 - 3,871)	0,750
Aldığı basamak tedavisi						
1.	148 (80,4)	36 (19,6)		Referans		
2.	168 (66,1)	86 (33,9)	2,104 (1,345 - 3,292)	0,001	1,522 (0,24 - 9,642)	0,655
1 ve 2.	53 (74,6)	18 (25,4)	1,396 (0,731 - 2,666)	0,312	0,828 (0,225 - 3,046)	0,776
IFN tedavisi alma durumu						
Yok	310 (72,6)	117 (27,4)		Referans		
Var	59 (72)	23 (28)	1,033 (0,61 - 1,749)	0,904	2,031 (0,509 - 8,108)	0,316

Tablo 22. Covid öyküsü varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	Covid Öyküsü		Univariate	p	Multiple	
	Yok	var	OR (%95 CI)		OR (%95 CI)	p
Pegylated * IFN- β 1a						
Yok	364 (72,7)	137 (27,3)		Referans		
Var	5 (62,5)	3 (37,5)	1,594 (0,376 - 6,761)	0,527	1,772 (0,365 - 8,612)	0,478
Glatiramer asetat						
Yok	340 (72)	132 (28)		Referans		
Var	29 (78,4)	8 (21,6)	0,711 (0,317 - 1,594)	0,407	1,273 (0,297 - 5,468)	0,745
Teriflunomid						
Yok	307 (71,1)	125 (28,9)		Referans		
Var	62 (80,5)	15 (19,5)	0,594 (0,326 - 1,084)	0,090	0,887 (0,243 - 3,245)	0,857
Fingolimod						
Yok	265 (75,3)	87 (24,7)		Referans		
Var	104 (66,2)	53 (33,8)	1,552 (1,03 - 2,339)	0,036	0,674 (0,229 - 1,984)	0,474
Dimetilt fumarat						
Yok	313 (71)	128 (29)		Referans		
Var	56 (82,4)	12 (17,6)	0,524 (0,272 - 1,01)	0,054	0,569 (0,15 - 2,155)	0,407
Kladribin						
Yok	330 (72,5)	125 (27,5)		Referans		
Var	39 (72,2)	15 (27,8)	1,015 (0,541 - 1,907)	0,962	0,673 (0,233 - 1,943)	0,464
Natalizumab						
Yok	350 (72,8)	131 (27,2)		Referans		
Var	19 (67,9)	9 (32,1)	1,266 (0,558 - 2,868)	0,573	0,958 (0,315 - 2,911)	0,940
Okrelizumab						
Yok	276 (73,6)	99 (26,4)		Referans		
Var	93 (69,4)	41 (30,6)	1,229 (0,797 - 1,896)	0,351	0,91 (0,315 - 2,631)	0,862

Tablo 22. Covid öyküsü varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	Covid Öyküsü		Univariate		Multiple	
	yok	var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Kullanılan ilaç sınıfı						
İlaç sınıfı değiştirdi	79 (70,5)	33 (29,5)		Referans		
1. Basamak enjektabl immünomodülatör ilaçlar	57 (79,2)	15 (20,8)	0,63 (0,313 - 1,267)	0,195	0,279 (0,063 - 1,24)	0,093
2. Basamakta oral tedaviler	82 (65,1)	44 (34,9)	1,285 (0,743 - 2,22)	0,370	1,148 (0,366 - 3,607)	0,813
Monoklonal antikorlar	73 (68,2)	34 (31,8)	1,115 (0,627 - 1,982)	0,711	0,689 (0,215 - 2,215)	0,532
1. Basamakta oral tedaviler	78 (84,8)	14 (15,2)	0,43 (0,214 - 0,864)	0,018	0,488 (0,105 - 2,264)	0,359
Tedavi 2						
Enjektabl tedavi	53 (81,5)	12 (18,5)		Referans		
Oral tedavi	153 (73,9)	54 (26,1)	1,559 (0,775 - 3,137)	0,213	---	---
Monoklonal antikorlar	67 (66,3)	34 (33,7)	2,241 (1,058 - 4,746)	0,035	---	---

Covid öyküsü varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Model univariate analiz sonucunda; sigara kullanıp bırakanların Covid öyküsü varlığı riski sigara kullanmayanlara göre 2,468 kat fazladır ($p=0,047$). MS alt tipi SPMS olanların Covid öyküsü varlığı riski RRMS olanlara göre 2,123 kat fazladır ($p=0,049$). 2. Basamak tedavi alanların Covid öyküsü varlığı riski 1. Basamak tedavi alanlara göre 2,104 kat fazladır ($p=0,001$). Fingolimod kullananların Covid öyküsü varlığı riski kullanmayanlara göre 1,552 kat fazladır ($p=0,036$). Kullanılan ilaç sınıfı değişenlerin Covid öyküsü varlığı riski 1. Basamakta oral tedavi alanlara göre 2,326 (1/0,43) kat fazladır ($p=0,018$). Tedavi 2’de Monoklonal antikor alanların Covid öyküsü varlığı riski enjektabl tedavi alanlara göre 2,241 kat fazladır ($p=0,035$). Modelde yer alan diğer değişkenlerin covid öyküsü varlığı riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$). Multiple analiz sonucunda; MS alt tipi SPMS olanların Covid varlığı riski RRMS olanlara göre 2,939 kat fazladır ($p=0,030$). Modelde yer alan diğer değişkenlerin covid öyküsü varlığı riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 23. Covid öyküsü olanlarda Hastane Yatış Öyküsü varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Hastane Yatış Öyküsü Varlığı		Univariate	p
	Yok	Var	OR (%95 CI)	
Yaş	38,71 ± 11,12	50,14 ± 10,09	1,1 (1,018 - 1,189)	0,016
Komorbidite sayısı	0,38 ± 0,66	1,14 ± 1,07	2,871 (1,266 - 6,51)	0,012
Charlson komorbidite indeksi	0,14 ± 0,48	0,57 ± 0,98	2,389 (0,976 - 5,846)	0,056
Edss başlangıç skoru	2,35 ± 1,74	5,36 ± 2,17	2,023 (1,321 - 3,098)	0,001
Cinsiyet				
Erkek	46 (93,9)	3 (6,1)	Referans	
Kadın	87 (95,6)	4 (4,4)	0,705 (0,151 - 3,285)	0,656
Sigara kullanım öyküsü				
Yok	82 (97,6)	2 (2,4)	Referans	
Evet	30 (96,8)	1 (3,2)	1,367 (0,12 - 15,627)	0,802
Bırakmış	9 (90)	1 (10)	4,556 (0,375 - 55,341)	0,234
Bilinmiyor	12 (80)	3 (20)	10,25 (1,55 - 67,778)	0,016
MS alt tipi				
Rr	121 (96,8)	4 (3,2)	Referans	
Pr	2 (100)	0 (0)	---	---
Sp	10 (76,9)	3 (23,1)	9,075 (1,778 - 46,315)	0,008
Hastane Yatış Öyküsü 2021 öncesi dahil				
Yok	130 (100)	0 (0)	---	---
Var	3 (30)	7 (70)	---	---
Malignite				
Yok	128 (94,8)	7 (5,2)	---	---
Var	5 (100)	0 (0)	---	---
Aldığı basamak tedavisi				
1.	36 (100)	0 (0)	---	---
2.	79 (91,9)	7 (8,1)	---	---
1 ve 2.	18 (100)	0 (0)	---	---
IFN tedavisi alma durumu				
Yok	110 (94)	7 (6)	---	---
Var	23 (100)	0 (0)	---	---

Tablo 23. Covid öyküsü olanlarda Hastane Yatış Öyküsü varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	Hastane Yatış Öyküsü Varlığı		Univariate	p
	Yok	Var	OR (%95 CI)	
Pegylated * IFN- β 1a				
Yok	130 (94,9)	7 (5,1)	---	---
Var	3 (100)	0 (0)	---	---
Glatiramer asetat				
Yok	125 (94,7)	7 (5,3)	---	---
Var	8 (100)	0 (0)	---	---
Teriflunomid				
Yok	118 (94,4)	7 (5,6)	---	---
Var	15 (100)	0 (0)	---	---
Fingolimod				
Yok	82 (94,3)	5 (5,7)	Referans	
Var	51 (96,2)	2 (3,8)	0,643 (0,12 - 3,439)	0,606
Dimetilt fumarat				
Yok	121 (94,5)	7 (5,5)	---	---
Var	12 (100)	0 (0)	---	---
Kladribin				
Yok	119 (95,2)	6 (4,8)	Referans	
Var	14 (93,3)	1 (6,7)	1,417 (0,159 - 12,636)	0,755
Natalizumab				
Yok	126 (96,2)	5 (3,8)	Referans	
Var	7 (77,8)	2 (22,2)	7,2 (1,181 - 43,9)	0,032
Okrelizumab				
Yok	96 (97)	3 (3)	Referans	
Var	37 (90,2)	4 (9,8)	3,459 (0,739 - 16,206)	0,115

Tablo 23. Covid öyküsü olanlarda Hastane Yatış Öyküsü varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (devamı)

	Hastane Yatış Öyküsü Varlığı		Univariate	p
	Yok	Var	OR (%95 CI)	
Kullanılan ilaç sınıfı				
İlaç sınıfı değiştirdi	32 (97)	1 (3)	Referans	
1. Basamak enjektabl immünomodülatör ilaçlar	15 (100)	0 (0)		
2. Basamakta oral tedaviler	42 (95,5)	2 (4,5)	1,524 (0,132 - 17,555)	0,736
Monoklonal antikorlar	30 (88,2)	4 (11,8)	4,267 (0,451 - 40,368)	0,206
1. Basamakta oral tedaviler	14 (100)	0 (0)		
Covid öyküsü				
Var	133 (95)	7 (5)	---	---
Tedavi 2				
Enjektabl tedavi	12 (100)	0 (0)	---	---
Oral tedavi	52 (96,3)	2 (3,7)	---	---
Monoklonal antikorlar	31 (91,2)	3 (8,8)	---	---

Covid öyküsü olanlarda hastane yatış öyküsü varlığına etki eden risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Model univariate analiz sonucunda; yaş arttıkça covid öyküsü olanlarda hastane yatış öyküsü varlığı riski 1,1 kat artmaktadır (p=0,016). Komorbidite sayısı arttıkça covid öyküsü olanlarda hastane yatış öyküsü varlığı riski 2,871 kat artmaktadır (p=0,012). Edss başlangıç skoru arttıkça covid öyküsü olanlarda hastane yatış öyküsü varlığı riski 2,023 kat artmaktadır (p=0,001). Sigara kullanımı bilenmeyenlerin covid öyküsü olanlarda hastane yatış öyküsü varlığı riski sigara kullanmayanlara göre 10,25 kat fazladır (p=0,016). MS alt tipi SPMS olanların covid öyküsü olanlarda hastane yatış öyküsü varlığı riski RRMS olanlara göre 9,075 kat fazladır (p=0,008). Natalizumab kullananların covid öyküsü olanlarda hastane yatış öyküsü varlığı riski kullanmayanlara göre 7,2 kat fazladır (p=0,032). Modelde yer alan diğer değişkenlerin covid öyküsü olanlarda hastane yatış öyküsü varlığı riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (p>0,050).

1. ve 2. Basamak tedavi alan grupları dengelemek ve eşleştirmek için PSM (Propensity Score Matching) yöntemi kullanıldı. Bağımsız değişkenler olarak cinsiyet, yas, Charlson komorbidite indeksi, komorbidite sayısı, sigara kullanım durumu, Edss başlangıç skoru, malignite varlığı değişkenleri alınmıştır. PSM eşleştirme sonrasında 1. Basamak ve 2. Basamak tedavi alanlarda 184 hasta olmak üzere toplam 368 hastadan oluşan bir veri seti oluşmuştur.

	Frekans	Yüzde
Aldığı basamak tedavisi		
2.	184	50
1.	184	50
Total	368	100

Tablo 24. Solunum yolu enfeksiyon varlığı bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Solunum Yolu Enfeksiyon Varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	42,23±11,29	40,58±11,11	0,987 (0,966 - 1,008)	0,229	0,988 (0,959 - 1,017)	0,405
Komorbidite sayısı	0,47±0,79	0,44±0,76	0,951 (0,698 - 1,295)	0,749	1,009 (0,693 - 1,469)	0,962
Charlson komorbidite indeksi	0,2±0,55	0,08±0,36	0,565 (0,34 - 0,939)	0,028	0,469 (0,242 - 0,913)	0,026
Edss başlangıç skoru	2,59±2,03	2,35±1,8	0,933 (0,824 - 1,058)	0,280	0,91 (0,724 - 1,145)	0,422
Cinsiyet						
Erkek	33 (28,7)	82 (71,3)		Referans		
Kadın	54 (21,3)	199 (78,7)	1,483 (0,896 - 2,454)	0,125	1,533 (0,836 - 2,812)	0,167
Sigara kullanım öyküsü						
Yok	52 (23)	174 (77)		Referans		
Evet	19 (25)	57 (75)	0,897 (0,49 - 1,641)	0,723	0,969 (0,489 - 1,92)	0,929
Bırakmış	3 (21,4)	11 (78,6)	1,096 (0,295 - 4,076)	0,891	0,874 (0,189 - 4,036)	0,863
Bilinmiyor	13 (25)	39 (75)	0,897 (0,445 - 1,805)	0,760	1,363 (0,596 - 3,117)	0,463
MS alt tipi						
Rr	77 (22,8)	261 (77,2)		Referans		
Pr	0 (0)	3 (100)				
Sp	10 (37)	17 (63)				
Hastane Yatış Öyküsü 2021 öncesi dahil						
Yok	82 (23,9)	261 (76,1)		Referans		
Var	5 (20)	20 (80)	1,257 (0,457 - 3,454)	0,658	1,722 (0,529 - 5,601)	0,367
Malignite						
Yok	81 (22,9)	273 (77,1)		Referans		
Var	6 (42,9)	8 (57,1)	0,396 (0,133 - 1,173)	0,095	0,473 (0,125 - 1,785)	0,269
Aldığı basamak tedavisi						
1. Basamak	44 (23,9)	140 (76,1)		Referans		
2. Basamak	43 (23,4)	141 (76,6)	1,031 (0,637 - 1,667)	0,902	2,351 (0,284 - 19,437)	0,428
IFN tedavisi alma durumu						
Yok	71 (23,1)	236 (76,9)		Referans		
Var	16 (26,2)	45 (73,8)	0,846 (0,451 - 1,587)	0,603	0,143 (0,009 - 2,168)	0,161
Pegylated * IFN-β 1a						
Yok	86 (23,8)	275 (76,2)		Referans		
Var	1 (14,3)	6 (85,7)	1,876 (0,223 - 15,802)	0,563	0,972 (0,09 - 10,479)	0,981

Glatiramer asetat						
Yok	84 (24,6)	257 (75,4)		Referans		
Var	3 (11,1)	24 (88,9)	2,615 (0,768 - 8,903)	0,124 0,491 (0,032 - 7,484)	0,609	
Teriflunomid						
Yok	75 (23,7)	241 (76,3)		Referans		
Var	12 (23,1)	40 (76,9)	1,037 (0,518 - 2,079)	0,918 1,459 (0,196 - 10,865)	0,712	
Fingolimod						
Yok	63 (22,6)	216 (77,4)		Referans		
Var	24 (27)	65 (73)	0,79 (0,458 - 1,363)	0,397 0,35 (0,039 - 3,158)	0,350	
Dimetilt fumarat						
Yok	74 (23,6)	239 (76,4)		Referans		
Var	13 (23,6)	42 (76,4)	1 (0,51 - 1,964)	0,999 1,135 (0,153 - 8,423)	0,902	
Kladribin						
Yok	81 (23,4)	265 (76,6)		Referans		
Var	6 (27,3)	16 (72,7)	0,815 (0,309 - 2,152)	0,680 0,522 (0,072 - 3,76)	0,518	
Natalizumab						
Yok	84 (23,9)	267 (76,1)		Referans		
Var	3 (17,6)	14 (82,4)	1,468 (0,412 - 5,232)	0,554 0,335 (0,047 - 2,387)	0,275	
Okrelizumab						
Yok	69 (24,4)	214 (75,6)		Referans		
Var	18 (21,2)	67 (78,8)	1,2 (0,667 - 2,158)	0,542 0,206 (0,021 - 1,984)	0,172	
Kullanılan ilaç sınıfı (değişim olmayanlar)						
İlaç sınıfı değiştirdi	5 (12,8)	34 (87,2)		Referans		
1. Basamak enjektabl immünomodülatör ilaçlar	17 (23,6)	55 (76,4)	0,476 (0,161 - 1,408)	0,180 0,501 (0,041 - 6,148)	0,589	
2. Basamakta oral tedaviler	26 (29,5)	62 (70,5)	0,351 (0,123 - 0,997)	0,049 0,094 (0,008 - 1,04)	0,054	
Monoklonal antikorlar	16 (20,8)	61 (79,2)	0,561 (0,189 - 1,665)	0,297 0,375 (0,036 - 3,855)	0,409	
1. Basamakta oral tedaviler	23 (25)	69 (75)	0,441 (0,154 - 1,262)	0,127 0,085 (0,006 - 1,274)	0,074	
Covid öyküsü						
Yok	78 (29,2)	189 (70,8)		Referans		
Var	9 (8,9)	92 (91,1)	4,219 (2,026 - 8,786)	<0,001 5,122 (2,327 - 11,273)	<0,001	
Tedavi 2						
Enjektabl tedavi	16 (24,6)	49 (75,4)		Referans		
Oral tedavi	47 (27)	127 (73)	0,882 (0,458 - 1,7)	0,708		
Monoklonal antikorlar	14 (18,7)	61 (81,3)	1,423 (0,633 - 3,198)	0,393		

Bağımsız risk faktörlerinin solunum yolu enfeksiyon varlığına etkisi univariate ve multiple model olarak binary lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Univariate model sonuçları incelendiğinde Charlson komorbidite indeksi değerleri bir birim azaldığında solunum yolu enfeksiyon varlığı riski (1/0,565) 1,77 artmaktadır ($p=0,028$). 2. Basamakta oral tedaviler alanların solunum yolu enfeksiyon varlığı riski ilaç sınıfı değiştirilenlere göre daha azdır ($OR=0,351$ $p=0,049$). Covid öyküsü olanların solunum yolu enfeksiyon varlığı riski Covid öyküsü olmayanlara göre 4,219 kat daha fazladır ($p<0,001$). Multiple model sonucu incelendiğinde Charlson komorbidite indeksi değerleri bir birim azaldığında solunum yolu enfeksiyon varlığı riski (1/0,469) 2,132 kat artmaktadır ($p=0,026$). Covid öyküsü olanların solunum yolu enfeksiyon varlığı riski Covid öyküsü olmayanlara göre 5,122 kat daha fazladır ($p<0,001$). Diğer bağımsız risk faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 25. Üriner sistem enfeksiyonu varlığı bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Üriner Sistem Enfeksiyonu Varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	40,32±10,76	42,93±12,14	1,021 (1 - 1,043)	0,052	1,003 (0,973 - 1,035)	0,832
Komorbidite sayısı	0,41±0,75	0,55±0,8	1,253 (0,937 - 1,675)	0,128	1,035 (0,706 - 1,517)	0,859
Charlson komorbidite indeksi	0,07±0,3	0,23±0,63	2,214 (1,319 - 3,717)	0,003	1,437 (0,713 - 2,897)	0,310
Edss başlangıç skoru	2,16±1,61	3,13±2,32	1,296 (1,148 - 1,462)	0,000	1,138 (0,896 - 1,447)	0,290
Cinsiyet						
Erkek	100 (87)	15 (13)			Referans	
Kadın	176 (69,6)	77 (30,4)	2,917 (1,592 - 5,342)	0,001	3,342 (1,556 - 7,179)	0,002
Sigara kullanım öyküsü						
Yok	161 (71,2)	65 (28,8)			Referans	
Evet	62 (81,6)	14 (18,4)	0,559 (0,293 - 1,069)	0,079	0,776 (0,369 - 1,632)	0,504
Bırakmış	12 (85,7)	2 (14,3)	0,413 (0,09 - 1,896)	0,255	0,271 (0,043 - 1,699)	0,163
Bilinmiyor	41 (78,8)	11 (21,2)	0,665 (0,322 - 1,372)	0,269	0,424 (0,165 - 1,089)	0,075
MS alt tipi						
Rr	262 (77,5)	76 (22,5)			Referans	
Pr	2 (66,7)	1 (33,3)	1,724 (0,154 - 19,268)	0,658	1,798 (0,095 - 33,899)	0,695
Sp	12 (44,4)	15 (55,6)	4,309 (1,935 - 9,599)	0,000	2,197 (0,639 - 7,552)	0,211
Hastane Yatış Öyküsü 2021 öncesi dahil						
Yok	267 (77,8)	76 (22,2)			Referans	
Var	9 (36)	16 (64)	6,246 (2,655 - 14,693)	0,000	6,824 (2,312 - 20,146)	0,001
Malignite						
Yok	266 (75,1)	88 (24,9)			Referans	
Var	10 (71,4)	4 (28,6)	1,209 (0,37 - 3,952)	0,753	1,445 (0,326 - 6,402)	0,628
Aldığı basamak tedavisi						
1. Basamak	152 (82,6)	32 (17,4)			Referans	
2. Basamak	124 (67,4)	60 (32,6)	2,298 (1,408 - 3,753)	0,001	3,383 (0,196 - 58,402)	0,402
IFN tedavisi alma durumu						
Yok	229 (74,6)	78 (25,4)			Referans	
Var	47 (77)	14 (23)	0,875 (0,457 - 1,675)	0,686	0,746 (0,051 - 10,894)	0,830
Pegylated * IFN-β 1a						
Yok	269 (74,5)	92 (25,5)			Referans	
Var	7 (100)	0 (0)				

Glatiramer asetat							
Yok	251 (73,6)	90 (26,4)		Referans			
Var	25 (92,6)	2 (7,4)	0,223 (0,052 - 0,961)	0,044	0,173 (0,009 - 3,353)		0,246
Teriflunomid							
Yok	231 (73,1)	85 (26,9)		Referans			
Var	45 (86,5)	7 (13,5)	0,423 (0,184 - 0,974)	0,043	1,678 (0,13 - 21,713)		0,692
Fingolimod							
Yok	210 (75,3)	69 (24,7)		Referans			
Var	66 (74,2)	23 (25,8)	1,061 (0,614 - 1,833)	0,833	3,46 (0,4 - 29,939)		0,260
Dimetilt fumarat							
Yok	231 (73,8)	82 (26,2)		Referans			
Var	45 (81,8)	10 (18,2)	0,626 (0,302 - 1,299)	0,209	2,551 (0,193 - 33,727)		0,477
Kladribin							
Yok	258 (74,6)	88 (25,4)		Referans			
Var	18 (81,8)	4 (18,2)	0,652 (0,215 - 1,977)	0,449	0,613 (0,09 - 4,161)		0,617
Natalizumab							
Yok	265 (75,5)	86 (24,5)		Referans			
Var	11 (64,7)	6 (35,3)	1,681 (0,604 - 4,68)	0,320	0,834 (0,133 - 5,241)		0,846
Okrelizumab							
Yok	224 (79,2)	59 (20,8)		Referans			
Var	52 (61,2)	33 (38,8)	2,409 (1,429 - 4,061)	0,001	0,473 (0,07 - 3,18)		0,441
Kullanılan ilaç sınıfı (değişim olmayanlar)							
İlaç sınıfı değiştirdi	32 (82,1)	7 (17,9)		Referans			
1. Basamak enjektabl immünomodülatör ilaçlar	57 (79,2)	15 (20,8)	1,203 (0,444 - 3,258)	0,716	8,611 (0,415 - 178,607)		0,164
2. Basamakta oral tedaviler	67 (76,1)	21 (23,9)	1,433 (0,552 - 3,718)	0,460	0,57 (0,076 - 4,261)		0,584
Monoklonal antikorlar	44 (57,1)	33 (42,9)	3,429 (1,347 - 8,725)	0,010	4,246 (0,449 - 40,186)		0,207
1. Basamakta oral tedaviler	76 (82,6)	16 (17,4)	0,962 (0,361 - 2,563)	0,939	1,637 (0,117 - 22,956)		0,715
Covid öyküsü							
Yok	204 (76,4)	63 (23,6)		Referans			
Var	72 (71,3)	29 (28,7)	1,304 (0,779 - 2,184)	0,312	1,197 (0,649 - 2,206)		0,564
Tedavi 2							
Enjektabl tedavi	52 (80)	13 (20)		Referans			
Oral tedavi	138 (79,3)	36 (20,7)	1,043 (0,513 - 2,122)	0,906			
Monoklonal antikorlar	43 (57,3)	32 (42,7)	2,977 (1,391 - 6,37)	0,005			

Bağımsız risk faktörlerinin üriner sistem enfeksiyonu varlığına etkisi univariate ve multiple model olarak binary lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Univariate model sonuçları incelendiğinde Charlson komorbidite indeksi değerleri bir birim artığında üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski 2,214 kat artmaktadır ($p=0,003$). Edss başlangıç skoru değerleri bir birim artığında üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski 1,296 kat artmaktadır ($p<0,001$). Kadınların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski erkeklere göre 2,917 kat daha fazladır ($p=0,001$). MS alt tipi SPMS olanların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski RRMS olanlara göre 4,309 kat daha fazladır ($p<0,001$). Hastane yatış öyküsü 2021 öncesi dahil olanların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski olmayanlara göre 6,246 kat daha fazladır ($p<0,001$). 2. Basamak tedavi alanların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski 1. Basamak tedavi alanlara göre 2,298 kat daha fazladır ($p=0,001$). Glatiramer asetat alanların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski almayanlara göre daha azdır ($OR=0,223$ $p=0,044$). Teriflunomid alanların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski almayanlara göre daha azdır ($OR=0,423$ $p=0,043$). Okrelizumab alanların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski almayanlara göre 2,409 kat daha fazladır ($p=0,001$). Monoklonal antikorlar alanların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski ilaç sınıfı değiştirilenlere göre 3,429 kat daha fazladır ($p=0,01$). Monoklonal antikorlar tedavi alanların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski enjektabl tedavi alanlara göre 2,977 kat daha fazladır ($p=0,005$). Multiple model sonucu incelendiğinde kadınların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski erkeklere göre 3,342 kat daha fazladır ($p=0,002$). Hastane yatış öyküsü 2021 öncesi dahil olanların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski olmayanlara göre 6,824 kat daha fazladır ($p=0,001$). Diğer bağımsız risk faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 26. Cilt ve cilt altı enfeksiyon varlığı bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Cilt ve Cilt Altı Enfeksiyon Varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	41,21±11,65	40,59±10,37	0,995 (0,976 - 1,014)	0,604	1,007 (0,982 - 1,032)	0,592
Komorbidite sayısı	0,48±0,81	0,4±0,68	0,866 (0,652 - 1,15)	0,321	0,854 (0,615 - 1,184)	0,343
Charlson komorbidite indeksi	0,13±0,46	0,06±0,32	0,622 (0,34 - 1,136)	0,122	0,643 (0,327 - 1,263)	0,200
Edss başlangıç skoru	2,49±1,96	2,27±1,69	0,937 (0,835 - 1,052)	0,270	0,861 (0,702 - 1,056)	0,151
Cinsiyet						
Erkek	74 (64,3)	41 (35,7)			Referans	
Kadın	151 (59,7)	102 (40,3)	1,219 (0,772 - 1,925)	0,395	1,372 (0,814 - 2,312)	0,236
Sigara kullanım öyküsü						
Yok	140 (61,9)	86 (38,1)			Referans	
Evet	44 (57,9)	32 (42,1)	1,184 (0,698 - 2,009)	0,531	1,25 (0,701 - 2,227)	0,450
Bırakmış	9 (64,3)	5 (35,7)	0,904 (0,293 - 2,788)	0,861	1,034 (0,295 - 3,622)	0,959
Bilinmiyor	32 (61,5)	20 (38,5)	1,017 (0,547 - 1,891)	0,956	1,152 (0,577 - 2,299)	0,688
MS alt tipi						
Rr	206 (60,9)	132 (39,1)			Referans	
Pr	2 (66,7)	1 (33,3)	0,78 (0,07 - 8,691)	0,840	1,649 (0,092 - 29,504)	0,734
Sp	17 (63)	10 (37)	0,918 (0,408 - 2,066)	0,836	1,409 (0,482 - 4,117)	0,531
Hastane Yatış Öyküsü 2021 öncesi dahil						
Yok	211 (61,5)	132 (38,5)			Referans	
Var	14 (56)	11 (44)	1,256 (0,554 - 2,849)	0,586	1,513 (0,601 - 3,808)	0,379

Malignite							
Yok	216 (61)	138 (39)		Referans			
Var	9 (64,3)	5 (35,7)	0,87 (0,285 - 2,649)	0,806	1,301 (0,385 - 4,397)	0,672	
Aldığı basamak tedavisi							
1. Basamak	114 (62)	70 (38)		Referans			
2. Basamak	111 (60,3)	73 (39,7)	1,071 (0,704 - 1,629)	0,748	2,965 (0,375 - 23,448)	0,303	
IFN tedavisi alma durumu							
Yok	185 (60,3)	122 (39,7)		Referans			
Var	40 (65,6)	21 (34,4)	0,796 (0,448 - 1,416)	0,437	2,191 (0,263 - 18,259)	0,469	
Pegylated * IFN-β 1a							
Yok	220 (60,9)	141 (39,1)		Referans			
Var	5 (71,4)	2 (28,6)	0,624 (0,119 - 3,261)	0,576	0,767 (0,131 - 4,507)	0,769	
Glatiramer asetat							
Yok	207 (60,7)	134 (39,3)		Referans			
Var	18 (66,7)	9 (33,3)	0,772 (0,337 - 1,77)	0,542	2,194 (0,258 - 18,634)	0,472	
Teriflunomid							
Yok	194 (61,4)	122 (38,6)		Referans			
Var	31 (59,6)	21 (40,4)	1,077 (0,592 - 1,96)	0,808	1,669 (0,312 - 8,937)	0,550	
Fingolimod							
Yok	170 (60,9)	109 (39,1)		Referans			
Var	55 (61,8)	34 (38,2)	0,964 (0,59 - 1,575)	0,884	0,991 (0,16 - 6,153)	0,992	
Dimetilfumarat							
Yok	194 (62)	119 (38)		Referans			
Var	31 (56,4)	24 (43,6)	1,262 (0,707 - 2,254)	0,431	2,248 (0,424 - 11,926)	0,341	

Kladribin							
Yok	209 (60,4)	137 (39,6)		Referans			
Var	16 (72,7)	6 (27,3)	0,572 (0,218 - 1,498)	0,256	0,953 (0,172 - 5,271)	0,956	
Natalizumab							
Yok	216 (61,5)	135 (38,5)		Referans			
Var	9 (52,9)	8 (47,1)	1,422 (0,536 - 3,776)	0,480	1,828 (0,367 - 9,093)	0,461	
Okrelizumab							
Yok	172 (60,8)	111 (39,2)		Referans			
Var	53 (62,4)	32 (37,6)	0,936 (0,568 - 1,542)	0,794	1,224 (0,228 - 6,585)	0,814	
Kullanılan ilaç sınıfı (değişim olmayanlar)							
İlaç sınıfı değiştirdi	29 (74,4)	10 (25,6)		Referans			
1. Basamak enjektabl immünomodülatör ilaçlar	47 (65,3)	25 (34,7)	1,543 (0,648 - 3,672)	0,327	2,529 (0,35 - 18,263)	0,358	
2. Basamakta oral tedaviler	53 (60,2)	35 (39,8)	1,915 (0,83 - 4,418)	0,128	2,599 (0,435 - 15,546)	0,295	
Monoklonal antikorlar	44 (57,1)	33 (42,9)	2,175 (0,931 - 5,082)	0,073	2,966 (0,406 - 21,68)	0,284	
1. Basamakta oral tedaviler	52 (56,5)	40 (43,5)	2,231 (0,974 - 5,109)	0,058	4,411 (0,56 - 34,759)	0,159	
Covid öyküsü							
Yok	166 (62,2)	101 (37,8)		Referans			
Var	59 (58,4)	42 (41,6)	1,17 (0,734 - 1,866)	0,510	1,285 (0,778 - 2,124)	0,327	
Tedavi 2							
Enjektabl tedavi	41 (63,1)	24 (36,9)		Referans			
Oral tedavi	100 (57,5)	74 (42,5)	1,264 (0,703 - 2,273)	0,433			
Monoklonal antikorlar	44 (58,7)	31 (41,3)	1,204 (0,609 - 2,38)	0,594			

Bağımsız risk faktörlerinin cilt ve cilt altı enfeksiyon varlığına etkisi univariate ve multiple model olarak binary lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Univariate ve multiple model sonuçları incelendiğinde bağımsız risk faktörlerinin hiçbirinin cilt ve cilt altı enfeksiyon varlığı üzerinde etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 27. İntestinal enfeksiyon varlığı bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	İntestinal Enfeksiyon Varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	41,79±11,08	36,6±10,63	0,956 (0,931 - 0,983)	0,001	0,966 (0,932 - 1,001)	0,060
Komorbidite sayısı	0,47±0,8	0,31±0,5	0,715 (0,459 - 1,114)	0,138	0,865 (0,509 - 1,469)	0,592
Charlson komorbidite indeksi	0,11±0,43	0,09±0,34	0,86 (0,408 - 1,812)	0,692	1,838 (0,737 - 4,584)	0,191
Edss başlangıç skoru	2,52±1,89	1,78±1,53	0,758 (0,621 - 0,926)	0,007	0,747 (0,557 - 1,003)	0,052
Cinsiyet						
Erkek	94 (81,7)	21 (18,3)		Referans		
Kadın	216 (85,4)	37 (14,6)	0,767 (0,426 - 1,38)	0,376	0,698 (0,344 - 1,416)	0,320
Sigara kullanım öyküsü						
Yok	191 (84,5)	35 (15,5)		Referans		
Evet	66 (86,8)	10 (13,2)	0,827 (0,388 - 1,762)	0,622	0,857 (0,369 - 1,989)	0,719
Bırakmış	11 (78,6)	3 (21,4)	1,488 (0,395 - 5,608)	0,557	2,244 (0,473 - 10,646)	0,309
Bilinmiyor	42 (80,8)	10 (19,2)	1,299 (0,597 - 2,829)	0,510	1,789 (0,706 - 4,529)	0,220
MS alt tipi						
Rr	284 (84)	54 (16)		Referans		
Pr	3 (100)	0 (0)				
Sp	23 (85,2)	4 (14,8)				
Hastane Yatış Öyküsü 2021 öncesi dahil						
Yok	287 (83,7)	56 (16,3)		Referans		
Var	23 (92)	2 (8)	0,446 (0,102 - 1,944)	0,282	0,685 (0,141 - 3,322)	0,638
Malignite						
Yok	297 (83,9)	57 (16,1)		Referans		
Var	13 (92,9)	1 (7,1)	0,401 (0,051 - 3,125)	0,383	0,469 (0,052 - 4,26)	0,502
Aldığı basamak tedavisi						
1. Basamak	151 (82,1)	33 (17,9)		Referans		
2. Basamak	159 (86,4)	25 (13,6)	0,719 (0,409 - 1,266)	0,254	0,292 (0,028 - 3,054)	0,304
IFN tedavisi alma durumu						
Yok	261 (85)	46 (15)		Referans		
Var	49 (80,3)	12 (19,7)	1,39 (0,687 - 2,812)	0,360	0,927 (0,089 - 9,705)	0,950
Pegylated * IFN-β 1a						
Yok	304 (84,2)	57 (15,8)		Referans		
Var	6 (85,7)	1 (14,3)	0,889 (0,105 - 7,524)	0,914	0,652 (0,063 - 6,693)	0,719

Glatiramer asetat							
Yok	291 (85,3)	50 (14,7)		Referans			
Var	19 (70,4)	8 (29,6)	2,451 (1,018 - 5,901)	0,046	2,119 (0,198 - 22,726)	0,535	
Teriflunomid							
Yok	265 (83,9)	51 (16,1)		Referans			
Var	45 (86,5)	7 (13,5)	0,808 (0,345 - 1,893)	0,624	2,091 (0,228 - 19,182)	0,514	
Fingolimod							
Yok	235 (84,2)	44 (15,8)		Referans			
Var	75 (84,3)	14 (15,7)	0,997 (0,518 - 1,92)	0,993	5,328 (0,382 - 74,256)	0,213	
Dimetilt fumarat							
Yok	263 (84)	50 (16)		Referans			
Var	47 (85,5)	8 (14,5)	0,895 (0,399 - 2,009)	0,789	1,736 (0,191 - 15,755)	0,624	
Kladribin							
Yok	291 (84,1)	55 (15,9)		Referans			
Var	19 (86,4)	3 (13,6)	0,835 (0,239 - 2,92)	0,778	3,398 (0,391 - 29,57)	0,268	
Natalizumab							
Yok	297 (84,6)	54 (15,4)		Referans			
Var	13 (76,5)	4 (23,5)	1,692 (0,532 - 5,385)	0,373	6,911 (0,829 - 57,602)	0,074	
Okrelizumab							
Yok	237 (83,7)	46 (16,3)					
Var	73 (85,9)	12 (14,1)	0,847 (0,426 - 1,684)	0,636	4,493 (0,493 - 40,927)	0,182	
Kullanılan ilaç sınıfı (değişim olmayanlar)							
İlaç sınıfı değiştirdi	31 (79,5)	8 (20,5)		Referans			
1. Basamak enjektabl immünomodülatör ilaçlar	55 (76,4)	17 (23,6)	1,198 (0,464 - 3,093)	0,709	3,174 (0,239 - 42,131)	0,381	
2. Basamakta oral tedaviler	77 (87,5)	11 (12,5)	0,554 (0,203 - 1,507)	0,247	1,152 (0,123 - 10,817)	0,901	
Monoklonal antikorlar	67 (87)	10 (13)	0,578 (0,208 - 1,608)	0,294	2,449 (0,185 - 32,491)	0,497	
1. Basamakta oral tedaviler	80 (87)	12 (13)	0,581 (0,217 - 1,558)	0,281	1,135 (0,09 - 14,301)	0,922	
Covid öyküsü							
Yok	226 (84,6)	41 (15,4)		Referans			
Var	84 (83,2)	17 (16,8)	1,116 (0,601 - 2,07)	0,729	1,287 (0,648 - 2,556)	0,471	
Tedavi 2							
Enjektabl tedavi	49 (75,4)	16 (24,6)		Referans			
Oral tedavi	152 (87,4)	22 (12,6)	0,443 (0,216 - 0,911)	0,027			
Monoklonal antikorlar	65 (86,7)	10 (13,3)	0,471 (0,197 - 1,128)	0,091			

Bağımsız risk faktörlerinin intestinal enfeksiyon varlığına etkisi univariate ve multiple model olarak binary lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Univariate model sonuçları incelendiğinde yaş değerleri bir birim azaldığında intestinal enfeksiyon varlığı riski (1/0,956) 1,046 kat artmaktadır ($p=0,001$). Edss başlangıç skoru değerleri bir birim azaldığında intestinal enfeksiyon varlığı riski (1/0,758) 1,319 kat artmaktadır ($p=0,007$). Glatiramer asetatat alanların intestinal enfeksiyon varlığı riski almayanlara göre 2,451 kat daha fazladır ($p=0,046$). Oral tedavi alanların intestinal enfeksiyon varlığı riski enjektabl tedavi alanlara göre daha azdır ($OR=0,443$ $p=0,027$). Diğer bağımsız risk faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 28. Diğer enfeksiyon varlığı bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Diğer Enfeksiyon Varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	40,82±11,17	42,79±11,04	1,016 (0,982 - 1,051)	0,360	1,009 (0,963 - 1,057)	0,716
Komorbidite sayısı	0,42±0,72	0,83±1,1	1,687 (1,148 - 2,479)	0,008	1,588 (0,976 - 2,583)	0,062
Charlson komorbidite indeksi	0,11±0,42	0,07±0,26	0,749 (0,239 - 2,344)	0,619	0,802 (0,234 - 2,746)	0,725
Edss başlangıç skoru	2,42±1,88	2,26±1,66	0,953 (0,77 - 1,181)	0,662	0,85 (0,567 - 1,275)	0,433
Cinsiyet						
Erkek	110 (95,7)	5 (4,3)		Referans		
Kadın	229 (90,5)	24 (9,5)	2,306 (0,857 - 6,205)	0,098	2,027 (0,679 - 6,048)	0,205
Sigara kullanım öyküsü						
Yok	205 (90,7)	21 (9,3)		Referans		
Evet	71 (93,4)	5 (6,6)				
Bırakmış	14 (100)	0 (0)				
Bilinmiyor	49 (94,2)	3 (5,8)				
MS alt tipi						
Rr	312 (92,3)	26 (7,7)		Referans		
Pr	2 (66,7)	1 (33,3)	6 (0,526 - 68,397)	0,149	94,325 (1,135 - 7836,514)	0,044
Sp	25 (92,6)	2 (7,4)	0,96 (0,215 - 4,28)	0,957	2,572 (0,357 - 18,529)	0,348
Hastane Yatış Öyküsü 2021 öncesi dahil						
Yok	317 (92,4)	26 (7,6)		Referans		
Var	22 (88)	3 (12)	1,663 (0,467 - 5,925)	0,433	2,063 (0,474 - 8,966)	0,334
Malignite						
Yok	327 (92,4)	27 (7,6)		Referans		
Var	12 (85,7)	2 (14,3)	2,019 (0,429 - 9,487)	0,374	1,514 (0,242 - 9,472)	0,658
Aldığı basamak tedavisi						
1. Basamak	164 (89,1)	20 (10,9)		Referans		
2. Basamak	175 (95,1)	9 (4,9)	0,422 (0,187 - 0,953)	0,038	0,272 (0,004 - 19,919)	0,552
IFN tedavisi alma durumu						
Yok	284 (92,5)	23 (7,5)		Referans		
Var	55 (90,2)	6 (9,8)	1,347 (0,524 - 3,461)	0,536	4,266 (0,153 - 118,837)	0,393
Pegylated * IFN-β 1a						
Yok	333 (92,2)	28 (7,8)		Referans		
Var	6 (85,7)	1 (14,3)	1,982 (0,23 - 17,048)	0,533	1,104 (0,095 - 12,871)	0,937

Glatiramer asetat							
Yok	319 (93,5)	22 (6,5)		Referans			
Var	20 (74,1)	7 (25,9)	5,075 (1,937 - 13,295)	0,001	12,25 (0,442 - 339,665)		0,139
Teriflunomid							
Yok	293 (92,7)	23 (7,3)		Referans			
Var	46 (88,5)	6 (11,5)	1,662 (0,642 - 4,3)	0,295	10,559 (0,331 - 336,369)		0,182
Fingolimod							
Yok	253 (90,7)	26 (9,3)		Referans			
Var	86 (96,6)	3 (3,4)	0,339 (0,1 - 1,15)	0,083	9,828 (0,142 - 681,411)		0,291
Dimetilt fumarat							
Yok	289 (92,3)	24 (7,7)		Referans			
Var	50 (90,9)	5 (9,1)	1,204 (0,439 - 3,303)	0,718	4,676 (0,15 - 145,959)		0,380
Kladribin							
Yok	317 (91,6)	29 (8,4)		Referans			
Var	22 (100)	0 (0)					
Natalizumab							
Yok	323 (92)	28 (8)		Referans			
Var	16 (94,1)	1 (5,9)	0,721 (0,092 - 5,639)	0,755	2,17 (0,104 - 45,191)		0,617
Okrelizumab							
Yok	261 (92,2)	22 (7,8)		Referans			
Var	78 (91,8)	7 (8,2)	1,065 (0,438 - 2,586)	0,890	2,712 (0,091 - 80,896)		0,565
Kullanılan ilaç sınıfı (değişim olmayanlar)							
İlaç sınıfı değiştirdi	34 (87,2)	5 (12,8)		Referans			
1. Basamak enjektabl immünomodülatör ilaçlar	63 (87,5)	9 (12,5)	0,971 (0,301 - 3,13)	0,961	2,926 (0,072 - 119,693)		0,571
2. Basamakta oral tedaviler	86 (97,7)	2 (2,3)	0,158 (0,029 - 0,855)	0,032	0,935 (0,025 - 34,539)		0,971
Monoklonal antikorlar	71 (92,2)	6 (7,8)	0,575 (0,164 - 2,016)	0,387	16,493 (0,149 - 1827,388)		0,243
1. Basamakta oral tedaviler	85 (92,4)	7 (7,6)	0,56 (0,166 - 1,887)	0,349	1,455 (0,043 - 49,559)		0,835
Covid öyküsü							
Yok	244 (91,4)	23 (8,6)		Referans			
Var	95 (94,1)	6 (5,9)	0,67 (0,265 - 1,697)	0,398	0,836 (0,298 - 2,345)		0,733
Tedavi 2							
Enjektabl tedavi	56 (86,2)	9 (13,8)		Referans			
Oral tedavi	165 (94,8)	9 (5,2)	0,339 (0,128 - 0,897)	0,029			
Monoklonal antikorlar	70 (93,3)	5 (6,7)	0,444 (0,141 - 1,401)	0,166			

Bağımsız risk faktörlerinin diğer enfeksiyon varlığına etkisi univariate ve multiple model olarak binary lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Univariate model sonuçları incelendiğinde komorbidite sayısı değerleri bir birim artığında diğer enfeksiyon varlığı riski 1,687 artmaktadır ($p=0,008$). 2. Basamak tedavi alanların diğer enfeksiyon varlığı riski 1. Basamak tedavi alanlara göre daha azdır ($OR=0,422$ $p=0,038$). Glatiramer asetat alanların diğer enfeksiyon varlığı riski almayanlara göre 5,075 kat daha fazladır ($p=0,001$). .2. Basamakta oral tedaviler alanların diğer enfeksiyon varlığı riski ilaç sınıfı değiştirilenlere göre daha azdır ($OR=0,158$ $p=0,032$). Oral tedavi alanların diğer enfeksiyon varlığı riski enjektabl tedavi alanlara göre daha azdır ($OR=0,339$ $p=0,029$). Multiple model sonucu incelendiğinde MS alt tipi PRMS olanların diğer enfeksiyon varlığı riski RRMS olanlara göre 94,325 kat daha fazladır ($p=0,044$). Diğer bağımsız risk faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 29. Enfeksiyon varlığı bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Enfeksiyon Varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	43±10,13	40,71±11,27	0,982 (0,954 - 1,01)	0,212	0,983 (0,945 - 1,023)	0,407
Komorbidite sayısı	0,48±0,89	0,44±0,75	0,949 (0,631 - 1,427)	0,802	1,014 (0,622 - 1,654)	0,954
Charlson komorbidite indeksi	0,12±0,4	0,1±0,42	0,921 (0,441 - 1,926)	0,828	0,66 (0,251 - 1,735)	0,400
Edss başlangıç skoru	2,4±1,78	2,4±1,87	1 (0,841 - 1,188)	0,996	0,921 (0,676 - 1,255)	0,604
Cinsiyet						
Erkek	21 (18,3)	94 (81,7)		Referans		
Kadın	21 (8,3)	232 (91,7)	2,468 (1,288 - 4,731)	0,006	2,131 (0,973 - 4,668)	0,059
Sigara kullanım öyküsü						
Yok	20 (8,8)	206 (91,2)		Referans		
Evet	11 (14,5)	65 (85,5)	0,574 (0,261 - 1,26)	0,166	0,549 (0,222 - 1,359)	0,195
Bırakmış	2 (14,3)	12 (85,7)	0,583 (0,122 - 2,788)	0,499	0,366 (0,053 - 2,505)	0,306
Bilinmiyor	9 (17,3)	43 (82,7)	0,464 (0,198 - 1,088)	0,077	0,685 (0,237 - 1,975)	0,483
MS alt tipi						
Rr	39 (11,5)	299 (88,5)		Referans		
Pr	0 (0)	3 (100)				
Sp	3 (11,1)	24 (88,9)				
Hastane Yatış Öyküsü 2021 öncesi dahil						
Yok	41 (12)	302 (88)		Referans		
Var	1 (4)	24 (96)	3,258 (0,429 - 24,73)	0,253	5,491 (0,591 - 51,039)	0,134
Malignite						
Yok	38 (10,7)	316 (89,3)		Referans		
Var	4 (28,6)	10 (71,4)	0,301 (0,09 - 1,006)	0,051	0,344 (0,074 - 1,602)	0,174
Aldığı basamak tedavisi						
1. Basamak	21 (11,4)	163 (88,6)		Referans		
2. Basamak	21 (11,4)	163 (88,6)	1 (0,526 - 1,901)	1,000	2,514 (0,398 - 15,883)	0,327
IFN tedavisi alma durumu						
Yok	34 (11,1)	273 (88,9)		Referans		
Var	8 (13,1)	53 (86,9)	0,825 (0,362 - 1,882)	0,648	0,472 (0,103 - 2,173)	0,336
Pegylated * IFN-β 1a						
Yok	42 (11,6)	319 (88,4)		Referans		
Var	0 (0)	7 (100)				

Glatiramer asetatat							
Yok	42 (12,3)	299 (87,7)		Referans			
Var	0 (0)	27 (100)					
Teriflunomid							
Yok	33 (10,4)	283 (89,6)		Referans			
Var	9 (17,3)	43 (82,7)	0,557 (0,249 - 1,245)	0,154	0,487 (0,108 - 2,197)		0,349
Fingolimod							
Yok	27 (9,7)	252 (90,3)		Referans			
Var	15 (16,9)	74 (83,1)	0,529 (0,267 - 1,046)	0,067	0,206 (0,051 - 0,836)		0,027
Dimetilt fumarat							
Yok	40 (12,8)	273 (87,2)		Referans			
Var	2 (3,6)	53 (96,4)	3,883 (0,911 - 16,557)	0,067	3,106 (0,464 - 20,783)		0,243
Kladribin							
Yok	39 (11,3)	307 (88,7)		Referans			
Var	3 (13,6)	19 (86,4)	0,805 (0,228 - 2,843)	0,736	0,434 (0,093 - 2,019)		0,287
Natalizumab							
Yok	41 (11,7)	310 (88,3)		Referans			
Var	1 (5,9)	16 (94,1)	2,116 (0,273 - 16,378)	0,473	1,254 (0,119 - 13,197)		0,850
Okrelizumab							
Yok	34 (12)	249 (88)		Referans			
Var	8 (9,4)	77 (90,6)	1,314 (0,584 - 2,959)	0,509	0,582 (0,152 - 2,233)		0,430
Kullanılan ilaç sınıfı (değişim olmayanlar)							
İlaç sınıfı değiştirdi	3 (7,7)	36 (92,3)		Referans			
1. Basamak enjektabl immünomodülatör ilaçlar	8 (11,1)	64 (88,9)	0,667 (0,166 - 2,672)	0,567			
2. Basamakta oral tedaviler	15 (17)	73 (83)	0,406 (0,11 - 1,491)	0,174			
Monoklonal antikorlar	5 (6,5)	72 (93,5)	1,2 (0,271 - 5,304)	0,810			
1. Basamakta oral tedaviler	11 (12)	81 (88)	0,614 (0,161 - 2,333)	0,474			
Covid öyküsü							
Yok	40 (15)	227 (85)					
Var	2 (2)	99 (98)	8,722 (2,067 - 36,801)	0,003	13,458 (2,927 - 61,887)		0,001
Tedavi 2							
Enjektabl tedavi	8 (12,3)	57 (87,7)		Referans			
Oral tedavi	25 (14,4)	149 (85,6)	0,836 (0,357 - 1,962)	0,682			
Monoklonal antikorlar	4 (5,3)	71 (94,7)	2,491 (0,714 - 8,694)	0,152			

Bağımsız risk faktörlerinin enfeksiyon varlığına etkisi univariate ve multiple model olarak binary lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Univariate model sonuçları incelendiğinde kadınların enfeksiyon varlığı riski erkeklere göre 2,468 kat daha fazladır ($p=0,006$). Covid öyküsü olanların enfeksiyon varlığı riski Covid öyküsü olmayanlara göre 8,722 kat daha fazladır ($p=0,003$). Multiple model sonucu incelendiğinde fingolimod alanların enfeksiyon varlığı riski almayanlara göre daha azdır ($OR=0,206$ $p=0,027$). Covid öyküsü olanların enfeksiyon varlığı riski Covid öyküsü olmayanlara göre 13,458 kat daha fazladır ($p=0,001$). İstatiksel olarak anlamlı olmakla birlikte hasta sayısının az olması nedeniyle teorik olarak böyle bir durumun olması beklenen bir durum değildir. Diğer bağımsız risk faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 30. . Hastane yatış öyküsü varlığı bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Hastane Yatış Öyküsü varlığı		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	40,42±10,83	51,21±12,51	1,094 (1,045 - 1,144)	<0,001	1,044 (0,98 - 1,113)	0,182
Komorbidite sayısı	0,43±0,76	0,74±0,81	1,492 (0,928 - 2,397)	0,098	1,107 (0,558 - 2,198)	0,771
Charlson komorbidite indeksi	0,09±0,37	0,47±0,84	2,93 (1,569 - 5,472)	0,001	1,326 (0,539 - 3,263)	0,539
Edss başlangıç skoru	2,27±1,74	4,79±2,4	1,738 (1,392 - 2,169)	<0,001	1,811 (1,174 - 2,792)	0,007
Cinsiyet						
Erkek	108 (93,9)	7 (6,1)		Referans		
Kadın	241 (95,3)	12 (4,7)	0,768 (0,294 - 2,005)	0,590	1,26 (0,368 - 4,317)	0,712
Sigara kullanım öyküsü						
Yok	218 (96,5)	8 (3,5)		Referans		
Evet	73 (96,1)	3 (3,9)	1,12 (0,289 - 4,333)	0,870	1,918 (0,38 - 9,681)	0,430
Bırakmış	13 (92,9)	1 (7,1)	2,096 (0,243 - 18,047)	0,500	1,819 (0,137 - 24,114)	0,650
Bilinmiyor	45 (86,5)	7 (13,5)	4,239 (1,463 - 12,283)	0,008	3,492 (0,972 - 12,541)	0,055
MS alt tipi						
Rr	328 (97)	10 (3)		Referans		
Pr	3 (100)	0 (0)				
Sp	18 (66,7)	9 (33,3)				
Malignite						
Yok	336 (94,9)	18 (5,1)		Referans		
Var	13 (92,9)	1 (7,1)	1,436 (0,178 - 11,592)	0,734	0,142 (0,005 - 4,068)	0,254
Aldığı basamak tedavisi						
1. Basamak	179 (97,3)	5 (2,7)		Referans		
2. Basamak	170 (92,4)	14 (7,6)	2,948 (1,039 - 8,362)	0,042	2,324 (0,016 - 328,223)	0,738
IFN tedavisi alma durumu						
Yok	290 (94,5)	17 (5,5)		Referans		
Var	59 (96,7)	2 (3,3)	0,578 (0,13 - 2,57)	0,472	6,179 (0,025 - 1510,382)	0,516

Pegylated * IFN-β 1a						
Yok	343 (95)	18 (5)		Referans		
Var	6 (85,7)	1 (14,3)	3,176 (0,363 - 27,799)	0,296	14,643 (0,481 - 445,646)	0,124
Glatiramer asetat						
Yok	323 (94,7)	18 (5,3)		Referans		
Var	26 (96,3)	1 (3,7)	0,69 (0,089 - 5,377)	0,723	6,256 (0,018 - 2234,714)	0,541
Teriflunomid						
Yok	299 (94,6)	17 (5,4)		Referans		
Var	50 (96,2)	2 (3,8)	0,704 (0,158 - 3,139)	0,645	12,482 (0,173 - 902,607)	0,248
Fingolimod						
Yok	264 (94,6)	15 (5,4)		Referans		
Var	85 (95,5)	4 (4,5)	0,828 (0,268 - 2,563)	0,744	4,76 (0,104 - 217,514)	0,424
Dimetilfumarat						
Yok	295 (94,2)	18 (5,8)		Referans		
Var	54 (98,2)	1 (1,8)	0,303 (0,04 - 2,321)	0,251	3,666 (0,053 - 253,25)	0,548
Kladribin						
Yok	330 (95,4)	16 (4,6)		Referans		
Var	19 (86,4)	3 (13,6)	3,257 (0,873 - 12,154)	0,079	2,665 (0,08 - 88,55)	0,583
Natalizumab						
Yok	334 (95,2)	17 (4,8)		Referans		
Var	15 (88,2)	2 (11,8)	2,62 (0,554 - 12,389)	0,224	1,894 (0,161 - 22,252)	0,611
Okrelizumab						
Yok	272 (96,1)	11 (3,9)		Referans		
Var	77 (90,6)	8 (9,4)	2,569 (0,998 - 6,611)	0,050	1,303 (0,067 - 25,314)	0,861

Kullanılan ilaç sınıfı (değişim olmayanlar)						
İlaç sınıfı değiştirdi	36 (92,3)	3 (7,7)		Referans		
1. Basamak enjektabl immünomodülatör ilaçlar	70 (97,2)	2 (2,8)	0,343 (0,055 - 2,145)	0,253	2,023 (0,023 - 177,439)	0,758
2. Basamakta oral tedaviler	83 (94,3)	5 (5,7)	0,723 (0,164 - 3,188)	0,668	2,207 (0,068 - 71,88)	0,656
Monoklonal antikorlar	70 (90,9)	7 (9,1)	1,2 (0,293 - 4,92)	0,800	2,203 (0,046 - 105,079)	0,689
1. Basamakta oral tedaviler	90 (97,8)	2 (2,2)	0,267 (0,043 - 1,663)	0,157	1,668 (0,011 - 258,203)	0,842
Covid öyküsü						
Yok	254 (95,1)	13 (4,9)		Referans		
Var	95 (94,1)	6 (5,9)	1,234 (0,456 - 3,34)	0,679	0,709 (0,208 - 2,416)	0,583
Tedavi 2						
Enjektabl tedavi	63 (96,9)	2 (3,1)		Referans		
Oral tedavi	167 (96)	7 (4)	1,32 (0,267 - 6,526)	0,733		
Monoklonal antikorlar	69 (92)	6 (8)	2,739 (0,533 - 14,069)	0,227		

Bağımsız risk faktörlerinin hastane yatış öyküsü varlığına etkisi univariate ve multiple model olarak binary lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Univariate model sonuçları incelendiğinde yaş değerleri bir birim artığında hastane yatış öyküsü varlığı riski 1,094 artmaktadır ($p<0,001$). Charlson komorbidite indeksi değerleri bir birim artığında hastane yatış öyküsü varlığı riski 2,93 artmaktadır ($p=0,001$). Edss başlangıç skoru değerleri bir birim artığında hastane yatış öyküsü varlığı riski 1,738 artmaktadır ($p<0,001$). Sigara kullanımı bilinmeyenlerin hastane yatış öyküsü varlığı riski sigara kullanmayanlara göre 4,239 kat daha fazladır ($p=0,008$). 2. Basamak tedavi alanların hastane yatış öyküsü varlığı riski 1. Basamak tedavi alanlara göre 2,948 kat daha fazladır ($p=0,042$). Multiple model sonucu incelendiğinde Edss başlangıç skoru değerleri bir birim artığında hastane yatış öyküsü varlığı riski 1,811 artmaktadır ($p=0,007$). Diğer bağımsız risk faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 31. Hastane yatış öyküsü 2021 öncesi dahil bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Hastane Yatış Öyküsü 2021 öncesi dahil		Univariate		Multiple	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	40,48±10,85	47,68±13,34	1,06 (1,021 - 1,1)	0,002	1,006 (0,951 - 1,063)	0,837
Komorbidite sayısı	0,43±0,76	0,72±0,79	1,479 (0,966 - 2,263)	0,072	1,345 (0,749 - 2,413)	0,321
Charlson komorbidite indeksi	0,09±0,37	0,36±0,76	2,412 (1,315 - 4,425)	0,004	1,063 (0,446 - 2,532)	0,890
EDSS Başlangıç Skoru	2,27±1,74	4,3±2,42	1,577 (1,306 - 1,904)	<0,001	1,422 (0,94 - 2,152)	0,096
Cinsiyet						
Erkek	107 (93)	8 (7)		Referans		
Kadın	236 (93,3)	17 (6,7)	0,963 (0,403 - 2,302)	0,933	2,057 (0,632 - 6,694)	0,231
Sigara kullanım öyküsü						
Yok	215 (95,1)	11 (4,9)		Referans		
Evet	73 (96,1)	3 (3,9)	0,803 (0,218 - 2,959)	0,742	1,048 (0,231 - 4,763)	0,951
bırakmış	11 (78,6)	3 (21,4)	5,331 (1,297 - 21,901)	0,020	5,047 (0,787 - 32,371)	0,088
bilinmiyor	44 (84,6)	8 (15,4)	3,554 (1,352 - 9,344)	0,010	2,994 (0,919 - 9,754)	0,069
MS alt tipi						
Rr	323 (95,6)	15 (4,4)		Referans		
Pr	2 (66,7)	1 (33,3)	10,767 (0,924 - 125,474)	0,058	5,8 (0,072 - 469,569)	0,433
Sp	18 (66,7)	9 (33,3)	10,767 (4,151 - 27,923)	<0,001	5,679 (1,332 - 24,219)	0,019
Malignite						
Yok	330 (93,2)	24 (6,8)		Referans		
Var	13 (92,9)	1 (7,1)	1,058 (0,133 - 8,43)	0,958	0,291 (0,018 - 4,625)	0,381
Aldığı basamak tedavisi						
1. Basamak	177 (96,2)	7 (3,8)		Referans		
2. Basamak	166 (90,2)	18 (9,8)	2,742 (1,117 - 6,733)	0,028	1,234 (0,018 - 83,793)	0,922

IFN tedavisi alma durumu

Yok	284 (92,5)	23 (7,5)		Referans		
Var	59 (96,7)	2 (3,3)	0,419 (0,096 - 1,824)	0,246	2,253 (0,019 - 274,051)	0,740
Pegylated * IFN-β 1a						
Yok	337 (93,4)	24 (6,6)		Referans		
Var	6 (85,7)	1 (14,3)	2,34 (0,271 - 20,234)	0,440	11,008 (0,694 - 174,649)	0,089
Glatiramer Asetatat						
Yok	317 (93)	24 (7)		Referans		
Var	26 (96,3)	1 (3,7)	0,508 (0,066 - 3,907)	0,515	2,177 (0,013 - 357,446)	0,765
Teriflunomid						
Yok	294 (93)	22 (7)		Referans		
Var	49 (94,2)	3 (5,8)	0,818 (0,236 - 2,838)	0,752	4,22 (0,113 - 158,209)	0,436
Fingolimod						
Yok	260 (93,2)	19 (6,8)		Referans		
Var	83 (93,3)	6 (6,7)	0,989 (0,382 - 2,559)	0,982	0,879 (0,019 - 40,286)	0,947
Dimetilfumarat						
Yok	290 (92,7)	23 (7,3)		Referans		
Var	53 (96,4)	2 (3,6)	0,476 (0,109 - 2,078)	0,323	1,258 (0,036 - 43,905)	0,899
Kladribin						
Yok	324 (93,6)	22 (6,4)		Referans		
Var	19 (86,4)	3 (13,6)	2,325 (0,639 - 8,464)	0,200	0,894 (0,021 - 38,237)	0,953
Natalizumab						
Yok	329 (93,7)	22 (6,3)		Referans		
Var	14 (82,4)	3 (17,6)	3,205 (0,856 - 11,99)	0,084	2,887 (0,298 - 28,005)	0,360
Okrelizumab						
Yok	266 (94)	17 (6)		Referans		
Var	77 (90,6)	8 (9,4)	1,626 (0,676 - 3,911)	0,278	0,959 (0,074 - 12,382)	0,975

Kullanılan ilaç sınıfı (değişim olmayanlar)				Referans		
İlaç sınıfı değiştirdi	36 (92,3)	3 (7,7)				
1. BASAMAK ENJEKTABL İMMÜNOMODÜLATÖR İLAÇLAR	70 (97,2)	2 (2,8)	0,343 (0,055 - 2,145)	0,253	1,017 (0,019 - 55,311)	0,993
2. BASAMAKTA ORAL TEDAVİLER	80 (90,9)	8 (9,1)	1,2 (0,301 - 4,789)	0,796	4,709 (0,209 - 106,162)	0,330
MONOKLONAL ANTİKORLAR	69 (89,6)	8 (10,4)	1,391 (0,348 - 5,568)	0,641	1,298 (0,019 - 88,851)	0,904
1. BASAMAKTA ORAL TEDAVİLER	88 (95,7)	4 (4,3)	0,545 (0,116 - 2,561)	0,442	1,489 (0,021 - 105,727)	0,855
Covid öyküsü						
Yok	250 (93,6)	17 (6,4)		Referans		
Var	93 (92,1)	8 (7,9)	1,265 (0,528 - 3,03)	0,598	0,704 (0,238 - 2,088)	0,527
Tedavi 2						
Enjektabl tedavi	63 (96,9)	2 (3,1)		Referans		
Oral tedavi	162 (93,1)	12 (6,9)	2,333 (0,508 - 10,722)	0,276		
Monoklonal antikorlar	68 (90,7)	7 (9,3)	3,243 (0,649 - 16,197)	0,152		

Bağımsız risk faktörlerinin hastane yatış öyküsü 2021 öncesi dahil varlığına etkisi univariate ve multiple model olarak binary lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Univariate model sonuçları incelendiğinde yaş değerleri bir birim artığında hastane yatış öyküsü 2021 öncesi dahil varlığı riski 1,06 kat artmaktadır ($p=0,002$). Charlson komorbidite indeksi değerleri bir birim artığında hastane yatış öyküsü 2021 öncesi dahil varlığı riski 2,412 kat artmaktadır ($p=0,004$). Edss başlangıç skoru değerleri bir birim artığında hastane yatış öyküsü 2021 öncesi dahil varlığı riski 1,577 kat artmaktadır ($p<0,001$). Sigarayı bırakanların hastane yatış öyküsü 2021 öncesi dahil varlığı riski sigara kullanmayanlara göre 5,331 kat daha fazladır ($p=0,02$). Sigara kullanımı bilinmeyenlerin hastane yatış öyküsü 2021 öncesi dahil varlığı riski sigara kullanmayanlara göre 3,554 kat daha fazladır ($p=0,01$). MS alt tipi SPMS olanların hastane yatış öyküsü 2021 öncesi dahil varlığı riski RRMS olanlara göre 10,767 kat daha fazladır ($p<0,001$). 2. Basamak tedavi alanların hastane yatış öyküsü 2021 öncesi dahil varlığı riski 1. Basamak tedavi alanlara göre 2,742 kat daha fazladır ($p=0,028$). Multiple model sonucu

incelendiğinde MS alt tipi SPMS olanların hastane yatış öyküsü 2021 öncesi dahil varlığı riski RRMS olanlara göre 5,679 kat daha fazladır (p=0,019). Diğer bağımsız risk faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (p>0,050).

Tablo 32. Malignite bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Malignite		Univariate		Multiple	
	yok	var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	40,76±11,12	46,43±11,3	1,046 (0,997 - 1,097)	0,065	1 (0,94 - 1,065)	0,992
Komorbidite sayısı	0,43±0,74	0,86±1,17	1,67 (1,001 - 2,785)	0,049	1,442 (0,749 - 2,776)	0,273
Charlson komorbidite indeksi	0,1±0,4	0,29±0,73	1,914 (0,847 - 4,324)	0,118	1,325 (0,445 - 3,95)	0,613
Edss Başlangıç Skoru	2,36±1,84	3,61±2,09	1,332 (1,05 - 1,69)	0,018	1,848 (1,154 - 2,961)	0,011
Cinsiyet						
Erkek	109 (94,8)	6 (5,2)			Referans	
Kadın	245 (96,8)	8 (3,2)	0,593 (0,201 - 1,751)	0,344	0,867 (0,229 - 3,285)	0,834
Sigara kullanım öyküsü						
Yok	219 (96,9)	7 (3,1)			Referans	
Evet	75 (98,7)	1 (1,3)				
Bırakmış	14 (100)	0 (0)				
Bilinmiyor	46 (88,5)	6 (11,5)				
MS alt tipi						
Rr	325 (96,2)	13 (3,8)			Referans	
Pr	3 (100)	0 (0)				
Sp	26 (96,3)	1 (3,7)				
Hastane Yatış Öyküsü 2021 öncesi dahil						
Yok	330 (96,2)	13 (3,8)			Referans	
Var	24 (96)	1 (4)	1,058 (0,133 - 8,43)	0,958	0,611 (0,06 - 6,196)	0,677
Aldığı basamak tedavisi						
1. Basamak	174 (94,6)	10 (5,4)			Referans	
2. Basamak	180 (97,8)	4 (2,2)	0,387 (0,119 - 1,256)	0,114	0,021 (0,001 - 0,531)	0,019

IFN tedavisi alma durumu							
Yok	294 (95,8)	13 (4,2)		Referans			
Var	60 (98,4)	1 (1,6)	0,377 (0,048 - 2,936)	0,352	3,777 (0,001 - 21390,678)	0,763	
Pegylated * IFN-β 1a							
Yok	348 (96,4)	13 (3,6)		Referans			
Var	6 (85,7)	1 (14,3)	4,462 (0,5 - 39,793)	0,180	8,441 (0,439 - 162,235)	0,157	
Glatiramer Asetatat							
yok	329 (96,5)	12 (3,5)		Referans			
var	25 (92,6)	2 (7,4)	2,193 (0,465 - 10,346)	0,321	21,519 (0,003 - 138680,449)	0,493	
Teriflunomid							
yok	306 (96,8)	10 (3,2)		Referans			
var	48 (92,3)	4 (7,7)	2,55 (0,769 - 8,456)	0,126	2,85 (0,128 - 63,419)	0,508	
Fingolimod							
yok	267 (95,7)	12 (4,3)		Referans			
Var	87 (97,8)	2 (2,2)	0,511 (0,112 - 2,33)	0,386	3,194 (0,049 - 206,27)	0,585	
Dimetilfumarat							
Yok	302 (96,5)	11 (3,5)		Referans			
Var	52 (94,5)	3 (5,5)	1,584 (0,427 - 5,871)	0,491	1,616 (0,092 - 28,326)	0,742	
Kladribin							
Yok	332 (96)	14 (4)		Referans			
Var	22 (100)	0 (0)					
Natalizumab							
Yok	337 (96)	14 (4)		Referans			
Var	17 (100)	0 (0)					
Okrelizumab							
Yok	272 (96,1)	11 (3,9)		Referans			
Var	82 (96,5)	3 (3,5)	0,905 (0,246 - 3,32)	0,880	5,238 (0,001 - 32713,774)	0,710	

Kullanılan ilaç sınıfı (değişim olmayanlar)							
İlaç sınıfı değiştirdi	38 (97,4)	1 (2,6)			Referans		
1. BASAMAK ENJEKTABL İMMÜNOMODÜLATÖR	70 (97,2)	2 (2,8)	1,086 (0,095 - 12,366)	0,947	0,817 (0,024 - 28,044)	0,911	
İL AÇLAR							
.2. BASAMAKTA ORAL TEDAVİLER	85 (96,6)	3 (3,4)	1,341 (0,135 - 13,314)	0,802	51,599 (0,007 - 405462,912)	0,389	
MONOKLONAL ANTİKORLAR	74 (96,1)	3 (3,9)	1,541 (0,155 - 15,315)	0,712	17,857 (0,003 - 123372,858)	0,523	
1. BASAMAKTA ORAL TEDAVİLER	87 (94,6)	5 (5,4)	2,184 (0,247 - 19,331)	0,483	10,089 (0,001 - 68666,725)	0,608	
Covid öyküsü							
Yok	256 (95,9)	11 (4,1)			Referans		
Var	98 (97)	3 (3)	0,712 (0,195 - 2,608)	0,609	0,751 (0,164 - 3,435)	0,712	
Tedavi 2							
Enjektabl tedavi	64 (98,5)	1 (1,5)			Referans		
Oral tedavi	166 (95,4)	8 (4,6)	3,084 (0,378 - 25,156)	0,293			
Monoklonal antikorlar	72 (96)	3 (4)	2,667 (0,271 - 26,283)	0,401			

Bağımsız risk faktörlerinin maligniteye etkisi univariate ve multiple model olarak binary lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Univariate model sonuçları incelendiğinde komorbidite sayısı değerleri bir birim artığında malignite riski 1,67 kat artmaktadır ($p=0,049$). Edss başlangıç skoru değerleri bir birim artığında malignite riski 1,332 kat artmaktadır ($p=0,018$). Multiple model sonucu incelendiğinde Edss başlangıç skoru değerleri bir birim artığında malignite riski 1,848 kat artmaktadır ($p=0,011$). 2. Basamak tedavi alanların malignite riski 1. Basamak tedavi alanlara göre daha azdır ($OR=0,021$ $p=0,019$). Diğer bağımsız risk faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$).

Tablo 33. Covid öyküsü bağımlı değişkeni üzerinde bağımsız risk faktörlerinin etkisinin binary lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Covid öyküsü		Univariate		Multiple	
	yok	var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	40,6±11,22	41,95±10,98	1,011 (0,99 - 1,032)	0,301	0,995 (0,967 - 1,024)	0,752
Komorbidite sayısı	0,44±0,77	0,48±0,74	1,064 (0,793 - 1,428)	0,678	1,066 (0,744 - 1,526)	0,728
Charlson komorbidite indeksi	0,09±0,36	0,16±0,52	1,46 (0,88 - 2,42)	0,143	1,081 (0,587 - 1,993)	0,802
Edss başlangıç skoru	2,26±1,79	2,77±2	1,15 (1,022 - 1,294)	0,020	0,98 (0,789 - 1,217)	0,854
Cinsiyet						
Erkek	81 (70,4)	34 (29,6)		Referans		
Kadın	186 (73,5)	67 (26,5)	0,858 (0,527 - 1,398)	0,539	1,007 (0,561 - 1,807)	0,982
Sigara kullanım öyküsü						
Yok	168 (74,3)	58 (25,7)		Referans		
Evet	55 (72,4)	21 (27,6)	1,106 (0,616 - 1,985)	0,736	0,996 (0,517 - 1,918)	0,990
Bırakmış	6 (42,9)	8 (57,1)	3,862 (1,286 - 11,6)	0,016	3,221 (0,95 - 10,917)	0,060
Bilinmiyor	38 (73,1)	14 (26,9)	1,067 (0,54 - 2,11)	0,852	0,945 (0,443 - 2,016)	0,884
Ms tıptı						
Rr	250 (74)	88 (26)		Referans		
Pr	2 (66,7)	1 (33,3)	1,42 (0,127 - 15,858)	0,776	0,207 (0,008 - 5,72)	0,353
Sp	15 (55,6)	12 (44,4)	2,273 (1,024 - 5,043)	0,043	1,891 (0,646 - 5,535)	0,245
Hastane Yatış Öyküsü 2021 öncesi dahil						
Yok	250 (72,9)	93 (27,1)		Referans		
Var	17 (68)	8 (32)	1,265 (0,528 - 3,03)	0,598	0,753 (0,268 - 2,112)	0,590

Malignite							
Yok	256 (72,3)	98 (27,7)		Referans			
Var	11 (78,6)	3 (21,4)	0,712 (0,195 - 2,608)	0,609	0,906 (0,217 - 3,782)	0,892	
Aldığı basamak tedavisi							
1. Basamak	148 (80,4)	36 (19,6)		Referans			
2. Basamak	119 (64,7)	65 (35,3)	2,246 (1,399 - 3,605)	0,001	1,095 (0,151 - 7,939)	0,929	
IFN tedavisi alma durumu							
Yok	223 (72,6)	84 (27,4)		Referans			
Var	44 (72,1)	17 (27,9)	1,026 (0,555 - 1,894)	0,935	4,023 (0,378 - 42,85)	0,249	
Pegylated * IFN-β 1a							
Yok	263 (72,9)	98 (27,1)		Referans			
Var	4 (57,1)	3 (42,9)	2,013 (0,443 - 9,155)	0,365	2,047 (0,345 - 12,144)	0,430	
Glatiramer asetat							
Yok	245 (71,8)	96 (28,2)		Referans			
Var	22 (81,5)	5 (18,5)	0,58 (0,214 - 1,576)	0,285	1,87 (0,166 - 21,094)	0,613	
Teriflunomid							
Yok	224 (70,9)	92 (29,1)		Referans			
Var	43 (82,7)	9 (17,3)	0,51 (0,239 - 1,088)	0,081	0,109 (0,013 - 0,884)	0,038	
Fingolimod							
Yok	206 (73,8)	73 (26,2)		Referans			
Var	61 (68,5)	28 (31,5)	1,295 (0,769 - 2,181)	0,330	0,154 (0,017 - 1,376)	0,094	

Dimetilt fumarat							
Yok	220 (70,3)	93 (29,7)		Referans			
Var	47 (85,5)	8 (14,5)	0,403 (0,183 - 0,885)	0,024	0,063 (0,008 - 0,504)	0,009	
Kladribin							
Yok	253 (73,1)	93 (26,9)		Referans			
Var	14 (63,6)	8 (36,4)	1,555 (0,632 - 3,826)	0,337	0,21 (0,024 - 1,8)		0,154
Natalizumab							
Yok	256 (72,9)	95 (27,1)		Referans			
Var	11 (64,7)	6 (35,3)	1,47 (0,529 - 4,085)	0,460	0,822 (0,154 - 4,386)		0,819
Okrelizumab							
Yok	214 (75,6)	69 (24,4)		Referans			
Var	53 (62,4)	32 (37,6)	1,873 (1,118 - 3,137)	0,017	1,261 (0,216 - 7,359)		0,796
Kullanılan ilaç sınıfı (değişim olmayanlar)							
İlaç sınıfı değiştirdi	24 (61,5)	15 (38,5)		Referans			
1. Basamak enjekteabl immünomodülatör ilaçlar	57 (79,2)	15 (20,8)	0,421 (0,178 - 0,995)	0,049	0,033 (0,004 - 0,304)	0,003	
2. Basamakta oral tedaviler	60 (68,2)	28 (31,8)	0,747 (0,34 - 1,638)	0,466	1,233 (0,182 - 8,338)		0,830
Monoklonal antikorlar	48 (62,3)	29 (37,7)	0,967 (0,437 - 2,136)	0,933	0,187 (0,02 - 1,783)		0,145
1. Basamakta oral tedaviler	78 (84,8)	14 (15,2)	0,287 (0,122 - 0,679)	0,004	0,807 (0,073 - 8,874)		0,861
Tedavi 2							
Enjekteabl tedavi	53 (81,5)	12 (18,5)		Referans			
Oral tedavi	134 (77)	40 (23)	1,318 (0,642 - 2,707)	0,451			
Monoklonal antikorlar	46 (61,3)	29 (38,7)	2,784 (1,276 - 6,075)	0,010			

Bağımsız risk faktörlerinin Covid öyküsüne etkisi univariate ve multiple model olarak binary lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Univariate model sonuçları incelendiğinde Edss başlangıç skoru değerleri bir birim artığında Covid öyküsü riski 1,15 kat artmaktadır ($p=0,02$). Sigarayı bırakanların Covid öyküsü riski sigara kullanmayanlara göre 3,862 kat daha fazladır ($p=0,016$). MS alt tipi SPMS olanların Covid öyküsü riski RRMS olanlara göre 2,273 kat daha fazladır ($p=0,043$). 2. Basamak tedavi alanların Covid öyküsü riski 1. Basamak tedavi alanlara göre 2,246 kat daha fazladır ($p=0,001$). Dimetilt fumarat alanların Covid öyküsü riski almayanlara göre daha azdır ($OR=0,403$ $p=0,024$). Okrelizumab alanların Covid öyküsü riski almayanlara göre 1,873 kat daha fazladır ($p=0,017$). 1. Basamak enjektabl immünomodülatör ilaçları alanların Covid öyküsü riski ilaç sınıfı değiştirilenlere göre daha azdır ($OR=0,421$ $p=0,049$). 1. Basamakta oral tedaviler alanların Covid öyküsü riski ilaç sınıfı değiştirilenlere göre daha azdır ($OR=0,287$ $p=0,004$). Monoklonal antikorlar tedavi alanların Covid öyküsü riski enjektabl tedavi alanlara göre 2,784 kat daha fazladır ($p=0,01$). Multiple model sonucu incelendiğinde teriflunomid alanların Covid öyküsü riski almayanlara göre daha azdır ($OR=0,109$ $p=0,038$). İstatiksel olarak anlamlı çıkmakla birlikte klinik olarak böyle bir durumun olması beklenen bir durum değildir. Dimetilt fumarat alanların Covid öyküsü riski almayanlara göre daha azdır ($OR=0,063$ $p=0,009$). 1. Basamak enjektabl immünomodülatör ilaçları alanların Covid öyküsü riski ilaç sınıfı değiştirilenlere göre daha azdır ($OR=0,033$ $p=0,003$). Diğer bağımsız risk faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,050$).



5. TARTIŞMA

MS hastalarında ilaç kullanımlarına bağlı olarak enfeksiyon ve malignite sıklıklarının arttığına dair bildirimler mevcuttur[2]. Son yıllarda özellikle Covid-19 pandemisinden sonra bu konuyla özellikle de enfeksiyon sıklıklarını araştıran çalışmalarda artış dikkati çekmiş olup hala literatürde yeterli bilgi bulunmamakta olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.

MS hastalarında tedavi ile enfeksiyon sıklığı ile ilgili çalışmalara bakıldığında öncelikle MS olmayan hasta grupları ile kıyaslandığı görülmektedir. Yapılan bir çalışmada MS hastalarında DMT tedavisinden bağımsız olarak komorbidite indekisinde artış, daha önceden enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olması ve hastanın maluliyetinde artış olması ciddi enfeksiyon riskinde artış olduğunu göstermektedir. Rituksimab, fingolimod ve natalizumab tedavisi alan hastalar IFN/GA tedavisi alan hastalara göre yatış gerektirmeyen enfeksiyon riski açısından yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde yatış gerektiren enfeksiyon riski açısından bakıldığında rituksimab ve natalizumab tedavisi alan hastalar IFN/GA tedavisi alan hastalara göre enfeksiyon riskinde artış olduğu saptanmıştır[5].

MS hastalarında tedavi ile malignite sıklığına ilişkin yapılan çalışmalara bakıldığında zaman bazı çalışmalar malignite riskinin arttığına dair bilgiler verirken bazı çalışmalarda riskin arttığına dair yeterli kanıt olmadığı ve daha fazla bilginin gerekli olduğu ifade edilmektedir[96]. Fingolimod, natalizumab ve rituksimab tedavisi alan MS hastalarında yapılan bir çalışmalarda rituksimab, natalizumab ve genel popülasyon arasında invaziv kanser riski açısından bir fark bulunmazken, fingolimod ile genel popülasyona ve ritüksimaba kıyasla muhtemelen daha yüksek bir risk bulunduğu saptanmıştır[97]. Yapılan başka bir çalışmada MS hastalarında kanser riskinin genele popülasyonla kıyaslandığında benzer olduğu, DMT tedavisinin yaşa bağlı etkisine bakıldığında 62 yaş üzerinde yüksek kanser riski olduğu saptanmış olup daha genç hastalarda kanser riski açısından koruyucu faktör olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak DMT maruziyeti ve yaş arasındaki etkileşimin nedensel bir etki olup olmadığını açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırma yapılması gerektiği ifade edilmiştir[98].

Bu bağlamda; bu çalışmada nöroloji polikliniğinde MS nedeniyle takipli olan hastalarda geçmişe dönük 1 yıllık veri taraması ve 1 yıllık takip ile enfeksiyon ve malignite sıklıkları araştırılmış özellikle aldıkları tedavi türünün enfeksiyon ve malignite riskini artırıp arttırmadığı saptanmaya çalışılmış, enfeksiyon ve malignite riskini artıran diğer faktörlerde bu açıdan değerlendirilmiştir.

MS hastalarında üriner sistem enfeksiyon riskinin kadınlarda erkeklere göre yüksek olduğu saptandı. 2019 yılında Fitzgerald ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şüpheli akut relaps olan hastaları İYE açısından demografik ve klinik belirleyicilerini retrospektif olarak hastaneye yatış kohortunda değerlendirmişler. Kadın cinsiyetin MS'li hastalarda güçlü bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Kötü kokulu idrar olan MS hastalarında İYE için güçlü bir belirleyici olarak değerlendirilebileceği saptanmıştır[99]. Bizim çalışmamızda ki veriler literatürle benzer olarak bulundu. MS relapsından şüphelenildiğinde kadın hastaları idrar yolu enfeksiyonu için taramak ve risk faktörlerinin yararlılığını kapsamlı bir şekilde değerlendirmek önemli olup literatürde daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sigarayı hiç kullanmayan MS hastalarında üriner sistem enfeksiyon riski sigara kullananlara göre daha yüksek olduğu saptandı. 2015 yılında UK'de yapılan bir çalışmada daha önce sigara kullanım öyküsü olan veya sigara kullanan hastalarda yüksek ölümü oranı olduğu saptanmış[100]. Çalışmalarda özellikle sigara kullanımı ile MS gelişmesi ve hastalığın ilerlemesi açısından değerlendirilmiş. Sigara kullanımı ile oral DMT (DMF ve fingolimod)'nin hastalık etkinliği üzerine yapılan bir çalışmada sigara kullanımının oral DMT tedavisi altında olan MS hastalarında relaps için risk faktörü olarak belirlenmiş ve MS hastalarında DMT tedavisi başlamadan önce sigara bırakılması önerilmiştir[101]. Yapılan bir çalışmada sigara kullanımı ile MS'in ilerlemesi ve gelişmesinde nedensel rolünü destekleyen kanıtlar saptanmıştır[102]. 2018 yılında yapılan bir çalışmada IFN- β ile tedavi edilen RRMS hastalarında sigara kullanımı ile relaps riski arasında ilişki saptanmıştır[103]. Natalizumab ile tedavi edilen RRMS hastalarında sigara kullanımı ile relaps arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir[104]. 2023 yılında MS hastalarında DMT tedavisi ile enfeksiyon ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada sigara kullanımı ile solunum yolu enfeksiyonları arasında ki ilişki değerlendirilmemiş [5]. MS hastalarında Üriner sistem enfeksiyonu ile sigara kullanımı arasında ilişkiyi gösteren çalışma literatürde çok fazla bulunmamaktadır.

MS hastalarında üriner sistem enfeksiyon riski SPMS'te RRMS'e göre yüksek olarak saptandı. 2015 yılında yayınlanan 1999-2010 yılları arasında MS hastalarının olduğu 7743 MS'li gazi ve 30.972 MS olmayan gazinin olduğu bir çalışmada MS hastalarında MS olmayanlara göre daha yüksek oranda ÜTİ riski olduğu saptandı ve ciddi enfeksiyon riskinin en çok Progresif Relapsing MS'te yüksek olduğu saptandı. Ayrıca bu çalışmadan elde edilen bulgularla özellikle de MS'li hastalarda ciddi enfeksiyon riskinin önemli ölçüde yüksek olmasının immünosupresif ilaç tedavilerinden ziyade hastalığın kendisinden kaynaklanabileceğini destekleyen bulgular saptanmıştır. MS'li hastalarda artmış üriner sistem enfeksiyon riskine neden olarak da vezikoüretal ve mesane işlev bozukluklarına bağlı olarak eksik idrar boşaltımı olarak görülmüştür[105]. 2022 yılında Almanya'da yayınlanan retrospektif çalışmada RRMS-PPMS-SPMS arasında ciddi enfeksiyon insidansı kıyaslanmış. PPMS-SPMS'te RRMS'e göre daha yüksek oranda ciddi enfeksiyonlar saptanmış ve bu enfeksiyonlar daha çok respiratuar ve genitoüriner sistem olarak değerlendirilmiş. Sonuç olarak ileri yaş, erkek cinsiyet ve progresif MS olması ciddi enfeksiyon riski ile ilişkili olarak değerlendirilmiş[106]. Yapılan çalışmalarla bizim çalışmamız literatürle uyumlu bulundu. Progresif MS ile üriner sistem riski arasında anlamlı ilişki saptandı. Böylece enfeksiyona bağlı hastaneye yatış riskinin MS fenotipine göre değiştiğini göstermiş olduk.

Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ÜTİ'ne bağlı psödo-relaps olup bu nedenle hastaneye yatış olan hastalarda bu ciddi enfeksiyonların yaklaşık %24-48'ini oluşturduğu görüldü. Aynı çalışmada ileri derecede sakatlık ciddi enfeksiyonlar için en önemli risk faktörü olarak belirlendi. Bu nedenle MS'in ilerleyici, nüksetmeyen formlarından kaynaklanan ileri düzeyde sakatlığı olan hastalarda, DMT'lerin kullanımının faydası olduğuna dair bir kanıt bulunmadığından ve ciddi enfeksiyon riski yüksek olduğundan bu yapılan çalışma DMT kullanımının yeniden düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadır[5].

Hastaneye yatış öyküsü ile üriner sistem enfeksiyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup 2021 öncesi dahil (çalışma öncesi) hastane yatış öyküsü olanların üriner sistem enfeksiyonu varlığı riski olmayanlara göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. 2019 yılında yayınlanan İspanya'da yapılan 2009-2015 yılları arasında ki hastaların alındığı 308 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmaya göre hastaneye yatış öyküsünün en sık nedeni enfeksiyonlar, en sık enfeksiyöz nedeni de ÜTİ olarak saptanmış ve uzun süreli hastane yatış öyküsünün progresif MS hastalarında olduğu görülmüştür. Sonuç olarak MS hastalarında da hastaneye yatış nedeni olarak en sık enfeksiyonlar görülmüş olup MS nüksleri veya MS'e bağlı komplikasyonlar önemli morbidite nedenleri olmaya devam ettiği ileri

sürülmüştür[107]. Yapılan başka bir Avrupa çalışmasında hastaneye yatış oranlarının ülkeler arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiği bulunmuştur[108]. MS tanılı hastalarda enfeksiyon nedeniyle yatışı olması nedeniyle, bu popülasyondaki hastalık yükünü analiz etmek, önlenebilir durumların farkında olmak ve hastanın yönetimini ve gelecekteki ihtiyaçlara yönelik sağlık hizmetleri planlamasını iyileştirmeye katkıda bulunması açısından bu çalışmanın bulguları çok önemlidir.

Üriner sistem enfeksiyon sayısı ile aldığı basamak tedavisi arasında anlamlı ilişki saptandı. 2. Basamak tedavi alanlarda 1. Basamak tedavi alanlara göre daha fazla Üriner sistem enfeksiyon görüldüğü saptandı. 2023 yılında yapılan bir çalışmaya göre ritüksimab ve natalizumab tedavisi alan hastalar IFN/GA tedavisi alan hastalarla kıyaslandığında ürosepsis ve hastaneye yatış arasında anlamlı fark saptanmamış olduğu görülmüş fakat genel popülasyonla kıyaslandığında ÜTI ve hastaneye yatış arasında ritüksimab/natalizumab tedavisi alanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu saptanmış. Aynı çalışmada ciddi enfeksiyonlar nedeniyle hastaneye yatışların en sık nedeni ÜTI olarak saptanmıştır[5]. 2020 yılında başka bir çalışmada natalizumab, fingolimod ve ritüksimabın, IFN/GA ile kıyaslandığında genel ciddi enfeksiyon riskinin artmış olduğu saptandı fakat ciddi enfeksiyonların sınıflanmadığı görüldü[109]. Yapılan çalışmalarla bizim çalışmamız literatürle benzer çıktı fakat literatürde çok fazla kaynak olmadığı ve daha fazla çalışmaya gerekli olduğu görüldü. Bu bulgulara bakıldığında MS hastalarında risk-fayda değerlendirilmesinin dikkate alınması gerektiği ve uzun vadeli risklerin daha iyi değerlendirilmesi için daha fazla izleme gerektiği önemlidir.

2018 yılında yapılan literatür çalışmasında natalizumab kullanımına tekrarlayan ürogenital enfeksiyonların eşlik edebileceği, probiyotikler ve lokal hijyen ile hastanın şikayetlerinin rahatlatılacağı ifade edilmiştir[110]. Natalizumabın yaygın olan ciddi enfeksiyonlarının ürosepsis ve pnömoni olduğu saptanmıştır[111]. Fingolimod kullanımına bağlı enfeksiyonlar ise yaygın olarak ÜSYE daha nadir olarak da Herpes Zoster enfeksiyonları olarak saptanmıştır [112]. Genel enfeksiyonların ve ciddi enfeksiyonların görülme olasılığı önemli ölçüde arttığı ve fingolimodla ilişkili enfeksiyon riskinin dozdan bağımsız olarak saptandığı belirlenmiştir[113]. 2019 yılında ABD’de yapılan bir çalışmadan kladribin kullanan hastalarda lenfopeni dönemlerinde ÜSYE sık olduğu bildirilmiş. Evre 3 ve evre 4 lenfopenide tek fırsatçı enfeksiyon mantara bağlı ÜTI olarak bildirilmiş[114].

Monoklonal antikor kullanan MS hastalarında üriner sistem enfeksiyon riski enjektebl tedaviler ile kıyaslandığında daha riskli olarak izlendi. Literatüre bakıldığında yatış gerektirmeyen UTİ riski fingolimod, natalizumab ve rituksimab tedavisi alan MS hastalarında IFN/GA tedavisi alanlara göre daha yüksek olduğu izlendi fakat bu risk natalizumab için istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı[5]. Bizim çalışmamız ile literatür arasında benzer verilerin elde edildiği fakat natalizumab-UTİ riski açısından benzerlik olmadığı izlendi. Klinisyenler ve hastalar yüksek UTİ riski nedeniyle mesane bakımını optimize etmeli, riskleri en aza indirecek adımların farkında olmalıdırlar.

Okrelizumab kullanım durumlarına göre üriner enfeksiyon riski okrelizumab kullanmayan MS hastalarına göre daha riskli olarak saptandı. 2021 yılında yapılan bir çalışmaya göre Okrelizumab tedavisi alan 185 hastada en sık ÜSYE saptanmış olup 2. Sıklıkta (%11,9) UTİ saptanmış[115]. 2021 yılında yapılan başka bir çalışmaya göre RRMS'le takip edilen suboptimal tedavi yanıtı ile okrelizumab tedavisine geçilen 608 hasta incelendiğinde %14'ünde 1. Sırada ÜTİ olduğu saptanmıştır[116]. 2021 yılında yapılan 355 okrelizumab tedavisi alan diğer bir çalışmaya göre %40'ında solunum yolu enfeksiyon, %33'ünde idrar yolu enfeksiyonu saptanmış olup enfeksiyon nedeniyle 25 hastanın hastaneye yatışı gerçekleşmiş. Bu 25 hastanın %69'u 55 yaşın üzerinde, olup ortalama EDSS skoru:5,7 olarak saptanmıştır. Bu hastaların %12'si yaşlı ve dizabilitesi yüksek olup hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon kaygısı nedeniyle okrelizumab tedavisine devam etmemiştir[117]. Literatürde okrelizumab kullanan hastalarda UTİ riskinin artmış olduğu izlenmiş fakat okrelizumab kullanımı ile diğer DMT'lerin kıyaslandığı yeterli çalışma yoktur. Bu nedenle daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Kadınlarda ve teriflunomid kullanan hastalarda kullanmayanlara göre cilt-cilt altı enfeksiyon riski yüksek olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı çıkmakla birlikte klinik olarak böyle bir durumun olması beklenen bir durum değildir. MS hastalarında daha çok fingolimod kullanımı ile ilişkili cilt enfeksiyonları beklenmektedir. 2019 yılında yapılan bir çalışmada 220 tane fingolimodla tedavi edilen MS hastasının %2,2'sinde siğil olduğu saptandı. Farklı interferonlarla tedavi edilen, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilen 220 hasta MS hastasında ciltte siğil vakasına rastlanmadı[118]. Yapılan başka bir çalışmada fingolimod tedavisi IFN/GA tedavisi ile kıyaslandığında Herpes zoster ve diğer herpes enfeksiyonları açısından artan risk ile ilişkilendirilmişti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. GA/IFN rituksimab ile kıyaslandığında selülit ve mantar enfeksiyon riski ritüksimab kullanımı ile ilişkili olarak saptandı.[5]. 2020 yılında yayılan İsveç kohort çalışmasına göre kadınlarda

erkeklere göre cilt ve cilt altı enfeksiyon sayısı, diğer enfeksiyon sayıları, geçirilen toplam tüm enfeksiyon sayıları ortalaması fazla bulunmuş fakat p değeri anlamlı olanlar sadece ÜTI, menenjit ve ensefalitlerle ilişkili olanlar olarak değerlendirilmiştir.[119]. Yapılan çalışmamız literatür ile tam olarak benzer verileri ortaya koymadı. Fingolimod kullanımına bağlı olarak cilt-cilt altı enfeksiyon, özellikle tekrarlayan herpetik enfeksiyonlar açısından fingolimod kullanımından kaçınmak veya profilaktik antiviral tedavi açısından değerlendirmek önemlidir.

Çalışmamızda yapılan multiple analiz sonucunda intestinal enfeksiyon riskinin hasta yaşı ve Edss skoru azaldıkça arttığı görüldü. İstatiksel olarak anlamlı çıkmakla birlikte teorik olarak böyle bir durumun olması beklenen bir durum değildir. Literatürde intestinal enfeksiyonun spesifik olarak bakıldığı çalışma bulunmamakla birlikte 2023 yılında yapılan 503 hastanın dahil olduğu prospektif tek merkezli çalışmaya göre monoklonal antikor veya oral DMT tedavisi alan genç hastaların enfeksiyon açısından daha riskli saptanmıştır[120].

Solunum yolu enfeksiyonuna etki eden risk faktörü analizlerine bakıldığında zaman yaşı azaldıkça solunum yolu riski artmakta ve Covid olanlarda solunum yolu enfeksiyon riski artmakta fakat multiple regresyon analizinde ve PSM analiz sonrasında Charlson komorbidite indeksinde azalma ve Covid öyküsü varlığı ile solunum yolu enfeksiyonu arasında anlamlı risk olduğu saptanmıştır. İstatiksel olarak anlamlı çıkmakla birlikte klinik olarak böyle bir durumun olması beklenen bir durum değildir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada daha yüksek komorbidite indeksi, daha önce enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış olması ve ileri derecede engellilik, DMT'lerden bağımsız olarak ciddi enfeksiyon riskini önemli ölçüde artırmıştır ayrıca aynı çalışmada IFN-GA tedavi edilen MS hastaları tedavi edilmeyen MS hastaları veya kontrol grubu ile kıyaslandığında üst solunum yolu enfeksiyonları ve herpetik enfeksiyonlar açısından daha riskli bulunmuştur. Fingolimod, rituksimab ve natalizumab tedavisi, tüm gruplarda en yaygın enfeksiyon olan üst solunum yolu enfeksiyonlarında benzer şekilde artmış risk ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu bulgu IFN/GLAT ile karşılaştırıldığında natalizumab için istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır[5]. Yapılan başka bir çalışmada ikinci basamak bir DMT'ye maruz kalma, özellikle natalizumab ile ilgili olarak, enfeksiyon riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Birinci basamak DMT'ler risk artışı ile ilişkili bulunmamıştır. IFN- β 'nın daha düşük pnömoni riski ile ilişkili olduğunu belirtmiş olup, bunun anti-viral etkisinden kaynaklanabileceğini düşünmektedir. İkinci basamak DMT'ler ve özellikle natalizumab ile artan üst solunum yolu enfeksiyonu riskinin nedeni bilinmemektedir. İkinci basamak DMT kullanan hasta sayısının nispeten az olmasının farklılıkların tespitini sınırlandırmış olabileceği

kabul edilmektedir[121]. Literatürde bu konuyla ilgili yeterli çalışma bulunmamakla birlikte daha fazla çalışmaya gerekli olduğu gösterilmektedir.

Tüm enfeksiyon riskine bakıldığı zaman yaşın azalması ve kadın cinsiyet olması genel enfeksiyon açısından risk olduğunu göstermekte olup MS tedavi farklılığının enfeksiyon riskini artıracak bir etki göstermediği izlenmektedir. 2022 yılında UK’de yapılan bir araştırmada MS de enfeksiyon belirleyicilerine bakıldığı zaman kadın cinsiyetin enfeksiyonla ilişkili faktörlerden biri olduğu saptandı[122].

Hastaların enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış risklerine bakıldığı zaman hastaların yaşı, komorbidite sayısı, komorbidite indeks skoru, Edss skoru arttıkça hastane yatış riskinin arttırdığı, multiple analiz sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde SPMS’te riskin artmış olduğu saptandı. 2023 yılında yayınlanan Kaliforniya’da yapılan retrospektif çalışmada 2008-2020 yılları arasında 6626 MS hastası ve MS olmayan hastaları yaş, cinsiyet, etnisiteye göre eşleştirilmiş; MS tedavileri, ciddi enfeksiyonlar ve ayaktan tedavi gerektiren enfeksiyonlar elektronik sağlık veri tabanından toplanmış. Yüksek komorbidite indeksi, daha önceden enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatış öyküsü ve ileri derecede sakatlık olan hastalarda DMT tedavisinden bağımsız olarak enfeksiyon riskinin anlamlı derecede arttırdığı saptanmış[5].

2022 yılında yayınlan İsviçre’de yapılan ortalama 9,6 yıl takibi olan 8660 MS hastasının olduğu kohort çalışmasında Edss skorları hafif (0-2,5), orta (3-5,5), ağır (6-9,5) olarak kategorize edilmiş hastaların %52’si hafif, %25’i orta, %23’ü de ağır düzeyde saptanmış. MS’li hastaları MS olmayan hastalarla kıyaslayınca DMT kullanımından bağımsız olarak ilerleyici hastalık seyrine sahip ve yüksek Edss skoruna sahip hastalarda ciddi enfeksiyon riskinin arttığı izlenmiş. Bu nedenle MS hastalarının takibinde Edss skoru ve hastalık progresyonuna bakarak hastaların genel bağışıklık fonksiyonunu etkileyen tedavilerinin kar zarar oranına göre değerlendirilerek takibini yapması gerektiği önerilmiştir[123].

2022 yılında yayınlanan 4250 MS hastasının değerlendirildiği çalışmaya göre ciddi enfeksiyonların MS alt tipine göre değiştiği, Progresif MS’te RRMS’e göre 4 kat daha fazla ciddi enfeksiyon görüldüğü, yaş attıkça bu riskin arttığı saptanmıştır[124].

Charlson komorbidite indeksi arttıkça malignite varlığı riskinin arttığı saptanmıştır. 2013 yılında yayınlanan ve toplam 37411 kanser hastasının olduğu bir çalışmada komorbiditenin kanser için bağımsız risk faktörü olduğu değerlendirilmiş, komorbiditenin

olduğu kanser hastalarında ölüm riskinin önemli ölçüde artmış olduğu saptanmıştır[125]. Avusturya'da sistemik kanser tedavisi planlanan kanser hastalarında komorbidite prevalansının araştırıldığı bir çalışmada ilaç tedavileri planlanırken reçete edilen kansere özgü tedaviden beklenmeyen advers reaksiyonlardan kaçınmak için özel önlemler gerektirdiği vurgulanmıştır. Yaşlı ve komorbid bir hasta popülasyonunun kanser tedavisi planlanırken, kanser dışı hastalıkların bütüncül bir şekilde algılanması ve onkologların yaşlı bir popülasyonda ele alınması gereken en önemli kanser dışı hastalıkların yönetimi konusunda daha dikkatli olmaları gerektiği vurgulanmıştır [126]. Yaşın artması ile birlikte komorbidite sayısı artmakta komorbidite sayısı arttıkça da kanser hastalarının yaşam süresi ve hastalığın prognozu üzerine olumsuz etki göstermektedir[127].

Covid enfeksiyon öyküsü ile aldığı tedaviler açısından değerlendirildiğinde 2. Basamak tedavi alanlarda, monoklonal antikor tedavisi alanlarda Covid enfeksiyon riskinin daha fazla olduğu Progresif MS hastalarında RRMS'e göre Covid enfeksiyon riskinin fazla olduğu saptanmıştır. 2019 yılında yapılan Covid ile tedavi arasında ki ilişkiyi gösteren çalışmada okrelizumab ve rituksimab tedavisi alan hastalar tedavi almayan veya diğer tedavi alan hastalarla ciddi Covid açısından kıyaslanınca ritüksimab ve okrelizumab tedavisi alanlar daha yüksek riskli olarak saptanmıştır[128]. 2021 yılında yapılan başka bir çalışmada MS tedavisi alan hastalar Covid olma riski açısından değerlendirilmiş olup CD20 tedavisi alan hastalarda Covid riskinin artmış olduğu saptanmıştır[129].

Covid öyküsü olan MS hastalarında yaşın, komorbidite sayısının, Edss skorunun yüksekliği, progresif MS olması ve natalizumab kullanımı enfeksiyon nedeniyle hastane yatış riskini artırmaktadır. 2022 yılında yayınlanan MS hastalarında Covid riskinin değerlendirildiği bir çalışmada natalizumab alan hastalarda Covid riskinin önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir. Ayrıca orta veya ciddi Covid vakalarına bakıldığı zaman progresif erkek ve yaşlı olan MS hastalarının daha riskli olduğu saptanmıştır [130]. 2021 yılında yayınlanan ve DMT tedavisi alan MS hastalarında Covid riskinin değerlendirildiği başka bir çalışmada tek değişkenli analizde ileri yaş, erkek cinsiyet, yüksek Edss, daha uzun MS süresi, komorbiditelerin varlığı ve progresif MS seyrinin olması şiddetli Covid enfeksiyonu için risk faktörü olarak saptanmış. Şiddetli Covid hastalığı riskiyle ilişkili tek tedavi anti-CD20 tedavisi olarak belirlenmiştir[131].

Çalışmanın güçlü yanlarına bakıldığı zaman hastaları 1 yıl retrospektif olarak tarandı, 1 yılda prospektif olarak takip edilerek toplam 2 yıllık bir süreçte hastalar değerlendirildi.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Kesitsel bir çalışma olması nedeniyle hastaların geçirmiş olduğu enfeksiyonlara dair verilerin büyük bir kısmı MS Base veri tabanı, sağlık bakanlığı sağlık sistemi veri tabanı (e-nabız) ve hastalara gönderilen anketler ile elde edilmişti. Hasta tarafından doldurulmuş veya telefonla doldurulmuş anketlerin değişen derecelerde hatırlama yanlılığı ile ilişkili olması da mümkündür. Enfeksiyonların kişinin kendisi tarafından bildirilen anket yoluyla tanımlanması, bulgularımızın klinik değerlendirme ve tanıya dayalı enfeksiyonu bildiren çalışmalarla karşılaştırılmasını engellemektedir. Bazı hastalarda E-nabız kayıtlarına ulaşılamaması, bazen de sisteme bunların işletilmemesi, birden fazla muayenehaneye gidebilmesi nedeniyle, bir hastanın tıbbi değerlendirmeye tabi tutulduğu tüm enfeksiyonları doğrulamanın mümkün olmadığı anlamına gelmektedir. Klinik uygulamamızda JCV antikoru pozitif olan hastalarda natalizumab kullanımından kaçınılması nedeniyle PML vakası saptanmadı. Önceki MS çalışmalarında olduğu gibi, daha yüksek dozların ciddi ve ayaktan tedavi edilen enfeksiyon riskini artırdığı bilinen kortikosteroid kullanımını hesaba katmadık[5]. Ayrıca potansiyel çeşitli kafa karıştırıcı faktörlerde eksikti(vücut kitle indeksi...).

6. SONUÇ

Bu çalışma, MS tedavileri ile enfeksiyon ve malignite oranları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektedir; bazı MS tedavileriyle enfeksiyon riski artmaktadır. Bu bağlamda Nisan 2021 ve Nisan 2023 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğine başvurusu olan 509 MS hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma boyunca enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatışı etkileyen risk faktörlerine bakıldığı zaman Edss skorunda bir birimlik artışın hastaneye yatış riskini 1,8 kat arttırdığı saptanmıştır.

MS hastalarında üriner sistem enfeksiyon riski açısından bakıldığında tedaviden bağımsız olarak kadınlarda 3,3 kat ve hastane yatış öyküsü (tüm zamanlar) fazla olanlarda 6,8 kat bu riskin artmış olduğu saptanmıştır.

MS hastalarında tüm enfeksiyonlar, cilt-cilt altı enfeksiyonları, intestinal enfeksiyonlar, solunum yolu enfeksiyonları riski ile tedavi ilişkisi açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır.

MS hastalarında Covid-19 enfeksiyonu açısından risk faktörlerine bakıldığı zaman SPMS hastalarının RRMS hastalarına göre 2,9 kat daha riskli olduğu saptanmıştır. MS hastalarında Covid-19 enfeksiyonu olup hastane yatış öyküsü olan hastaların tekli değişken analiz sonuçlarına bakıldığı zaman yaş arttıkça 1,1 kat, komorbidite sayısı arttıkça 2,8 kat, Edss skoru yükseldikçe 2 kat, SPMS'lerin RRMS'e göre 9 kat ve natalizumab kullanımı olan hastaların kullanmayanlara göre 7,2 kat enfeksiyon nedeniyle hastane yatış riskini artırmıştır.

MS hastalarında malignite riski açısından bakıldığında Charlson komorbidite indeksi arttıkça malignite varlığı 6,2 kat, Edss skoru arttıkça 1,8 kat riskin arttığı saptanmıştır.

Sonuç olarak MS hastalarının aldığı tedaviler birbiriyle kıyaslandığında enfeksiyon ve malignite riski açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tedaviden bağımsız olarak hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonların SPMS te arttığı, üriner sistem enfeksiyonlarının kadınlarda ve hastaneye yatış öyküsü olanlarda fazla olduğu saptanmıştır.

MS nedeniyle tedavi alan hastaların MS alt tipi, cinsiyet ve hastane yatış öyküsüne bakarak hastada gelişebilecek enfeksiyon türü ve bu enfeksiyonların yapabileceği ciddi hatta ölümcül olabilecek komplikasyonlar açısından yakın takipte olmak gerekmektedir. Ayrıca bu

hastaların klinik olarak yönetilmelerine yönelik stratejiler geliştirilmesini sağlamak ve bu konudaki diğer çalışmalara yeni referanslar eklenmesini sağlayarak literatüre katkıda bulunması gerekmektedir.



6 . KAYNAKLAR

1. ÜYELERİ, İ.T.F.NÖROLOJİ .A.B.D., *Nöroloji Ders e-kitabı*. 24.06.2020.
2. Tur, C., et al., *The risk of infections for multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder disease-modifying treatments: Eighth European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Focused Workshop Review*. April 2021. Multiple Sclerosis Journal, 2022. **28**(9): p. 1424-1456.
3. *Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018*, ed. D.Y.K. Hüsnü Efendi. 2018.
4. Howard, J., S. Trevick, and D.S. Younger, *Epidemiology of Multiple Sclerosis*. Neurol Clin, 2016. **34**(4): p. 919-939.
5. Langer-Gould, A.M., et al., *Multiple Sclerosis, Disease-Modifying Therapies, and Infections*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2023. **10**(6).
6. Winkelmann, A., et al., *Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis*. Nat Rev Neurol, 2016. **12**(4): p. 217-33.
7. Orrell, R.W., *Multiple sclerosis: the history of a disease*. 2005, SAGE Publications Sage UK: London, England.
8. Hickey, W.F., *The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective*. Journal of neuroimmunology, 1999. **98**(1): p. 37-44.
9. Rivers, T.M., D.H. Sprunt, and G.P. Berry, *OBSERVATIONS ON ATTEMPTS TO PRODUCE ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS IN MONKEYS*. J Exp Med, 1933. **58**(1): p. 39-53.
10. Holmøy, T., *The discovery of oligoclonal bands: a 50-year anniversary*. Eur Neurol, 2009. **62**(5): p. 311-5.
11. Hershey, L.A., M.H. Gado, and J.L. Trotter, *Computerized tomography in the diagnostic evaluation of multiple sclerosis*. Ann Neurol, 1979. **5**(1): p. 32-9.
12. Young, I.R., et al., *Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis*. Lancet, 1981. **2**(8255): p. 1063-6.
13. Grossman, R.I., et al., *Multiple sclerosis: gadolinium enhancement in MR imaging*. Radiology, 1986. **161**(3): p. 721-5.
14. Yeşim Beckman , C.U., *Multipl Skleroz*. 2021.

15. Abbas, A.K., A.H. Lichtman, and S. Pillai, *Basic immunology e-book: functions and disorders of the immune system*. 2019: Elsevier Health Sciences.
16. Genain, C.P., et al., *Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis*. Nat Med, 1999. 5(2): p. 170-5.
17. Yeşim Beckman , C.U., *Multipl Skleroz*. 2021: EMA TIP KİTABEVİ. 27.
18. Dendrou, C.A., L. Fugger, and M.A. Friese, *Immunopathology of multiple sclerosis*. Nature Reviews Immunology, 2015. 15(9): p. 545-558.
19. Fletcher, J.M., et al., *T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis*. Clinical & Experimental Immunology, 2010. 162(1): p. 1-11.
20. Hauser, S.L., et al., *Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1986. 19(6): p. 578-587.
21. Fritzsche, B., et al., *Intracerebral human regulatory T cells: analysis of CD4+ CD25+ FOXP3+ T cells in brain lesions and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients*. PloS one, 2011. 6(3): p. e17988.
22. Comi, G., et al., *Role of B cells in multiple sclerosis and related disorders*. Annals of neurology, 2021. 89(1): p. 13-23.
23. Hauser, S.L., et al., *B-cell depletion with rituximab in relapsing–remitting multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2008. 358(7): p. 676-688.
24. Yeşim Beckman , C.U., *Multipl Skleroz*. 2021: EMA tıp Kitabevi. 31-31.
25. Costello, F., *In the August 2022 issue of Continuum (Multiple Sclerosis and Related Disorders, Vol. 28, No. 4),. Continuum (Minneap Minn), 2022. 28: p. 989-991.*
26. Ponath, G., C. Park, and D. Pitt, *The role of astrocytes in multiple sclerosis*. Frontiers in immunology, 2018. 9: p. 217.
27. Üyeleri, İ.T.F.N.A.D.Ö., *Nöroloji Ders e-kitabı*, B.B. A. Emre Öge, Başar Bilgiç, Editor. 24.06.2020.
28. Lassmann, H., *Multiple Sclerosis Pathology*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018. 8(3).
29. Zéphir, H., *Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis*. Revue neurologique, 2018. 174(6): p. 358-363.

30. Bölük, C., et al., *Epidemiology of Multiple Sclerosis in Turkey; A Ten-Year Trend in Rural Cities*. Turk J Neurol, 2021. **27**(1): p. 41-45.
31. Akdemir, N., et al., *Prevalence of multiple sclerosis in the middle black sea region of Turkey and demographic characteristics of patients*. Archives of Neuropsychiatry, 2017. **54**(1): p. 11.
32. Çelik, Y., et al., *Prevalence of multiple sclerosis in the metropolitan area of Edirne city, Turkey*. Balkan Medical Journal, 2011. **2011**(2): p. 193-196.
33. Ward, M. and M.D. Goldman, *Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis*. Continuum (Minneap Minn), 2022. **28**(4): p. 988-1005.
34. Yeşim Beckman , C.U., *Multipl Skleroz*. 2021. 15-22.
35. Bjornevik, K., et al., *Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis*. Science, 2022. **375**(6578): p. 296-301.
36. Soldan, S.S. and P.M. Lieberman, *Epstein-Barr virus and multiple sclerosis*. Nat Rev Microbiol, 2023. **21**(1): p. 51-64.
37. Moreno, M.A., et al., *Molecular signature of Epstein-Barr virus infection in MS brain lesions*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2018. **5**(4): p. e466.
38. Yeh, W.Z., et al., *Immunoregulatory effects and therapeutic potential of vitamin D in multiple sclerosis*. Br J Pharmacol, 2020. **177**(18): p. 4113-4133.
39. Pierrot-Deseilligny, C. and J.C. Souberbielle, *Vitamin D and multiple sclerosis: An update*. Mult Scler Relat Disord, 2017. **14**: p. 35-45.
40. Ao, T., J. Kikuta, and M. Ishii, *The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases*. Biomolecules, 2021. **11**(11).
41. Stoiloudis, P., et al., *The Role of Diet and Interventions on Multiple Sclerosis: A Review*. Nutrients, 2022. **14**(6).
42. Olsson, T., L.F. Barcellos, and L. Alfredsson, *Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis*. Nature Reviews Neurology, 2017. **13**(1): p. 25-36.
43. Arneth, B., *Multiple Sclerosis and Smoking*. Am J Med, 2020. **133**(7): p. 783-788.
44. Wallin, M.T., et al., *The Gulf War era multiple sclerosis cohort: age and incidence rates by race, sex and service*. Brain, 2012. **135**(Pt 6): p. 1778-85.

45. Mendibe Bilbao, M., et al., *Multiple sclerosis: Pregnancy and women's health issues*. Neurologia (Engl Ed), 2019. **34**(4): p. 259-269.
46. Boz, C., *Türkiye Klinikleri*. 2020(Multiple Skleroz): p. 5-12.
47. Benedict, R.H.B., et al., *Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues*. Lancet Neurol, 2020. **19**(10): p. 860-871.
48. Solaro, C., G. Gamberini, and F.G. Masuccio, *Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment*. CNS Drugs, 2018. **32**(2): p. 117-133.
49. Patejdl, R. and U.K. Zettl, *The pathophysiology of motor fatigue and fatigability in multiple sclerosis*. Front Neurol, 2022. **13**: p. 891415.
50. Camilleri, M., *Gastrointestinal motility disorders in neurologic disease*. J Clin Invest, 2021. **131**(4).
51. Li, E.C., et al., *Seizures and epilepsy in multiple sclerosis, aquaporin 4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder, and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease*. Epilepsia, 2022. **63**(9): p. 2173-2191.
52. Gebhardt, M., et al., *[Headache in multiple sclerosis]*. Nervenarzt, 2020. **91**(10): p. 926-935.
53. Mogavero, M.P., et al., *Sleep counts! Role and impact of sleep in the multimodal management of multiple sclerosis*. J Neurol, 2023.
54. Barboza, A.G., et al., *Radiologically isolated syndrome: from biological bases to practical management*. Neurol Sci, 2021. **42**(4): p. 1335-1344.
55. Wildner, P., M. Stasiołek, and M. Matysiak, *Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases*. Mult Scler Relat Disord, 2020. **37**: p. 101452.
56. Jankovic, J., J.C. Mazziotto, and S.L. Pomeroy, *Bradley's Neurology in Clinical Practice E-Book*. 2021: Elsevier Health Sciences.
57. Tremlett, H., et al., *New perspectives in the natural history of multiple sclerosis*. Neurology, 2010. **74**(24): p. 2004-2015.
58. Zivadinov, R., et al., *Factors associated with benign multiple sclerosis in the New York State MS Consortium (NYSMSC)*. BMC Neurol, 2016. **16**: p. 102.

59. Mattson, D.H., *Update on the diagnosis of multiple sclerosis*. Expert Rev Neurother, 2002. **2**(3): p. 319-28.
60. Thompson, A.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. Lancet Neurol, 2018. **17**(2): p. 162-173.
61. Siva, A., *Common clinical and imaging conditions misdiagnosed as multiple sclerosis: a current approach to the differential diagnosis of multiple sclerosis*. Neurologic clinics, 2018. **36**(1): p. 69-117.
62. Hardy, T.A., et al., *Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS*. Lancet Neurol, 2016. **15**(9): p. 967-981.
63. *Türkiye Klinikleri*. 2020(Multiple Skleroz): p. 33-40.
64. Wildner, P., M. Stasiołek, and M. Matysiak, *Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases*. Multiple sclerosis and related disorders, 2020. **37**: p. 101452.
65. Hart, F.M. and J. Bainbridge, *Current and emerging treatment of multiple sclerosis*. Am J Manag Care, 2016. **22**(6 Suppl): p. s159-70.
66. Hauser, S.L. and B.A.C. Cree, *Treatment of Multiple Sclerosis: A Review*. Am J Med, 2020. **133**(12): p. 1380-1390.e2.
67. Biolato, M., et al., *The Disease-Modifying Therapies of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Liver Injury: A Narrative Review*. CNS Drugs, 2021. **35**(8): p. 861-880.
68. Miller, A.E., *An updated review of teriflunomide's use in multiple sclerosis*. Neurodegener Dis Manag, 2021. **11**(5): p. 387-409.
69. Callegari, I., T. Derfuss, and E. Galli, *Update on treatment in multiple sclerosis*. Presse Med, 2021. **50**(2): p. 104068.
70. McGinley, M.P. and J.A. Cohen, *Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions*. Lancet, 2021. **398**(10306): p. 1184-1194.
71. Cross, A. and C. Riley, *Treatment of Multiple Sclerosis*. Continuum (Minneap Minn), 2022. **28**(4): p. 1025-1051.
72. Simpson, A., E.M. Mowry, and S.D. Newsome, *Early Aggressive Treatment Approaches for Multiple Sclerosis*. Curr Treat Options Neurol, 2021. **23**(7): p. 19.

73. Khoy, K., et al., *Natalizumab in Multiple Sclerosis Treatment: From Biological Effects to Immune Monitoring*. Front Immunol, 2020. **11**: p. 549842.
74. Florou, D., et al., *Anti-CD20 Agents for Multiple Sclerosis: Spotlight on Ocrelizumab and Ofatumumab*. Brain Sci, 2020. **10**(10).
75. Krajnc, N., et al., *Monoclonal Antibodies in the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis: an Overview with Emphasis on Pregnancy, Vaccination, and Risk Management*. Neurotherapeutics, 2022. **19**(3): p. 753-773.
76. Martinelli Boneschi, F., et al., *Mitoxantrone for multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(5): p. Cd002127.
77. Rafiee Zadeh, A., et al., *Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 1*. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol, 2019. **11**(4): p. 95-104.
78. Cocco, E. and P. Fadda, *Treatment of multiple sclerosis fatigue with the synthetic psychoactive drug modafinil*. Exp Neurol, 2022. **347**: p. 113906.
79. Horton, D.B. and A.T. Reder, *Medications for Multiple Sclerosis and Risk of Malignancy: What Next?* Neurotherapeutics, 2021. **18**(3): p. 1650-1653.
80. Lebrun, C. and F. Rocher, *Cancer Risk in Patients with Multiple Sclerosis: Potential Impact of Disease-Modifying Drugs*. CNS Drugs, 2018. **32**(10): p. 939-949.
81. Gold, R., et al., *Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study*. Multiple sclerosis journal, 2017. **23**(2): p. 253-265.
82. Giovannoni, G., et al., *A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2010. **362**(5): p. 416-426.
83. Pakpoor, J., et al., *No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine*. Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation, 2015. **2**(6): p. e158.
84. Alping, P., et al., *Cancer Risk for Fingolimod, Natalizumab, and Rituximab in Multiple Sclerosis Patients*. Ann Neurol, 2020. **87**(5): p. 688-699.
85. Kelsey, A., et al., *Breast Carcinoma After Ocrelizumab Therapy in Multiple Sclerosis Patients: A Case Series and Literature Review*. J Cent Nerv Syst Dis, 2021. **13**: p. 11795735211037785.

86. Guarnera, C., P. Bramanti, and E. Mazzon, *Alemtuzumab: a review of efficacy and risks in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis*. Ther Clin Risk Manag, 2017. **13**: p. 871-879.
87. Zheng, C., et al., *Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapy and the COVID-19 Pandemic: Implications on the Risk of Infection and Future Vaccination*. CNS Drugs, 2020. **34**(9): p. 879-896.
88. Winkelmann, A., et al., *Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis*. Nature Reviews Neurology, 2016. **12**(4): p. 217-233.
89. O'Connor, P., et al., *Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(14): p. 1293-1303.
90. Fox, R.J., et al., *Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(12): p. 1087-1097.
91. Cohen, J.A., et al., *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2010. **362**(5): p. 402-415.
92. Giovannoni, G., et al., *Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study*. Mult Scler, 2018. **24**(12): p. 1594-1604.
93. Rudick, R.A., et al., *Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2006. **354**(9): p. 911-23.
94. Hauser, S.L., et al., *B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2008. **358**(7): p. 676-88.
95. Hauser, S.L., et al., *Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis*. N Engl J Med, 2017. **376**(3): p. 221-234.
96. Stamatellos, V.P., S. Siafis, and G. Papazisis, *Disease-modifying agents for multiple sclerosis and the risk for reporting cancer: A disproportionality analysis using the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database*. British journal of clinical pharmacology, 2021. **87**(12): p. 4769-4779.
97. Alping, P., et al., *Cancer risk for fingolimod, natalizumab, and rituximab in multiple sclerosis patients*. Annals of neurology, 2020. **87**(5): p. 688-699.

98. Greenfield, J., et al., *Cancer risk, disease-modifying therapy, and age in multiple sclerosis: A retrospective population-based cohort study*. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2023. **80**: p. 105091.
99. Fitzgerald, K.C., et al., *The prevalence and utility of screening for urinary tract infection at the time of presumed multiple sclerosis relapse*. Mult Scler Relat Disord, 2019. **35**: p. 61-66.
100. Jick, S.S., et al., *Epidemiology of multiple sclerosis: results from a large observational study in the UK*. Journal of Neurology, 2015. **262**(9): p. 2033-2041.
101. Tanaka, E., et al., *Effect of smoking on disease activity in multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate or fingolimod*. Mult Scler Relat Disord, 2023. **70**: p. 104513.
102. Degelman, M.L. and K.M. Herman, *Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation*. Mult Scler Relat Disord, 2017. **17**: p. 207-216.
103. Petersen, E.R., et al., *Smoking affects the interferon beta treatment response in multiple sclerosis*. Neurology, 2018. **90**(7): p. e593-e600.
104. Petersen, E.R., et al., *Smoking is associated with increased disease activity during natalizumab treatment in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journal, 2019. **25**(9): p. 1298-1305.
105. Nelson, R.E., et al., *Multiple Sclerosis and Risk of Infection-Related Hospitalization and Death in US Veterans*. Int J MS Care, 2015. **17**(5): p. 221-30.
106. Knapp, R., et al., *Serious infections in patients with relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: A German claims data study*. Mult Scler Relat Disord, 2022. **68**: p. 104245.
107. Maia, C., et al., *All-cause hospitalizations in multiple sclerosis patients*. Revista de Neurologia, 2019. **68**(6): p. 229-235.
108. Kobelt, G., et al., *Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006. **77**(8): p. 918-26.
109. Luna, G., et al., *Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies*. JAMA Neurology, 2020. **77**(2): p. 184-191.

110. Makris, G.M., et al., *Gynecological adverse effects of natalizumab administration: Case report and review of the literature*. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. **25**: p. 46-49.
111. Shirani, A. and O. Stüve, *Natalizumab: Perspectives from the Bench to Bedside*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018. **8**(12).
112. Ordoñez-Boschetti, L., et al., *Safety and Tolerability of Fingolimod in Latin American Patients with Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis: The Open-Label FIRST LATAM Study*. *Advances in Therapy*, 2015. **32**(7): p. 626-635.
113. Zhao, Z., et al., *Incidence and Risk of Infection Associated With Fingolimod in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 8,448 Patients From 12 Randomized Controlled Trials*. *Front Immunol*, 2021. **12**: p. 611711.
114. Cook, S., et al., *Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis*. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. **29**: p. 157-167.
115. Seery, N., et al., *Predicting infection risk in multiple sclerosis patients treated with Ocrelizumab: a retrospective cohort study*. *CNS drugs*, 2021. **35**: p. 907-918.
116. Weinstock-Guttman, B., et al., *Ocrelizumab treatment for relapsing-relmitting multiple sclerosis after a suboptimal response to previous disease-modifying therapy: A nonrandomized controlled trial*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2021. **28**(5): p. 790-800.
117. Smoot, K., et al., *Clinical outcomes of patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab in a US community MS center: an observational study*. *BMJ Neurol Open*, 2021. **3**(2): p. e000108.
118. Jaafar, N., et al., *Skin warts during fingolimod treatment in patients with multiple sclerosis*. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. **36**: p. 101437.
119. Castelo-Branco, A., et al., *Infections in patients with multiple sclerosis: a national cohort study in Sweden*. *Multiple sclerosis and related disorders*, 2020. **45**: p. 102420.
120. Jacober, S.L.S., et al., *Interplay between age and disease-modifying treatments in influencing infection risk in multiple sclerosis*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2023. **29**(14): p. 1765-1775.
121. Wijnands, J.M.A., et al., *Disease-modifying drugs for multiple sclerosis and infection risk: a cohort study*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2018. **89**(10): p. 1050-1056.

122. Leung, M.W., et al., *Mapping the risk of infections in patients with multiple sclerosis: A multi-database study in the United Kingdom Clinical Practice Research Datalink GOLD and Aurum*. Multiple Sclerosis Journal, 2022. **28**(11): p. 1808-1818.
123. Brand, J.S., et al., *Risk of serious infections in multiple sclerosis patients by disease course and disability status: results from a Swedish register-based study*. Brain, behavior, & immunity-health, 2022. **22**: p. 100470.
124. Knapp, R., et al., *Serious infections in patients with relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: A German claims data study*. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2022. **68**: p. 104245.
125. Chen, C.-I., et al., *Comorbidity as an independent risk factor in patients with cancer: an 8-year population-based study*. Asia Pacific Journal of Public Health, 2015. **27**(2): p. NP590-NP599.
126. Balic, M., et al., *Prevalence of comorbidity in cancer patients scheduled for systemic anticancer treatment in Austria: a cross-sectional multicentre observational study*. memo-Magazine of European Medical Oncology, 2019. **12**: p. 290-296.
127. Pal, S.K. and A. Hurria, *Impact of age, sex, and comorbidity on cancer therapy and disease progression*. Journal of clinical oncology, 2010. **28**(26): p. 4086-4093.
128. Barzegar, M., et al., *Association of disease-modifying therapies with COVID-19 susceptibility and severity in patients with multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis*. Multiple sclerosis international, 2022. **2022**.
129. Reder, A.T., et al., *COVID-19 in patients with multiple sclerosis: associations with disease-modifying therapies*. CNS drugs, 2021. **35**: p. 317-330.
130. Iaffaldano, P., et al., *Risk of getting COVID-19 in people with multiple sclerosis: a case-control study*. Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation, 2022. **9**(2): p. e1141.
131. Sormani, M.P., et al., *Disease-modifying therapies and coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis*. Annals of neurology, 2021. **89**(4): p. 780-789.

7. EKLER

EK-1 EDSS SKALASI FONKSİYONEL SİSTEMLER

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Minimal özürlülük
3. Hafif ya da orta paraparezi veya hemiparezi; ağır monoparezi
4. Belirgin paraparezi veya hemiparezi; orta kuadriparezi; ya da monopleji
5. Parapleji, hemipleji, ya da belirgin kuadriparezi.
6. Kuadripleji

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Hafif ataksi
3. Orta trunkal ya da ekstremit ataksisi
4. Ağır ataksi, tüm ekstremiteler
5. Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe
- X. incelemede zayıflık testi etkiliyorsa (piramidalde 3. derece ve fazlası) veya duyuşal bozukluk mevcutsa o numaradan sonra eklenir

Beyin Sapı Fonksiyonları

0. Normal
1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Ağır nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük
4. Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük

5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

Duysal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede yalnızca vibrasyon veya şekil çizmede azalma

2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusundan hafif azalma ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyonda orta derecede azalma; ya da 3-4 ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru (örn, şekil çizme)

3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da 3-4 ekstremitede hafif derecede dokunma, ağrı ve/veya orta derecede tüm proprioseptif testlerde bozukluk

4. Bir ya da iki ekstremitede tek basına ya da kombine olarak, belirgin derecede dokunma, ağrı duyusunda azalma ya da propriosepsiyon kaybı ya da ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma, ağrı ve/veya ağır propriosepsiyon kaybı

5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı (temel olarak); ya da dokunma, ağrı duyularında orta derecede azalma ve/veya propriosepsiyonda vücudun kafa altında kalan bölümlerinin çoğunda kayıp

6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

Mesane-Bağırsak Fonksiyonları

0. Normal

1. idrara başlamada hafif derecede duraklama (aciliyet), idrara sıkışma hissi ya da idrar retansiyonu

2. Orta derecede idrar duraklaması (aciliyet), idrara sıkışma, bağırsak veya mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma

3. Sık idrar kaçırma

4. Neredeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği

5. Mesane fonksiyonunun kaybı

6. Mesane ve bağırsak fonksiyonunun kaybı

Görsel (ya da Optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan iyi olduğu skotom
2. Kötü gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/30-20/59 arasında
3. Kötü gözde geniş skotom, ya da görme alanında derecede azalma ancak maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arasında
4. Kötü gözde görme alanında belirgin azalma ve maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/100- 20/200 arasında; 3. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Kötü gözde düzeltilmiş maksimum görme keskinliği 20/200'den az; 4.derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Besinci derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 ya da daha az

Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar

0. Normal
1. Yalnızca mood bozukluğu (EDSS skorunu etkilemez)
2. Mental fonksiyonlarda hafif azalma
3. Mental fonksiyonlarda orta derecede bozulma
4. Mental fonksiyonlarda ileri derecede bozulma (orta dereceli kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da kronik beyin sendromu

Diğer Fonksiyonlar

0. Yok
1. MS'e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular

EDSS (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE) GENİŞLETİLMİŞ

ÖZÜRLÜLÜK DURUMU DERECEİ

- **0.0** : Normal Nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin [FS] tümünde 0 derece)
- **1.0** : Özürlülük yok, birden fazla FS'de minimal bulgu (derece 1.)
- **2.0** : Bir FS'de minimal özürlülük (bir FS 2. Basamak; diğerleri 0 ya da 1).
- **2.5** : İki FS'de minimal özürlülük (iki FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1)
- **3.0** : Bir FS'de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece, diğerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS'de hafif özürlülük (3/4 FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1), tam

ambulator hasta.

• **3.5** : Tam ambulator hasta, ancak bir FS'de orta derecede özrürlük (bir adet 3. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya beş FS 2. derecede (diğerleri 0 ya da 1)

• **4.0** : Yardımsız tam ambulator hasta, bir FS'de 4. derece ağır özrürlük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri basamakların kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya önceki limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun bir mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.

• **4.5** : Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulator hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS'de 4. derece görece olarak ağır özrürlük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

• **5.0** : Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özrürlüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak FS eşdeğeri tek başına bir FS de derece 5, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)

• **5.5** : Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özrürlük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS de tek başına 5. derece, diğerleri 0veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)

• **6.0** : Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneğı, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

• **6.5** : Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneğı, baston v.b.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

• **7.0** : Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir.(Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS 'de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)

- **7.5** : Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri 4. Derece bozukluk içeren birden fazla FS)
- **8.0** : Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
- **8.5** : Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
- **9.0** : Ümitsizce yatağa bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğu 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar)
- **9.5** : Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma yeme bozulmuştur. (FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır)
- **10.0** : MS'e bağlı ölüm

EK-2 MS VE ENFEKSİYON-MALİGNİTE ANKETİ

Ad ve soyad:

Birinci Anket:

Son 1 yıl içinde herhangi bir enfeksiyon geçirdiniz mi?

Yılda 1'den fazla enfeksiyon hangi enfeksiyon ne kadar sıklıkta oldu?

Geçirdiyseniz hangi enfeksiyonları ne kadar sıklıkta geçirdiniz?

Son 1 yıl içerisinde vücudunuzun herhangi bir yerinde kaç defa siğil çıktı mı?(çıktıysa bölgesini ve ne kadar sürdüğünü belirtiniz)

Son 1 yıl içerisinde vücudunuzun herhangi bir yerinde kaç defa uçuk çıktı? (çıktıysa, bölgesini ve ne kadar sürdüğünü belirtiniz)

Son 1 yıl içinde hastaneye yatış gerektirecek enfeksiyon geçirdiniz mi?

Geçirdiyseniz hangi enfeksiyon nedeni ile yatışınız oldu? Tedavi olarak ne aldınız? (Antibiyoterapi? Antiviral tedavi?)

Başka hangi hastalıklarınız var?

MS dışında sürekli olarak kullandığınız ilaçları yazınız.

Şu ana kadar herhangi bir kanser tanısı koyuldu mu? Evet ise tanı ne zaman koyuldu ve hangi kanser çeşidi idi?

Halen kullanıyorsanız MS ilacınızın adını yazınız.

MS durumunuzu belirtiniz.

Alışkanlıklarınız var ise seçiniz. (Sigara, alkol vs)

İkinci Anket:

Son 6 ay içinde hangi enfeksiyonları geçirdiniz? (Hiç enfeksiyon geçirmediyseniz boş bırakınız)

Son 6 ay içinde hangi enfeksiyonları ne kadar sıklıkta geçirdiniz? (Hiç enfeksiyon olmadıysa boş bırakınız)

Son 6 ay içerisinde vücudunuzun herhangi bir yerinde kaç defa siğil çıktı? (Çıktıysa bölgesini ve ne kadar sürdüğünü belirtiniz)

Son 6 ay içerisinde vücudunuzun herhangi bir yerinde kaç defa uçuk çıktı? (Çıktıysa bölgesini ve ne kadar sürdüğünü belirtiniz)

Son 6 ay içinde hastaneye yatış gerektirecek enfeksiyon geçirdiniz mi? Geçirdiyseniz hangi enfeksiyon nedeni ile yatışınız oldu? Tedavi olarak ne aldınız? (Antibiyoterapi? Antiviral tedavi?)

Son 6 ay içerisinde herhangi bir kanser tanısı koyuldu mu? Evet ise tanı ne zaman koyuldu ve hangi kanser çeşidi idi?

Üçüncü Anket:

Son 6 ay içinde hangi enfeksiyonları geçirdiniz? (Hiç enfeksiyon geçirmediyseniz boş bırakınız)

Son 6 ay içinde hangi enfeksiyonları ne kadar sıklıkta geçirdiniz? (Hiç enfeksiyon olmadıysa boş bırakınız)

Son 6 ay içerisinde vücudunuzun herhangi bir yerinde kaç defa siğil çıktı? (Çıktıysa bölgesini ve ne kadar sürdüğünü belirtiniz)

Son 6 ay içerisinde vücudunuzun herhangi bir yerinde kaç defa uçuk çıktı? (Çıktıysa bölgesini ve ne kadar sürdüğünü belirtiniz)

Son 6 ay içinde hastaneye yatış gerektirecek enfeksiyon geçirdiniz mi? Geçirdiyseniz hangi enfeksiyon nedeni ile yatışınız oldu? Tedavi olarak ne aldınız? (Antibiyoterapi? Antiviral tedavi?)

Son 6 ay içerisinde herhangi bir kanser tanısı koyuldu mu? Evet ise tanı ne zaman koyuldu ve hangi kanser çeşidi idi?

EK-3 CHARLSON KOMORBİDİTE İNDEKSİ

1 Miyokard enfarktüsü	☐ 1 ☐ 0
2 Konjestif kalp yetmezliği	☐ 1 ☐ 0
3 Periferik vasküler hastalık	☐ 1 ☐ 0
4 Serebrovasküler hastalık	☐ 1 ☐ 0
5 Demans	☐ 1 ☐ 0
6 Kronik Akciğer Hastalığı	☐ 1 ☐ 0
7 Konnektif doku hastalığı	☐ 1 ☐ 0
8 Peptik ülser hastalığı	☐ 1 ☐ 0
9 Hafif düzeyde karaciğer hastalığı	☐ 1 ☐ 0
10 Diyabet	☐ 1 ☐ 0

11 Hemipleji	□2 □0
12 Orta-şiddetli böbrek hastalığı	□2 □0
13 Son organ hasarı yapan diyabet	□2 □0
14 Herhangi tümör varlığı	□2 □0
15 Lösemi	□2 □0
16 Lenfoma	□2 □0
17 Orta-şiddetli karaciğer hastalığı	□3 □0
18 Metastatik solid tümör	□6 □0
19 AIDS	□6 □0

Charlson komorbidite indexi komorbidit hastalıktan ölüm riskini öngörmeyi hedeflemiştir.
Skor arttıkça ölüm riskide artmaktadır

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83