

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA ÖZÜRLÜLÜK
GELİŞİMİNİN BELİRLEYİCİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma KARA

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA ÖZÜRLÜLÜK
GELİŞİMİNİN BELİRLEYİCİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma KARA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cavit BOZ

TRABZON 2015

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın hazırlanması sürecinde her türlü destek ve yardımları ile yanımda olan, bilgi ve tecrübesi ile çalışmama ışık tutan, ayrıca bana bu çalışmayı vererek kendimi geliştirmemi sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. Cavit Boz'a,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve güler yüzü ile benim yanımda olan, beni yaşadığım her türlü zorlukta cesaretlendiren ve manevi desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Zekeriya Alioğlu'na, asistanlık eğitimim sürecince Nöroloji eğitimime olan her türlü katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet Özmenoğlu, Prof. Dr. Sibel Velioğlu, Doç. Dr. Sibel Gazioğlu ve Yrd. Doç. Dr. Vildan A. Çakmak'a

Kendilerini tanımış olmaktan ve birlikte çalışmaktan hep mutluluk duyduğum, sevgili asistan arkadaşlarıma,

Birlikte uyum içinde ve keyifle çalıştığım tüm nöroloji çalışanlarına,

Beni sevgiyle ve özveriyle yetiştiren, hayatımın her aşamasında ve bu çalışmam süresince bana yardımcı olan, benden maddi ve manevi hiçbir desteği esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA ÖZÜRLÜLÜK GELİŞİMİNİN BELİRLEYİCİLERİ

Amaç: Multiple skleroz (MS), genç popülasyonda en yaygın görülen, santral sinir sisteminde (SSS) demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyonla seyreden otoimmün, kronik inflamatuvar ve dejeneratif bir hastalıktır. MS hastalığının prognozu oldukça değişkendir. Hastalığın erken evresindeki bazı demografik ve klinik değişkenlerin hastalığın prognozu üzerine etki gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada amaç, ataklarla seyreden başlangıç şekline sahip relapsing remitting multiple skleroz (RRMS) ve sekonder progresif multiple skleroz (SPMS) hastalarında, hastalığın erken evrelerinde geri dönüşümsüz özürlülük gelişimiyle ilişkili klinik ve demografik faktörleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi MS polikliniğinde MSBase veritabanına kayıtlı olan, McDonald 2010 kriterlerine göre RRMS ve SPMS tanısı alan 741 hastanın dahil edildiği, demografik ve klinik değişkenlerin retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmadır. Hastaların cinsiyetleri, başlangıç yaşları, klinik olarak bir veya birden fazla bölgede görülen semptom (monosemptomatik ya da polisemptomatik) şeklinde başlangıç şekilleri, ilk atak tipleri, hastalığının başlangıcından sonraki ilk beş yıldaki atak sayıları, ilk iki atak arası süreleri, immunmodulator veya immunsupresif tedavi başlanma zamanları, sigara kullanımı ve sigara içenlerde günlük içilen sigara miktarları değerlendirildi. Çalışmamızda hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre özürlülük gelişimine kadar geçen sürenin analizinde Kaplan Meier analizini kullandık. Kaplan Meier analizi ile EDSS 4'e (yardıma gerek olmadan yürüyüşte kısıtlanma), EDSS 6'ya (tek taraflı destek ile yürüme) ve EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma olmak üzere üç EDSS sonlanım noktasını değerlendirdik. Ayrıca bu çalışmada demografik ve klinik değişkenlere göre EDSS 4'e, EDSS 6'ya, EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma ve sekonder progresif faza ulaşma sonlanım noktalarının karşılaştırılmasında Ki- kare testi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastaların %87'si (n=645) RRMS ve %13'ü (n=96) SPMS tanılıdır. RRMS hastalarının %65.3'ü (n=421) kadın %34.7'si (n=224) erkekti. SPMS hastalarının ise %67.7'si (n=65) kadın, %32.3'ü (n=31) ise erkekti. 741 MS hastasının 228'inin (%30.8) EDSS 4'e, 131'inin (%17.7) EDSS 6'ya ulaştığı saptandı. EDSS 4' e ulaşan hastaların ise 123'ünün (%53.9) EDSS 6'ya ulaştığı saptandı. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre, ataklarla seyreden başlangıç şekline sahip MS hastalarında hastalığın uzun dönem seyri üzerine etki eden faktörler; başlangıç yaşının 40'ın üzerinde olması, ilk atak tipinin mesane-bağırsak sistemine ait olması, başlangıç şeklinin polisemptomatik olması, ilk iki atak arası sürenin iki yıldan kısa olması, hastalığın başlangıcından itibaren beş yıl içindeki atak sayısının 4 ve üzeri olmasıdır. Çalışmamızda sigara kullanımının ve hastalık modifiye edici tedavilerin iki yıldan sonra başlanmasının EDSS 4'e ve EDSS 6'ya ulaşma süresini etkilemediği ancak EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresini kısalttığı ve EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresi üzerine anlamlı bir etkisi olduğu gözlenmiştir. Cinsiyetin ve sigara içenlerde günlük içilen sigara miktarının EDSS 4'e, EDSS 6'ya ve EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresini etkilemediği saptanmıştır.

Sonuçlar: Bu retrospektif çalışma, MS hastalığının erken evresindeki bazı demografik ve klinik değişkenlerin özürlülük gelişiminde güçlü belirleyiciler olduğunu göstermektedir. Bu değişkenler; başlangıç yaşının 40'nın üzerinde olması, ilk atak tipinin mesane-bağırsak sistemine ait olması, polisemptomatik başlangıç şekli, ilk iki atak arası sürenin iki yılın altında olması ve ilk beş yıl içindeki atak sayısının dört ve üzerinde olmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Multiple Skleroz (MS), Expanded Disability Status Scale (EDSS), özürlülük, demografik ve klinik belirleyiciler, prognoz

ABSTRACT

DETERMINANTS OF DISABILITY DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Aim: Multiple sclerosis (MS) is the most frequently seen autoimmune, chronic inflammatory and degenerative disease in young population and it is characterized with demyelination and axonal degeneration in central nervous system (CNS). The prognosis of MS is quite variable. It has been found that some demographical and clinical variables at the early stage of the disease have effects on prognosis of the disease. The aim of the current study is to investigate the clinical and the demographical factors that are associated with development of irreversible disability at the early stages of the disease in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) and secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) which has onset characterized with attacks.

Material and Method: The current study is a study which retrospectively evaluated demographical and clinical variables of 741 patients who were registered in MSBase database of MS polyclinics of Karadeniz Technical University and who had been diagnosed as RRMS and SPMS according to McDonald 2010 criterias. The gender of patients, the age at disease onset, the disease onset pattern as presence of clinical symptoms in one or more than one region (monosymptomatic or polysymptomatic), types of first attack, the number of attacks in first five years following the onset of disease, the interval between the first two attacks, the time of beginning of immunomodulatory or immunosuppressive therapy, cigarette use and the amount of daily cigarette consumption were evaluated. Kaplan Meier analysis was used in analysis of the period up to development of disability according to demographical and clinical characteristics. Three EDSS endpoints such as reaching EDSS 4 (limitation in walking without any need of help), EDSS 6 (walking with a unilateral support) and from EDSS 4 to EDSS 6 were evaluated with Kaplan Meier analysis. Furthermore chi-square test was used in comparison of endpoints such as reaching EDSS 4, EDSS 6, from EDSS 4 to EDSS 6 and secondary progressive phase according to the demographical and clinical variables.

Findings: Eighty-seven percent of the patients (n=645) included to the current study had the diagnosis of RRMS and 13% (n=96) had the diagnosis of SPMS. 65.3% (n=421) of the patients with RRMS were female and 34.7% (n=224) were male. 67.7% of the patients with SPMS (n=65) were female and 32.3% (n=31) were male. It has been found that out of 741 MS patients, 228 patients (30.8%) has reached to EDSS 4 and 131 patients (17.7%) has reached to EDSS 6. Out of the patients reaching EDSS 4, 123 patients (53.9%) has reached to EDSS 6. According to the results of the current study, the factors which affect the long-term progress of the disease in MS patients who had a disease onset with attacks are; having a disease onset at age above 40, presence of urinary bladder-intestinal type of first attack, presence of polysymptomatic disease onset, presence of an interval shorter than 2 years between the first two attacks, presence of 4 or more attacks within the first five years after the disease onset. In the current study it has been found that cigarette smoking and beginning the disease modifying therapies after two years have no effect on the time to reach EDSS 4 and EDSS 6, however they significantly shorten the time from EDSS 4 to EDSS 6. It has been found that gender and daily amount of cigarette consumption had no effect on the time to reach EDSS 4, EDSS 6 and the time from EDSS 4 to EDSS 6.

Results: The current retrospective study demonstrates that some demographical and clinical variables at the early stage of MS disease are strong determinants of developing disability. These variables are disease onset at age above 40, presence of urinary bladder-intestinal type of first attack, a polysymptomatic disease onset, an interval shorter than two years between the first two attacks and presence of 4 or more than 4 attacks within the first five years after the disease onset.

Keywords: Multiple Sclerosis (MS), Expanded Disability Status Scale (EDSS), disability, clinical and demographic determinants, prognosis.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	I
TÜRKÇE ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ	IX
TABLolar LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ	1
1.1. Araştırmanın amacı	2
1.2. Araştırmanın önemi	2
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Multiple Skleroz	4
2.1.1. Tarihçe	4
2.1.2. Tanım	6
2.1.3. Epidemiyoloji ve genetik	6
2.1.4. Etyopatogenez	8
2.1.5. Tanı	12
2.1.6. Ayırıcı tanı	17
2.1.7. Klinik	19
2.1.8. Hastalığın seyri	27
2.1.9. Tedavi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Hastalar	36
3.2. İstatiksel analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	66
5.1. Kısıtlılıklar	78
6. SONUÇLAR	80
7. KAYNAKLAR	81
8. EKLER	93

Ek-1 EDSS Skalası	93
Ek-2 Etik kurul onayı	98
Ek-3 Aydınlatılmış Onam Formu	100
Ek-4 Multiple Skleroz Ön Bilgi Formu	104
Ek-5 Multiple Skleroz Takip Formu	106



KISALTMALAR

MS	: Multiple Skleroz
SSS	: Santral sinir sistemi
EDSS	: Kurtzke's Expanded Disability Status Scale
RRMS	: Relapsing Remitting Multiple Skleroz
SPMS	: Sekonder Progresif Multiple Skleroz
EAE	: Deneyisel alerjik ensefalomyelit
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
KBB	: Kan beyin bariyeri
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
HLA	: İnsan lökosit antijen
MHC	: Majör doku uygunluk kompleksi
MBP	: Myelin basic protein
MOG	: Myelin oligodendrosit glikoprotein
PLP	: Proteolipid protein
Treg	: T regülatör
Th1	: T helper 1
Th2	: T helper 2
Th17	: T helper 17
TNF α	: Tümör nekroze edici faktör alfa
IFN α	: İnterferon alfa
IFN β	: İnterferon beta
IFN γ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
Ig G	: İmmünglobulin G
EBV	: Epstein-Barr virüs
VZV	: Varicella zoster virüs
HHV-6	: Human herpes virüs
EM	: Enfeksiyöz mononükleoz,
VEP	: Vizüel uyarılmış potansiyeller
SEP	: Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller
ADEM	: Akut disemine ensefalomyelit
GABA	: gamma-aminobutirik asit
OKB	: Oligoklonal bant
HTLV-1	: İnsan T hücreli lenfotropik virüsü tip 1
KİS	: Klinik izole sendrom
INO	: İnternükleer oftalmopleji
SC	: Subkutan
BG-12	: Dimetil fumarat
SSRI	: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri
FS	: Fonksiyonel sistem

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Cinsiyet dağılımı	39
Şekil 2. MS hastalık türüne göre cinsiyet dağılımı	41
Şekil 3. MS hastalarının medeni durum dağılımı	42
Şekil 4. MS hastalık türüne göre hastaların eğitim düzeyi dağılımı	43
Şekil 5. MS hastalarının ilk atak tiplerine göre dağılımı	45
Şekil 6. MS hastalarının EDSS 4'e ulaşma süresi	55
Şekil 7. MS hastalarının EDSS 6'ya ulaşma süresi	55
Şekil 8. MS hastalarının EDSS 4'ten 6 'ya ulaşma süresi	55
Şekil 9. Hastalık tipine göre EDSS 4'e ulaşma süresi	56
Şekil 10. Hastalık tipine göre EDSS 6'ya ulaşma süresi	56
Şekil 11. Hastalık tipine göre EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi	56
Şekil 12. Cinsiyete göre EDSS 4'e ulaşma süresi	57
Şekil 13. Cinsiyete göre EDSS 6'ya ulaşma süresi	57
Şekil 14. Cinsiyete göre EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi	57
Şekil 15. Başlangıç yaşına göre EDSS 4'e ulaşma süresi	58
Şekil 16. Başlangıç yaşına göre EDSS 6'ya ulaşma süresi	58
Şekil 17. Başlangıç yaşına göre EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi	58
Şekil 18. Atak başlangıç şekline göre EDSS 4'e ulaşma süresi	59
Şekil 19. Atak başlangıç şekline göre EDSS 6' ya ulaşma süresi	59
Şekil 20. Atak başlangıç şekline göre EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi	59
Şekil 21. İlk atak tipine göre EDSS 4'e ulaşma süresi	60
Şekil 22. İlk atak tipine göre EDSS 6'ya ulaşma süresi	60
Şekil 23. İlk atak tipine göre EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi	60
Şekil 24. Beş yıldaki atak sayısına göre EDSS 4'e ulaşma süresi	61
Şekil 25. Beş yıldaki atak sayısına göre EDSS 6'ya ulaşma süresi	61
Şekil 26. Beş yıldaki atak sayısına göre EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi	61
Şekil 27. İki atak arası süreye göre EDSS 4'e ulaşma süresi	62
Şekil 28. İki atak arası süreye göre EDSS 6'ya ulaşma süresi	62
Şekil 29. İki atak arası süreye göre EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi	62
Şekil 30. Tedavi başlama zamanına göre EDSS 4'e ulaşma süresi	63

Şekil 31. Tedavi başlama zamanına göre EDSS 6'ya ulaşma süresi	63
Şekil 32. Tedavi başlama zamanına göre EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi	63
Şekil 33. Sigara tüketimine bağlı olarak EDSS 4'e ulaşma süresi	64
Şekil 34. Sigara tüketimine bağlı olarak EDSS 6'ya ulaşma süresi	64
Şekil 35. Sigara tüketimine bağlı olarak EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi	64
Şekil 36. İçilen sigara miktarına bağlı olarak EDSS 4'e ulaşma süresi	65
Şekil 37. İçilen sigara miktarına bağlı olarak EDSS 6'ya ulaşma süresi	65
Şekil 38. İçilen sigara miktarına bağlı olarak EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi	65



TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Schumacher kriterleri	13
Tablo 2. Poser kriterlerine göre MS klasifikasyonu	14
Tablo 3. Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001,2005)	16
Tablo 4. Revize (2010) McDonald kriterleri	17
Tablo 5. Hastalık sürecini kontrol eden ilaçların kullanım özellikleri	30
Tablo 6. MS hastalarının demografik ve klinik özellikleri	40
Tablo 7. MS hastalarının demografik ve klinik özelliklerine yönelik yapılan EDSS 4'e, EDSS 6'ya, sekonder progresif faza ve EDSS 4'ten 6'ya ulaşmada ki kare analiz sonuçları	47
Tablo 8. Beş ve on yıl sonraki EDSS değerlerine göre cinsiyet dağılımı	52
Tablo 9. MS hastalarının demografik ve klinik özelliklerine yönelik yapılan EDSS 4'e, EDSS6'ya, sekonder progresif faza ve EDSS 4'ten 6'ya ulaşmada Kaplan Meier analiz sonuçları	54
Tablo 9A. MS hastalık türüne göre geri dönüşümsüz özürlülük oluşumuna kadar geçen sürenin Kaplan Meier analizi	56

1. GİRİŞ

Multiple Skleroz (MS), genç erişkinlerde santral sinir sistemini (SSS) etkileyen en yaygın kronik nörolojik hastalıklardan biridir (1). Bu hastalığa ait klinik ve patolojik tanımlama ilk kez 1868 yılında Charcot tarafından yapılmıştır. Prevalansı coğrafi özelliklere bağlı olarak 100.000'de 2 ile 200 arasında değişmektedir.

MS, ak madde ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen, genellikle relaps ve remisyonlarla seyreden, genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimleriyle ortaya çıktığı düşünülen, otoimmün, inflamatuvar demiyelinizasyon yanında akson kaybı ile seyreden özürlülük oluşturabilen bir hastalıktır (2).

Kadınlarda erkeklerden yaklaşık 2-3 kat daha sık görülmekte ve genellikle 20-40 yaşlarında tanı konmaktadır. MS'in kadınlarda daha çok görülmesi, genellikle immün ve inflamatuvar durumların kadınlarda daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır (3). MS lezyonlarının patolojisi geniş, multifokal, demiyelinize plaklar, oligodendrosit kaybı ve aksonal dejenerasyon şeklinde tanımlanır.

MS lezyonları gelişmesinin erken evresinde, kan beyin bariyerinin bütünlüğü bozulur; bu da beyin parankiminin monositler ve T hücreleri tarafından işgal edilmesini mümkün kılar. Aktif mikrogliya da dahil olmak üzere mononükleer hücreler ve periferik monositler, MS lezyonlarındaki demiyelinizasyonda rol alan başlıca hücrelerdir. Hastalıkta immün aracılı hasarın özel hedefinin şu an için oligodendrosit ve miyelin olduğu bilinmektedir (4).

MS; optik sinirler, omurilik ve beyne ait fokal bozukluklardan oluşan ve değişken oranlarda düzelip, yıllar içinde tekrarlayan epizodlarla karakterize kronik bir hastalıktır. Nörolojik belirtiler etkilenen bölgeye ve demiyelinizasyon odağının büyüklüğüne göre çeşitlilik göstermektedir (3).

MS, SSS'nin farklı alanlarına ait işlev kaybına ve çok çeşitli klinik tablolara yol açabilmektedir (5). Ekstremitelerde güçsüzlük, duyuşal belirtiler, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, diplopi, görme bulanıklığı, dizatri, bellek, konsantrasyon ve dikkat bozukluğu gibi kognitif belirtiler sık görülen belirtilerdir.

Buna karşılık hareket bozuklukları, epileptik nöbet, başağrısı, demans düzeyinde kognitif yıkım, kortikal belirtiler, işitme kaybı ve amiotrofi seyrek görülen belirti ve bulgulardır (6).

MS'te klinik gidişin değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan paremetre Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalasıdır (Expanded Disability Status Scale, EDSS) (Ek-1). MS hastalığında iyi prognoza eşlik eden faktörler; erken başlangıç, kadın cinsiyet, başlangıç belirtilerinin duyuşal belirtiler ve optik nörit olması, ilk belirtinin sadece tek bir SSS bölgesini etkilemiş olması, başlangıçtan 5 yıl sonra daha az özürlülük gelişmiş olması, ilk ataktan düzelme oranının yüksek olması, birinci ve ikinci atak arası sürenin uzun olması, ilk beş yıl içerisindeki atak sayısının düşük olması ve EDSS değerinin 3 olmasına kadar geçen sürenin uzun olması olarak belirlenmiştir. Aksine erkek cinsiyet, ileri yaş, motor-serebellar-spinal kord veya mesane-bağırsak sistemine ait bulgular ile başlangıç, ilk ataktan sonraki iyileşmenin tam olmaması, ilk iki yılda relaps oranının yüksek olması, başlangıçtan 5 yıl sonraki özürlülüğün ciddi olması, EDSS değerinin 3 olmasına kadar geçen sürenin kısa olması, birinci ve ikinci atak arası sürenin kısa olması kötü prognoz kriterleri olarak kabul edilmektedir (7,8).

1.1. Araştırmanın amacı

Bu araştırmanın amacı ataklarla seyreden başlangıç şekline sahip Relapsing Remitting Multiple Skleroz (RRMS) ve Sekonder Progresif Multiple Skleroz (SPMS) tanıli hastalarda, hastalığın başlangıcından geri dönüşümsüz özürlülük gelişiminde ve RRMS fazından SPMS fazına dönüşümünde etkili olan demografik ve klinik faktörleri belirlemektir.

1.2. Araştırmanın önemi

Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar, hastalığın uzun dönem seyri sırasında oluşabilecek özürlülüğe hangi faktörlerin neden olduğunu belirleme açısından önemlidir. Bu bilgilerin ışığında, hastalığın erken dönemlerinde geri dönüşümsüz özürlülük gelişiminin öngörülebilmesi ve her bir hastanın gereksinimlerine uygun

medikal tedavi ve rehabilitasyon planlarının daha doğru oluşturulabilmesi amaçlanır. Özellikle de hastalığın erken evrelerinde uzun dönem prognozunun kötü seyirli olabileceğini düşündürten belirteçlerin varlığı, agresif tedavi yaklaşımlarının tercih edilebileceği hastaların belirlenebilmesine, MS hastalığı ile ilgili yeni bilgilerin ve gelişmelerin ortaya çıkarılabilmesine katkı sağlaması açısından önemlidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Skleroz

2.1.1. Tarihçe

MS olgusuna dair en eski tanımlar, Schiedam'lı St. Lidwina'ya aittir. Lidwina 14. yüzyılda Hollanda'da yaşamıştır. Tarihi metinler, MS ile ortak birçok özelliği bulunan güçten düşürücü bir hastalığa yakalandığını açıklamaktadır. MS patolojisinin anlaşılmasındaki ilk önemli adım, 19 yüzyıl ortalarında yaşamış bir patolog olan Robert Carswell'in bir keşfi sayesinde atılmıştır. 19. yüzyılın ortalarında yaşamış Paris'li seçkin bir anatomist olan Jean Cruveilhier, Robert Carswell gibi, MS hastalığında görülen lezyonların patolojisini tanımlamıştır. Carswell, anatomi atlasında lezyonların patolojisini tanımlamasına rağmen, hastalık ile ilgili herhangi bir klinik özellik kaydetmemiştir. Cruveilhier, hastalığın ayrıntılı nöropatolojik özelliklerini anlattığı 4 vaka yayınlamıştır. 1849 yılında Alman patolog Freidrich Theodore von Frerichs, Cruveilhier'in yaptığı klinik MS tanımını genişleterek ve hastalığın spesifik belirtileri ile önemli özelliklerini tanımlayarak, MS'in tıbbi tanımını bir adım ileri götürmüştür (9,10,11).

İlk histolojik çalışmalar 1863 yılında Eduard Rindfleisch tarafından yayınlanmıştır. Hastalık hakkındaki klinik anlayışta büyük bir ilerlemeye yol açan Jean-Martin Charcot, MS tarihinde şüphesiz en önemli kişiliklerden biridir. Charcot, 1868 yılında topladığı 33 vaka üzerinden bu klinik rahatsızlığı 'sclérose en plaques' (plak sklerozu) olarak tanımlamış, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerinin diğer hastalıklardan farklı olduğunu vurgulamıştır (12,13). Charcot aynı zamanda miyelin kaybı, glial lif ve çekirdek çoğalması gibi birçok özelliği tanımlayarak, MS lezyonlarına dair eksiksiz bir tarihsel rapor hazırlayan ilk kişidir. 1884 yılında Marie ilk kez hastalığın nedeninin bir enfeksiyon ajanı olabileceğini ileri sürerek, MS tarihinde büyük bir adım atılmasını sağlamıştır. 1933'te Rivers, Sprint, ve Berry, MS'in bir hayvan modeli olan Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit'i (Experimental

Autoimmune Encephalomyelits, EAE) tanımlamışlar ve MS immunopatogenezinde gerek doğuştan gerekse kazanılmış bağışıklık sisteminin rolünü anlama yönünde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir (10).

MS'te bağışıklığın aracılık ettiği bir inflamasyonun varlığı ilk kez 1948'de MS hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal immunoglobülinler bulunduğunu gözlemleyen Elvin Kabat tarafından ortaya konulmuştur (14).

MS hastalığı için geliştirilmiş ilk tanı kriterleri 1965 yılında Schumacher ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Schumacher kriterleri anamnez ve muayene bulgularına dayanmaktadır. 1972'de McAlpine, Lumsden ve Acheson; Schumacher kriterlerine ek olarak az da olsa BOS'tan da bahsederek tanı kriterlerine yeni bir yaklaşım getirdiler. 1977'de McDonald ve Halliday MS için kesin tanının biyopsi olduğunu ileri sürdüler fakat biyopsi yapılan lezyonun eski veya yeni lezyon olup olmaması bu yaklaşımın güvenilirliğini azalttı (15). 1983 yılında Poser başkanlığında toplanan komite manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nörofizyolojik testler ve BOS incelemelerini de değerlendirerek, MS kriterlerini yeniden tanımladı. MRG ile birlikte MS tanı, tedavi yanıtı ve hasta takibinde sağlanan gelişmelerle tanı kriterlerinin revize edilmesinin gerekliliği ortaya çıkmıştır. 2000 yılında tanımlanan, 2005 ve 2010'da yeniden yapılandırılan McDonald kriterleri ile MR görüntüleri tanı için en önemli kriter haline geldi. Adrenokortikotropik hormon (ACTH), 1970'li yıllarda MS hastalığının akut atak tedavisinde yararı gösterilmiş ilk immunsupresan tedavidir. 1980'li yıllarda ise diğer immunmodulator tedaviler geliştirilmiştir. 1970 ve 1980'li yıllarda bilgisayar teknolojisindeki ilerlemelere paralel olarak geliştirilen nörofizyolojik testler görsel, beyin sapı, işitsel ve somatosensöryel traktlarda yerleşen ve klinik olarak herhangi bir semptom ve bulguya yol açmayan (yani sessiz seyirli olan) plakların varlığını göstererek tanıya büyük katkılar sağlamıştır. 1970'li yıllarda bilgisayarlı tomografi (BT) , daha sonraki dönemlerde ise MRG'nin kullanıma girmesiyle beyin ve spinal korddaki lezyonların gösterilmesi ile hastalığın tanısında önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Beyin ve omurilik ile buradaki lezyonların görüntülenmesi, Ian Young'ın çalışmalarıyla dramatik bir gelişme göstermiştir. 1981 yılında Young, MRG'nin MS teşhisinde etkin biçimde uygulanmasını gösteren bir makale yayınladı. MRG alanında kaydedilen diğer önemli bir gelişme ise 1986 yılında, Philadelphia, ABD'de çalışan bir radyolog olan Robert Grossman tarafından

gerçekleştirilmiştir. Gadolinyum-dietilentriamin pentaasetik asit ajanı kullanan Grossman, bazı MR lezyonlarının bu ajanı tutarken, diğerlerinin tutmadığını ortaya koymuştur. Grossman gadolinyum tutulmasının kan-beyin bariyerinin (KBB) çöküşünü gösterdiğini, böylece inflamasyon bölgelerine işaret ettiğini fark ettmiştir. Dünyanın her yerinde kullanılan ‘multiple skleroz’ isminin kaynağı ise, Douglas Mc Alpine, Nigel Compston ve Charles Lumsden tarafından 1955’de yayımlanan ‘Multiple Sclerosis’ isimli kitaptır (16).

2.1.2. Tanım

MS, genç erişkinlerde görülen, travmadan sonra en sık özürllülüğe neden olan, genellikle relapslar ve remisyonlarla seyreden, genetik ve çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleri sonucu oluştuğu varsayılan, SSS’nin otoimmün, inflamatuvar ve demiyelinizan özellikte kronik nörolojik bir hastalığıdır. MS, SSS’nin farklı lokalizasyonlarında görülen, ak madde ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize bir hastalıktır (7).

2.1.3. Epidemiyoloji ve Genetik

MS, kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha fazla görülür. Başlangıç yaşı tipik olarak 20-40 yaşları arasında olmakla birlikte, ortalama başlangıç yaşı ise 30’dur. Erkeklerde ise kadınlara göre biraz daha geç yaşlarda görülmektedir. Hastalığın 15 yaşından önce ve 50 yaşından sonra başlaması oldukça nadirdir (17, 18).

MS hastalığının beyaz ırkta, ailesinde MS’li birey bulunanlarda ve sosyoekonomik düzeyi gelişmiş toplumlarda daha sık görüldüğü düşünülmektedir. MS’in daha çok beyaz ırkta görülmesi, Asya kökenlilerde ve siyahlarda riskin daha düşük olması, ikizlerde konkordansın yüksek olması, birinci derece akrabalarda daha sık görülmesi, genetiği giderek önemli kılmaktadır (19). Hastaların birinci derece akrabaları için risk %3-5, ikinci ve üçüncü derece akrabaları için %1.5-2.5 olarak tespit edilmiştir. Yapılan aile çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde %26, çift yumurta ikizlerinde ise %2.5 diğer kardeşte görülme oranı saptanmıştır (20). Ayrıca ikiz çalışmalarında konkordansın mono ve dizigotik ikizlerde farklı olması, MS’in

poligenik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Bazı human lökosit antijenlerinin (HLA) MS'lilerde, kontrol grubuna göre yüksek saptanması, genetik yatkınlığı desteklemektedir. Bu çalışmalarda en önemli ilişki 6. kromozomun kısa kolundaki DR, DQ lokusundadır. Başlıca HLADR2, DR3, A3, B7, DR15, DQ6, DW2 MS'ten sorumlu gen için belirleyicidirler. En önemli ilişki HLADR2 ile (19).

MS, farklı coğrafik dağılım gösteren bir hastalıktır. Beyaz ırk ve Avrupa kökenlilerde daha sık görülmesine karşın, Asya kökenlilerde ve siyah ırkta daha az görülmektedir. MS'in bilinen en yüksek prevalansı (250/100.000) İskoçya'nın kuzeyindeki Orkney adalarında görülür. Kurtzke çok sayıdaki epidemiyolojik çalışma sonuçlarını toplayarak yüksek, orta, düşük prevalans oranları gösteren coğrafi bölgeleri tarif etmiştir. MS için yüksek riskli bölgeler; Kuzey Avrupa, ABD'nin kuzeyi ve Kanada, Avustralya'nın güneyi ve Yeni Zelanda'dır. Bu bölgelerdeki prevalans, 30/100.000'den fazladır. Orta derecedeki riskli bölgeler; Avrupa'nın güneyi, Avustralya'nın kuzeyi, Güney Amerika, Güney Akdeniz bölgesi ve Güney Afrikadır. Düşük riskli bölgeler ise; Asya ve Afrika'nın geri kalan kısımları ve Meksika'dır. Bu bölgelerde prevalans, 5/100.000'den düşüktür (21, 22, 23). Enlemin artması ile birlikte MS gelişme riskinin artması Barlow ve Kurtzke ile arkadaşları tarafından da doğrulanmıştır (24). Ancak son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda ekvatora yakın düşük risk bölgelerinde de yüksek prevalans ve insidans oranları tespit edilmiştir (25).

MS prevalansının düşük olduğu ülkelerden, yüksek olduğu ülkelere göç eden topluluklar üzerine birtakım epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Çocukluk çağında MS prevalansının daha yüksek olduğu bölgelere göç eden kişilerde risk çoğu zaman göç ettikleri ülkelere benzeme eğilimi göstermekte, buna karşılık yaşamlarının daha geç evrelerinde göç edenler geldikleri yere ait risk profilini korumaktadırlar. Ayrıca, MS prevalansının farklılık gösterdiği bölgelere göç eden aynı kökenden insanlarda risk bakımından gözlemlenen farklılıklar da genetik açıdan açıklanamamaktadır (26). Uzun yıllardır yaş eşiğinin 15 olduğu varsayılırken, homojen bir Avustralyalı toplulukta yürütülen bir çalışmada, göç yaşının MS'e yatkınlık üzerine hiçbir etki yapmadığı gösterilmiş ve göçle ilgili riskin daha geniş bir yaş yelpazesinin kapsayabileceği belirtilmiştir (27).

Bu bilgilerin ışığında, MS çevresel ve genetik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu oluştuğu düşünülen kompleks ve multifaktöryel bir hastalıktır.

2.1.4. Etyopatogeneze

Yukarıda da değinildiği üzere, MS etyolojisinde genetik, çevresel ve immunolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülen heterojen, kompleks ve multifaktöryel bir hastalıktır. Genetik ile çevresel faktörler arasında kompleks bir ilişki söz konusudur. Tanımlanmış tek bir gen ve çevresel faktör yoktur. HLA sınıf-II ve T hücre reseptörünü kodlayan genler ile muhtemel viral enfeksiyonların da patogeneze katkısı olduğu düşünülmektedir (7).

Bunların dışında MS etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda viral, bakteriyel enfeksiyonlar, beslenme alışkanlığı, çocukluk çağında yetersiz güneş ışığı alımı, D vitamini yetersizliği, kuyu suyu kullanımı, evcil hayvan besleme, travma, kaza veya ameliyat, kimyasal ajanlar, organik çözücüler, aşılar, gebelik, iklim koşulları gibi faktörler suçlanmış, fakat çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (28).

MS gelişimi ile ilgili bilgiler, laboratuvar hayvanlarında yapılan deneysel hastalık modellerine dayanmaktadır. İn vivo olarak oluşturulan MS modeli Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit olarak adlandırılır. ‘Miyelin Basic Protein (MBP)’, ‘Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG)’, ‘Proteolipid Protein (PLP)’ gibi farklı miyelin antijenleri ile duyarlı sıçan ve farelerde oluşturulan bu model, MS benzeri inflamatuvar demiyelinizan bir tabloya yol açar (7).

MS’te; başta MBP olmak üzere, MOG ve diğer miyelin proteinleri gibi self antijenlere karşı, spesifik otoreaktif T hücrelerinin otoimmün aktivasyon oluşturduğu çalışmalarda gösterilmiştir (29). MS’in patogenezinde rol alan immun mekanizmaların, T helper 1 (Th1) yönündeki farklılaşmanın yanında T helper 17 (Th17), regülatör T (Treg) ve B lenfositleri gibi hücreleri ve sitokinleri de kapsadığı bilinmektedir (30).

T helper hücreleri tüm antijen spesifik immun cevapta merkezi bir role sahiptir ve iki alt tipi mevcuttur (Th1-CD8+ ve Th2-CD4+). Akut MS lezyonlarının esas olarak, periferde aktive olan, beyin ve omuriliğe geçen miyelin reaktif CD4+ T hücreleri tarafından başlatıldığı düşünülmektedir. Th1 hücreleri hücre sel bağışık

yanıtta esastır, tümör ve intrasellüler patojenlere karşı (virüsler) yanıtta rol alırlar. Bu hücreler interferon gama (IFN- γ), interlökin 2 (IL 2) ve tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF α) sekrete ederler. Otoimmun hastalıklarda Th1 hücreleri vücudun kendi proteinlerine karşı yönelirler. Günümüzde deneysel alerjik ensefalomyelit modelinde Th17 hücrelerinin otoimmunitede belirleyici rol oynadığı bilinmektedir. MS'te her iki tip patojenin (Th1 ve Th17) rol oynama olasılığı yüksektir ve hastalığın immunolojik ve klinik heterojenliğinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. MS, tip1 Diabetes Mellitus ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları Th1 hücreleri aracılığı ile oluşmaktadır. T helper 2 (Th2) hücreleri ise antikor aracılıklı bağışık yanıtta rol alırlar, interlökin-4 (IL 4) ve interlökin-5 (IL 5) sekrete ederler. Ekstrasellüler patojenlere (bakteri ve parazit) konak yanıtında Th2 hücreleri gerekir (31, 32, 33).

B hücreleri kazanılmış bağışıklık sisteminin bir başka temel bileşenidir ve antijene özgü antikorlar üretip, T hücrelerinin farklılaşmasını sağlayan antijen sunan hücre işlevi görerek, immun yanıtı aracılık eden hücrelerdir. T hücreleri gibi, B hücreleri de IL 1, IL 4, IL 6, IL 10, IL 12, IL 23 ve IL 16 gibi çeşitli sitokinlerin üretiminde etkili rol oynar (34, 35). MS'te otoantikorlar (organizmanın kendi antijenlerine karşı antikorlar) bildirilmiş olmasına karşın, myastenia gravis gibi antikorların aracılık ettiği diğer otoimmun hastalıklardan farklı olarak MS'te patojen antikora yüksek düzeyde bir afinite olduğunu gösteren kanıtlar bulunmamaktadır (36). MS'teki klasik bulgulardan biri BOS'ta lokal olarak üretilen immunglobulin G (IgG) ve oligoklonal bantlarda (OKB) artıştır. B hücrelerini yok eden bir monoklonal antikor olan Rituksimab tedavisiyle immunglobulin düzeylerinde etkilenme olmaksızın MRG ile ölçülen inflamatuvar hastalık aktivitesinde dramatik bir azalma olduğu gösterilmiştir; bu da ataklarla seyreden MS formlarında B hücrelerinin belirgin bir rolü olduğunu ortaya koymaktadır (37).

MS'in patogenezi ve fizyopatolojisi tam olarak olarak anlaşılamamıştır. MS'in belirti ve bulguları SSS içerisindeki inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı süreçlerine bağlı olarak ortaya çıkar ve genelde aksonların nispeten korunduğu görülür. Ancak, ayrıntılı patolojik anatomik incelemeler ve gelişmiş MRG teknikleri, akut ataklarda bile MS plaklarında orta derecede akson kaybının olabileceğini ortaya koymuştur. Akut ve kronik lezyonlarda şu olaylar gözlenir;

-KBB hasarı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu

- Oligodendrosit hasarı ve demiyelinizasyon
- Astrositoz
- Akson hasarı
- Sınırlı remiyelinizasyon (38)

SSS'de özellikle beyaz maddede dağınık vaziyette, multipl, büyüklükleri milimetreden birkaç santime kadar değişebilen demiyelinize plaklar dikkati çekmektedir. MS plakları, demiyelinizasyon, değişik derecelerde aksonal hasar ve zamanla gelişen glial skar oluşmasının sonucudur. Lezyonlar beyinde daha çok periventriküler beyaz maddeyi tutmakla beraber korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilir. Ayrıca beyin sapı, serebellum, optik sinir ve spinal kord sıklıkla tutulmaktadır. Yeni plaklar devam eden inflamasyona bağlı pembe ya da lipid parçalanmasına bağlı sarımsı beyaz renktedir. Kronik plaklar ise gliosis nedeniyle gri renktedir. MS plakları histolojik kriterlere göre; akut, kronik aktif, kronik sessiz ve gölge plak olarak sınıflandırılabilir (11, 39).

Demiyelinizasyon, akson üzerindeki yalıtımı bozarak akımı durdurur. Bir iki segmentten oluşan kısa boğumcuklar arası mesafenin demiyelinizasyonu ileti için yüksek güvenlik faktörü yüzünden kritik önem taşımaz. Bununla birlikte daha uzun demiyelinizasyon segmentleri akımın durmasına neden olurlar (ileti bloğu). Uhtoff fenomeninde görüldüğü gibi beden ısısındaki artma sessiz demiyelinizasyon alanlarının bulunduğu optik sinirde elektrik akımını bozarak, geçici olarak görmenin azalmasına ya da kaybolmasına sebep olabilir (7).

Otoimmün hastalıkların etyopatogenezinde virüslerin de rolü olabileceğine dair yapılan hayvan deneyleri ve moleküler genetik çalışmalarında; MS ile en fazla ilişkilendirilen mikroorganizmalar Epstein Barr virüsü (EBV) ve Human Herpes virüs 6 (HHV-6) olmuştur. Bu virüslerin self antijenleri moleküler olarak miyelin benzerliği gösterirler. Bu benzerlik sonucunda miyelin proteinlerine karşı olan immün toleransın bozulmasıyla otoimmün reaksiyonları başlattıkları öne sürülmektedir (40, 41). Yapılan çalışmalarda çeşitli patojenlerin MS ile olası bağlantısı araştırılmış, ancak hiçbirinin bu hastalıkla bağı kesinleştirilememiştir. Bunlar arasında en güçlü kanıt desteğine sahip patojen, enfeksiyöz mononükleoz (EM), lenfoma ve nazofaringeal karsinomla bağlantılı bir virüs olan EBV'dir (42). Erişkinlerin çok büyük bir bölümü EBV enfeksiyonu geçirmiştir, hem EBV hem de

MS olguları ergenlerde ve genç erişkinlerde, özellikle de EBV enfeksiyonun geç geliştiği bilinen (yüksek sosyoekonomik statüsü ve daha eğitimli) hedef topluluklarda daha sık görülmektedir. Ayrıca EM'de de MS'e benzer bir enlem gradyanı izlenmektedir. Dolayısıyla, geç gelişen ve belirgin bir EM tablosuyla seyreden EBV enfeksiyonu MS riskiyle bağlantılıdır; oysa, Asya gibi MS prevalansının düşük olduğu bazı belli bölgelerde EBV enfeksiyonu erken yaşta görülmektedir (43, 44). Bazı çalışmalarda; Varicella zoster virüsü (VZV), MS ile bağlantılı bulunmuştur. Bir vaka kontrol çalışmasında; MS akut atak hastalarının BOS'unda VZV-DNA ile aynı viral parçacıklar gösterilmiştir (45).

Sigara içmenin MS için bir risk faktörü olduğunu düşündüren önemli sayıda kanıt bulunmaktadır. Hiç sigara içmemiş kişilerle karşılaştırıldığında sigara içen kişilerde MS relatif riskinin 1.3 ve 1.8 arasında olduğu gösterilmiştir (46). Sigara içme MS'te sekonder progresif hastalığa geçişle de bağlantılı olarak bulunmuş (47, 48) ve sigara içmenin akut MS alevlenmelerine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (49). Bu sonuçlar çevresel toksinlerin MS'teki hastalık sürecinin çeşitli aşamalarına katkıda bulunabileceğini ve özellikle sürecin erken evrelerinde davranış değişiklikleriyle hastalara önemli yarar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Hormonların MS riskinde rolü olduğuna işaret eden bazı kanıtlar bulunmaktadır. MS'in kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmesi, semptomların sıklıkla genç erişkinlik çağında başlaması ve MS'li kadınlarda gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestrlarında atak sayısının biraz daha düşük olduğu izlenimini veren bulgular göz önünde tutularak, MS riskini modüle eden olası faktörler arasında cinsiyet hormonları da araştırılmıştır. Fare otoimmünite modellerinde progesteronun Th1 immun yanıtıdan Th2'ye geçilmesine neden olduğu, testosteronun ise antiinflamatuvar ve bağışıklığı baskılayıcı etki yaptığı bildirilmektedir (50). Gebelik sırasındaki koruma ve doğum sonrasındaki risk artışına progesteron ve östrojen düzeylerindeki hormonal dalgalanmalar ya da gebelikten etkilenen diğer faktörlerin aracılık ettiği düşünülmektedir; örneğin, progesteron düzeyleri gestasyon sırasında yükselir, MS'ten korunma kanıtlarının en güçlü olduğu üçüncü trimestrde doruğa ulaşır ve lohusalık döneminde hızla düşer (51). Ayrıca, gebe olmayan kadınlardaki yaygın östrojen formu olan östradiol hormonunun MS açısından zararlı olduğu, gebe

kadınlardaki yaygın östrojen formu olan östriol hormonunun ise koruyucu etki yapabileceği ileri sürülmüştür (52).

Özetle MS'te, otoantijenin tanınmasıyla ona karşı hücresel ve humoral immun mekanizmalar gelişmekte, cevaplar oluşmaktadır. İmmun cevaplar arasında oligodendrosit düzeyi ve miyelin proteinlerine karşı proinflamatuvar sitokin salınımı, B hücre aktivasyonu, antikor sentezi ve kompleman aktivasyonu bulunmaktadır. Bu aktivasyon oligodendroglial hücre ve miyelin yıkımına neden olarak hedef dokuda hasar oluşturur (53).

2.1.5. Tanı

MS'te kesin tanı büyük önem taşır. Çünkü doğru tanı hem hastalığın seyrine etkili olabilen immunmodulator ve immunsupressif tedavilerin uygulanmasına ve hem de hastanın hastalığın seyri ve yapılabilecekler konusunda bilgilendirilmesine olanak sağlar.

MS klinik bir tanıdır ve kesin bir tanı koydurtacak bir laboratuvar bulgusu yoktur. MS tanısında öykü ve muayene bulguları çok önemli olmakla birlikte, birçok hastalığı taklit edebilmesi nedeniyle ayırıcı tanıda bazı laboratuvar testleri büyük önem taşır. Bunlar arasında MRG son yıllarda ilk sıraya yerleşmiştir. BOS'ta OKB tayini, vizüel uyartılmış potansiyeller (VEP) ve somatosensoryel uyartılmış potansiyeller (SEP) tanının desteklenmesinde kullanılan testlerdir (54).

MS tanısında kayda değer gecikmeler günümüzde de devam etmektedir (55). Bu durumun nedeni, beyinde ve omurilikte pek çok olası noktada değişik sayılarda inflamasyon odağı bulunması sonucunda, geniş bir yelpazeye yayılan çok sayıda semptom görülmesi olabilir. Hastalığın ilerlemesi de, ataklarla seyreden ile sinsice ilerleyen formlar arasında değişebilmektedir.

Hastalığın kesin spesifik bir laboratuvar bulgusu olmadığından ve klinik tablonun çeşitliliği nedeni ile tanıyı kolaylaştırmak ve standardize etmek amacı ile birçok tanı kriterleri önerilmiştir. İlk kayda değer kriterler tanımlaması Schumacher ve arkadaşları tarafından 1965 yılında yapıldı. Uyan kriterlerin sayısına göre MS 'Klinik kesin, olası (probable) ve olabilir (possible)' olmak üzere sınıflandırıldı. Kriterler lezyonların zaman ve alan içerisindeki dağılımları dikkate alınarak tarif

edilmiştir (Tablo 1). Schumacher kriterleri yalnızca anamnez ve muayene bulgularına dayandırılarak oluşturulmuştur (16).

Tablo 1. Schumacher kriterleri

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

1983 yılında Poser başkanlığında toplanan komite yukarda sözü edilen tanı yöntemlerini de içine alacak şekilde MS'te tanı kriterlerini yeniden tanımladı (Tablo 2). Bu yeni tanımlamada, kesin ve muhtemel olmak üzere iki ana sınıf ile her bir sınıfta ise klinik ve laboratuvar destekli olmak üzere iki alt sınıf yer almaktadır. Yaş üst sınırı 50'den 59'a yükseltilmiştir. Poser ve arkadaşları tarafından yayınlanan kriterler 2000 yılına kadar MS tanısında altın standart olarak kabul edilmiştir. Poser kriterlerinin en önemli eksiği MR bulgularını içermemesidir (16).

Tablo 2. Poser kriterlerine göre MS klasifikasyonu

KESİN MS
Klinik olarak kesin A1. İki atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu A2. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve bir başka lezyona ait paraklinik bulgu
Laboratuvar destekli kesin B1. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu veya bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu B2. Bir atak, iki lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu B3. Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu
OLASI MS
Klinik olarak olası C1. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu C2. Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu C3. Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve bir başka lezyona ait paraklinik bulgu
Laboratuvar destekli olası D1. İki atak ve BOS bulgusu

Paraklinik bulgu: MRG veya nörofizyolojik incelemelerle tespit edilen anormal bulgu
BOS bulgusu: IgG indeks artışı veya OKB varlığı

Yakın zamana kadar Poser ölçütlerine (1983) göre tanı konulurken, MRG ile birlikte MS tanı, tedavi yanıtı ve hasta takibinde sağlanan gelişmelerle tanı kriterlerinin revize edilmesinin gerekliliği ortaya çıkmıştır. MRG ile lezyonların klinik özelliklerle karşılaştırılmasında kolaylık sağlandı. Aynı zamanda tedaviye yanıtın değerlendirilmesini sağlaması nedeniyle MS’te yaygın kullanılmaya başlandı. MS tanısında MRG’nin giderek önem kazanması nedeniyle 2000 yılında tanımlanan, 2005 ve 2010’da yeniden yapılandırılan McDonald kriterleri belirlenmiştir. Lezyonların alanda ve zamanda yayılımını belirlemek için MR kriterleri belirlendi. RRMS tanımı daha açık bir şekilde yapıldı. Bu kriterler ile daha iyi uygulanabilecek, daha erken ve doğru tanıya götürebilecek tanı algoritması amaçlanmıştır (54).

McDonald 2001 Kriterleri’nde tanı üç önemli özelliğe dayanmaktadır:

1. Zamansal dağılım (ataklar veya progresif klinik seyir)
2. Alan dağılımı (multifokal olma)

3. Klinik ve paraklinik bulgular için MS'ten daha iyi bir açıklamanın olmaması (54).

McDonald kriterlerinde; öyküde hastalık semptomlarının varlığı, tanı koymada yeterli sayılmamış; lezyonların zaman ve alan içinde dağılımını gösteren objektif veriler kriterlere eklenmiştir (54).

McDonald kriterlerine göre; hastada en az iki atak öyküsü ve iki ayrı lezyon bulgusu varsa MRG ancak ayırıcı tanı için gereklidir. İki veya daha fazla atak ile tek lezyon ile açıklanabilecek bulgular varsa MRG ile alanda dağılım kriterleri gereklidir. Tek atak öyküsü ve iki ayrı lezyonu açıklayan muayene bulguları mevcutsa MRG ile zaman içinde dağılım kriterleri veya yeni bir atak gereklidir. Tek bir atak ve tek bir lezyona ait bulgunun olduğu klinik izole sendrom (KİS) varlığında ise MRG ile hem zaman hem de alan içerisinde dağılım kriterleri karşılanmalıdır ya da başka bir atağı beklemek gereklidir. MRG yeterli olmazsa BOS yardımcı tanı yöntemi olarak kullanılır. McDonald kriterlerinde ayrıca atağın tanımı yapılarak, 24 saat veya daha fazla süren ve iki atak arası süre en az 30 gün olan yakınmalar atak olarak değerlendirilmiştir. Tek paroksizmal epizodlar atak olarak değerlendirilmemiştir. McDonald kriterlerine göre hastalar 'kesin MS', 'olası MS' ve 'MS değil' olarak sınıflandırılmıştır (54).

2005 yılında yapılan revizyondaki sadeleştirmeyle, monosemptomatik bir tablodan sonra ya da başlangıçtan itibaren ilerleyici bir seyir izleyen hastalarda (primer progresif MS, PPMS) MS tanısının kesinleştirilmesine olanak sağlamıştır (56). 2005 revizyonuna göre; MRG zamansal dağılımı göstermek için ilk klinik olaydan en az 3 ay sonraki görüntülemeye olayla ilgili olmayan, plakta kontrast tutulumunun veya ilk klinik olayda çekilen referans MRG ile 30 gün sonra çekilen MRG kıyaslandığında yeni T2 lezyonun gösterilmesi gerekmektedir. Bu son kriter ile her iki MRG çekim özelliklerinin aynı olması gerekliliğini doğurmuştur. MRG alansal dağılım özellikleri içerisinde ise kantitatif özellikler aynı kalmış, spinal kord lezyonu kontrast tutsun tutmasın tanı kriterleri içinde daha fazla yer almıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005)

	Alansal Yayılım	Zamansal Yayılım
McDonald 2001	Aşağıdakilerin en az üçü: ≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya ≥1 kontrast tutan lezyon; ≥3 periventriküler lezyon; ≥1 jukstakortikal lezyon; ≥1 infratentorial lezyon	İlk klinik ataktan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG’de atakla ilişkisiz yerleşimli kontrast tutan lezyon saptanması ya da kontrast tutan lezyon yoksa 3 ay sonra yeniden tekrarlanan yeni MRG’de kontrast tutan lezyon veya yeni T2 lezyonun saptanması
McDonald 2005	Aşağıdakilerin en az üçü: ≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya ≥1 kontrast tutan lezyon; ≥3 periventriküler lezyon; ≥1 jukstakortikal lezyon; ≥1 infratentorial lezyon spinal kord lezyon/lezyonları -infratentorial lezyon yerine geçebilir -total lezyon sayısına dahil olabilir -kontrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine geçebilir	İlk klinik ataktan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG’de atakla ilişkisiz yerleşimli yeni kontrast tutan lezyon saptanması veya ilk klinik atak sırasında çekilen referans MRG’den en az 30 gün sonra çekilen MRG’de, referans MRG ile kıyaslandığında yeni T2 lezyonun gösterilmesi

2005 McDonald kriterleri erken tanıda yardımcı olmasına rağmen erken tanı ve tedavi amacıyla 2010 da tekrar revize edilmiştir. 2010 ‘Dublin’ revizyonunda tanı basitleştirilmiş, ancak duyarlılık ve özgüllük korunmuştur (57). 2010 McDonald kriterlerinde, alanda yayılım için dört noktanın (jukstakortikal, periventriküler, infratentorial, ve omurilik) en az ikisinde bir ya da birden çok T2 lezyonu bulunması gerekli görülmektedir. Zamanda yayılım için de izleme görüntülenmesinde yeni bir T2 lezyonu saptanması ya da ilk görüntülemelerde semptomatik olmayan kontrast madde tutulumlu beyin ya da omurilik lezyonu bulunması gerekli sayılmaktadır. Bu koşul konusunda yapılması gereken uyarı, lezyonun semptomatik olması veya beyin sapı ya da omurilikte bulunması durumunda alanda yayılım açısından bir gösterge sayılmayacağıdır (Tablo 4).

Tablo 4. Revize (2010) McDonald kriterleri

Klinik Bulgu	MS tanısı için Ek Bilgi
≥ 2 atak; ≥ 2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Gerekmiyor
≥ 2 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	Alanda yayılım (MRG ile) veya MRG’de ≥ 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS veya Farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle Yeni Kriter: Alanda yayılım; 4 alandan en az ikisinde (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kord) 1 veya daha fazla T2 lezyonun varlığı kanıtlanmalı.
1 atak; ≥ 2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Zamanda yayılım (MRG ile) veya İkinci klinik atağı bekle Yeni Kriter: Zamanda yayılım; Herhangi bir zamanda kontrast tutan veya tutmayan asemptomatik lezyon veya kontrast tutan yeni T2 lezyon veya ikinci bir klinik atak beklenmeli
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (monosemptomatik başlangıç; klinik izole sendrom)	Alanda yayılım (MRG ile) veya MRG’de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS ve Zamanda yayılım (MRG ile) veya İkinci klinik atağı bekle Yeni Kriter: Zamanda ve alanda yayılım kanıtlanmalı; Alanda yayılım için; 4 alandan en az ikisinde 1 ya da daha fazla T2 lezyon veya farklı bir alanda ikinci bir klinik atak beklenmeli Zamanda yayılım için; Herhangi bir zamanda kontrast tutan ya da tutmayan lezyon varlığı veya kontrast tutan yeni T2 lezyon veya İkinci bir klinik atak beklenmeli
Primer Progressif MS	Yeni Kriter: Bir yıllık hastalık progresyonu ve aşağıdakilerden en az ikisi; 1-Periventriküler, jukstakortikal veya infratentorial bölgede 1 ya da daha fazla T2 lezyon 2-Spinal korda 2 ya da daha fazla T2 lezyon 3-Pozitif BOS bulguları (OKB pozitifliği ve/veya artmış IgG indeksi)

2.1.6. Ayırıcı Tanı

SSS’nin farklı alanlarına ilişkin işlev kaybına yol açan, kendiliğinden düzelebilen, az sayıda nörolojik hastalık vardır. Bununla birlikte hastalığın heterojenitesi yüzünden özellikle hastalığın ilk aktif yıllarında otoimmün, enfeksiyöz ve vaskülitik nitelikteki çeşitli hastalıklar MS’e benzeyebilir ve iniş çıkışlı bir seyir

izler. Değişken nörolojik tablolar ve kesin serolojik ya da radyolojik bulguların olmaması zaman zaman yanlış tanı konulmasına katkıda bulunmaktadır (7).

Yardımcı testler, MS tanısını doğrulamak ve diğer olasılıkları dışlamak üzere sıklıkla gerekli olur. Periferik kan incelemesi, birçok infeksiyöz, diğer inflamatuvar ve hematolojik sorunu dışlamakta yardım edebilir. Akciğer grafisi başlıca sarkoidoz ve paraneoplastik sendromlar olmak üzere diğer bazı olasılıkları değerlendirebilmek için gereklidir. MRG ve BOS incelemeleri, uyarılmış potansiyeller özel bir bulgu koymaları bakımından sıklıkla faydalıdır (7).

Beyin MRG'si MS için en duyarlı incelemedir ve BT'den çok daha yararlıdır. Klinik olarak kesin MS'li hastaların %85-95'inin beyin MRG'sinde patolojik bulgu saptanır. Azalmış T1 ve artmış T2 ağırlıklı odaksal sinyal alanları, artmış su içeriği ile birlikte demiyelinizasyonu gösterir. MS lezyonlarının MRG görünümüleri özgül değildir, benzer görünümler küçük, delici damar infarktlarında, Lyme hastalığında, tropikal spastik paraparezi/insan T hücreli lenfotropik virüsü tip 1 (HTLV-1) eşlik eden miyelopati, Sjögren sendromu, mitokondrial sitopatiler, vaskülitler, akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) ve normal yaşlanmanın sonucunda görülebilir. Bu lezyonların MS için özgüllüğü, lezyonların sayısı, büyüklüğü, yeri ve şekli göz önüne alınarak artabilir. Kuvvetle MS'i gösteren MRG özellikleri, lezyon sayısının 3'ten fazla olması, lezyonlarının büyüklüğünün 6 mm'den büyük olması, uzun eksenlerinin lateral ventriküllere dik olarak uzanan oval şekilli lezyonların bulunması, periventriküler, korpus kallozum ve arka çukurda yerleşmeleri şeklinde özetlenebilir (7).

MS'in ayırıcı tanısında, inflamatuvar hastalıklar (granümatöz anjitis, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, poliarteritis nodoza, paraneoplastik ensefalomyelopati, ADEM, postenfeksiyöz ensefalomyelit), enfeksiyon hastalıkları (Lyme-nöroborelyozis, HTLV-1 myelopatisi, insan immun yetmezlik virüsü enfeksiyonu, nörosifiliz), granümatöz hastalıklar (sarkoidoz, Wegener granülomatozu, lenfomatoid granülomatozis), miyelin hastalıkları (metakromatik lökodistrofi, adrenomyelolökodistrofi), genetik hastalıklar (adult polyglucosan body hastalığı, hereditör serebro-retinal vaskülopati, hereditör spastik paraparezi, lizozomal enzim hastalığı, mitokondrial sitopatiler, organik asidemi, peroksizomal hastalık, Wilson hastalığı), kobalamin eksikliği, folat eksikliği,

tümörler, psikiyatrik hastalıklar (anksiyete, depresyon, konversif hastalıklar), toksik hastalıklar (nitroz oksit toksisitesi, santral pontin miyelinos, radyasyon), vasküler patolojiler (antifosfolipit sendromu, subkortikal infarkt ve lökoensefalopati ile giden otozomal dominant serebral arteriyopati), yapısal bozukluklar (vasküler malformasyon, disk servikal spondiloz, Arnold Chiari malformasyonu), lenfomalar, metastatik tümörler, multifokal gliomlar, paraneoplastik sendromlar ve diğer hastalıklar (kronik yorgunluk sendromu, komplike migren, nöroretinitis, santral seröz koroidopati) söz konusudur (58, 59, 60).

2.1.7. Klinik

MS ani veya yavaş başlangıçlı olabilir. Belirtiler şiddetli olabilir veya hastaların aylar veya yıllar boyunca tıbbi yardım aramaya ihtiyaç duymayacakları kadar önemsiz de olabilir. Hayattayken asemptomatik olan bazı bireylerin otopsilerinde beklenmedik bir şekilde MS oldukları, bazı vakalarda ise başka bir neden vasıtasıyla yapılan MRG tetkiklerinde asemptomatik MS delilleri saptanmıştır. MS belirtileri oldukça değişkendir ve lezyonların SSS'indeki yerleşimine bağlıdır (18). Batı toplumunda genç erişkinlerde sakatlığa en sık sebep olan SSS'nin inflamatuvar hastalıkları içinde en sık görüleni MS'tir (61).

MS'te görülen belirti ve bulgular üç gruba ayrılır.

1. Demiyelinizasyona bağlı birincil belirtiler; parezi, spastisite, duyuşsal bozukluklar, nöropatik ağrı, dengesizlik, mesane-bağırsak sorunları, yorgunluk, cinsel işlev bozuklukları ve bilişsel işlev bozukluklarını içerir.
2. Birincil belirtilerin komplikasyonları olan ikincil belirtiler ise, kontraktürler, idrar yolu enfeksiyonları, megakolon, bası yaraları, azalmış kemik kalsifikasyonu ve kas atrofileridir.
3. Kronik bir hastalığa eşlik eden psikolojik, mesleki ve sosyal sorunlar da hastalığın üçüncül belirtilerini oluşturur (7).

Klinikte gözlenen birçok bulgu ve belirti MS için niteleyicidir, fakat çok azı hastalık için patognomoniktir. Aksine, bazı belirtiler atipik, bazıları ise farklı tanıya götürebilecek kadar nadirdir. Son zamanlarda gri madde etkilenmesinin gösterilmesine rağmen, genellikle ortaya çıkan belirtiler ak madde hasarına bağlıdır.

Başlangıç monosemptomatik ya da polisemptomatik olabilir. Hastaların çoğunda, belirtiler saatler ya da günler içinde artarak ortaya çıkar, tipik olarak 2-6 hafta kadar sürer ve sonra düzelmeye başlar. Klinik bulguların yavaş yavaş kaybolması da MS için tipiktir. Düzelme sıklıkla tamdır. Ancak, bu atakların %40'ı kalıcı sekeller bırakabilir (7).

MS belirtileri dalgalanabilir. Belirtilerin %80'i aynı bölgeden yineler. Bunlardan en tipik Uthoff fenomenidir. Bu tabloda, görme bulanıklığı güçlü bir egzersizin ardından ya da pasif olarak ısıya maruz kalmakla ortaya çıkar ve vücut ısısı normale dönünce ya da dinlendikten sonra geçer. Ateşle birlikte araya giren enfeksiyonlar belirtileri kötüleştirebilir ve atak ile karıştırılmasına sebep olabilir. Isı duyarlılığı muhtemelen ileti bloğu ile ilgilidir, çünkü demiyelinize aksonlar normal miyelinli liflere göre iletiyi geciktirmede daha yavaştır, bu yavaşlama ısı yükselmesiyle artar (7).

Atak; akut veya subakut başlangıçlı, günler haftalar içerisinde en yüksek düzeye ulaşan, sonrasında semptom ve bulgulara değişken derecelerde düzelmenin görüldüğü klinik disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır. Atak en az 24 saat sürmeli ve psödoatak (yalancı atak) dışlanmalıdır. Psödoatak vücut sıcaklığında artışa neden olan enfeksiyon veya diğer nedenlerle birlikte gözükabilen, daha önce yaşanmış semptomların tekrar belirmesi veya var olanların kötüleşmesi durumudur. Yoğun stres, uykusuzluk, açlık, menstruasyon ve benzeri durumlar da psödoatak ile ilişkili olabilir. İki atak arasında en az bir aylık bir süre olmalıdır. Tek paroksizmal epizodlar atak olarak değerlendirilmemektedir. En sık görülen belirtiler arasında; yorgunluk, görme bozukluğu, kas kuvvetsizliği, duyuşal belirtiler, ataksi, nistagmus, mesane işlev bozukluğu, yorgunluk, vertigo ve bilişsel etkilenme sayılabilirken tam liste çok uzundur (6, 54).

Yorgunluk

Yorgunluk, MS'te sık karşılaşılan bir semptomdur ve MS hastalarının yaklaşık %90'ında görülür (62, 63). Bu semptom hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Hastalar fiziksel ve mental çaba sonucunda ortaya çıkan bezginlik ve tükenmişlikten söz ederler. Aktivite ile ilişkilidir ve dinlenmekle azalır ancak bazı hastalarda yorgunluk her zaman vardır, dinlenme ve uyku ile azalmaz. Yorgunluk dinlenme durumunda da oluşabileceği gibi, diğer belirtilerin öncülüğünde

veya eşliğinde de görülebilmektedir. Yorgunluğun derecesi hastalığın şiddeti ve diğer belirtileri ile zayıf korelasyon gösterir. Patofizyolojik temeli tam olarak açıklanamamakla birlikte, gamma-aminobutirik asit (GABA) aktivitesi, voltaja bağlı Na^+ kanalı işlev bozukluğu ve kortikal aktivasyon ve inhibisyon dengesizlikleri gibi çok sayıda teori bulunmaktadır (64). Hastalığın kendisine bağlı olabileceği gibidepresyon, uyku bozuklukları, anemi, hipotroidi, sıcak hava, enfeksiyonlara, elektrolit dengesizliğine, spastisite ya da MS'te hastalık sürecini değiştiren ilaçların yan etkisi gibi sekonder yorgunluk nedenlerine bağlı olarak da gelişebilir. Yorgunluk tedavisinde altta yatan nedenin bilinmesi tedavi seçimini de belirleyecektir. Nonfarmakolojik yöntemler (örneğin sigara içilmemesi, egzersiz, uyku alışkanlıklarının düzeltilmesi, gündüz uykusu) tedavide etkili olabileceği gibi, günlük aktiviteyi etkileyen durumlarda farmakolojik ajanlar kullanılmalıdır (7).

Duyusal belirtiler

MS'in en sık görülen başlangıç belirtilerindendir ve hastalık sürecinde belli zamanlarda hastaların %52-70'inde görülür. Hastalık hem pozitif hem de negatif duyusal belirtilere neden olur. Hastalarda hem dizestezi, allodini gibi pozitif, hem de hipoestezi gibi negatif duyusal belirtiler görülebilir. Tanımlanan duyusal belirtiler sıklıkla hasta veya hekimler tarafından önemsenmemekle birlikte, bu belirtilerin çoğu hastalar daha sonra kuvvetsizlik, görme kaybı ve diğer semptomlar geliştiği zaman geriye dönük olarak sorgulandığında öğrenilmektedir. Duyu kaybı, pareteziler, dizesteziler ve hiperesteziler sıklıktır. Bunlar herhangi bir dağılımda olabilir, bir ya da iki ekstremitede, ekstremitelerin bir bölgesinde, gövde, yüz ya da kombinasyon şeklinde görülebilir. MS hastalarının çoğu kalıcı duyu kusuru gösterirler. Bu genellikle alt ekstremitede distalde vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma şeklindedir. MS hastalarının üçte birinde görülen bir diğer duyusal bulgu L'hermitte bulgusudur (genellikle boyun fleksiyona gelince ortaya çıkan, ekstremitelere veya sırtta doğru yayılan elektriklenme hissi). Spinal korda ait patolojiler araştırılmalıdır, ancak patognomik değildir. MS hastalarında görülen karakteristik bir duyusal bulgu 'kullanışsız el' sendromudur. Bu sendromda, hastalarda üst ekstremitede seçici olarak proprioseptif duyu kaybı vardır ancak dokunma duyusu, motor ve serebellar muayene normaldir. Bu sendrom alt ekstremitede

belirtileri olmaksızın iki yanlı olarak ortaya çıkar. Sorumlu lezyon ya servikal medulla spinaliste ya da beyin sapında lemniskal yollardadır (23, 65, 66).

Motor belirtiler

Motor belirtiler ikinci sıklıkta izlenen başlangıç belirtileridir. Motor belirtiler ve özürülük kortikospinal, kortikobulber yolakların tutulumu, serebellar ve duyusal yolaklardaki patolojiler nedeniyle ortaya çıkar. Genellikle diğer belirtilerle birlikte görülürler. Paraparezi, kuadriparezi, hemiparezi, monoparezi sık karşılaşılan motor belirtilerdir. Bu belirtiler genellikle mizaç, egzersiz ve ısı ile kötüleşirler. Bacaklardaki kuvvetsizlik üst ekstremitelere oranla daha sıktır. Muayenede kuvvet kaybı tespit edilebilir veya hastalar egzersizde zorlanma, aşırı yorgunluktan yakınabilirler ama nörolojik muayenede kuvvet kaybı saptanmayabilir. Ancak hastaların çoğunda refleks canlılığı, klonus, patolojik refleksler bulunur. Bacaklardaki sertlik ve spastisite yürüme ve dengeyi bozabilirler. Kas atrofisi genellikle kullanmamaya bağlı olarak gelişir. Alt motor nöron liflerini tutan bazı lezyonlar segmental zaaf ve atrofi, refleks azalması nedeni olabilir. Gövde kaslarındaki zaaf medulla spinalis lezyonlarından ileri gelir ve anormal postüre neden olur. Medulla spinalis ve beyinsapı lezyonları bazen solunum kaslarında güçsüzlüğe yol açabilir (23).

Görsel Belirtiler

Optik nöropati, üçüncü sıklıkta izlenen başlangıç belirtileridir. Hastaların %30'unda başlangıç belirtisi görme ile ilgilidir. Optik nörit, nistagmus, diplopi, oküler dismetri, internükleer oftalmopleji (INO), afferent pupil defekti şeklinde görülebilir. Optik nörit en sık görülen bulgulardandır. %50'den fazla hasta yaşamı sırasında bir optik nörit atağı geliştirir. En sık karşılaşılan belirti birkaç gün içerisinde gelişen bir gözde görme azalmasıdır. Görme kaybından önce veya görme kaybı ile birlikte ortaya çıkan ve göz hareketleri ile tetiklenen periorbital ağrı görülür. Muayenede afferent pupilla defekti, görme keskinliğinin azalması, renk algılamasında bozulma ve sıklıkla santral skotom ortaya çıkar. Göz dibi muayenesi genellikle normaldir, fakat bazen daha çok çocuklarda olmak üzere papillit (anterior disködem) ya da venöz kılıflanma (periflebit) görülebilir. Bazen ilerleyici görme bozukluğu meydana gelir ve MS hastalarında optik nörit öyküsü olmaksızın göz dibi muayenesinde ya da uyandırılmış potansiyel incelemelerinde sıklıkla optik sinir

tutulma bulgusu olabilir. Şiddetli görme kayıplarında bile tam veya tama yakın düzelme olur. Optik nöritten iyileşmenin ne zaman olacağını tahmin etmek mümkün değildir. Ancak hastaların çoğunda 6 hafta içinde iyileşme olur, bazı hastalarda iyileşme süreci 12 ay devam eder.

MS'e bağlı optik nöropatide 'Uhthoff fenomeni' görülebilir ancak optik sinir demiyelinizasyonuna spesifik değildir. Tipik olarak, hastalar egzersiz ve ısıya maruz kaldıklarında görme azalması hatta tam görme kaybından yakınırırlar, soğuma ile yakınmalar düzelir. Bu fenomen demiyelinize sinirde iletimin sıcakta kesintiye uğraması ile ilişkilendirilmektedir. Bütün optik nöritler MS olmamakla birlikte MRG'de lezyon olan hastaların yaklaşık %70'i, olmayanlarında %40'ı beş yıl içerisinde MS'e dönüşürler (7, 23, 66, 67).

Kognitif Bozukluklar

Hastaların %50'sinde değişik derecelerde kognitif işlevlerde bozulma görülebilir. RRMS formunda daha az olmakla beraber tüm MS formlarında görülebilir. Hatta erken dönemde başlayarak zamanla ilerleyebilir. Bilişsel etkilenmede öne sürülen mekanizma kortikal, subkortikal ve limbik sistem yollarının etkilenmiş olduğudur. MS olgularında en çok etkilenen bilişsel alanlar yakın bellek, dikkat, bilgi işlem süreci ve hızı, görsel-mekansal algılamadır. Genellikle entellektüel beceriler ve dil korunmuştur. Afazi, agnozi, apraksi gibi kortikal belirtiler alışılmamış bulgulardır. MRG'de görülen total lezyon yükü, kortikal atrofi, genişlemiş ventriküller ve korpus kallosumun incilmesi kognitif bozulmanın derecesi ile bağlantılı olabilir (7, 68, 69).

Psikiyatrik Bozukluklar

MS hastalarında genel popülasyona göre daha sık karşılaşılan bir belirtidir. Sıklıkla depresyon şeklinde biçiminde görülürse de, anksiyetenin eşlik ettiği, hatta başlangıç belirtisi olduğu hastalar görülebilir. Depresif ruh hali, hastalığın kendi gidişi ile ilişkili olabileceği gibi, MS tedavisinde kullanılan ilaçlar, sağlığın kötü etkilenmesi veya özürlülüğe reaksiyon olarak gelişebilir. Psödobulber affekt olarak da adlandırılan patolojik gülme ve ağlama MS literatüründe bir süredir bildirilmektedir. Psödobulber affekt klinik tanımı 1997'de Feinstein ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (7, 70). MS'te prevalansın %10'a yakın olduğu bildirilmektedir. Prevalansın yaşla ya da cinsiyetle bağlantılı olmadığı, ancak

özürlülükte artışla ve ilerleyici hastalık süreci ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (71). MS hastalarında bipolar bozukluk prevalansı genel nüfusun iki katıdır (72). Bipolar bozukluk, kabarmış, taşkın bir duygudurum, abartılı özsaygı, uyku gereksiniminde azalma, aşırı konuşma ve haz veren aktiviteler karşı ilgi gösterme dönemleriyle ayırt edilir. Çoğu zaman manik dönemleri major depresyon dönemleri izler. Bipolar bozukluk bulunan hastalarda intihar görülme riski yüksek olup, bu hastaların %10-15'i intihar nedeniyle kaybedilmektedir (73).

Bunların dışında artmış intihar riski, aşırı heyecan, aşırı yorgunluk, sosyal ilişkilerde disinhibisyon, kişilik değişiklikleri, somatik bozukluklar ve apati görülebilir.

Serebellar Belirtiler

MS hastalarının %50'sinde görülür. En sık olarak gövde ataksisi bulunur. Serebellar semptomlar; yaşam kalitesini en çok etkileyen semptomlardır. Ataksi, dizartri, nistagmus, titübasyon ve intansiyonel tremor en sık görülen serebellar bulgulardır. Serebellar yollar MS'in seyrinde sıklıkla etkilenir fakat başlangıçta serebellar sendrom nadirdir (7, 24, 74).

Beyin sapı belirtileri

Beyin sapı bulgularından en sık görüleni bakış ile ortaya çıkan horizontal nistagmustur. MS'in en karakteristik bulgularından biri de INO'dur. Tek taraflı veya bilateral olabilir. Medial longitudinal fasikülüs lezyonları INO'ya yol açabilir ve MS'li hastalarda diplopinin en sık karşılaşılan nedenidir. Kişide lateral bakışta horizontal diplopi oluşur ve genellikle yineler. Nörolojik muayenede, lezyonla aynı taraftaki gözde tam olmayan ya da yavaş adduksiyon, karşı taraftaki gözde ise abduksiyon sırasında nistagmus ortaya çıkar. İki yanlı oftalmopleji, özellikle genç yaşlarda görülürse kuvvetle MS'i gösteren bir bulgudur. Kranial sinir tutulumuna bağlı diplopi MS hastalarında alışılmış değildir. Diplopi bazen abduzens sinir paralizisine bağlı olarak meydana gelebilir fakat oculomotor ve trochlear sinir tutulumu nadirdir (7). Nistagmus en sık görülen göz hareket bozukluğudur. En sık bakışla uyarılan, horizontal jerk nistagmusu saptanır. MS hastalarında, nadiren de gözlerde vertikal bakıştaki bozulma ile giden skew deviasyon görülebilir.

Trigeminal nevralji, fasial miyokimi, hemifasial spazm MS hastalarında görülebilir. Tek taraflı fasial paralizi MS hastalarında %1-4 oranında bildirilmiştir.

Ancak klasik fasial paraliziden farklı olarak tat duyusu hiç etkilenmez ve tam iyileşme tipiktir. Fasial miyokimi, bazen fasial paraliziye takip eder, bazen de tek başına bir belirti olabilir. Tat duyusu azalması ve işitme kaybı çok nadiren görülür. Yutma zorluğu atak belirtisi olarak ya da hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür (23, 24, 66).

Mesane ve bağırsak fonksiyon bozuklukları

MS'te mesane işlev bozukluklarına hastaların yaklaşık %75'inde rastlanır. Hastalık süresi 10 yılı geçtiğinde ise bu oran %96'ya kadar varabilir. Bozukluğun kaynağı genellikle medulla spinalistir. Medial frontal loblarda yer alan yüksek kontrol merkezlerini etkileyen MS lezyonlarının ya da pontin yerleşimli lezyonların mesane işlevlerinde bozukluğa yol açması olasıdır (7). Yetiştirememe, idrar yapamama, sık idrar yapma, inkontinans, nokturi ve idrar yolu enfeksiyonları gibi belirtiler görülebilir. MS'te sık görülen nörojenik mesane ya dolumda yetersizlik, ya boşaltmada yetersizlik ya da her ikisine bağlı olarak meydana gelebilir. En sık dolumda yetersizlik görülmektedir (74).

MS hastalarında bağırsak hareket bozuklukları ve buna bağlı şikayetler oldukça sık görülür, değişik serilerde %39-73 oranında olduğu bildirilmiştir. Konstipasyon bunların içinde en sık görülenidir. Diyare ve inkontinans daha az sıklıktadır. Beyin ve omurilikteki demiyelinizasyon sinir iletimini olumsuz etkileyerek istemli motor hareketleri yavaşlatabilir ve anorektal duyumları ve refleksleri bozabilir. Konstipasyonun sık görülmesinin nedenleri arasında pelvik duvar spastisitesi, gastro-kolik refleks azalması, su içiminin azalması, hareket azlığı, karın kaslarındaki güçsüzlük, kötü genel fiziksel durum ve kullanılan antikolinergikler, antidepresanlar, kalsiyum, narkotikler ve antispastikler gibi ilaçlar sayılabilir (7).

Cinsel fonksiyon bozuklukları

Erkeklerin %91'ini, kadınların %72'sini etkilemektedir. Cinsel işlev bozukluğu sıklıkla mesane sorunlarına eşlik eder. Erkeklerde en sık olarak erektile disfonksiyon görülür. Ayrıca libido azalması ve ejakulasyon bozukluğu olabilir. Kadınlarda libido azalması, vajinal sekresyon azalması ve genital duyu kaybı olabilir (74). MS'in tüm tiplerinde cinsel işlev bozukluğu bildirilmekte ise de en az ataklarla

seyreden MS'te görülür. Ek olarak duyu kaybı, fiziksel sınırlılık, depresyon ve yorgunluk MS'li hastalarda cinsel işlev bozukluğuna katkıda bulunur (7).

Epileptik nöbetler

MS'li hastalarda epilepsi prevalansı %2 ile %7.5 arasında değişir, bu oran normal popülasyondan daha fazladır. Kortikal ve subkortikal bölgedeki lezyonlar nöbet nedeni olabilirler. Fokal motor nöbetler olasılıkla sekonder jeneralizasyonla en sık görülen nöbet tipidir. MS'in geç dönemlerinde ortaya çıkan nöbetler kronik problemlerle ilişkilidir ve sıklıkla kontrolü güçtür (7).

Spastisite

MS hastalarının %60'a yakın bir bölümünde görülebilen yaygın bir semptomdur. Spastisite mobilitayı etkileyebilir, ağrılı kas spazmlarına, kontraktürlere ve uyku bozukluklarına neden olabilir. Spastisite eş zamanlı olarak enfeksiyon, mesane ve bağırsaklarda retansiyon, halsizlik ya da IFN kullanımı ile ağırlaşabilir, bu nedenle spastisite değerlendirilmesinde bu konular göz önünde bulundurulmalıdır (75).

Paroksizmal Semptomlar

MS olgularının %15-17'sinde görülür. Duyusal uyaran, anksiyete, hiperventilasyon, gövde ve ekstremitte hareketi ile tetiklenebilir. MS hastalarında 1-2 saniye ile 1-2 dakika arası süren, gün içinde tekrarlayabilen nörolojik defisit atakları görülebilir. Sık görülmemekle birlikte MS için tipiktir. En sık görülenleri; trigeminal nevralji, hemifasiyal spazm, dizartri, diplopi, ataksi, paroksizmal ağrı, dizestezi, kaşıntı ve ağrılı tonik spazmlardır (10).

Ağrı

Hastaların %80'inde ağrılı kas spazmlarına, aralıklı veya sürekli ekstremitte ağrılarına ya da omurga ağrılarına rastlanır. Primer ağrı genellikle alt ekstremitede olan dizestetik ağrıdır. Ancak trunkal ve üst ekstremitte dizestezi de olabilir. Ağrı, depresyon, anksiyete ve halsizlikle bağlantılıdır ve hastanın yaşam kalitesini yoğun bir biçimde etkileyebilir. Trigeminal nevralji de MS hastalarında sık görülen ağrılı bir paroksizmal semptomdur. MS'te sıklıkla migren şeklinde baş ağrısı görülür ve normal popülasyona göre daha yaygındır. MS'in alevlenme belirtisi olarak ortaya çıkabilir, ayrıca MS tedavisinde kullanılan immunmodulator ilaçlara bağlı olarak da gelişebilir (7, 23, 76).

Uyku bozuklukları

Uyku bozukluğu, MS hastalarında normal popülasyona göre 3 kat daha sık görülmektedir. Uykuya dalmakta güçlükler, uykuyu sürdürememe, erken uyanma sık gözlenen uyku bozukluklarından (7).

2.1.8. Hastalığın Seyri

Hastalığın klinik gidişinde temel olarak 4 değişik form belirlenmiştir

1- Relapsing Remitting MS (RRMS): En sık görülen klasik formdur (%80-85). Genellikle belirgin, günler ve haftalar içerisinde (8-10 hafta) düzelen ataklarla nitelenir veya sekel kalabilir. Ataklar arasında progresyon görülmez. Bu olguların yarısından fazlası sekonder progresif forma dönüşmektedir.

2- Sekonder Progresif MS (SPMS): Önceleri RRMS gibi seyir gösterir fakat daha sonra atak eşlik etsin ya da etmesin progresyon gösterir. RRMS olgularının yaklaşık %50-80'i bu forma dönüşür. Ataklarda tam düzelme olmaksızın her bir atakta eklenen defisitle hastanın özürlülüğü giderek artmaktadır.

3- Primer Progresif MS (PPMS): Tüm MS hastalarının %10-15'ini oluşturur. Bu olgularda genel olarak klasik atak görülmez, hastalığın başlangıcından itibaren sinsi bir ilerleme söz konusudur. RRMS ile karşılaştırıldığında genellikle 40 yaşından sonra başlar ve hızla özürlülük gelişir.

4- Progresif Relapsing MS (PRMS): Tüm MS hastalarının % 5'den daha azını oluşturur. PPMS'li olgulara benzer şekilde hastaların klinik tablolarında başlangıçtan itibaren sinsi bir ilerleme görülür ve daha sonra buna relapslar eklenir. Ataklar arasında progresyon görülür (7, 23, 77).

MS'te klinik gidişin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan parametre EDSS'dir. Bu skala ile 8 fonksiyonel sistemdeki yetersizlik ölçülmektedir. EDSS'nin '0' olması normal nörolojik muayeneyi gösterirken, '10' olması MS'e bağlı ölümü göstermektedir. Bu skala, kognitif fonksiyonlar ve üst ekstremité dizabilitesi hakkında az fikir vermesine rağmen klinikte MS'e bağlı etkilenmeyi gösterebilen standart bir ölçektir (78, 79).

Erken başlangıç, kadın cinsiyet, başlangıç belirtilerinin duyuşal semptomlar ve optik nörit olması, ilk beş yıldaki relaps oranının düşük olması, EDSS değerinin 3

olmasına kadar geçen sürenin uzun olması, atak sonrasında minimal özürllülük kalması iyi prognoz kriterleri arasında sayılmaktadır. Aksine erkek cinsiyet, ileri yaş, motor-serebellar ve mesane-bağırsak sistemine ait bulgular ile başlangıç, ilk iki yılda relaps oranının yüksek olması, EDSS değerinin 3 olmasına kadar geçen sürenin kısa olması kötü prognoz kriterleri olarak kabul edilmektedir (7,78). Ayrıca MRG bulguları da prognoz açısından önem taşımaktadır. KİS'li hastaların beyin MRG'lerinde tespit edilen lezyonların sayı ve hacminin kesin MS'e dönüşümü tahmin edebilmede iyi bir kriter olduğu bildirilmektedir (80).

Yukarıda tanımlanan 4 alt tipe ek olarak, daha nadir görülen, kitle etkisi ve çevresel ödemi olan büyük MS plakları ile nitelenen tümefaktif MS, MS varyantı olarak kabul edilmektedir. Beyin tümörü veya absesini taklit edebilir. Akut ve progresif bir seyir izler. Beyin MRG'de kitle etkisi ve beyin ödemi ile birlikte unifokal veya multifokal kontrast tutan lezyonlar görülür (81). Ayırıcı tanıda eğer şüphe varsa invazif girişimlerden önce VEP ve BOS analizi yapılması, yüksek doz kortikosteroid tedavisi denenmesi önerilmektedir.

2.1.9. Tedavi

MS tedavisi; semptomatik tedavi, akut atak tedavisi ve koruyucu tedavi olmak üzere üç gruba ayrılır (7).

Akut Atak Tedavisi

Glukokortikoidler ve daha ender olarak ACTH kullanılır. Her iki ilacın da antiinflamatuvar ve immunsupresif etkileri olup; MS'te klinik atak süresini kısaltır. Genellikle işlev kaybına yol açmayan atakların steroid tedavisi gerektirmediği düşünülmektedir. Atak işlev kaybına yol açmışsa, progresyon sürüyorsa veya daha önceden ilgili becerinin kaybı ile giden sekel kalmışsa atağın steroid ile tedavisi yapılır (12). Glukokortikoidler, MS'te atak tedavisi için en sık kullanılan ilaçlardır. Glukokortikoidler stoplazmik reseptörlere bağlanarak hücre nükleusunun içine girerler, IL 1, IL 2, TNF α , proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu ve kollajenaz, elastaz, ve plazminojen aktivatör gibi proinflamatuvar enzimleri inhibe ederler. Bu antiinflamatuvar etkiler atakların akut tedavisi için kullanılmaktadır (7). İntravenöz metilprednizolon (IVMP) 3-10 gün boyunca 1000 mg/gün dozunda

verilir. Metilprednizolon orta etki süreli bir glukokortikoiddir. Klinik çalışmalarda ACTH'nın MS atak tedavisinde etkili olduğu ancak metilprednizolonun ACTH'tan biraz daha etkin olduğu belirlenmiştir. ACTH, IVMP uygulanmasında zorlukla karşılaşılan durumlarda, ya da steroid tipinin değişmesi gereken durumlarda rahatlıkla uygulanabilir. Diğer kortikosteroidlere benzer yan etkileri vardır. Uzun süreli kullanımlarında hipotalamo-pituitar-adrenal aksda yetersizlik olabilir. Özellikle hipertansiyon, kilo alımı, ödem gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır (6).

Kortikosteroid tedavisine yeterince yanıt vermemiş olan atakların tedavisinde plazmaferez kullanılabileceği de bildirilmektedir. Genellikle plazmaferez uygulaması 5 ile 7 seans uygulanmaktadır (82, 83).

İntravenöz immunglobulin (IVIG) erişkin MS hastalarında denenmiş, atak oranını azalttığı ve özürlülüğü azaltma eğilimi olduğu bildirilmiştir. Çocuk ve ergenlerin inflamatuvar demiyelinizan hastalıklarında yoğun kortikosteroid kullanımının büyüme ve gelişmeyi etkilememesi için tercih edilmektedir (7).

Hastalık Seyrine Yönelik Tedaviler

MS tedavisinin ana hedefi, atakların sıklık ve şiddetinin azaltılması, progresif faza girişin önlenmesi ve özürlülüğün ilerlemesini engellemektir. MS'te hastalığın seyri ve ilerlemesi üzerine etkili olan uzun dönem tedaviler iki grupta incelenirler (6) (Tablo 5).

1) İmmunmodulator tedaviler: İnterferonlar (İnterferon β -1a, İnterferon β -1b), Glatiramer asetat, Natalizumab, Fingolimod, Teriflunamid, Dimetil fumarat

2) İmmunsupresif tedaviler: Mitoksantron, Siklofosfamid, Azathioprin, Metotreksat.

Tablo 5. Hastalık sürecini kontrol eden ilaçların kullanım özellikleri

İlaç	Doz ve Uygulama Sıklığı
IFN β 1b (Betaferon)	250 μ g SC/günaşırı
IFN β 1a (Rebif)	22-44 μ g SC/ haftada 3 kez
IFN β 1a (Avonex)	30 μ g intramuskuler (IM)/ haftada 1 kez
Glatiramer Asetat (Copaxone)	20 mg SC/ gün
Natalizumab (Tysabri)	300 mg intravenöz (IV)/ ayda 1 kez
Fingolimod (Gilenya)	0.5 mg/günde 1 kez/oral yolla alınır
Teriflunamid (Aubagio)	14 mg/günde 1 kez/oral yolla alınır
Dimetil fumarat(BG-12) (Tecfidera)	480 mg/günde2 kez/oral yolla alınır
Mitoksantron (Novatrone)	İlk 3 ay ayda bir, sonrasında 18 ay boyunca 3-4 ayda bir veya 3 ayda bir uygulanmak üzere toplam doz 120-140mg/m2(vücut yüzey ölçümüne göre hesaplanır) yi aşmayacak şekilde IV olarak verilir.
Alemtuzumab (Lemtrada)	5 gün boyunca 12 mg/gün, bir yıl sonra 3 gün boyunca 12mg/gün IV olarak verilir

1) İmmünmodulator Tedavi: İmmünmodulator ilaçların proinflatuar sitokinleri baskıladığı, supressor T hücrelerini arttırdığı, genel olarak Th1 tipi immun yanıtı Th2 tipi yanıtı dönüştürdüğü bilinmektedir. İnterferon beta ve glatiramer asetat bu grupta sayılan ilaçlardır (84). İnterferon alfa (IFN α) ve interferon beta (IFN β) olmak üzere iki tip IFN vardır. MS’te IFN β kullanılır.

RRMS’te uzun vadeli koruyucu tedavide kullanılmakta olan IFN β ’lar, anti-viral, anti-proliferatif ve immunmodulator özelliklere sahiptir. Klinik olarak atak sıklık ve şiddetini, radyolojik olarak da yeni plak gelişimini ve lezyon yükünü azaltıcı etkileri gösterilmiştir. IFN β -1b (Betaferon) ve IFN β -1a (Avonex ve Rebif) olmak üzere iki tip rekombinant insan IFN β ürünü vardır. Enjeksiyon yeri, uygulama sıklığı ve uygulanan doz açısından farklılıklar gösterebilir de her iki IFN β -1a ürününün fiziksel yapısı ve özellikleri özdeşdir (6).

IFN’lar immunsupresif sitokinleri indüklemek suretiyle inflammatuar olayların üzerinde etki gösterirler (85). T hücrelerin SSS içine migrasyonunu azaltırlar. Otoreaktif T hücrelerin proliferasyonunu inhibe ederler. Majör doku uygunluk kompleksi (MHC) sınıf II moleküllerini inhibe ederler, böylece SSS içine daha az antijen girer (86). Uzun vadeli çalışmalar IFN β ’lar ile erken tedavinin gecikmiş

tedaviye göre daha iyi bir sonuç ortaya koyduğunu göstermiştir. IFN β grubu ilaçların ortalama 2-4 yıllık periyotta atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir (7).

IFN β 'lar gebelerde, IFN ve human albumine karşı hipersensitivitesi, intihar öyküsü olanlarda, karaciğer hastalarında ve 18 yaş altında olanlarda kullanımı kontrendikedir. IFN β 'nın genel yan etkileri arasında grip benzeri semptomlar (burun akıntısı, kas ağrısı, güçsüzlük, terleme), enjeksiyon yerinde kızarma-şişme-ağrı, karaciğer enzimlerinde artma, kemik iliği depresyonu, hipersensitivite reaksiyonları, nötralizan antikor oluşumu ve depresyon yer alır (87).

Genelde, IFN preparatlarının yan etkileri ılımlıdır; başlıca enjeksiyondan birkaç saat sonra başlayıp 14 saate kadar devam eden grip benzeri belirtiler görülmektedir ve bunlar tedavi öncesi ve sonrası nonsteroid antiinflatuar ilaçlarla azalır, ayrıca IFN'ların kullanılması ile zaman içinde ortadan kalkma eğilimi gösterirler. Ağır vakalarda enjeksiyondan bir saat önce, birkaç saat sonra ve tekrar 6-8 saat sonra alınan 10 mg prednizon etkili olabilir (3).

Copolimer adıyla da bilinen glatiramer asetat polipeptid yapıda doğal 4 aminoasidin (L-glutamik asit, L-alanin, L-tirozin, L-lizin) sentetik bileşimidir. İmmunomodulator ve nöroprotektif etkileri bildirilmektedir. Klinik olarak atak sıklık ve şiddetini, radyolojik olarak da yeni plak gelişimini ve lezyon yükünü azaltıcı etkileri gösterilmiştir. Günde 1 kez subkutan (SC) yoldan uygulanmaktadır. Glatiramer asetatın standart dozu atak sıklığını üçte bir oranında azaltır (6). Glatiramer asetat genellikle iyi tolere edilir ve en yaygın görülen yan etkisi enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır. Yüzde kızarma, nefes darlığı, ve çarpıntıyla ayırt edilen ve kendiliğinden düzelen bir vazodilatator reaksiyon gelişebilir. Lenfadenopati de gelişebilir, ancak lenfomayı dışlamak için lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır. İlaça karşı gelişen antikorların IFN'ların etkinliğini azalttığına dair bazı veriler mevcuttur. Glatiramer asetata karşı bilinen böyle bir antikor gelişimi söz konusu değildir, bu da glatiramer asetatın görece bir avantajı olarak vurgulanmaktadır (3).

Natalizumab (Tysabri), 2004'te RRMS tedavisi için onay almıştır. Lenfositlerin yüzeyindeki alfa 4 integrini inhibe ederek etki yapmaktadır. Bu da lenfositlerin vasküler hücre adezyon molekülü-1'e adheransını önleyerek, T hücrelerinin kan beyin bariyerinden geçişine engel olmaktadır (88). 2005'te bazı hastalarda, geçmişte yalnızca bağışıklık eksikliği olan hastalarda bildirilen bir

hastalık olan progresif multifokal lökoensefalopati geliştiğine dair bildirimler olduğu ortaya çıkmıştır. Bu nedenle Natalizumab piyasadan çekilmiş, ancak daha sonra yeniden kullanıma sunulmuştur (89, 90). İlaç genellikle iyi tolere edilir. %1-4 oranında hipersensitivite reaksiyonları görülebilir. Böyle durumlarda infüzyon durdurulur, reaksiyon semptomatik olarak sıvı, kortikosteroidler, antihistaminikler ya da parasetamol ile tedavi edilir. Hastaların yaklaşık %6'sında ilaca karşı antikor gelişebilir. Bu durum infüzyon reaksiyonunu arttırdığı, ilacın etkinliğini azalttığı için tedavinin kesilmesini gerektirir. Natalizumab infeksiyon riskini arttırabilir, bu nedenle sadece monoterapi olarak kullanılması tavsiye edilir. Tedavi sırasında karaciğer enzimlerinin takibi de önemlidir (7).

Fingolimod (Gilenya), MS tedavisinde kullanılan ilk oral tedavidir (91). Lenfositlerin lenfoid dokuyu terk etmelerine yol açan sinyali almalarını durdurarak lenf nodlarından lenfosit çıkışını etkili bir biçimde önleyen bir sfingozin-1 fosfat reseptör modülatörüdür. Fingolimod lipofiliktir ve KBB'yi geçebilir (92). Klinik çalışmalar Fingolimod'un plaseboya göre atak sıklığını azalttığını ve MRG incelemelerinde yeni lezyon gelişimini engellediğini ortaya koymuştur. Önerilenden daha yüksek dozlar yan etkiler bakımından risklidir. Hastalar, ilacın alımını izleyen 6 saat içinde kalp ritm bozuklukları yönünden gözlem altında tutulmalıdır. Çoğu hastalar tarafından iyi tolere edilmekle birlikte ritm bozuklukları, gastroenterit, karaciğer enzimlerinde yükselme, herpes infeksiyonlarında artma, makula ödemi başlıca yan etkileridir. Beta blokerler, immunsupresanlar ve bazı aritmi ilaçları ile etkileşebilir (91). Genel olarak, gebelik ve emzirme döneminde immunmodulator kullanımı önerilmez (6).

Teriflunamid, Romatoid Artrit tedavisinde kullanılan leflunamidin aktif metabolitidir. Teriflunamid, pirimidinin hücre içindeki de novo sentezinde görev yapan dihidro-orotat dehidrogenaz isimli enzimi inhibe eder. Bu doğrudan etkisinin yanında teriflunamidin, T hücreleri ile antijen sunan hücrelerin arasındaki ilişkiyi bozduğu ve nükleer faktör kappa B yolu ile etkileşerek DNA sentezinde bozulmaya neden olduğu da öne sürülmüştür. Günde bir kez alınan 7 veya 14 mg'lık tabletler halinde piyasaya sürülmüştür. İlacın 7 mg'lık dozunun yıllık relaps hızını düşürdüğü, ancak özürlülük birikimi üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Özürlülük üzerine etkin olan doz 14 mg'dır. Teriflunamidin ciddi yan etkileri arasında yükselmiş

karaciğer enzimleri, karaciğer bozukluğu, nötropeni, rabdomiyoliz ve trigeminal nevralji sayılabilir. Teriflunamidin daha sık görülen yan etkileri ise alopesi, diare, bulantı, sırt ve ekstremitte ağrıları, bulantı ve enfeksiyonlara yatkınlıktır (6).

Fumarik asit ester olan ve psöriasis tedavisinde Fumaderm piyasa adıyla uzun yıllardır kullanılan dimetil fumaratın (BG-12) çok yönlü etki mekanizmaları yoluyla immunmodulator etkileri olduğu görülmüştür. Etki mekanizmaları arasında hücrel immunitenin Th1'den Th2'ye kayması, lenfosit apoptozunun tetiklenmesi, transkripsiyon faktörü nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 ekspresyonunun artışı, IL 10 ekspresyon artışı sayılabilir, ayrıca nöroprotektif etkilerinin de olduğu düşünülmektedir. Günde iki kez alınan 120 veya 240 mg'lık kapsüller halinde piyasaya sürülmüştür. İlacın bir hafta boyunca 240 mg/gün'lük dozunun kullanıldıktan sonra 480 mg/gün'e çıkılması önerilmektedir. Yan etkileri arasında ateş basması, kızarıklık, karın ağrısı, bulantı, diyare, karaciğer fonksiyon testlerinde geçici bozulma ve lenfopeni yer almaktadır (6).

Alemtuzumab lenfoma tedavisinde de kullanılan bir moleküldür. Bağışıklık sistemi hücrelerinden biri olan lenfositler üzerindeki CD 52 isimli bir moleküle bağlanarak, bu hücrelerin sayısını azaltmaktadır. Bu sayede bağışıklık sisteminin beyin ve omurilikte iltihabi reaksiyonu başlatmasını engeller. Alemtuzumab tedavisi sırasında görülebilecek yan etkiler başlıca infüzyon reaksiyonları, enfeksiyonlar ve sekonder otoimmün hastalık gelişimi olmak üzere üç kategoride ele alınmaktadır. Alemtuzumab ile tedavi sırasında görülen otoimmün hastalıklar arasında en sıklıkla otoimmün tiroid hastalıkları görülür, ancak idiyopatik trombositopenik purpura ve diğer bazı otoimmün hastalıklar da bildirilmiştir (6).

2) İmmüsupresif tedaviler

İmmüsupresif tedaviler immunmodulator tedavilere yeterli yanıt alınamayan hastalarda, sık atak geçiren RRMS'te, PRMS veya PPMS'te ve SPMS'te kullanılmaktadırlar. Azatiopürin, metotreksat, siklofosamid, cladribine ve mitoksantron MS'te kullanılan immüsupresif tedavi seçenekleridir. Mitoksantron ve siklofosamidin immunmodulator etkileri de bildirilmiştir (84).

Birçok çalışma bir pürin antimetaboliti olan azatiopürinin MS'in tedavisinde etkili olduğunu ortaya koymuştur. Azatiopürin toksisitesi ve etkisinin yavaş başlaması yaygın kullanımını önler. Karaciğer toksisitesi, pansitopeni ve malignite

yan etkileri arasındadır. Siklofosamid alkilleyici bir ajan olup, lenfositler dahil hızla bölünen hücreler üzerinde sitotoksik etkisi vardır. Bu özelliği ile güçlü bir bağışıklık sistemi baskılayıcısıdır. Temelde genel immunsupresyona yol açmakla birlikte, immunmodulator etkilerinden de bahsedilmektedir. Birçok çalışma, hem ilerleyici hem de yineleyici MS hastalarında yararlı olduğunu düşündürmüştür. Hemorajik sistit, sterilit ve malignite gelişmesi riski gibi ciddi yan etkiler yüzünden siklofosamid yaygın bir kullanım alanı bulmamaktadır. Siklofosamidin özellikle son yıllarda mesaneyi koruyucu tedavilerle birlikte uygulanması progresif döneme giren hastalarda stabilizasyonu sağlamada kullanım alanını genişletmiştir (7).

Metotreksat, dihidrofolat redüktaz inhibisyonu ile etki yapan genel bir bağışıklığı baskılayıcı ilaçtır (93). Bir çalışmada haftalık düşük doz oral metotreksatın SPMS grubunda üst ekstremitelerde işlev bozukluğunu geciktirdiği bulunmuştur, ancak bunun özürlülük puanı üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır. İlacın uzun süre kullanımı sonucunda pulmoner fibrozis, hepatik fibrozis, siroz, kemik iliği depresyonu riski akılda tutulmalıdır. Bir nükleotid türevidir olan cladribine ile yapılan bir ön araştırmada, bu maddenin nüks oranını azalttığı ve ilerlemeyi yavaşlattığını ortaya konmuştur. Kemik iliği baskılanması ve karaciğer toksisitesi önemli yan etkileri arasındadır. Antrasiklin grubu immunsupresif ajanlardan biri olan mitoksantron 1980 yılından bu yana MS tedavisinde denenmektedir ve bazı ülkelerde SPMS ve PPMS olgularında kullanım onayı almıştır. Mitoksantron tedavisi altındaki hastalar kardiyomiopati ve konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak toksisite yanısıra uzun vadede 1/800 oranında lösemi riski taşırlar. Tedavi sırasında kan değerleri takip edilmeli, başta ejeksiyon fraksiyonu olmak üzere kardiyak fonksiyonlar izlenmeli, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi tetkikleri aralıklarla tekrarlanmalıdır. Diğer olası yan etkileri arasında bulantı, alopesi, infeksiyonlar, menstrüel düzensizlikler ve karaciğer enzimlerinde artış sayılabilir (94).

3) Semptomatik Tedavi

Hafif spastisitenin tedavisine germe ağırlıklı egzersizlerle başlamak uygundur. Akşam dozu olarak verilen benzodiazepinler ekstansör spazmlar ve klonusu rahatlatarak uykuyu düzenlerler. Spastisite belirginleşirse baklofen kullanılabilir. Baklofenin yan etkileri arasında uykuya eğilim, kas zaafı, nonkonvulziv status epileptikus ve karaciğer enzimlerinde yükselme yer almaktadır.

Tizanidin , dantrolen ve botulinum toksin spastisiteye yönelik olarak kullanılabilen diğer ilaçlardır. MS'teki yürüme güçlüğüne yönelik olarak dalfampridine kullanılmaktadır. Demiyelinize lifteki ileti üzerinde etkili olarak yürümeyi kolaylaştıran bu ajanın her türlü MS olgusunda kullanılabileceği bildirilmiştir. Tedavi sırasında %10 oranında epilepsi gelişme riski görülmüştür, böbrek işlevleri bozuk hastalarda dikkatli kullanılması gerekir. Yorgunluk önemli bir belirti olup, ilaç tedavileri kısmen etkilidir. Amantadin, pemoline, cyllert, modafinil ve metilfenidat MS'te yorgunluk tedavisinde kullanılan ilaçlar arasındadır. Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) uyarıcı etkileri yorgunlukla başa çıkmada kısmen etkildir. Emosyonel dengesizlikler ve depresyon için düşük doz trisiklik antidepresanlar (TCA) ve SSRI'lar kullanılabilir. Paroksizmal belirtiler tedaviye oldukça yanıtlıdır ve düşük doz karbamazepin tedavide sıklıkla etkilidir, bunun dışında gabapentin, difenilhidantoin, asetozolamid, baklofen ve klonazepam gibi başka seçenekler tedavide denenebilir. Ataksi ve aksiyon tremoru en sık özürllülük yaratan nedenlerden biridir ve tedaviye oldukça dirençlidir. Klonazepam, primidon, propranolol, karbamazepin, izoniazid tedavide yararlı olabilir. Dizestezik ağrıları kontrol etmek güçtür. TCA'lar, gabapentin, pregabalin ve duloksetine iyi yanıt verebilirler. Vertigo tedavisinde ondansetron ve pirasetam kullanılabilir. Mesane işlev bozukluklarının tedavisinde, steril kendi kendine sonda uygulaması ile mesane boşaltımı yapılabilir, farmakolojik tedavi olarak β -blokerler, betanekol, desmopresin, baklofen, botulinum toksin-A kullanılabilir. Detrusor hiperrefleksisi olanlar antikolinerjiklerden yarar görürler. Erektile işlev bozukluklarında erkeklerde sildenafil, kadınlarda $\alpha 2$ agonistler kullanılabilir. Konstipasyon için lifli gıdalar ve laksatifler önerilir. Epileptik nöbetler, MS'i olmayan olgulardaki gibi tedavi edilir. Isı duyarlılığı, bunu uyaran işlerden kaçınmayı gerektirir. Isının uyarıcı etkisinden kaçınılması mümkün olmayan durumlarda soğutucu ceket giymek bir seçenek olabilir. Bir potasyum kanal blokeri olan 4-aminopridin bazı hastalarda ısı duyarlılığını azaltır, fakat bazen nöbetlere ve rahatsız edici, parestezilere neden olabilir (7).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

MS hastalarında özürlülük gelişiminin belirleyicileri adlı araştırma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Kurul Komisyonu Başkanlığı'ndan 02.07.2014 tarih ve 2014/ 29 sayılı yazısı ile onay alınmıştır (Ek-2). Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniğinde, MSBase veritabanına kayıtlı olan, McDonald kriterlerine göre ataklarla seyreden başlangıç şekline sahip RRMS ve SPMS tanısı alan ve aşağıdaki kriterleri dolduran 741 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmadır.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1- Daha önceki kriterlere göre MS tanısı konulan hastaların McDonald 2010 kriterlerine göre de MS tanısı alması ve McDonald 2010 kriterlerine tanı konulan hastalar dahil edilme kriterleri arasında yer aldı.

2- Çalışmaya katılmayı ve sürdürmeyi kabul ederek onam formunu imzalamak (Ek-3).

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1- Onam formunu imzalamamak

2- Progresif tipte başlangıç şekline sahip PPMS ve PRMS tanılı hastalar

Hastalığın klinik özelliklerini ve hastaların sosyodemografik özelliklerini saptamak üzere araştırmacılar tarafından hazırlanmış formlar kullanılmıştır. Bu formlarda hastanın adı, soyadı, cinsiyeti, özgeçmiş, soygeçmiş, hastanın başvuru şikayeti, MS hastalığının başlangıç zamanı, kaç atak geçirdiği, atakların meydana gelme zamanları, atak öyküleri, atak tedavileri, MS tedavisinde kullanılan ilaçlar, tedavi süreleri, diğer bedensel hastalıkları ve kullandığı ilaçlar, EDSS skorları, tanı araçları, ilaç ve madde kullanım öyküsü ile ilgili bilgiler hastanın ilk başvurduğu zaman kullanılan hasta ön bilgi formuna ve hastanın yapılan takipleri süresince kullanılan hasta takip formlarına kaydedilmiştir (Ek-4 ve Ek-5).

Başlangıç yaşı, cinsiyet, klinik olarak bir veya birden fazla bölgede görülen semptom (monosemptomatik ya da polisemptomatik) şeklinde başlangıç şekli, ilk

atak tipi, hastalığının başlangıcından sonraki ilk beş yıldaki atak sayısı, birinci ve ikinci atak arası süre, hastalık seyri üzerine etki eden immunmodulator veya immunsupresif tedavi başlanma zamanı, sigara içilmesi ve sigara içenlerde içilen sigara miktarının EDSS 4 (yardıma gerek olmadan yürüyüşte kısıtlanma), EDSS 6 (tek taraflı destek ile yürüme) ve EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma gibi seçilmiş özürlülük derecelerine ulaşma süresi ile ilişkisi belirlenmeye çalışılmıştır.

MS hastalığında inflamatuvar ve demiyelinizan nedenlerden kaynaklanan, yeni bulguların ortaya çıktığı veya evvelce varolan bulguların arttığı, en az 24 saat süren yeni nörolojik bulguların saptandığı ve sıklıkla kısmi ya da tamamen iyileşme ile sonlanan kötüleşme dönemi atak olarak tanımlanır. Sadece yorgunluk ve ateş ile ilişkili olarak semptomlardaki kötüleşme atak olarak düşünülmemelidir. Bir ay içinde meydana gelen semptomlar aynı atağın bir parçası olarak kabul edilmiştir. Progresif faz, daha sonra ataklar eklensin ya da eklenmesin en az 6 ay süreyle semptomlar ve belirtilerin sürekli kötüleşmesi olarak tanımlanmıştır. Progresif fazda hastalığın başlangıcından itibaren sürekli ilerleme görülmesine rağmen arasıra plato dönemi ve geçici minör iyileşmeler görülebilmektedir. Hastalık seyri kabul edilen sınıflamalara göre kategorize edildi. MS hastalığı başlangıç şekline göre, ataklarla başlangıç ve progresif tipte başlangıç şekli olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Hastalığın genel seyri; sadece relaps ve remisyonların görüldüğü RRMS, başlangıçta RRMS olarak başlayan daha sonra üzerine relapslar eklensin ya da eklenmesin progresif faz döneminin takip ettiği SPMS, üzerine relapsların eklendiği başlangıçtan itibaren ve ataklar arasında da progresif seyreden PRMS ve üzerine relapsların eklenmediği başlangıçtan itibaren progresif olarak seyreden PPMS olarak sınıflandırıldı (6, 7). MS hastalığı başlangıç tarihi, progresif faz ve relapsların başlangıç tarihleri uygun her hasta için sistematik bir şekilde değerlendirildi

MS'te gözlenen klinik progresyon oranı hastalar arasında değişkenlik gösterir. Hastaların nörolojik statüsünün belirlenmesinde EDSS skalası, uzun yıllardır, yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Değerlendirme, klinisyenin görüşmesi ve nörolojik muayene ile sağlanmaktadır. EDSS skoru özürlülük durumunun belirlenmesi için her vizitte kaydedildi (Ek 1).

EDSS ordinal (sıralı) bir skaladır. 0.5 aralıklı 20 basamaktan oluşan bu ölçekte basamaklardan 0 normal nörolojik bakıyı; 10 MS'e bağlı ölümü ifade eder.

EDSS’de puanlar MS’te kötüleşmeye karşılık gelecek biçimde artar. 0’dan sonraki ilk puan 1’dir ve daha sonra 0.5 puan aralıkları ile klinik kötüleşme ifade edilir (95,96). EDSS skorlaması, sekiz adet fonksiyonel sistemin (FS) nörolojik muayenesine ve hastanın ambulasyon durumuna göre yapılmaktadır. FS’ler piramidal, serebellar, beyin sapı, duyuşal, mesane ve bağırsak, görşel, serebral ve diğlerleri olarak sıralanmıştır. Buna göre; 0-4 puan arası hasta bağımsızdır, 6.0 puan tek taraflı desteğı, 6.5 puan çift taraflı desteğı ve 7 puan ve üzeri bağımlılığı ifade eder (23, 95 ,97, 98) (Ek 1).

3.2. İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen veriler elektronik ortama aktarılarak SPSS 11.0 istatistik paket programında analiz edildi. Çalışma verileri değlerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U test kullanıldı. İki veya daha çok grup arasında fark olup olmadığının, iki değışken arasında bağ olup olmadığının ve gruplar arası homojenliğin değlerlendirilmesinde ki-kare analizi kullanıldı. Ki-kare analizi değışkenlerin birbirinden bağımsız olup olmadığını inceler, çalışmamızda kullanılan ki- kare analizinde sonlanım noktaları EDSS 4, EDSS 6, EDSS 4’ten EDSS 6’ya ulaşma ve sekonder progresif faza ulaşma olarak alındı. Ayrıca hastalığın başlangıcından EDSS 4, EDSS 6 ve EDSS 4’ten EDSS 6’ya sonlanım noktalarına ulaşma süresinin değlerlendirilmesinde Kaplan meier analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlenmiştir.

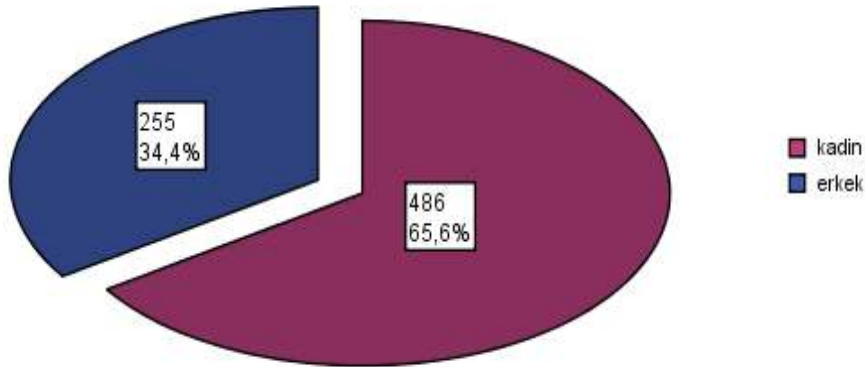
4. BULGULAR

MS Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri

MSBase veritabanına kayıtlı 926 MS tanılı hastadan 741 hasta dahil edilme kriterlerini karşıladı, 185 hasta dışlandı. 63 hasta progresif başlangıç şekline sahip olması, diğer hastalar da EDSS değerlerinin eksik olması ve düzenli takibe gelmemeleri nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilmeyen progresif tipte başlangıç seyrine sahip 63 hastanın 35'i PPMS, 28'i ise PRMS tanılıdır. MS hastalarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Dahil edilme kriterlerini karşılayan 741 MS hastasının %65.6'sı (n=486) kadın, %34.4'ü (n=255) erkekti (Şekil 1). Kadın/erkek (K/E) oranı 1.9 idi. Hastaların %87'si (n=645) RRMS ve %13'ü (n=96) SPMS tanılıydı.

MS hastalarının cinsiyet dağılımı

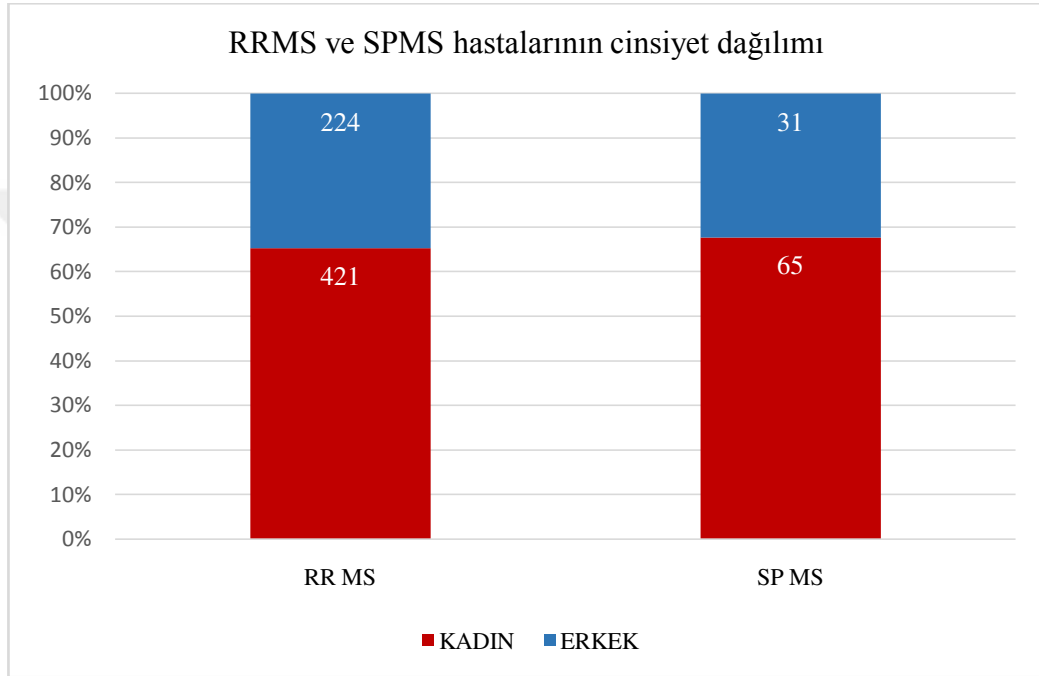


Şekil 1. Cinsiyet dağılımı

Tablo 6. MS hastalarının demografik ve klinik özellikleri			
Değişken (Mean ± SD veya n / %)	RRMS (n=645)	SPMS (n=96)	p value
Cinsiyet			
Erkek	224 (%34.7)	31 (%32.3)	0,639
Kadın	421 (%65.3)	65 (%67.7)	
Eğitim durumu			
Okuma yazma bilmeyen	12 (%2)	5 (%5.7)	<0.001*
İlköğretim	256 (%41.6)	60 (%69.0)	
Lise	161 (%26.2)	14 (%16.1)	
Üniversite	186 (%30.2)	8 (%9.2)	
Medeni hal			
Bekar	162 (%26.2)	6 (%68)	<0.001*
Evli	451 (%72.9)	79 (%89.8)	
Dul	6 (%1)	3 (%3.4)	
Yaş(yıl)	39.34 (±10.67)	50.04 (±8.64)	<0.001*
Başlangıç yaşı (yıl)	30.03 (±10.11)	31.56 (±10.31)	0.168
Hastalık süresi (yıl)	7.65 (±7)	8.32 (±6.11)	0.073
Hastalık başlangıç şekli			
Monosemptomatik başlangıç	591 (%91.6)	70 (%72.9)	<0.001*
Polisemptomatik başlangıç	54 (%8.4)	26 (%27.1)	
İlk atak tipi			
Görsel	160 (%24.8)	13 (%13.5)	<0.001*
Duyusal	147 (%22.8)	4 (%4.2)	
Piramidal	176 (%27.3)	56 (%58.3)	
Beyin sapı – serebellar	155 (%24)	21 (%21.9)	
Mesane-bağırsak	7 (%1.1)	2 (%2.1)	
5 yıldaki atak sayısı	2.79 (±1.52)	5.18 (±1.77)	<0.001*
İlk iki atak arası süre (ay)	33 (±45)	25.5 (±38.7)	0.046
Tedavi başlanma zamanı (ay)	46.2 (±64.8)	94.4 (±89)	<0.001*
Sigara			
İçenler	172 (%90.1)	19 (%9.9)	0.991
İçmeyenler	314 (%90.5)	33 (%9.5)	
Sigara içen hastalardaki miktar			
Günde 1-10 adet	44 (%32.6)	6 (%50)	0.340
Günde ≥ 10	91 (%67.4)	6 (%50)	

*: p<0.05 değerleri göstermektedir.

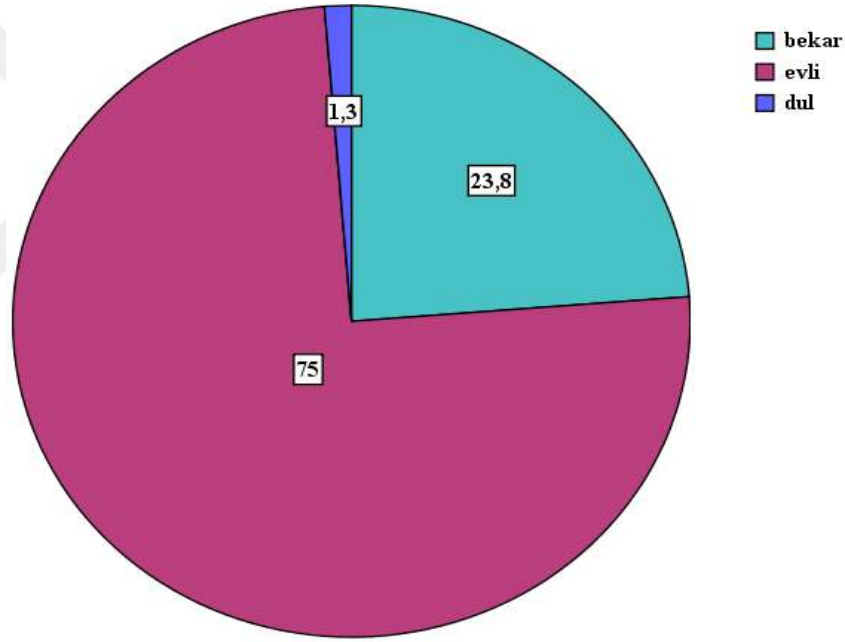
RRMS hastalarının %65.3'ü (n=421) kadın %34.7'si (n=224) erkekti. SPMS hastalarının ise %67.7'si (n=65) kadın, %32.3'ü (n=31) ise erkekti (Şekil 2). MS türüne göre K/E oranı açısından değerlendirildiğinde, RRMS alt tipinde K/E oranı 1.9, SPMS alt tipinde ise K/E oranı 2.1 olarak saptanmıştır. Cinsiyet dağılımı açısından RRMS ve SPMS hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.639).



Şekil 2. MS hastalık türüne göre cinsiyet dağılımı

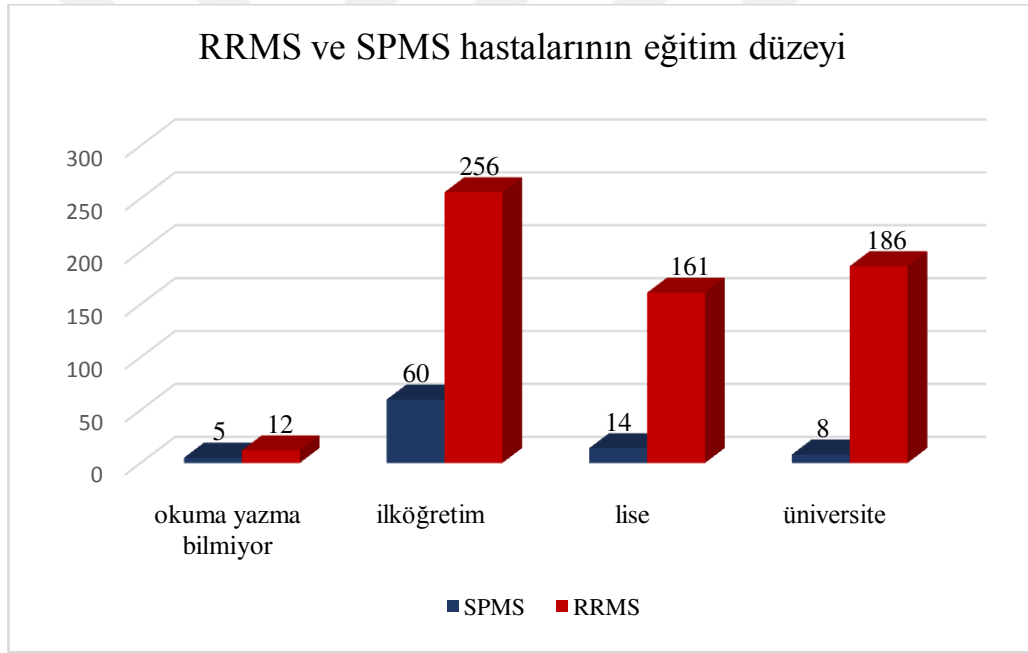
707 MS hastasının medeni duruma ait verisi değerlendirilmiş olup, medeni duruma ait verilerinde eksiklikler olan 34 hasta analize dahil edilmedi. Analize dahil edilen MS hastalarının %23.8'inin (n=168) bekar, %75'inin (n=530) evli ve %1.3'ünün (n=9) dul olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3). RRMS hastalarının %26.2'si (n=162) bekar, %72.9'u (n=451) evli ve %1'i (n=6) dul olup, SPMS hastalarının ise %6.8'inin (n=6) bekar, %89.8'inin (n=79) evli ve %3.4'ünün (n=3) dul olduğu tespit edilmiştir. RRMS ve SPMS hasta grupları arasında medeni durum dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$).

MS hastalarının medeni durum dağılımı



Şekil 3. MS hastalarının medeni durum dağılımı

702 MS hastasının eğitim durumuna ait verisi değerlendirilmiş olup, eğitim durumuna ait verilerinde eksiklikler olan 39 hasta analize dahil edilmedi. Analize dahil edilen hastaların %2.4'ünün (n=17) okuma yazma bilmediği, %45'inin (n=316) ilköğretim, %24.9'unun (n=175) lise ve %27.6'sının (n=194) üniversite mezunu olduğu saptandı. RRMS hastalarının %2'sinin (n=12) okuma yazma bilmediği, %41.6 (n=256) ilköğretim, %26.2 (n=161) lise, %30.2'si (n=186) üniversite mezunu olup, SPMS hastalarının ise %5.7'sinin (n=5) okuma yazma bilmediği, %69 (n=60) ilköğretim, %16.1 lise (n=14) ve %9.2'sinin (n=8) üniversite mezunu olduğu saptandı (Şekil 4). RRMS ve SPMS hasta grupları arasında eğitim durumu dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$).



Şekil 4. MS hastalık türüne göre hastaların eğitim düzeyi dağılımı

Hastaların ortalama hastalık süresi 7.74 ± 6.9 yıl olup, bu süre RRMS hastalarında 7.65 ± 7 yıl, SPMS hastalarında ise 8.32 ± 6.11 yıldır. İki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.073$).

Hastaların yaşları 16 ile 76 arasında değişmekte olup, ortalama yaşları 40.72 ± 11.02 'dir. Tanımlayıcı istatistikler RRMS hastalarının ortalama yaşlarının 39.34 ± 10.67 olduğunu, SPMS hastalarının ortalama yaşlarının ise daha ileri 50.04 ± 8.64 olma eğiliminde olduğunu göstermiştir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$).

Çalışma grubumuzdaki hastaların başlangıç yaşları 6-65 yaş arasında değişmekte olup, ortalama başlangıç yaşı 30.23 ± 10.14 'tür. RRMS hastalarında bu değer 30.03 ± 10.11 , SPMS hastalarında ise 31.56 ± 10.31 'dir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.168$).

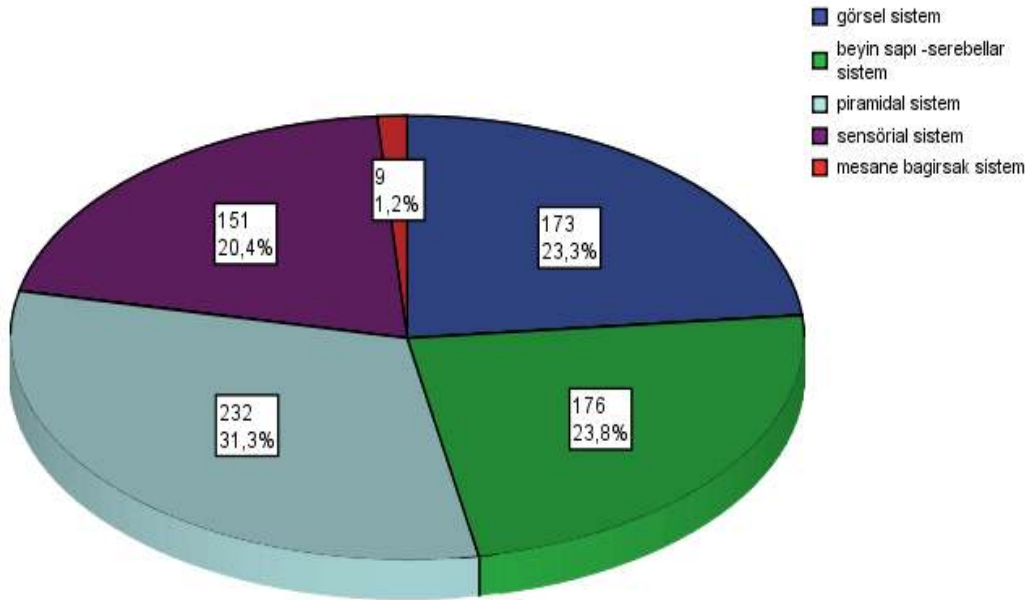
MS hastalarının ilk beş yıldaki ortalama atak sayısı 3.1 ± 1.7 olup, bu değer RRMS hasta grubunda 2.79 ± 1.52 , SPMS hasta grubunda ise 5.18 ± 1.77 'dir. Atak sayısı dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$).

Tüm MS hastalarında ilk iki atak arası süre ortalama 31.5 ± 43.7 aydır. RRMS hastalarında iki atak arası süre ortalama 33 ± 45.1 ay, SPMS hastalarında ise ortalama 25.5 ± 38.7 aydır ve ilk iki atak arası süre açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.046$).

741 hastanın 661'inde (%89.2) monosemptomatik, 80'inde (%10.8) ise polisemptomatik MS başlangıcı görüldü. RRMS grubunda 591 (%91.6) hastada monosemptomatik, 54 (%8.4) hastada polisemptomatik MS başlangıcı görülmüş olup, SPMS grubunda ise 70 (%72.9) hastada monosemptomatik, 26 (%27.1) hastada polisemptomatik MS başlangıcı görüldü. İki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$).

Olguların atak başlangıç semptomları incelendiğinde; MS hastalığının 232 (%31.3) hastada piramidal, 176 (%23.8) hastada beyin sapı-serebellar, 173 (%23.3) hastada görsel, 151 (%20.4) hastada duyuşal ve 9 (%1.2) hastada ise mesane-bağırsak sistemine ait semptomlarla başladığı saptandı (Şekil 5). Atak başlangıç semptomları RRMS ve SPMS hastalarında ayrı ayrı incelendiğinde RRMS hastalarında 176 (%27.3) hastada piramidal, 160 (%24.8) hastada görsel, 155 (%24) hastada beyin sapı-serebellar, 147 (%22.8) hastada duyuşal ve 7 (%1.1) hastada ise mesane-bağırsak sistemine ait başlangıç semptomları görüldü. SPMS hastalarında ise 56 (%58.3) hastada piramidal, 21 (%21.9) hastada beyin sapı-serebellar, 13 (%13.5) hastada görsel, 4 (%4.2) hastada duyuşal ve 2 (%2.1) hastada mesane-bağırsak sistemine ait başlangıç semptomları görüldü. İlk atak tipleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$).

MS hastalarının ilk atak tipine göre dağılımı



Şekil 5. MS hastalarının ilk atak tiplerine göre dağılımı

MS hastalarına, hastalık seyri üzerine etkili tedavilerin ortalama başlanma zamanı 52.7 ± 70.4 aydır. RRMS hastalarında ortalama tedavi başlama zamanı 46.2 ± 64.8 , SPMS hastalarında ise 94.4 ± 89 aydır ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p < 0.001$).

538 MS hastasının sigara kullanımına ait verisi değerlendirilmiş olup, 203 hasta ise sigara kullanımına ait verilerde eksiklikler olması nedeniyle analize dahil edilmedi. Analize dahil edilen hastaların %35.5'i ($n=191$) sigara içmekte olup, %64.5'i ($n=347$) sigara içmemektedir. RRMS hastalarının %35.4'ü ($n=172$), SPMS hastalarının ise %36.5'i ($n=19$) sigara içtiği saptanmış olup, iki grup arasında sigara içme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.991$). Sigara kullanım miktarını belirten 147 MS hastasının 50'si (%34) günde 1-10 adet sigara içmekte olup, 97'si (%66) günde 10 ve daha fazla sayıda sigara içmektedir. Günlük içilen sigara miktarı yönünden değerlendirme yapıldığında, RRMS hastalarının %32.6'sı ($n=44$) günde 1-10 adet, %67.4'ünün ($n=91$) günde 10 ve daha fazla sayıda sigara içtiği saptanmıştır. SPMS hastalarının %50'sinin ($n=6$) günde 1-10 adet, %50'sinin ($n=6$) ise günden 10 ve daha fazla sayıda sigara içtiği saptanmıştır. Sigara kullanım miktarı yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.340$).

MS hastalarının demografik ve klinik özelliklerine yönelik yapılan ki kare analiz sonuçları

Tablo 7. MS hastalarının demografik ve klinik özelliklerine göre EDSS 4'e, EDSS 6'ya sekonder progresif faza EDSS 4-6'ya ulaşmada ki kare analiz sonuçları

Değişken	Hasta Sayısı	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
		EDSS 4	p değeri	EDSS 6	p değeri	sekonder progresif faz	p değeri	EDSS 4-6	p değeri
Cinsiyet									
Kadın	486	143(%29.4)	0.273	83(%17.1)	0.554	65(%13.4)	0.639	77(%53.8)	0.968
Erkek	255	85(%33.3)		48(%18.8)		31(%12.2)		46(%54.1)	
Başlangıç yaşı									
<18	59	21(%35.6)	0.069	8(%13.6)	0.398	6(%10.2)	0.277	7(%33.3)	0.102
18-40	560	160 (%28.6)		97(%17.3)		69(%12.3)		92(%57.5)	
>40	122	47(%38.5)		26(%21.3)		21(%17.2)		24(%51.1)	
Başlangıç şekli									
Monosemptomatik	661	186(%28.1)	<0.001*	101(%15.3)	<0.001*	70(%10.6)	<0.001*	95(%51.1)	0.097
Polisemptomatik	80	42(%52.5)		30(%37.5)		26(%32.5)		28(%66.7)	
İlk atak tipi									
Görsel	173	43(%24.9)	<0.001*	22(%12.7)	<0.001*	13(%7.5)	<0.001*	18(%41.9)	0.005
Beyin sapı –serebellar	176	48(%27.3)		26(%14.8)		21(%11.9)		26(%54.2)	
Piramidal	232	112(%48.3)		74(%31.9)		56(%24.1)		70(%62.5)	
Duyusal	151	22(%14.6)		6(%4)		4(%2.6)		6(%27.3)	
Mesane bağırsak sistem	9	3(%33.3)		3(%33.3)		2(%22.2)		3(%100)	
İlk 5 yıldaki atak sayısı									
1-3	519	115(%22.2)	<0.001*	44(%8.5)	<0.001*	18(%3.5)	<0.001*	39(%33.9)	<0.001*
4-6	174	84(%48.3)		63(%36.2)		55(%31.6)		60(%71.4)	
≥7	48	29(%60.4)		24(%50)		23(%47.9)		24(%82.8)	
İki atak arası süre									
<2 yıl	428	136(%31.8)	0.007	86(%20.1)	0.029	69(%16.1)	0.017	81(%59.6)	0.108
2-5 yıl	197	47(%23.9)		23(%11.7)		18(%8.5)		20(%42.6)	
>5 yıl	107	44(%41.1)		22(%20.6)		9(%9.8)		22(%50)	
Tedavi başlanma zamanı									
≤ 2 yıl	320	66(%20.6)	<0.001*	29(%9.1)	<0.001*	19(%5.9)	<0.001*	27(%40.9)	0.009
> 2 yıl	340	150 (%44.1)		96(%28.2)		69(%20.3)		90(%60)	
Sigara									
İçenler	191	56(%29.3)	0.902	34(%17.8)	0.446	19(%9.9)	0.991	32(%57.1)	0.294
İçmeyenler	347	100(%28.8)		53(%15.3)		33(%9.5)		47(%47)	
Sigara içen hastalarda miktar									
1-10 adet (günde)	50	13(%26)	1.000	8(%16)	0.723	6(%12)	0.340	7(%53.8)	0.904
≥10 adet (günde)	97	24(%24.7)		12(%12.4)		6(%6.2)		11(%45.8)	

* : p<0.05 değerleri göstermektedir.

MS hastalarının demografik ve klinik özelliklerine yönelik yapılan ki-kare analizi sonuçları Tablo 7’de gösterilmiştir. Kadın hastaların (n=486) 143’ü (%29.4), erkek hastaların (n=255) ise 85’i (%33.3) EDSS 4’e; kadın hastaların 83’ü (%17.1), erkek hastaların 48’i (%18.8) EDSS 6’ya; kadın hastaların 65’i (%13.4), erkek hastaların 31’i (%12.2) sekonder progresif faza ve EDSS 4’e ulaşan kadın hastaların 77’si (%53.8), EDSS 4’e ulaşan erkek hastaların ise 46’sı (%54.1) EDSS 6’ya ulaştı. Kadın ve erkek hasta grupları arasında EDSS 4, EDSS 6, sekonder progresif faz ve EDSS 4’ten EDSS 6’ya ulaşma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0.273, 0.554, 0.639, 0.968).

Bu çalışmada MS hastaları, hastalığın başlangıç yaşına göre 18 yaş altı, 18-40, 40 yaş üzeri olmak üzere üç gruba ayrıldı. 18 yaş altında 59 (% 7.9), 18-40 yaş arasında 560 (%75.6), 40 yaş üzerinde ise 122 (%16.5) hasta vardır. Bu üç yaş grubunun EDSS 4’e ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 21 (%35.6), 160 (%28.6), 47 (%38.5)’dir ve üç yaş grubu arasında EDSS 4’e ulaşma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.069). Bu yaş gruplarında EDSS 6’ya ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 8 (%13.6), 97 (%17.3), 26 (%21.3)’dır ve bu gruplar arasında EDSS 6’ya ulaşma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.398). Bu yaş gruplarında sekonder progresif faza ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 6 (%10.2), 69 (%12.3), 21 (%17.2)’dir ve sekonder progresif faza ulaşma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.277). Bu üç yaş grubunda EDSS 4’e ulaşan hastaların sırasıyla 7’si (%33.3), 92’si (%57.5), 24’ü (%51.1) EDSS 6’ya ulaştı ve bu yaş gruplarında EDSS 4’ten EDSS 6’ya ulaşma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.102).

MS hastaları, hastalık başlangıç şekline göre monosemptomatik ve polisemptomatik olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalarının 661’inde (%89.2), monosemptomatik başlangıç şekli, 81’inde (%10.8) ise polisemptomatik başlangıç şekli vardır. Hastalığın başlangıç şekline göre EDSS 4’e ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 186 (%28.1), 42 (%52.5)’dir ve iki grup arasında EDSS 4’e ulaşma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0.001). EDSS 6’ya ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 101 (%15.3), 30 (%37.5)’dur ve istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır

($p<0.001$). Sekonder progresif faza ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 70 (%10.6), 26 (%32.5)'dir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Monosemptomatik ve polisemptomatik hasta gruplarında EDSS 4'e ulaşan hastaların sırasıyla 95'i (%51.1) ve 28'i (%66.7) EDSS 6'ya ulaştı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.097$).

Hastalar ilk atak tiplerine göre; görsel sistem ($n=173$), duyuşal sistem ($n=151$), beyin sapı-serebellar sistem ($n=176$), piramidal sistem ($n=232$) ve mesane-bağırsak sistemi ($n=9$) olmak üzere beş gruba ayrıldı. İlk atak tiplerine göre EDSS 4'e ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 43 (%24.9), 22 (%14.6), 48 (%27.3), 112 (%48.3), 3 (%33.3)'tür ve bu atak tiplerine göre EDSS 4'e ulaşma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). İlk atak tiplerine göre EDSS 6'ya ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 22 (%12.7), 6 (%4), 26 (%14.8), 74 (%31.9), 3 (%33.3)'tür ve bu atak tiplerine göre EDSS 6'ya ulaşma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). İlk atak tiplerine göre sekonder progresif faza ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 13 (%7.5), 4 (%2.6), 21 (%11.9), 56 (%24.1), 2 (%22.2)'dir ve bu atak tiplerine göre sekonder progresif faza ulaşma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). İlk atak tiplerine göre EDSS 4'e ulaşan hastaların sırasıyla 18'i (%41.9), 6'sı (%27.3), 26'sı (%54.2), 70'i (%62.5), 3'ü (%100) EDSS 6'ya ulaştı ve bu atak tiplerine göre EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.005$).

MS hastaları ilk beş yıllık takipleri içindeki geçirdikleri atak sayılarına göre 1-3, 4-6, 7 ve üzeri olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastaların 519'unun (%70) 1-3 atak, 174'ünün (%23.5) 4-6 atak, 48'inin ise (%6.5) 7 ve daha fazla sayıda ataklar geçirdiği saptanmıştır. İlk beş yıldaki atak sayısına göre EDSS 4'e ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 115 (%22.2), 84 (%48.3), 29 (%60.4)'dur ve üç grup arasında EDSS 4'e ulaşma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). EDSS 6'ya ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 44 (%8.5), 63 (%36.2), 24 (%50)'tür ve bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Sekonder progresif faza ulaşan hasta sayıları ve

yüzdeleri sırasıyla 18 (%3.5), 55 (%31.6), 23 (%47.9)'tür ve bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). İlk beş yıl içinde geçirilen atak sayısı gruplarına göre EDSS 4'a ulaşan hastaların sırasıyla 39'u (%33.9), 60'ı (%71.4), 24'ü (%82.8) EDSS 6'ya ulaştı ve bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$).

İlk iki atak arası süresi değerlendirilen 732 MS hastası analize dahil edildi. Bu hastalar ilk iki atak arası süresi 2 yıl altı, 2-5 yıl ve 5 yıl üzeri olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hastaların 428'inin (%58.5) ilk iki atak arası süresi 2 yıl altı, 197'sinin (%26.9) 2-5 yıl, 107'sinin (%14.6) ise 5 yıl ve üzeridir. Bu üç gruptan EDSS 4'e ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 136 (%31.8), 47 (%23.9), 44 (%41.1)'tür ve bu gruplar arasında EDSS 4'e ulaşma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.007$). EDSS 6'ya ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 86 (%20.1), 23 (%11.7), 22 (%20.6)'dır ve bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.029$). Sekonder progresif faza ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 69 (%16.1), 18 (%8.5), 9 (%9.8)'dur ve bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.017$). İlk iki atak arası süre gruplarında EDSS 4'e ulaşan hastaların sırasıyla 81'i (%59.6), 20'si (%42.6), 22'si (%50) EDSS 6'ya ulaştı ve bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.108$).

Hastalık seyri üzerine etkili tedavi başlanan 660 MS hastası, hastalık başlangıcından sonraki ilk iki yıl içinde ve iki yıldan daha sonra olmak üzere tedavi başlanma zamanına göre iki gruba ayrıldı. Hastaların 320'sine (%48.5) ilk iki yıl içinde, 340'ına (%51.5) ise iki yıl sonrasında tedavi başlandı. Bu iki grubun EDSS 4'e ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 66 (%20.6), 150 (%44.1)'dir ve iki grup arasında EDSS 4'e ulaşma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Bu grupların EDSS 6'ya ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 29 (%9.1), 96 (%28.2)'dir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Sekonder progresif faza ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 19 (%5.9), 69 (%20.3)'dur ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Tedavi başlanma zamanına göre EDSS 4'e ulaşan hastaların sırasıyla 27'si (%40.9), 90'ı (%60) EDSS

6'ya ulaştı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.009$).

Sigara içen ($n=191$) ve içmeyen ($n=347$) MS hastalarının EDSS 4'e ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 56 (%29.3), 100 (%28.8)'dr ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.902$). EDSS 6'ya ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 34 (%17.8), 53 (%15.3)'tür ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.446$). Sekonder progresif faza ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri 19(%9.9), 33 (%9.5)'tür ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.991$). Sigara içen ve içmeyen hasta gruplarında EDSS 4'e ulaşan hastaların sırasıyla 32'si (%57.1), 47'si (%47) EDSS 6'ya ulaştı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.294$).

Sigara içen MS hasta grubu, miktar yönünden günde 1-10 adet ($n=50$), 10 ve daha fazla adet ($n=97$) sigara içenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun EDSS 4'e ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 13 (%26), 24 (%24.7)'tür ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=1$). EDSS 6'ya ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri sırasıyla 8 (%16), 12 (%12.4)'dir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.723$). Sekonder progresif faza ulaşan hasta sayıları ve yüzdeleri 6 (%12), 6 (%6.2)'dir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.340$). Sigara kullanım miktarına göre EDSS 4'e ulaşan hastaların sırasıyla 7'si (%53.8), 11'i (%45.8) EDSS 6'ya ulaştı ve iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.904$).

Tablo 8. Beş ve on yıl sonraki EDSS değerlerine göre cinsiyet dağılımı

Beş yıl sonraki EDSS	Kadın	Erkek	p değeri
< 4	273 (%65.5)	144 (%34.5)	0.510
≥ 4	55 (%61.8)	34 (%38.2)	
Beş yıl sonraki EDSS			
< 6	298 (%63.9)	168 (%36.1)	0.218
≥ 6	30 (%75)	10 (%25)	
On yıl sonraki EDSS			
< 4	123 (%65.8)	64 (%34.2)	0.946
≥ 4	68 (%65.4)	36 (%34.6)	
On yıl sonraki EDSS			
< 6	146 (%65.8)	76 (%34.2)	1.000
≥ 6	45 (%65.2)	24 (%34.8)	

MS hastalığı başlangıcından itibaren beş ve on yıl sonraki EDSS değerlerine göre cinsiyet dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir. MS hastalığı başlangıcından sonraki beş yıl ve üzeri takibi bulunan 506 MS hastasının %17.6’sının (n=89) beş yıl sonraki EDSS değeri ≥ 4 ’tür. Beş yıl sonraki EDSS değeri < 4 olan hastaların %65.5’i (n= 273) kadın, %34.5’i (n=144) erkektir. Beş yıl sonraki EDSS değeri ≥ 4 olan hastaların %61.8’i (n=55) kadın, %38.2’si (n=34) erkek hastadır. İki grup arasında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.510).

Beş yıl ve üzeri takibi bulunan tüm MS hastalarının %7.9’unun (n=40) 5 yıl sonraki EDSS değeri ≥ 6 ’dır. Beş yıl sonraki EDSS değeri < 6 olan hastaların %63.9’u (n= 298) kadın, %36.1’i (n=168) erkektir. Beş yıl sonraki EDSS değeri ≥ 6 olan MS hastalarının %75’i (n=30) kadın, %25’i (n=10) erkek hastadır. İki grup arasında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.218).

MS hastalığı başlangıcından sonraki on yıl ve üzeri takibi bulunan 291 MS hastasının %35.7’sinin (n=104) on yıl sonraki EDSS değeri 4 ve üzerindedir. On yıl sonraki EDSS değeri < 4 olan hastaların %65.8’i (n= 123) kadın, %34.2’si (n=64) erkektir. On yıl sonraki EDSS değeri ≥ 4 olan MS hastalarının %65.4’ü (n=68) kadın,

%34.6'sı (n=36) erkektir, iki grup arasında ise cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.946).

On yıl ve üzeri takibi bulunan MS hastalarının %23.7'sinin (n=69) 10 yıl sonraki EDSS değeri ≥ 6 'dır. On yıl sonraki EDSS değeri <6 olan hastaların %65.8'i (n= 146) kadın, %34.2'si (n=76) erkektir. On yıl sonraki EDSS değeri ≥ 6 olan MS hastalarının ise % 65.2'si (n=45) kadın, %34.8'i (n=24) erkektir ve iki grup arasında cinsiyet dağılım yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=1.000).



Demografik ve klinik parametrelere göre MS hastalığı başlangıcından EDSS 4'e, EDSS 6'ya ve EDSS 4'ten 6'ya kadar geçen sürenin Kaplan Meier analizi

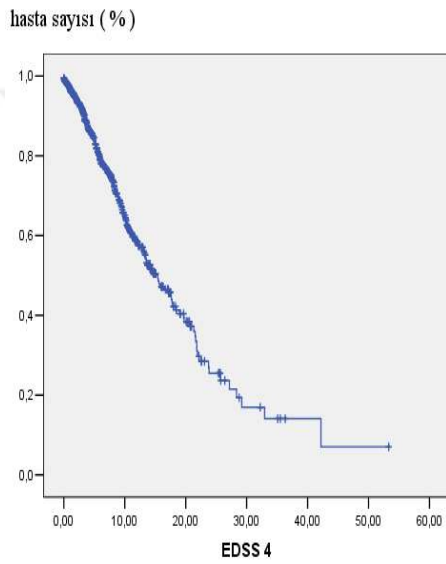
Tablo 9. Multiple Skleroz hastalarının demografik ve klinik özelliklerine göre EDSS 4'e, EDSS 6'ya, EDSS 4-6'ya ulaşmada kullanılan

Kaplan Meier analiz sonuçları

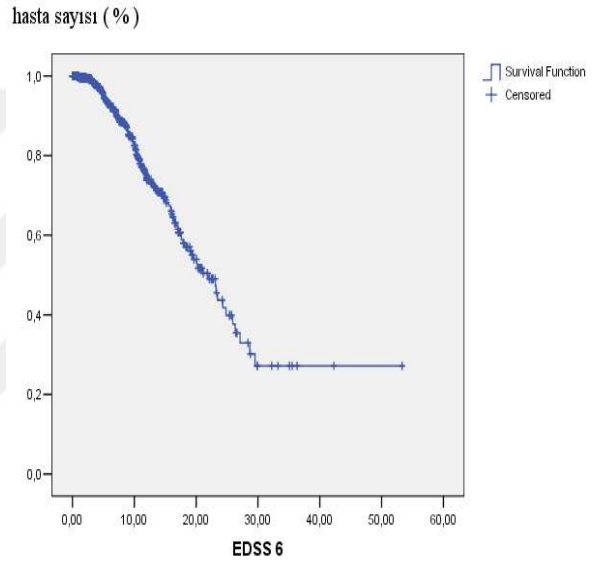
Değişken	Hasta sayısı	MS hastalığının başlangıcından EDSS 4'e ulaşma süresi			MS hastalığı başlangıcından EDSS 6'a ulaşma süresi			EDSS 4'den EDSS 6'ya ulaşma süresi		
		Median	%95Cl	p değeri	Median	%95Cl	p değeri	Median	%95Cl	p değeri
Genel MS	741	15.4	12.9-17.9		21.9	18.8-25.0		3.0	2.5-3.5	
Cinsiyet										
Kadın	486	15.4	12.9-17.9	0.370	20.2	15.8-24.6	0.595	3.0	2.4-3.7	0.713
Erkek	255	14.2	8.6-19.9		23.5	15.8-31.1		2.8	1.9-3.7	
Başlangıç yaşı										
<18	59	17.8	8.2-27.5	<0.001*	25.9		0.003	5.6	0-11.9	0.110
18-40	560	16.3	12.9-19.7		20.2	16.3-24.1		2.8	2.0-3.5	
>40	122	10.3	8.7-11.8		15.6	10.5-20.6		3.3	2.6-3.9	
Başlangıç şekli										
Monoseptomatik	661	15.8	13.3-18.4	0.002	23.5	19.0-27.9	0.001	3.0	2.4-3.7	0.285
Poliseptomatik	80	9.1	7.0-11.2		13.0	10.9-15.1		2.9	1.7-4.0	
İlk atak tipi										
Görsel	173	19.7	17.8-21.6	<0.001*	24.3	21.2-27.4	<0.001*	3.0	1.5-4.6	0.013
Beyin sapı serebellar	176	13.5	7.9-19.2		23.1	13.4-32.8		2.2	1.3-3.1	
Piramidal	232	10.2	8.3-12.0		16.4	13-19.8		3.4	2.4-4.4	
Duyusal	151	42.2								
Mesane bağırsak	9	8.2	0-18.5		10.3	2.7-17.8		2.0	1.8-2.2	
İlk 5 yıldaki atak sayısı										
1-3	519	19.7	16.6-22.9	<0.001*	28.7	23.9-33.5	<0.001*	5.3	3.2-7.3	0.001
4-6	174	10.8	8.2-13.4		15.9	12.4-19.5		2.8	2.5-3.1	
≥7	48	5.9	1.2-10.7		11.4	9.1-13.6		3.2	1.8-2.5	
İlk iki atak arası süre										
<2 yıl	428	11.3	9.3-13.2	<0.001*	16.5	12.9-20.1	<0.001*	2.9	2.3-3.5	0.453
2-5 yıl	197	17.1	11.9-22.3		20.2	18.4-22.0		3.0	1.0-5.3	
>5 yıl	107	20.7	16.8-24.7		28.7	25.4-32.0		3.5	1.0-6.1	
Tedavi başlanma zamanı										
≤ 2 yıl	320	14.2	6.2-22.2	0.210			0.753	5.0	2.9-7.0	0.015
> 2 yıl	340	15.4	12.7-18.1		21.1	17.7-24.5		2.7	2.2-3.2	
Sigara										
İçen hastalar	191	14.2	7.4-21.0	0.846	21.1	13.5-28.7	0.243	2.6	1.8-3.3	0.018
İçmeyen hastalar	347	15.5	12.8-18.2		20.1	15.2-28.5		4.2	2.3-6.1	
Sigara içenlerde miktar										
1-10 adet (günde)	50	19.0	3.1-34.9	0.583			0.200	2.7	1.0-4.8	0.470
≥10 adet (günde)	97	15.8	8.4-23.3		21.1			2.8	0-5.6	

* : p<0.05 değerleri göstermektedir.

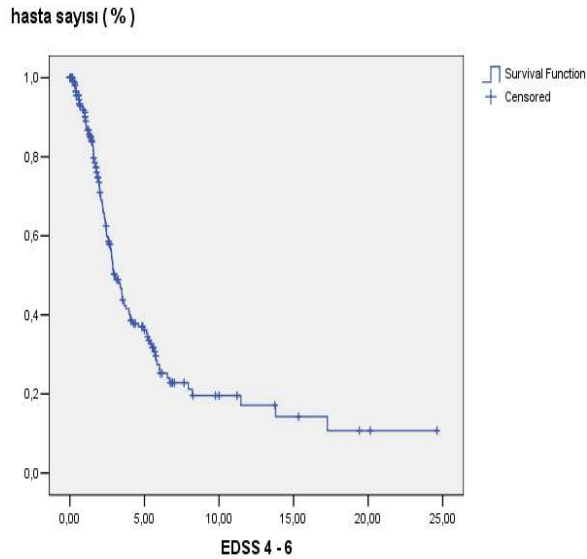
MS hastalarının demografik ve klinik özelliklerine göre EDSS 4'e, EDSS 6'ya ve EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresinin değerlendirilmesinde kullanılan Kaplan Meier analizi sonuçları Tablo 9'da ve RRMS ile SPMS hasta gruplarının EDSS 4'e, EDSS 6'ya ve EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süreleri ise Tablo 9A'da gösterilmiştir. Hastaların yapılan takipleri sonucunda, 741 MS hastasının 228'i (%30.8) EDSS 4'e, 131'i (%17.7) EDSS 6'ya ve EDSS 4'e ulaşan hastaların ise 123'ünün (%53.9) EDSS 6'ya ulaştığı saptandı. MS hastalığının başlangıcından EDSS 4'e, 6'ya ve EDSS 4'ten 6'ya ortalama ulaşma süreleri sırasıyla 15.4, 21.9 ve 3 yıldır (Şekil 6, 7, 8)



Şekil 6. MS hastalarının EDSS 4'e ulaşma süresi



Şekil 7. MS hastalarının EDSS 6'ya ulaşma süresi



Şekil 8. MS hastalarının EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi

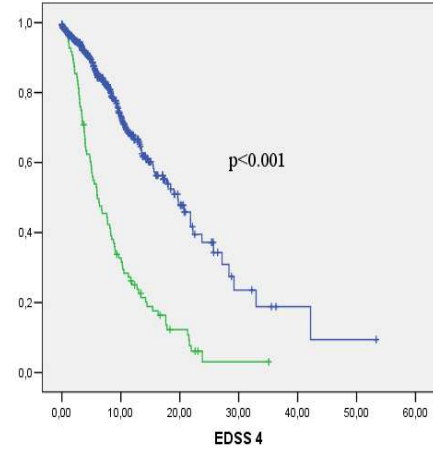
Tablo 9A. MS hastalık türüne göre geri dönüşümsüz özürlülük oluşumuna kadar geçen sürenin Kaplan Meier analizi

	RRMS	SPMS	p değeri
Hasta Sayısı (%)	645 (%87)	96 (%13)	
EDSS 4'e ortalama ulaşma süresi (%95CI)	19.7 (16.2-23.1)	6.0 (3.9-8.2)	<0.001*
EDSS 6'ya ortalama ulaşma süresi (%95CI)	29.5	9.7 (8.6-10.8)	<0.001*
EDSS 4'ten 6'ya ortalama ulaşma süresi (%95CI)	11.5 (3.9-18.9)	2.3 (2-2.6)	<0.001*

* : p<0.05 değerleri göstermektedir.

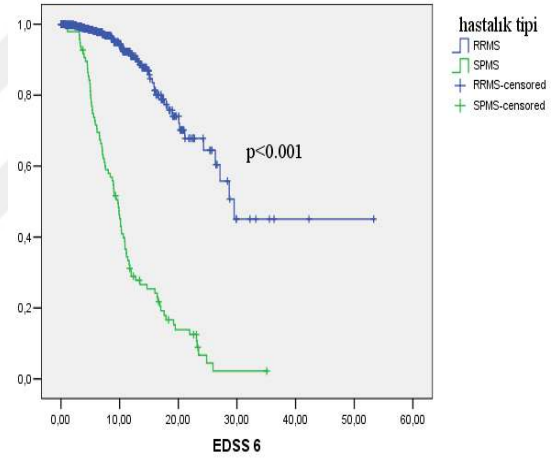
RRMS hastalarında MS hastalığı başlangıcından EDSS 4'e, 6'ya ve EDSS 4'ten 6'ya ortalama ulaşma süreleri 19.7, 29.5 ve 11.5 yıldır. SPMS hastalarında ise bu süreler sırasıyla 6, 9.7 ve 2.3 yıldır. RRMS ve SPMS grupları arasında EDSS 4, 6 ve EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (her bir sonlanım noktası için p <0.001) (Şekil 9, 10, 11) (Tablo 9A).

hasta sayısı (%)



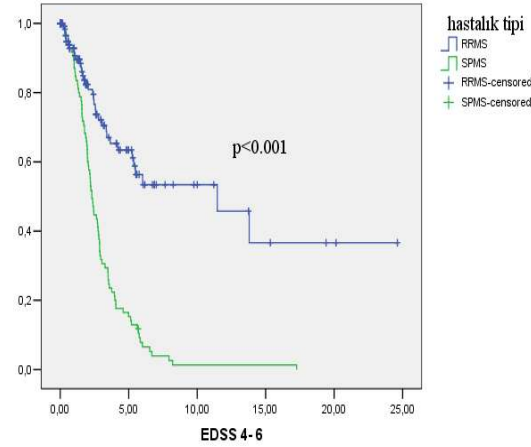
Şekil 9. Hastalık tipine göre EDSS 4'e ulaşma süresi

hasta sayısı (%)



Şekil 10. Hastalık tipine göre EDSS 6'ya ulaşma süresi

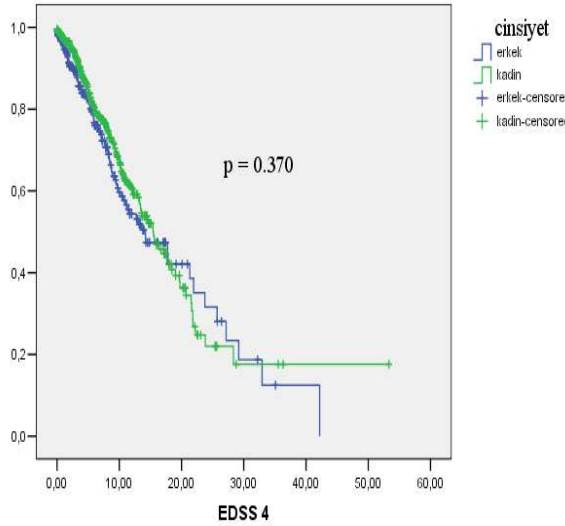
hasta sayısı (%)



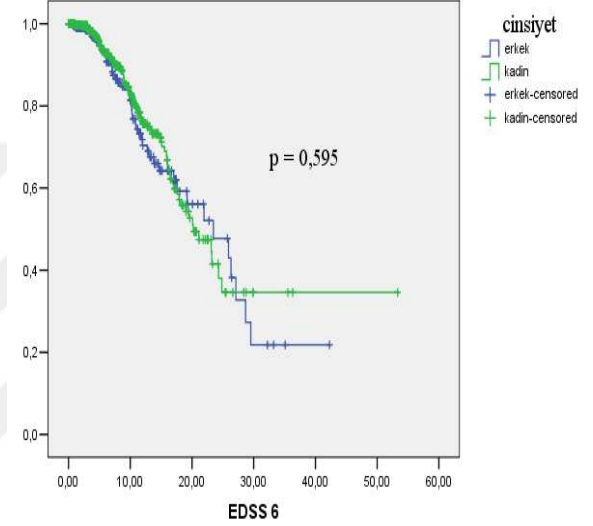
Şekil 11. Hastalık tipine göre EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi

Kadın MS hastalarında EDSS 4'e, EDSS 6'ya ve EDSS 4'ten 6'ya ortalama ulaşma süreleri sırasıyla 15.4, 20.2 ve 3 yıldır, erkek hastalarda ise bu süreler sırasıyla 14.2, 23.5 ve 2.8 yıldır. Erkek hastalarda EDSS 4'e, EDSS 6'ya ve EDSS 4'ten 6'ya ortalama ulaşma süreleri sırasıyla 14.2, 23.5, 2.8 yıldır. Cinsiyet yönünden EDSS 4'e, EDSS 6'ya ve EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0.370, 0.595 ve 0.713'tür) (Şekil 12, 13, 14).

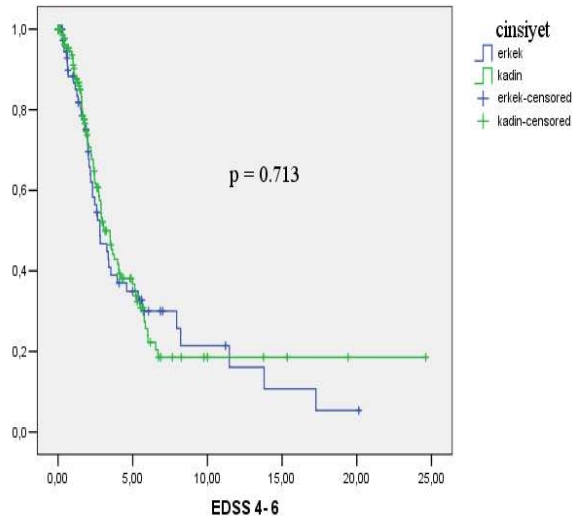
hasta sayısı (%)



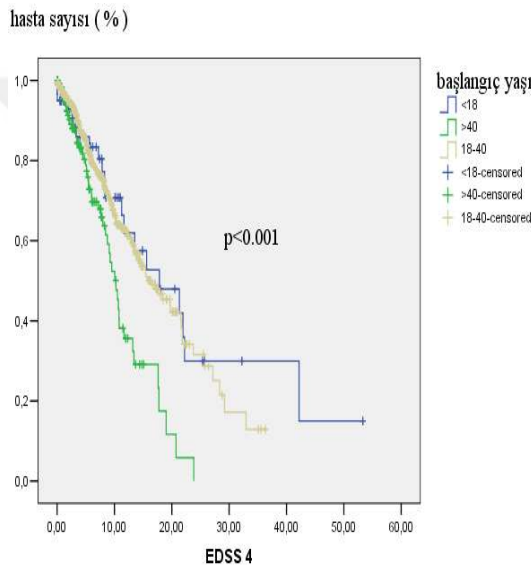
hasta sayısı (%)



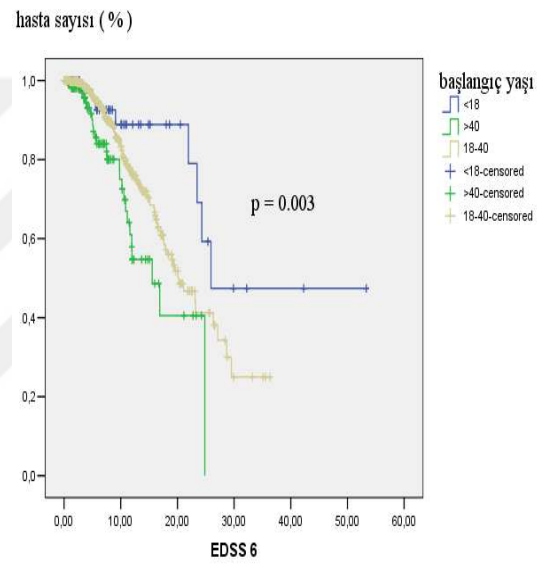
hasta sayısı (%)



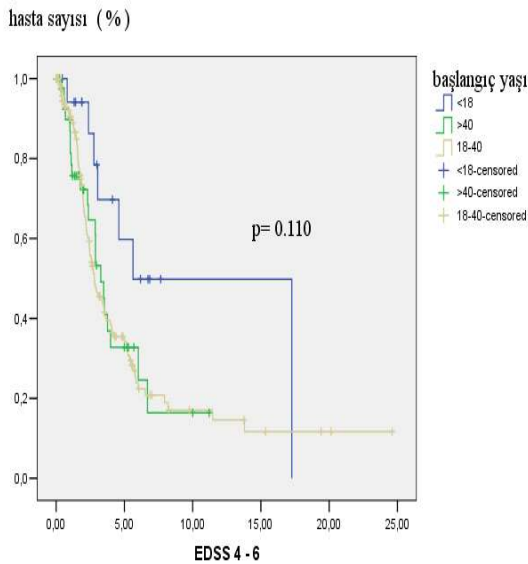
MS hastalığı başlangıç yaşına göre; 18 yaş altı, 18-40 ve 40 yaş üzeri hasta gruplarının EDSS 4'e ulaşma süreleri sırasıyla 17.8, 16.3 ve 10.3 yıldır. Üç grup arasında EDSS 4'e ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Bu yaş gruplarının EDSS 6'ya ulaşma süreleri sırasıyla 25.9, 20.2, 15.6 yıldır ve bu üç grup arasında EDSS 6'ya ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.003$). Üç grubun EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süreleri sırasıyla 5.6, 2.8, 3.3 yıldır ve gruplar arasında EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.110$) (Şekil 15, 16, 17).



Şekil 15. Başlangıç yaşına göre EDSS 4'e ulaşma süresi

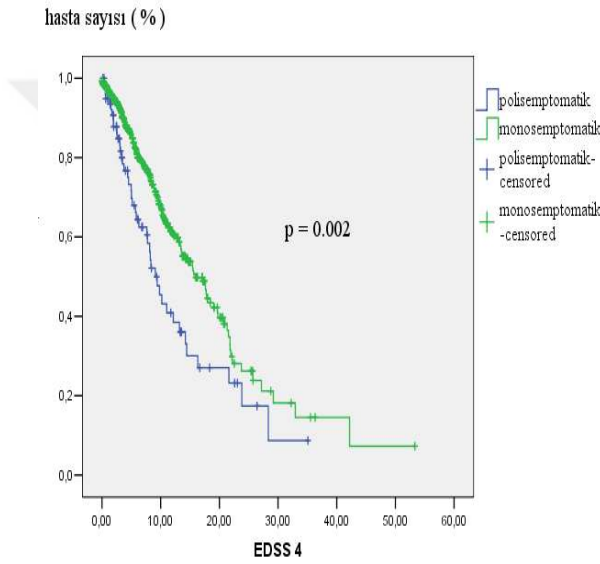


Şekil 16. Başlangıç yaşına göre EDSS 6'ya ulaşma süresi

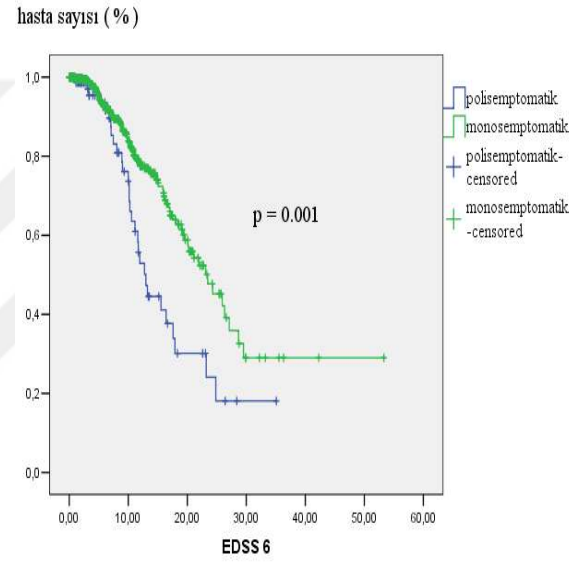


Şekil 17. Başlangıç yaşına göre EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresi

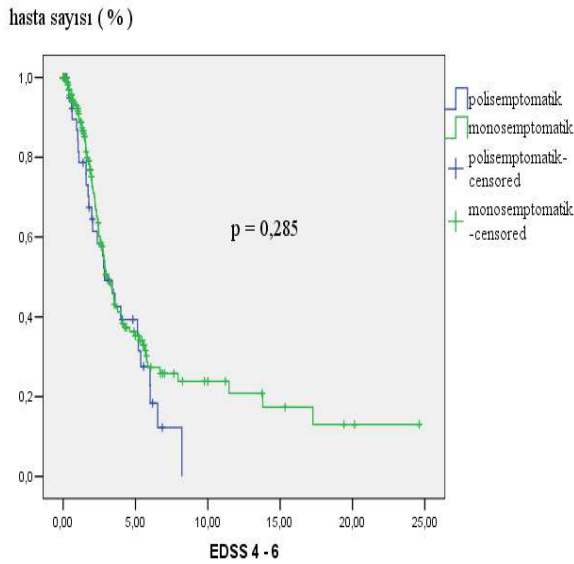
Hastalar atak başlangıç şekillerine göre monosemptomatik ve polisemptomatik olmak üzere göre iki gruba ayrıldı. İki grubun EDSS 4'e ulaşma süreleri sırasıyla 15.8, 9.1 yıldır ve iki grup arasında EDSS 4'e ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.002$). İki grubun EDSS 6'ya ulaşma süresi sırasıyla 23.5, 13 yıldır ve iki grup arasında EDSS 6'ya ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.001$). İki grubun EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süreleri sırasıyla 3, 2.9 yıldır. İki grup arasında EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.285$) (Şekil 18, 19, 20).



Şekil 18. Atak başlangıç şekline göre EDSS 4'e ulaşma süresi



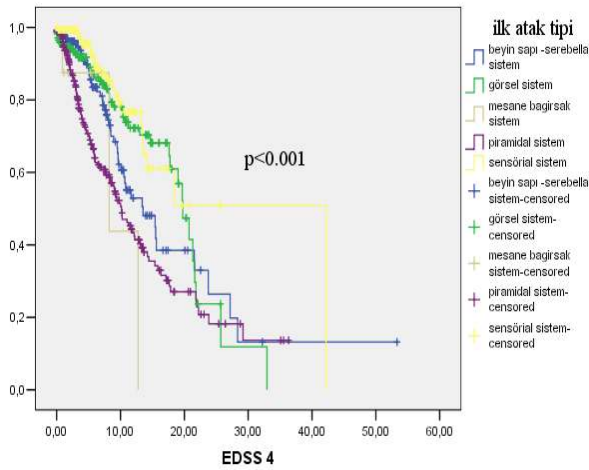
Şekil 19. Atak başlangıç şekline göre EDSS 6'ya ulaşma süresi



Şekil 20. Atak başlangıç şekline göre EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi

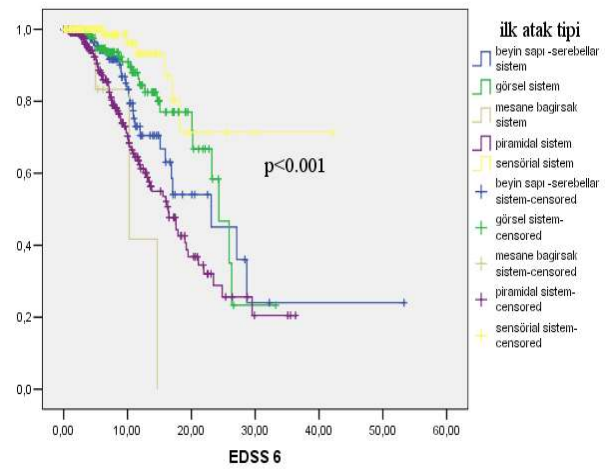
Hastalar ilk atak tiplerine göre; görsel sistem, duyuşal sistem, beyin sapı-serebellar sistem, piramidal sistem ve mesane-bağırsak sistemi olmak üzere beş gruba ayrıldı. İlk atak tiplerine göre EDSS 4'e ulaşma süresi sırasıyla 19.7, 42.2, 13.5, 10.2, 8.2 yıldır. Beş grup arasında EDSS 4'e ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Görsel sistem, beyin sapı-serebellar sistem, piramidal sistem, mesane-bağırsak sistemlerine ait ilk atakları olan hastaların EDSS 6'ya ulaşma süreleri sırasıyla 24.3, 23.1, 16.4 ve 10.3 yıl olup, bu gruplar arasında EDSS 6'ya ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Bu dört atak tipine sahip olan hastaların EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süreleri sırasıyla 3, 2.2, 3.4 ve 2 yıldır. Bu dört grup arasında EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.013$) (Şekil 21, 22, 23).

hasta sayısı (%)



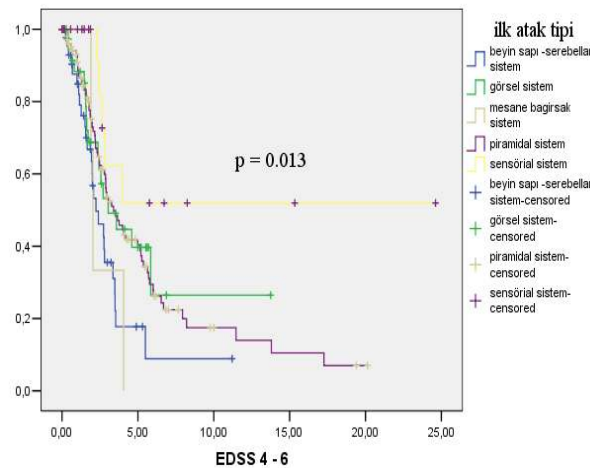
Şekil 21. İlk atak tipine göre EDSS 4'e ulaşma süresi

hasta sayısı (%)



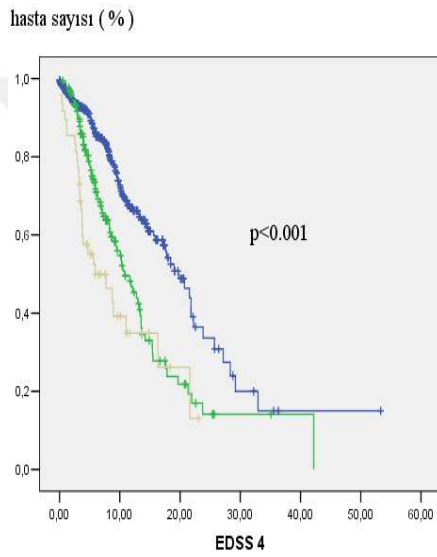
Şekil 22. İlk atak tipine göre EDSS 6'ya ulaşma süresi

hasta sayısı (%)

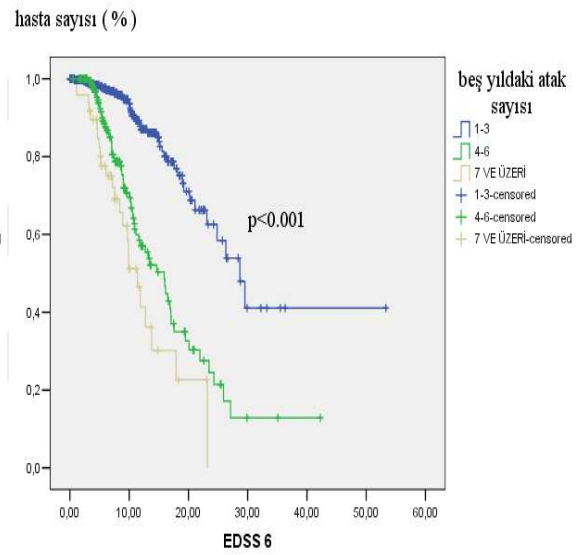


Şekil 23. İlk atak tipine göre EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi

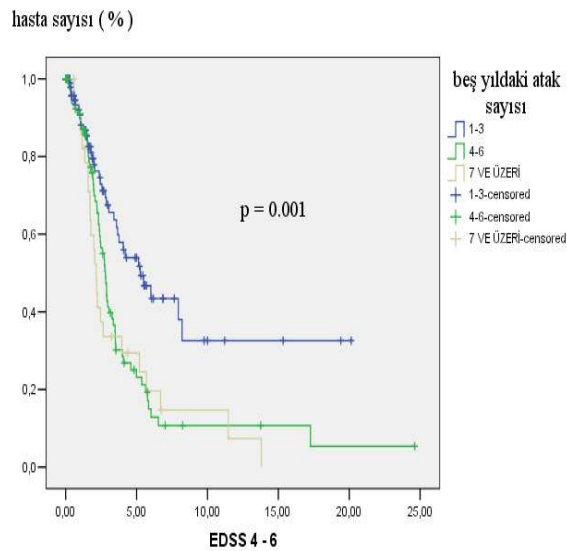
Hastalar, MS hastalığının başlangıcından sonraki ilk beş yıl içinde atak sayıları 1-3, 4-6, 7 ve üzeri olmak üzere üç gruba kategorize edildi. Bu üç grubun EDSS 4'e ulaşma süreleri sırasıyla 19.7, 10.8, 5.9 yıldır ve bu üç grup arasında EDSS 4'e ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). EDSS 6'ya ulaşma süreleri sırasıyla 28.7, 15.9 ve 11.4 yıl olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süreleri sırasıyla 5.3, 2.8, 3.2 yıldır ve bu üç grup arasında da EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.001$) (Şekil 24,25,26).



Şekil 24. Beş yıldaki atak sayısına göre EDSS 4'e ulaşma süresi



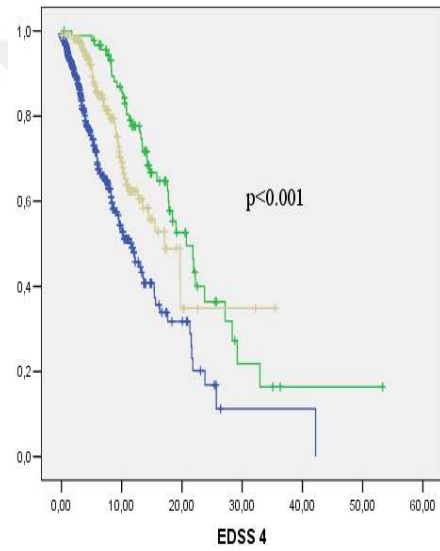
Şekil 25. Beş yıldaki atak sayısına göre EDSS 6'ya ulaşma süresi



Şekil 26. Beş yıldaki atak sayısına göre EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi

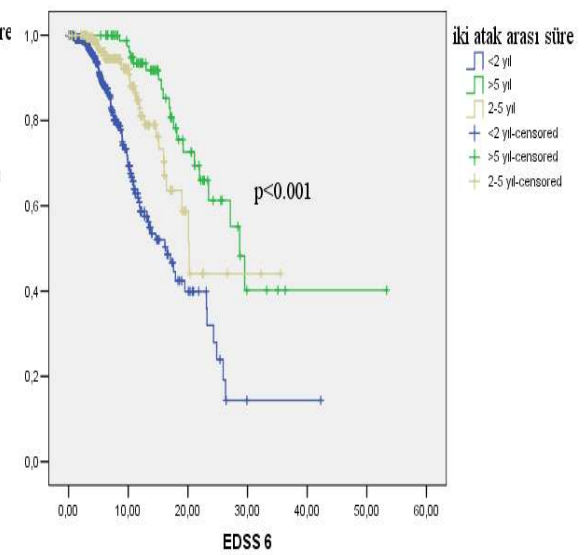
Hastalar ilk iki atak arası süre 2 yıl altı, 2-5 yıl ve 5 yıl üzeri olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bu grupların EDSS 4'e ulaşma süreleri sırasıyla 11.3, 17.1 ve 20.7 yıldır. Bu gruplar arasında EDSS 4'e ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Aynı grupların EDSS 6'ya ulaşma süreleri sırasıyla 16.5, 20.2 ve 28.7 yıl olup bu gruplar arasında EDSS 6'ya ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süreleri ise sırasıyla 2.9, 3.0 ve 3.5 yıl olup bu gruplar arasında EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.453$) (Şekil 27, 28, 29).

hasta sayısı (%)



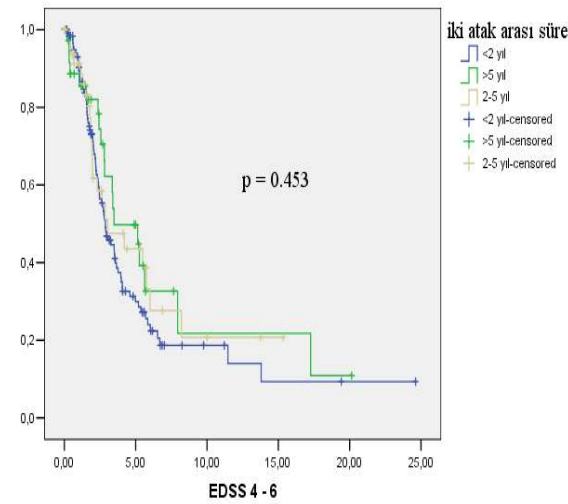
Şekil 27. İki atak arası süreye göre EDSS 4'e ulaşma süresi

hasta sayısı (%)



Şekil 28. İki atak arası süreye göre EDSS 6'ya ulaşma süresi

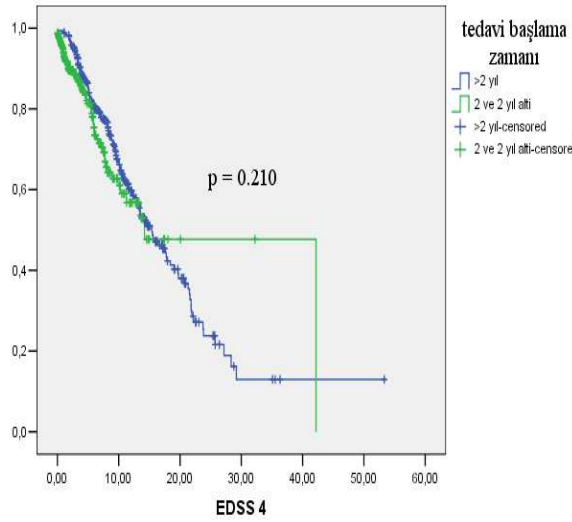
hasta sayısı (%)



Şekil 29. İki atak arası süreye göre EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi

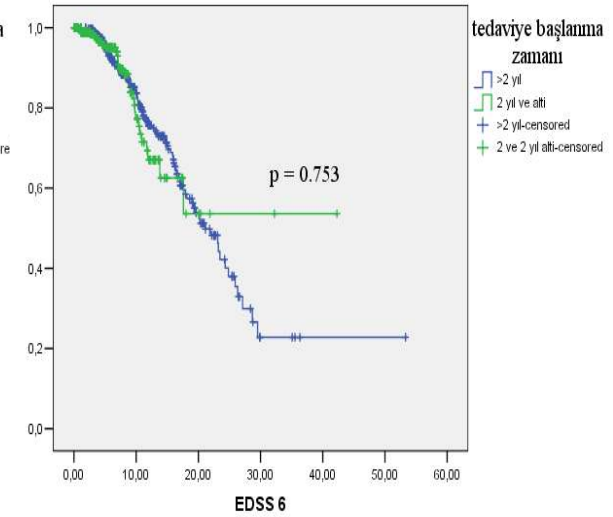
Hastalar tedavi başlanma zamanına göre hastalığın başlangıcından sonraki ilk 2 yıl ve 2 yıl üzeri olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grubun EDSS 4'e ulaşma süreleri sırasıyla 14.2 ve 15.4 yıl olup iki grup arasında EDSS 4'e ulaşma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.210$). İki grubun EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süreleri sırasıyla 5, 2.7 yıldır. Bu iki grup arasında EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.015$). Tedavi başlanma zamanına göre EDSS 6'ya ulaşma süresi açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.753$) (Şekil 30, 31, 32).

hasta sayısı (%)



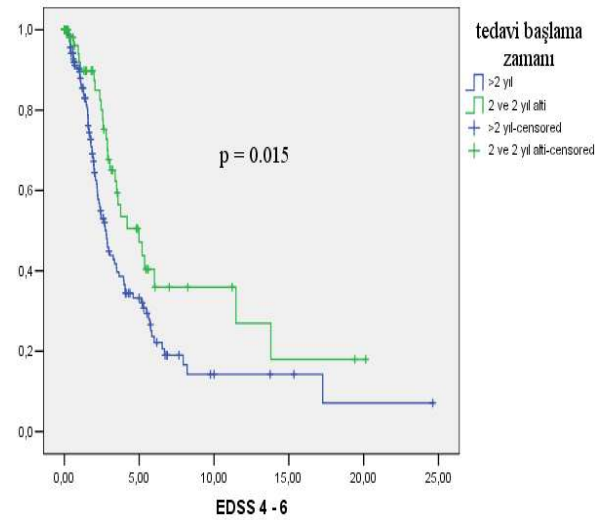
Şekil 30. Tedavi başlanma zamanına göre EDSS 4'e ulaşma süresi

hasta sayısı (%)



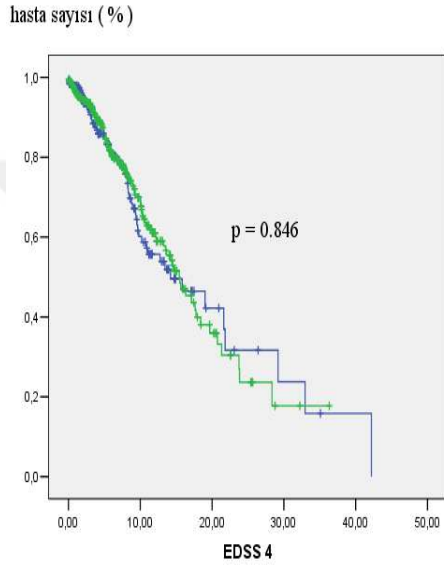
Şekil 31. Tedavi başlanma zamanına göre EDSS 6'ya ulaşma süresi

hasta sayısı (%)

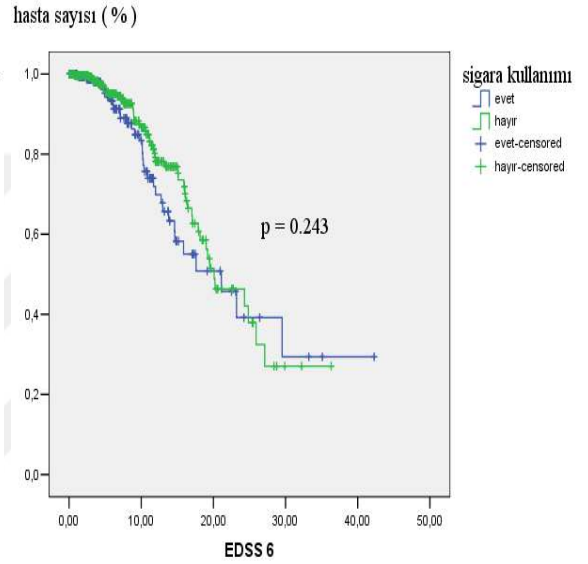


Şekil 32. Tedavi başlanma zamanına göre EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi

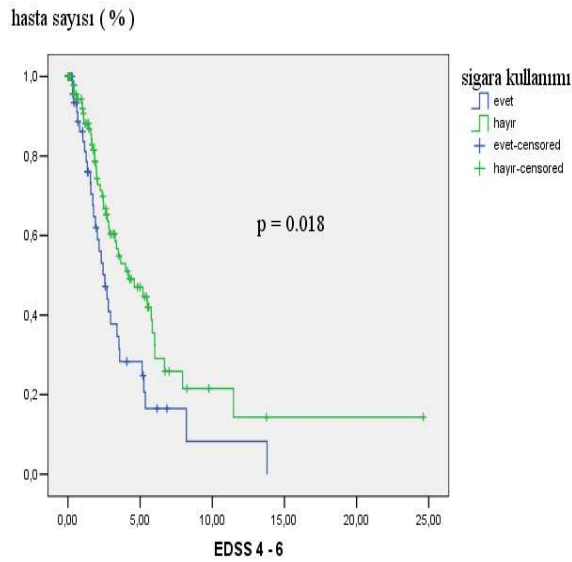
Sigara içen ve içmeyen MS hastalarının EDSS 4'e ulaşma süreleri sırasıyla 14.2, 15.5 yıldır. EDSS 6'ya ulaşma süreleri ise 21.1 ve 20.1 yıldır. İki grup arasında EDSS 4'e ve EDSS 6'ya ulaşma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0.846, 0.243'tür). Sigara içen ve içmeyen iki grubun EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi sırasıyla 2.6 ve 4.2 yıl olup bu iki grup arasında EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0.018) (Şekil 33, 34, 35).



Şekil 33. Sigara tüketimine bağlı olarak EDSS 4'e ulaşma süresi

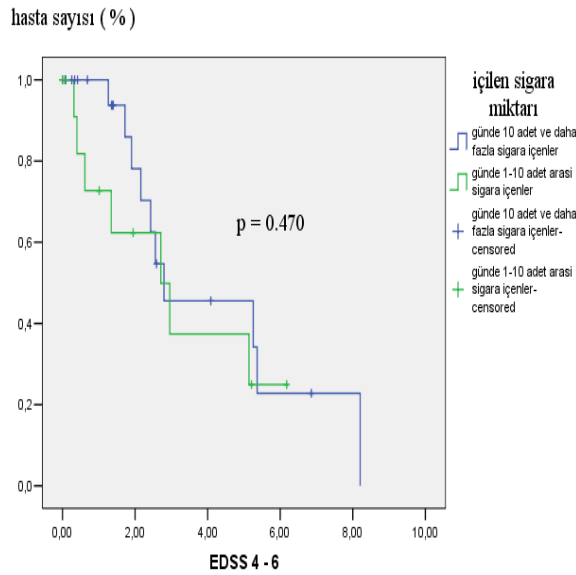
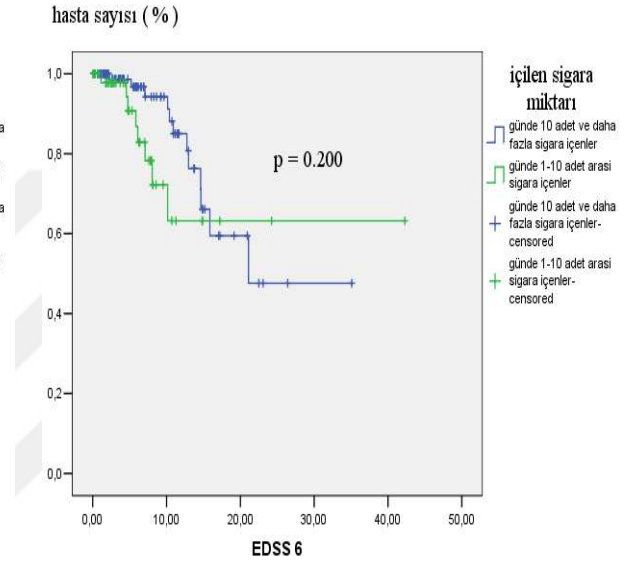
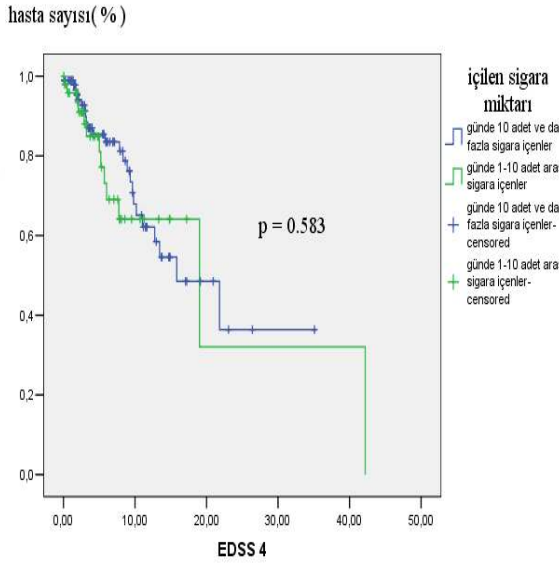


Şekil 34. Sigara tüketimine bağlı olarak EDSS 6'ya ulaşma süresi



Şekil 35. Sigara tüketimine bağlı olarak EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi

Sigara içen hastalar, içilen sigara miktarı yönünden günde 1-10 adet ile 10 ve daha fazla sigara içenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grubun EDSS 4'e ulaşma süreleri sırasıyla 19, 15.8 yıl ve EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süreleri ise sırasıyla 2.7, 2.8 yıldır. Bu iki grup arasında EDSS 4'e ve EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0.583 ve 0.470'dir). EDSS 6'ya ulaşma süresi açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.2) (Şekil 36, 37, 38).



5. TARTIŞMA

MS; SSS'nin inflamatuvar demiyelizan olaylar sonucu gelişen hastalıklardan en sık görülenidir.

MS, SSS'nde nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon ile giden ve otoimmün kökenli olduğu kabul edilen, ak madde de daha yoğun olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de tutan kronik bir hastalıktır. Bu lezyonlarla ilişkili olarak gelişen demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon MS'teki değişik derecelerde özürlülük gelişimine neden olmaktadır.

Etyolojisi halen net olarak açıklanamamakla birlikte hastalığın başlaması ve progresyonunda immunolojik mekanizmalar öne çıkmaktadır. İmmunopatogeneze dışında MS etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda genetik faktörler, oksidatif stres, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, beslenme alışkanlığı, kimyasal ajanlar, organik çözücüler, aşılardan iklim koşulları gibi faktörler suçlanmış ve birbiriyle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (23, 28).

MS'te; başta MBP olmak üzere, MOG ve diğer miyelin proteinleri gibi self antijenlere karşı, spesifik otoreaktif T hücrelerinin otoimmün aktivasyon oluşturduğu çalışmalarda gösterilmiştir (30). KBB, beyni kanda dolaşan zararlı maddelerden ve toksinlerden korunurken serebral hücre fonksiyonları için gerekli besinlerin geçişine izin veren özelleşmiş karmaşık sellüler bir sistemdir. Sadece aktive immün hücreler bu bariyeri geçebilirler. SSS için koruyucu bir görevi olan bu bariyerin immunolojik mekanizmalarla hasarlanması sonucu SSS'ye geçen aktive Th1 hücreleri, proinflamatuvar sitokinler salgılayarak hastalık sürecini başlatmaktadır (4).

MS hastalığının seyri esnasında motor bozuklukların yanı sıra duyuşsal bozukluklar, beyin sapı ve serebellum tutulumuna bağlı belirtiler, mesane ve bağırsak fonksiyon bozuklukları, cinsel fonksiyon bozuklukları, görsel belirtiler, spastisite, bilişsel fonksiyon bozuklukları, ağrı ve yorgunluk gibi pek çok belirti ve bulgu görülebilmektedir. RRMS'ten SPMS'e dönüşümüne kadar geçen süre açısından en güvenilir prognoz göstergeleri hastalığın doğal seyrine ilişkin çalışmalarda elde edilen demografik ve klinik ölçütlerdir. Genç hastalarla karşılaştırıldığında, görece yaşlı hastalarda EDSS 6'ya ya da SPMS'e ulaşmaya kadar geçen süre anlamlı ölçüde kısadır ve bu sonuç tedavi uygulanmış ya da

uygulanmamış hastalarla gerçekleştirilen birkaç çalışmada doğrulanmıştır (99, 100, 101, 102). Başlangıç yaşının ötesinde, ilk atağın motor bir semptom olduğu hastalarda SPMS'e kadar geçen süre, hastalığın optik nörit ya da duyuşsal bir semptomla başladığı hastalardan daha kısadır (99, 101, 102).

MS hastalığında, her bir ataktan sonra oluşan sekellerin birikimi veya hastalığın önceki seviyesi olan relapsing remitting fazında sinsi nörolojik bozulmayla gelişen sekonder progresif faza dönüşme, geri dönüşümsüz özörlölük oluşmasına neden olmaktadır. MS hastalığında uzun süreli özörlölüğün klinik belirleyicileri; erkek cinsiyet, ileri yaş, multifokal semptomlar, ilk ataktan sonra yetersiz iyileşme, ilk iki atak arası sürenin kısa olması ve hastalığın başlangıcından sonraki ilk iki-beş yıl içindeki yüksek atak sayısını kapsamaktadır, ancak yapılan çalışmaların çoğunda aynı sonuçlar elde edilmemiştir (7, 8).

Çalışmamızda ortalama MS hastalığı başlangıç yaşı 30.2 ± 10.1 , K/E oranı 1.9 olarak saptanmıştı. MS türüne göre ortalama başlangıç yaşı ve K/E oranı açısından değerlendirildiğinde ise RRMS hastalarında ortalama başlangıç yaşı 30.03 ± 10.11 , K/E oranı 1.9, SPMS hastalarında ise ortalama başlangıç yaşı 31.56 ± 10.31 , K/E oranı ise 2.1 olarak saptanmıştı ve iki grup arasında ortalama başlangıç yaşı ve K/E oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında ise Alroughani ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada RRMS hastalarında ortalama başlangıç yaşı 26.7 ± 8.7 , K/E oranı 2.2, SPMS hastalarında ise ortalama başlangıç yaşı 26.7 ± 9.8 , K/E oranı 1.3 olarak saptanmıştır. (1). Confavreux ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada ortalama MS hastalığı başlangıç yaşı 31 ± 10 , kadın erkek oranı 1.8; Tremlett ve arkadaşlarının yaptıkları 2009 yılında yaptıkları çalışmada MS hastalığı ortalama başlangıç yaşı 29.2 ± 9 , kadın erkek oranı 2.6; Sidhom ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada ise ortalama başlangıç yaşı 30.3 ± 9.5 , kadın erkek oranı 2.3 olarak yayınlanmıştır (103, 104, 105). Çalışmamızda elde edilen yaş ve cinsiyet dağılımları önceki yıllarda yayımlanan birçok çalışmadaki yaş ve cinsiyet dağılımları ile benzer olarak saptanmıştır.

Otoimmün hastalıkların kadınlarda daha yaygın olarak görölmesini açıklamak için bazı mekanizmalar öne sürölümüştür (1, 2, 3). Östrojen, androjen ve prolaktini kapsayan cinsiyet hormonları östrojen ve androjen reseptörleri aracılığıyla immün

yanıtın düzenlenmesinde etkilidir. Kadın ve erkeklerde immün yanıt farklılığının oluşması, cinsiyet hormonlarının immün sistem üzerine etkisi ile açıklanmaktadır (4). Ayrıca, cinsiyet hormonlarının direk etkisinin, cinsiyet ile ilişkili genetik faktörlerin ve çevresel faktörlere karşı kadın ve erkeklerde farklı yanıtlar oluşmasının da otoimmün hastalıklardaki cinsiyet farklılığına etki eden faktörler arasında yer aldığı düşünülmektedir. Kadın hastalarda erkeklere göre aşılamaı takiben oluşan immün yanıtların, mitojenelere karşı in vitro yanıtların ve çeşitli enfeksiyonlara karşı gösterilen direncin daha güçlü olduğu gösterilmiştir, bu durum kadınlarda çeşitli nedenlerle oluşan immün hasarlara karşı oluşturulan immün yanıtın erkeklere göre daha güçlü olduğunu açıklamaktadır. Çalışmamızda da MS hastalığı cinsiyet dağılımı daha önce yayınlanmış çalışmalarla benzer olarak saptanmıştır. MS'in de dahil olduğu otoimmün hastalıkların kadınlarda daha yaygın olarak görülmesi, genellikle immün ve inflamatuvar durumların kadınlarda daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır. Çalışmamıza sadece kadınlarda daha sık görülen ve hastalığın başlangıç yaşının daha genç yaşlarda görüldüğü ataklarla seyreden başlangıç şekline sahip RRMS ve SPMS hastalarının alınmasının, iki grup arasında başlangıç yaşı ve cinsiyet dağılımı arasında bir farklılık saptanmamasını açıklayabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda kadın ve erkek hastalarda EDSS 4, EDSS 6 ve EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ve cinsiyetin özürlülük gelişimi üzerine etkili bir faktör olmadığı sonucuna varılmıştır. 5 yıl sonraki EDSS değeri <4 olan hastaların %65.5'i kadın, %34.5'i erkektir. 5 yıl sonraki EDSS değeri ≥ 4 olan hastaların %61.8'i kadın, %38.2'si erkek hastadır. 5 yıl sonraki EDSS değeri <6 olan hastaların %63.9'u kadın, %36.1'i erkektir. 5 yıl sonraki EDSS değeri ≥ 6 olan MS hastalarının %75'i kadın, %25'i erkek hastadır. 10 yıl sonraki EDSS değeri <4 olan hastaların %65.8'i kadın, %34.2'si erkektir. 10 yıl sonraki EDSS değeri ≥ 4 olan MS hastalarının %65.4'ü kadın, %34.6'sı erkektir. 10 yıl sonraki EDSS değeri <6 olan hastaların %65.8'i kadın, %34.2'si erkektir. 10 yıl sonraki EDSS değeri ≥ 6 olan MS hastalarının ise %65.2'si kadın, %34.8'i erkektir. Bu sonuçlara göre beş ve on yıl sonraki EDSS değerinin <4, ≥ 4 ile < 6, ≥ 6 olması durumunda cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Cinsiyetin MS hastalığı

prognozu ve özürlülük gelişimi üzerine etkisi açısından literatüre bakıldığında, Leray ve arkadaşlarının 2010 yılında, 2054 MS hastasının dahil edildiği bir çalışmada 1609 hasta ataklarla seyreden, 445 hasta ise progresif tipte başlangıç şekline sahiptir. Bu hasta grubunda cinsiyetin özürlülük gelişiminde etkili bir faktör olduğu saptanmış ve kadın hastalarda progresyonun yavaş geliştiği tespit edilmiştir. Hastalığın başlangıcından EDSS 3 ve EDSS 6'ya ulaşma süresinin erkek hastalarda kadın hastalara göre daha kısa olduğu saptanmış ve iki cinsiyet arasında EDSS 3 ve EDSS 6'ya ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. İki cinsiyet arasında EDSS 3'ten EDSS 6'ya ulaşma süresi açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (100). Progresif tipte başlangıç şekline sahip MS hasta grubunda ise iki cinsiyet arasında EDSS 3, EDSS 6 ve EDSS 3'ten EDSS 6'ya ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Langer Gould ve arkadaşları, Confavreux ve arkadaşları, Vukusic ve arkadaşlarının yaptıkları diğer çalışmalarda da genel izlenim erkek hastalarda, kadın hastalara göre hastalığın daha kötü prognozla seyretmesidir (103, 106, 107, 108).

Çalışmalarda cinsiyetin etkisi değişkendir. Bazı çalışmalarda cinsiyetin etkisi olduğu gösterilirken, bazı çalışmalarda ise herhangi bir etkisi gösterilememiştir (99, 100, 101, 102). İki cinsiyet arasındaki bu farklılıktan cinsiyet hormonlarının sorumlu olabileceği düşünülmektedir, özellikle östrojen seviyelerindeki artışın SSS'deki inflamasyonu azalttığına inanılmaktadır (109). Gebelik süresince atak sıklığı azalmakta olup, doğumdan sonra ise atak sıklığında artma olmaktadır. Bu durumun, gebelik süresince ve postpartum dönemde östrojen ve progesteron seviyelerinde artma ve azalmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir (110). Ayrıca, yapılan bir ön çalışmada kadın MS hastalarında oral östriol kullanılmasının beyin MRG'de gadolinyum tutan lezyon sayısını ve hacmini azalttığı saptanmıştır (111). MS için seks hormonlarının potansiyel terapötik değerini araştıran bir başka çalışma ise halen devam etmektedir (112). Çalışmamızda erkek hasta grubunun kötü prognoz ile ilişkili bulunmamasının nedeninin, erkek ve kadınlarda görülme sıklığının benzer olduğu ve özürlülük oranının artmasına neden olabilecek ilerleyici başlangıç şekline sahip olan PPMS ve PRMS hastalarının dahil edilmemesinin olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda olguların atak başlangıç semptomları incelendiğinde; MS hastalığının 232 (%31.3) hastada piramidal, 176 (%23.8) hastada beyin sapı-serebellar, 173 (%23.3) hastada görsel, 151 (%20.4) hastada duyuşal ve 9 (%1.2) hastada ise mesane-bağırsak sistemine ait semptomlarla başladığı saptandı. RRMS hastalarında atak başlangıç semptomları sıklık sırasına göre piramidal semptomlar %27.3, görsel semptomlar %24.8, beyin sapı-serebellar sisteme ait semptomlar %24, duyuşal %22.8 ve mesane-bağırsak sistemine ait semptomlar %1.1 olarak saptanmıştır. SPMS hastalarında atak başlangıç semptomları sıklık sırasına göre piramidal semptomlar %58.3, beyin sapı-serebellar sisteme ait semptomlar %21.9, görsel semptomlar %13.5, duyuşal %4.2 ve mesane-bağırsak sistemine ait semptomlar %2.1 olarak saptanmıştır. RRMS ve SPMS hastaları atak başlangıç semptomları dağılımı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Bu sonuçlara göre, RRMS ve SPMS hastalarında en sık görülen ilk atak tipinin piramidal sistem, en sık görülen ikinci atak tipinin ise RRMS hastalarında görsel, SPMS hastalarında ise beyin sapı-serebellar sisteme ait olduğu saptandı. 741 hastanın 661'inde (%89.2) monosemptomatik, 80'inde (%10.8) ise polisemptomatik MS başlangıcı görüldü. MS başlangıç semptomlarının sıklıkları çalışmalar arası farklılık göstermektedir. Confavreux ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanmış çalışmasında izole optik nörit %18, izole beyin sapı disfonksiyonu %9, izole uzun tract disfonksiyonu %52, polisemptomatik başlangıç %21 olarak saptanmıştır (103). Myhr ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınlanan çalışmasında beyinsapı/serebellar sistem bulgusu %34, duyu %34, motor bulgu %32, sfinkter kusuru %2, polisemptomatik başlangıç %18 olarak bildirilmiştir (113). Damasceno ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada, motor semptomlar %34.7, duyuşal semptomlar %20.9, beyin sapı semptomları %20.4, optik nörit %19.4 ve polisemptomatik başlangıç ise %4.6 olarak saptanmıştır (114). Çalışmamızda ve yapılan diğer çalışmalarda MS hastalığının başlangıç semptomlarının farklılıklar göstermesi, MS'in farklı coğrafyalarda ve farklı popülasyonlarda farklı klinik özellikler gösterebilmesiyle açıklanabilir.

Çalışmamızda mesane-bağırsak sistemine ait ilk atak tipine sahip hastaların EDSS 4'e, EDSS 6'ya ve EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresinin sırasıyla 8.2, 10.3 ve 2 yıldır. Piramidal sisteme ait ilk atak tipine sahip hastaların EDSS 4'e, EDSS 6'ya ve

EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresinin sırasıyla 10.2, 16.4 ve 3.4 yıldır. Beyin sapı-serebellar sisteme ait ilk atak tipine sahip hastaların ise EDSS 4'e, EDSS 6'ya ve EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süreleri sırasıyla 13.5, 23.1 ve 2.2 yıldır. Çalışmamızda ilk atak tipi mesane-bağırsak sistemine ait olan hastaların diğer atak tiplerine göre EDSS 4'e, EDSS 6'ya ve EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresinin daha kısa olduğu saptanmış ve ilk atak tipinin özürlülük gelişimi üzerine anlamlı bir etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. Yapılan pek çok çalışmada, sfinkter semptomları dışında değişik türdeki başlangıç semptomlarının MS hastalığı prognozu üzerine farklı, zayıf ve hiç etkileri olmadığı şeklinde değişik sonuçlar elde edilmiştir. Weinshenker ve arkadaşlarının 1989 yılında, Confavreux ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanan çalışmalarında motor ve/veya serebellar sisteme ait ilk atak tipine sahip MS hastalarında, ilk atak tipi optik sinir ve duysal sistemle ilgili olan MS hastalarına göre EDSS 6'ya ulaşma süresinin daha hızlı olduğu saptanmıştır. Langer-Gould ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınlanan bir çalışmasında mesane-bağırsak sistemine ait ilk atak tipine sahip MS hastalarında daha kısa sürede özürlülük geliştiği saptanmış ve bu tür ilk atak tipine sahip MS hastaları, klinisyenlerin hastalığın kötü prognozla seyredebileceği konusunda uyanık olmaları gerektiğinin sonucuna varılmıştır.

Yapılan dört farklı çalışmada da hastalığın başlangıcında sfinkter semptomları olan hastaların özürlülük gelişiminde artmış bir riske sahip olduğu gösterilmiştir (115, 116, 117, 118) ancak sadece bir çalışmada sfinkter semptomlarının özürlülük sonuçları üzerinde bağımsız bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (119). İlk atak tipinin beyin sapı sistemine ait olmasının özürlülük gelişimi üzerine farklı etkileri olduğu saptanmıştır; Amato ve arkadaşlarının 1999 yılında yayınlanan bir çalışması beyin sapı sistemine ait başlangıç semptomları olan hastaların artmış özürlülük riskine sahip olduğunu göstermiş olup, Phadke ve arkadaşlarının 1990 yılında yayınlanan bir çalışmasında ise özürlülük gelişimi riskini azalttığı saptanmıştır. Riise ve arkadaşlarının, Trojano ve arkadaşlarının yaptıkları iki farklı çalışmada ise başlangıç semptomunun beyin sapı sistemine ait olmasının özürlülük gelişimi üzerine bir etkisi olmadığı saptanmıştır (119,120). Yapılan altı farklı çalışmada ise hastalığın duysal semptomlarla başlamasının hastalık prognozu üzerine olumlu ve olumsuz bir etkisi olmadığını gösterilmiştir (113, 115, 116, 118,

119, 121) ve bir çalışmada ise duyuşal semptomlarla hastalığın başlamasının SPMS'e dönüşüm riskini azalttığı saptanmıştır (120). Yapılan üç farklı çalışma, motor semptomlarla hastalığın başlamasının özörlölük gelişimi üzerinde artmış riske sahip olduğunu göstermiştir (115, 118, 120). Üç farklı çalışmada ise motor semptomların özörlölük gelişimi üzerine bir etkisi olmadığı saptanmıştır (113, 116, 119). İki farklı çalışmada, hastalığın serebellar semptomlarla başlamasının SPMS gelişimini %50-60 oranında arttırdığı gösterilmiştir (118, 120), üç farklı çalışmada ise herhangi bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (119, 121, 122). Literatürde çelişkili sonuçlar bulunsa da, yapılan pek çok çalışma ile benzer olarak bizim çalışmamızda da mesane-bağırsak sistemine ait ilk atak tipine sahip olan hastaların diğer atak tiplerine göre geri dönüşümsüz özörlölük gelişiminde etkili bir faktör olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda MS hastaları <18, 18-40, 40 yaş üzeri olmak üzere üç yaş kategorisine ayrıldı ve 40 yaş üzeri hasta grubunun diğer gruplara kıyasla EDSS 4'e ve EDSS 6'ya daha kısa sürede ulaştığı saptanmıştır. 18 yaş altı hasta grubunun ise diğer yaş gruplarına göre EDSS 4'e ve EDSS 6'ya daha uzun sürede ulaştığı saptanmıştır. Üç yaş grubu arasında EDSS 4 ve EDSS 6'ya ulaşma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresine bakıldığında ise 18 yaş altı hasta grubunun EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresinin diğer yaş gruplarına göre daha uzun sürede olduğu saptanmıştır. 18-40 yaş hasta grubunun ise 40 yaş üzeri hasta grubu ile karşılaştırıldığında ise EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresinin daha kısa olduğu olduğu saptanmıştır. Üç yaş grubu arasında EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir saptanmamıştır. Hastalığın ileri yaşta başlaması yapılan birçok çalışmada kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (99, 102, 103, 123, 124, 125). Trojano ve arkadaşlarının 1995 yılında yayınlanan bir çalışmasında ileri yaş sınırı 25 olarak alındığında, başlangıç yaşının ileri olmasının iyi prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (119). Confavreux ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanan çalışmasında 1844 MS hastası çalışmaya dahil edilmiş olup, yaş açısından hastalar 0-19, 20-29, 30-39, 40-49, ≥ 50 olmak üzere beş gruba ayrıldı. 30 yaş ve üzerindeki hasta grubunun, 0-19 yaş aralığındaki hasta grubuna göre EDSS 4, EDSS 6 ve EDSS 7'ye ulaşma sürelerinin daha kısa olduğu saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. MS hastalığında başlangıç yaşının genç olması nispeten iyi

prognoz işareti olarak görülmektedir, çünkü bu hastalarda özürllülük daha uzun bir sürede gelişmektedir (13). Koch ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınlanan ve 5778 MS hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastalığın genç yaşta başlamasının SPMS'e dönüşümünün daha uzun sürede gerçekleştiği gösterilmiş olup, buna rağmen hastalığın başlangıcının genç yaşta olmasının iyi prognostik bir faktör olarak görülmemesi gerektiğini anlatmaktadır, bunun nedenini de bu hastaların SPMS'e dönüştüğündeki yaşlarının genç olmasıyla açıklamaktadır. MS patofizyolojisi incelendiğinde ileri yaşın, hayvan modellerinde deneysel demiyelinizasyonda oligodendrosit prekürsör hücrelerin bozulmuş farklılaşma ve iyileşmesiyle ilişkili olarak kötü prognoz üzerine etkili olduğu düşünülmektedir (126). Ayrıca Poser ve arkadaşları ise yaş ile ilişkili olarak immun yanıtındaki değişikliklerin hastalığıdaki kötü prognozdan sorumlu olabileceğini öne sürmektedir (127). Çalışmamızda da literatürde yayınlanan birçok çalışma ile uyumlu olarak hastalığın başlangıç yaşının genç yaşta olmasının iyi prognoz ile ilişkili olduğu, ileri yaşta başlamasının ise özürllülük gelişimi üzerine etkili bir faktör olduğu saptanmıştır ve bu durumun gençlerde daha güçlü santral sinir sistemi tamir mekanizmalarının bulunması ve ileri başlangıçlı yaş grubunda ise onarım mekanizmalarının yaşa bağlı olarak bozulmasıyla ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda polisemptomatik başlangıç şekline sahip olan MS hastalarının monoseptomatik başlangıç şekline sahip olanlara kıyasla EDSS 4'e ve EDSS 6'ya daha kısa sürede ulaştığı saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Bu sonuca göre, polisemptomatik başlangıç şeklinin özürllülük gelişimi üzerine etkili faktör olduğu tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında ise Debouverie ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınlanan çalışması ile Runmarker ve arkadaşlarının 1993 yılında yayınlanan çalışmalarında polisemptomatik başlangıç şekline sahip MS hastalarının, monoseptomatik başlangıç şekline sahip olanlara göre EDSS 6 ve sekonder progresif faza dönüşümünün daha kısa sürede olduğu gösterilmiştir (99, 124). Kantarcı ve arkadaşları ile Weinshenker ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ise polisemptomatik başlangıç şeklinin MS hastalığı prognozu üzerine bir etkisi saptanmamıştır (102, 116). Scalfari ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınlanan çalışmada da, hastalığın başlangıcındaki tutulan nörolojik sistemlerin sayısının sekonder progresif faza ve diğer özürllülük sonlanım noktalarına ulaşımına

bir etkisi gösterilememiştir (129). Çalışmamızda da literatürde yayınlanan birçok çalışma ile benzer olarak polisemptomatik başlangıç şeklinin özürölük gelişimi ile ilişkili bir faktör olduğu saptanmıştır. Bu durum aynı anda birçok nörolojik sistemin tutulmasının santral sinir sisteminde anatomik olarak birden fazla bölgenin etkilenmesinin klinik göstergesi olabileceğı ve oluşan lezyon yükü sayısı ile özürölük gelişimi arasında ilişki olabileceğı ile açıklanabilir.

Çalışmamızda, ilk beş yıldaki atak sayıları 1-3, 4-6 ve ≥ 7 olmak üzere üç gruba ayrıldı ve beş yıldaki atak sayısı 4 ve üzeri hastaların EDSS 4'e, EDSS 6'ya ve EDSS 4'ten 6'ya ulaşma süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda ataklarla seyreden evredeki atak sayısının hastalığın ilerleme süresi üzerindeki etkilerine ilişkin sonuçlar değişkenlik göstermektedir. Scalfari ve arkadaşlarının yakın zamanda yayınlanan bir çalışmasında, ilk iki yıldaki atak sayısının yüksek olmasının hastalığın daha hızlı ilerlemesi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (129). Daha önce yayınlanan bazı çalışmalar atak sayısının, hastalık progresyonu üzerine etkili güçlü bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır (102, 103, 128). Alroughani ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınlanan bir çalışmasında atak sayısının özürölük gelişimi üzerine etkili bir faktör olduğu gösterilmiştir (1). Tremlett ve arkadaşlarının yakın zamanda yayınlanan bir çalışması, ilk beş yıldaki atak sayısının hastalığın ilerlemesine kadar geçen süre üzerine anlamlı bir etki yaptığını ancak daha uzun süreli takiplerdeki atak sayısının daha az önemli olduğunu ortaya koymaktadır (104). Genelde birçok kohortta hastalık aktivitesinin sıklık ve şiddetinin hastalığın ilerlemesine kadar geçen süre üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir ancak en önemli faktörün hastalığın erken evrelerindeki aktivite düzeyi olduğu tahmin edilmektedir. Hastalığın erken evrelerinde, hatta klinik izole sendromdan sonra agresif tedavi uygulama yaklaşımının dayandığı gerçeklerden biri de bu özelliklerin ortak etkisidir (14). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ilk beş yıldaki atak sayısının yüksek olmasının özürölük gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır ve bu durum hastalığın erken evresindeki aktivite düzeyinin yüksek olduğunu, her bir atak sonrası gelişebilecek olası sabit özürölük birikiminin geri dönüşümsüz özürölük gelişimi ile sonuçlanabileceğı veya sinsi nörolojik bozulmaya bağlı olarak sekonder progresif faza dönüşme ile ilişkili olabileceğı ile açıklanabilir.

Çalışmamızda ilk iki atak arası süre <2, 2-5 ve >5 yıl olmak üzere üç gruba ayrıldı. İlk iki atak arası süre <2 yıl olan hasta grubunun EDSS 4 ve EDSS 6'ya ulaşma süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır ve diğer iki gruba göre EDSS 4 ve EDSS 6'ya ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. İlk iki atak arası süre <2 yıl olan grupta, diğer iki gruba göre EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresinin daha kısa olduğu saptanmış ancak gruplar arasında EDSS 4'ten EDSS 6'ya süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Confavreux ve arkadaşlarının 1844 MS hastasının dahil edildiği 2003 yılında yayınlanan çalışmasında, ilk iki atak arası süre <2, 2-5 ve >5 yıl olmak üzere üç gruba ayrıldı. İlk iki atak arası süre <2 yıl olan hasta grubunda diğer iki gruba göre EDSS 4, EDSS 6 ve EDSS 7'ye ulaşma süresinin daha kısa olduğu ve ilk iki atak arası sürenin özürllük gelişimi üzerine etkili bir faktör olduğu gösterilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da ilk iki atak süresinin kısa olmasının hastalığın ilerlemesi üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (102, 119, 122, 128, 129). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ilk iki atak arası sürenin kısa olmasının özürllük gelişimi üzerine etkili bir faktör olduğu gösterilmiştir ve bu durum iki atak arası süre kısa olan hastalarda hastalık aktivitesi sıklık ve şiddetinin daha yüksek olabileceğini ve hastalığın progresif faza geçiş için bir belirleyici olabileceğini düşündürülebilir.

Çalışmamızda hastalık seyrine etkili tedavilerin başlanma zamanı ilk iki yıl içinde ve iki yıl sonrasında olmak üzere iki gruba ayrıldı. İlk iki yıl içinde ve iki yıl sonrasında tedavi başlanan hastaların EDSS 4'e ve EDSS 6'ya ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır, ancak iki yıl sonrasında tedavi başlanmasının EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresini kısalttığı gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Shirani ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınlanan bir çalışmasında, RRMS hastalarına IFN β uygulanmasının hastalığın ilerlemesinde bir azalma ile ilişkili bulunmadığı gösterilmiştir (130). Trojano ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınlanan çalışmasında ise, uzun süreli randomize klinik çalışmalar ve gözlemsel çalışmalar değerlendirilmiş olup, bu çalışma RRMS hastalarında mevcut hastalık modifiye edici tedavilerin kullanılmasının uzun süreli prognoz üzerine kısmen de olsa etki gösterdiğine dair kanıtları desteklemektedir (131). Alroughani ve arkadaşlarının 2014 yılında

yaptıkları çalışmada ise, hastaların büyük çoğunluğuna, hastalığın tanısından sonraki ilk iki yıl içinde tedavi başlanmış olmasına rağmen, hastalık modifiye edici tedavilerin hastalığın ilerlemesi üzerine bir etkisi olmadığı saptanmıştır (1). Bu muhtemel etkinin, hastalığın ilerlemesi üzerine olan etkisinden çok, hastalıktaki inflamatuvar yanıtın azalmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. İki farklı çalışmada da EDSS’de değişiklik ya da EDSS dönüm noktalarına kadar geçen süre ile ölçülen hastalıkta ilerlemenin IFN β tedavisiyle daha yavaş olduğu gösterilmiştir (132, 133). Bu durum, IFN’ların sinir büyüme faktörünü içermesine bağlı olarak klinik özürülük ve atrofi hızını azaltmasına, immün aracılıklı inflamasyonu sınırlandırmasına bağlanmaktadır. Çalışmamızda hastalık seyrine etkili tedavilerin hastalığın tanısından iki yıl sonrasında başlanmasının EDSS 4 ve EDSS 6’ya ulaşma süresi üzerine bir etkisi gösterilememiştir ancak EDSS 4’ten EDSS 6’ya ulaşma süresi üzerine etkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen bu sonuçlar, literatüde yayınlanan bazı çalışmalara benzer şekilde hastalık seyrine etkili tedavilerin özürülük gelişimi üzerine kısmen etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bizim hasta grubumuzda son 5 yıldan daha kısa süreli takibi olan 235, son 10 yıldan daha kısa süreli takibi olan ise 450 MS hastası mevcuttur. Tedavi başlanma zamanının özürülük gelişimi ile doğrudan ilişkili bulunmaması, hastaların kullandığı tedavi seçeneklerinin farklı olması ve birçok hastanın kullandığı hastalık seyrine etkili tedavilerin uzun dönem sonuçlarının değerlendirilebilmesi için yeterli süre takiplerinin olmaması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda sigara içmenin EDSS 4’e ve EDSS 6’ya ulaşma süresi üzerine bir etkisi saptanmamıştır ancak EDSS 4’ten EDSS 6’ya ulaşma süresini kısalttığı ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edildiği saptanmıştır. Sigara içenlerde hastalar, miktar yönünden günde 1-10 adet içenler ve günde 10 ve daha fazla içenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki gruptaki MS hastalarının EDSS 4’e, EDSS 6’ya ve EDSS 4’ten 6’ya ulaşma süresi değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Sigara içme ile sekonder progresif faza ilerleme arasındaki ilişkiye ait çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı yayınlarda sigara içmenin hastalığın ilerlemesi üzerine etkisi olduğunu gösterirken, bazı yayınlarda ise herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. Marrie ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada sigara içmenin MS’te sekonder progresif faza geçişle bağlantılı olduğu gösterilmiştir

(46, 48). Di pauli ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınlanan bir çalışmasında, sigara içmenin başlangıçtaki demiyelinizan olaydan sonra erken dönemde MS'e dönüşme açısından bir risk faktörü olduğunu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda erken yaşta sigara içmenin ilerleyici ve ciddi MS gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (134, 135). Sundström ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınlanan çalışmasında da sigara içmenin, hiç içmeyenlere kıyasla RRMS'in SPMS'e dönüşme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Koch ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınlanan çalışmasında ise sigara içmenin MS hastalığında RRMS fazından SPMS fazına dönüşümü üzerine ve özürlülük dönüm noktaları üzerine hiçbir etkisi gösterilememiştir (136). Sigara içmenin MS ilerlemesi üzerine etkisi araştıran bugüne kadar yapılmış en büyük çalışma 1465 MS hastasını içermektedir ve bu çalışmada sigara içen MS hastalarının, hiç sigara içmemiş MS hastalarına göre iki kat daha fazla PPMS görülme riski taşıdığı saptanmıştır (137). Pittas ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan üç yıllık prospektif kohort çalışmasında, sigara içmenin klinik özürlülükteki ilerlemeyle pozitif ilişkili olduğu ancak RRMS hastalarında atak gelişme olasılığı üzerine bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Aynı çalışmada ayrıca, MS hastalarında sigara içmenin progresif tipte MS başlangıç şeklinin, relapsing remitting başlangıçlı türüne göre daha fazla görülme riski taşıdığı saptanmıştır (135).

Özetle, sigara içimi ile MS ilerlemesi arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma, sigara içmenin hastalığın ilerlemesine neden olduğunu ve hastalığın seyrine olumsuz etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bir adet yanan sigara 4500 çeşit mutajenik, kanserojen ve toksik bileşik içermektedir ve ayrıca bulunan bu bileşikler sigara dumanı ile karışık kimyasal reaksiyonlara girmektedir (138, 139). Sigara içmenin MS semptomlarını, ilerlemesini veya MS gelişme riskini nasıl etkilediği henüz net olarak bilinmemektedir. Ancak sigara içmenin immun sistem üzerinde neden olduğu bazı etkiler ile MS gelişme riskini ve ilerlemesini etkilediği düşünülmektedir. Nikotinin bu etkiden sorumlu ajan olduğu düşünülmektedir. Nikotin verilen hayvan deneylerinde bu ajanın, antikor yanıtında ve T hücrelerin proliferasyonunda azalma, antikor aracılı T hücrelerinin sinyal iletiminde bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir. Sigara, azot oksit yoluyla aksonal hasarın oluşumuna tetikleyerek hastalığın ilerlemesine neden olmaktadır. Ayrıca hayvan deneylerinde sigaranın, lokal serebral mikrovasküler kan akım hızında artışa ve kan beyin bariyeri

geçirgenliğinde artmaya neden olduğu saptanmıştır (140, 141, 142). Çalışmamızda elde edilen sonuçların literatürle uyumlu olmamasının nedeninin çalışmaya dahil edilen birçok hastanın kayıtlarındaki sigara verilerinin eksik olmasıyla ve hastaların sigara ile ilgili eksik ya da hatalı bilgi vermesi ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Kontrollü çalışmalarda hastalığın ilerlemesinin gözlemlenmesinde EDSS altın standart olmaya devam etmektedir ve bu çalışma EDSS ölçümünün RRMS hastalarında hastalığın ilerlemesi için kullanılan önemli bir ölçüm yöntemi olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak bu retrospektif çalışma, MS hastalığının erken evresindeki bazı klinik değişkenlerin, hastalığın başlangıcından geri dönüşümsüz özürlülüğün gelişiminde güçlü belirleyiciler olduğunu düşündürmektedir. Bu klinik değişkenler; başlangıç yaşı, ilk atak tipi, polisemptomatik başlangıç şekli, ilk iki atak arası süre ve ilk beş yıl içindeki atak sayısıdır.

Hastalık sürecinin erken evreleri genellikle iyi bilinirken, uzun dönemde hastalığın izleyeceği seyri öngörmek zor olmaya devam etmektedir. Gelecekteki çalışmalarda, hastalığın erken dönemlerinde uzun dönem prognozun öngörülmesinde yol gösterici olabilecek demografik ve klinik bulguların saptanması, bu göstergelerin ışığında da her bir hastanın gereksinimlerine uygun klinik bakımın uygulanması ve yeni tedavilerin geliştirilmesine yönelik araştırmaların yapılması hedeflenmelidir. Bu çalışmamız hastane temelli ve örneklem hacminin küçük olması nedeniyle konunun daha doğru ve kapsamlı incelenmesi için gelecekte çok merkezli, genel halkı da içine alan çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

5.1. Kısıtlılıklar

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur.

1. Çalışmamıza dahil edilen hastaların büyük bir kısmı tedavi almakla birlikte tedavi almayan hastaların da çalışmaya dahil edilmesi ve MS hastalarında kullanılan tedavi seçeneklerinin farklı olması özürlülük gelişimi üzerine etkileri olan diğer faktörleri maskeleyebilir. Ayrıca, yakın zamanda MS tanısı koyulan ve tedavi başlanan hastaların, tedavinin hastalığın uzun dönem prognozuna etkisinin değerlendirilebilmesi için daha uzun süreli takip edilmeleri gerekir.

2. Çalışmamızın retrospektif özellikte olması, randomizasyondan yoksun olması ve elde edilen verilerin hasta kayıtlarına dayanması, diğer bütün retrospektif çalışmalar gibi, sonuçlarımızın sorgulanabilmesine neden olan en temel kısıtlamadır. Kayıt yetersizliği nedeniyle verileri eksik olan hastalar çalışmadan dışlandığından çalışmaya alınan hasta sayısı hastanemizde takipli olan hastaların gerçek sayısını yansıtmamaktadır. Verilerin güvenilirliği, hastaların ileri dönük düzenli olarak takip edilmeleri ile geliştirilmelidir.

3. MS kayıt sisteminin yakın zamanda oluşturulması göz önüne alındığında, çalışmamız göreceli olarak, çoğunluğu orta hastalık süresine sahip genç yaştaki hastalardan oluşmaktadır ve bu durum bazı klinik belirleyici değişkenlerini etkilemiş olabilir.

4. Hastaların bir kısmının uzun dönem ve düzenli takiplerinin olmamasıdır. Uzun süreli prognoza etkili faktörlerin belirlenebilmesi için daha fazla sayıda hastanın uzun süreli takibine ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmamızda RRMS ve SPMS hastalarında uzun dönemde özürllülük gelişimi üzerine etki eden faktörler vurgulanmaktadır

1. Cinsiyetin EDSS 4, EDSS 6 ve EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresini etkilemediği
2. MS hastalığı başlangıç yaşı >40 olan hastaların, 18-40 ve <18 yaş grubundaki hastalara göre EDSS 4'e ve EDSS 6'ya daha kısa sürede ulaştığı saptandı ancak başlangıç yaşının EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresini etkilemediği
3. İlk atak tipi mesane-bağırsak sistemine ait olan MS hastalarının diğer atak tiplerine göre EDSS 4'e, EDSS 6'ya ve EDSS 4'ten EDSS 6'ya daha kısa sürede ulaştığı
4. MS hastalığı başlangıcından sonraki beş yıl içindeki atak sayısı 4 ve üzeri olan MS hastaların EDSS 4'e, EDSS 6'ya ve EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresini kısalttığı
5. İlk iki atak arası süre <2 yıl olan MS hastalarının, 2-5 ve >5 yıl olan MS hastalarına göre EDSS 4'e ve EDSS 6'ya daha kısa sürede ulaştığı, ancak EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresini etkilemediği
6. MS hastalığı başlangıç şekli polisemptomatik olan MS hastalarının, monosemptomatik olan hastalara göre EDSS 4'e ve EDSS 6'ya daha kısa sürede ulaştığı ancak atak başlangıç şeklinin EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresini etkilemediği
7. MS hastalarına, hastalığın başlangıcından sonraki ilk iki yıl içinde veya iki yıl sonrasında olmak üzere hastalık seyrine etkili tedavilerin başlanmasının EDSS 4'e ve EDSS 6'ya ulaşma süresini etkilemediği ancak iki yıl sonrasında tedavi başlanmasının EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresini kısalttığı
8. MS hastalarında sigara içenlerin, içmeyen hastalarla kıyaslandığında sigara kullanımının EDSS 4'e ve EDSS 6'ya ulaşma süresini etkilemediği ancak EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresini kısalttığı
9. Sigara içen MS hastalarında sigara miktarı yönünden değerlendirme yapıldığında günde ≥ 10 adet sigara içmenin, günde 1-10 adet sigara içimine göre EDSS 4, EDSS 6 ve EDSS 4'ten EDSS 6'ya ulaşma süresini etkilemediğini tespit ettik.

7. KAYNAKLAR

1. Alroughani RA, Akhtar S, Ahmed SF, et al. Clinical predictors of disease progression in multiple sclerosis patients with relapsing onset in a nation-wide cohort. *Int J Neurosci*. 2014 Nov 11.
2. Altıntaş A, Uygunoğlu U, Zeydan B, et al. Özel Durumlarda Multipl Skleroz'lu Hastaya Yaklaşım. *Review. TJN Mayıs 2013;19(3): 78-79*
3. Ropper A, Samuels M. Adams and Victor's Principles of Neurology. Dokuzuncu baskı, Güneş Tıp Kitabevi, 2011: 875-901
4. Trapp BD, Bo L, Mork S, et al. Pathogenesis of tissue injury in MS lesions. *J Neuroimmunol*. 1999 Jul 1;98(1):49-56.
5. Kurt S, Karaer H, Kaplan Y. İleri Yaşta Multipl Skleroz Tanısı Alan Bir Olgu. *Fırat Tıp Dergisi* 2009;14(4): 293-296
6. Multiple Skleroz Tanı ve Tedavi Klavuzu. Galenos Yayınevi, Kasım 2013;s 1-112
7. Emre M. Nöroloji Temel Kitabı. Birinci Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, s 1114-28
8. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2006 Dec;63(12):1686-91.
9. Ferrante P. The puzzling natural history of multiple sclerosis: a challenge for the research and care. *J Neurovirol*. 2000 May;6 Suppl 2:S1-3
10. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. History- Patology, pathogenesis and pathophysiology. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice (First ed) Taylor & Francis Group, London 2003: 1-29, 103-29.*
11. Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *J Neuroimmunol*. 1999 Jul 1;98(1):37-44.
12. Eraksoy M, Akman Demir G. Merkezi sinir sisteminin miyelin hastalıkları: İçinde Öge E, Baykam B (editor). *Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nöroloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2011: 603-30.*

13. Compston A, McDonald I, Noseworthy J, et al. . McAlpine's Multiple Sclerosis. 4th ed. Churchill Livingstone; 2005.
14. Howard L. Weiner, James M. Stankiewicz. Multiple Sclerosis: Diagnosis and Therapy, First Edition.2012; Bölüm1-7; 3-162
15. McDonald WI, Halliday AM. Diagnosis and classification of multiple sclerosis. Br Med Bull. 1977 Jan;33(1):4-9.
16. Mutlu M, Demir GA. Multiple Skleroz Tanısında Tarihsel Gelişim ve Son Durum. Nöropsikiyatri Arşivi Özel Sayı 2008; 45: 1-5.
17. Kurtzke JF, Page WF, Murphy FM, Norman JE Jr. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans. 4. Age at onset. Neuroepidemiology. 1992;11(4-6):226-35.
18. Harrison Nöroloji. 2009, s406-8
19. Sadiq SA, Miller JR. Demyelinating Diseases: In Rowland LP (edt), Merritt's Textbook of Neurology, Williams & Wilkins. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong 1995: 805-829.
20. Gilroy J. Basic Neurology Çeviri ed: Rana Karabudak, 3.baskı, Güneş Yayınevi. Ankara 2002:199-219.
21. Mirza M. Multiple Sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. Erciyes Tıp Dergisi 2002; 24: 40-7.
22. Kurtzke JF. Epidemiology of multiple sclerosis including special reference to developing countries. Eur J Neurol, 1998; 5 (Suppl): 5-6.
23. Lublin FD, Miller AE. Multiple skleroz ve santral sinir sisteminin diğer demiyelinizan hastalıkları: In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM. Neurology in Clinical Practice. Çeviri editörü: Tan E, Özdamar SE. Beşinci edisyon. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008; 1583-1621
24. Ropper AH, Brown RH. Multiple Skleroz ve İlişkili Demiyelinizan Hastalıklar. Adams and Victor's Principles of Neurology. Demir GA. (çeviri editörü) 8. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006: 771- 796.
25. Alshubaili AF, Alramzy K, Ayyad YM, et al. Epidemiology of multiple Sclerosis in Kuwait: new trends in incidence and prevalence. Eur Neurol. 2005;53(3):125-31

26. Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol.* 1995 Nov;47(4-5):425-48.
27. Hammond SR, English DR, McLeod JG. The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. *Brain.* 2000 May;123(5):968-74
28. Ebers GC, Sadovnick AD. Epidemiology: In Paty DW, Ebers GC (eds), *Multiple Sclerosis*, 1998; 5-28.
29. Bar-Or A, Oliveira EM, Anderson DE, et al. Molecular pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 1999 Dec;100(1-2):252-9.
30. Kasper LH, Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system *Neurology* 2010; 5: 2-8.
31. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med.* 2011 Aug;59(6):881-6.
32. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med.* 2007 Oct;13(10):1173-5
33. Stromnes IM, Cerretti LM, Liggitt D, et al. Differential regulation of central nervous system autoimmunity by TH1 and TH17 cells. *Nat Med* 2008 Mar; 14(3):337-42
34. Duddy M, Niino M, Adatia F, et al. Distinct effector cytokine profiles of memory and naive human B cells subsets and implication in Multiple Sclerosis. *J Immunol* 2007 May;178(10):6092-9
35. Lund FE, Garvy BA, Randall TD, et al. Regulatory roles for cytokine –producing B cells in infection and autoimmune disease. *Curr Dirr Autoimmun* 2005;8: 25-54
36. O'Connor KC, McLaughlin KA, De Jager PL, et al. Self antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat Med* 2007 Feb; 13(2):211-17
37. Hauser SL, Waubatz E, Arnold DL, et al. B cell depletion with Rituximab in relapsing remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008 Feb; 358(7):676-88
38. Kieseier BC, Hemmer B, Hartung HP. Multiple sclerosis – novel insights and new therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol.* 2005; 18: 211-20

39. Oğul E. Demiyelinizan hastalıklar: Klinik Nöroloji, Birinci baskı. Nobel & Güneş Kitabevi, İstanbul 2002; 159-85.
40. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: the role of infection. *Ann Neurol*. 2007 Apr;61(4):288-99.
41. Chervonsky AV. Influence of microbial environment on autoimmunity. *Nat.Immunol* 2010; 11: 28-35.
42. Giovannoni G, Cutter GR, Lunemann J, et al. Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006; 5:887-94
43. Warner HB, Carp RI. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *Lancet*. 1981 Dec 5;2(8258):1290.
44. Niederman JC, Evans AS. Epstein Barr virüs. In: Evans Epidemiology and Control, 4th edn.. New York: Plenum Medical Book Company; 1997, pp.253-283
45. Sotelo J, Martínez-Palomo A, Ordoñez G, et al. Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2008;63(3):303.
46. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, et al. Smoking status over two years in patients with multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2008 Nov; 32(1):72-9.
47. Hernan MA, Jick SS, Logroschino G, et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:1461-65.
48. Healy *Arch Neurol* 2009.
49. Courville CB, Maschmeyer JE, DeLay CP. Effects of smoking on the acute exacerbations of multiple sclerosis. *Bull Los Angeles Neurol Soc* 1964; 29:1-6
50. Whitacre CC, Reingold SC, O'loony PA. A gender gap autoimmunity. *Science* 1999;283:1277-8
51. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001;2:777-80
52. Tanzer J. Estrogen effect in multiple sclerosis more nuanced than described 2008;63(2):263. Letter.

53. Karakaş S. Kognitif Nörobilimler. 8.baskı. Ankara. MN Medikal & Nobel; 2008: 630-36
54. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Jul;50(1):121-7.
55. Fernandez O, Fernandez V, Arbizu T, et al. Characteristics of multiple sclerosis at onset and delay of diagnosis and treatment in Spain (The Novo Study). *J Neurol* Sep;257(9):1500-7.
56. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald Criteria'. *Ann Neurol* 2005 Dec; 58(6):840-6
57. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011 Feb; 69(2):292-302
58. Sadiq SA. Multiple Sclerosis. In: Rowland LP eds. *Merritt's Textbook of Neurology* 9th ed. New York: Williams & Wilkins, 2000: 941-962.
59. Owens GP, Gilden D, Burgoon MP, et al. Viruses and multiple sclerosis. *Neuroscientist*. 2011;17(6):659-676.
60. Akasbi M, Berenguer J, Saiz A, et al. White matter abnormalities in primary Sjogren syndrome. *QJM*. 2012;105(5):433-443.
61. Compston A, Coles A: Multiple sclerosis. *Lancet* 2008, 372:1502-1517.
62. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, et al. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994;21:9-14
63. Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, et al. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008 Jan;22(1):91-100.
64. Vucic S, Burke D, Kiernan MC. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms and management. *Clin Neurophysiol*. 2010 Jun;121(6):809-17.
65. Schapiro R. Managing the symptom of multiple sclerosis. 4th ed. New York. Demos Medical Publishing Inc; 2006:25-33.

66. Boz C. Multiple Sklerozda Klinik Bulgular ve Semptomlar. Türkiye Klinikleri Multiple Skleroz Özel Sayısı 2009; 2 (2): 9-14.
67. Kansu T. Multipl skleroz'da nörooftalmolojik belirtiler. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi. Multipl skleroz Özel Sayısı, 183-187. 2004
68. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM. Çeviri editörü: Tan E, Özdamar SE. Neurology in Clinical Practice. Beşinci edisyon. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008. 1224-1134
69. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, et al. Cognitive dysfunction in early onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. Arch Neurol. 2001; 58: 1602-06.
70. Feinstein A, Feinstein K, Gray T, et al. Prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis. Arch Neurol 1997 Sep;54(9):1116-21
71. Ghaffar O, Chamelian L, Feinstein A. Neuroanatomy of pseudobulbar affect- A quantitative MRI study in multiple sclerosis. J Neurol 2008 Mar;255(3):406-12.
72. Schiffer R, Wineman N, Weithkamp L. Association between bipolar affective disorder and multiple sclerosis. Am J Psychiat 1986;143(1):94
73. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV-TR):American Pscychiatric Association, 2000
74. McDonald I, Compston A. The symptoms and sign of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). McAlpine's multiple sclerosis. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006.p.287-346
75. Lance JW. (1980) Symposium synopsis. In Feldmann RG, Young RR, Kocla WP Spasticity: Disordered Motor Control. Year Book Medical Publishers, Chicago, pp. 485-94
76. Osterberg A, Boivie J, Thuomas KA. Central pain in multiple sclerosis prevalence and clinical characteristics. Eur J Pain. 2005 Oct;9(5):531-42
77. Lublin FD,Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey. Neurology, 1996; 46: 907-11
78. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. Neurology, 2002;59:1-33.

79. İdiman E, Özakbaş S, Yozbatıran N, ve ark. Expanded Disability Status Scale'in işlevsel sistemleri ile sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin ilişkisi: 183 Multipl skleroz hastasının analizi. Türk Nöroloji Dergisi, 2004; 10(5): 407-11.
80. Brex P, Ciccarelli O, O'Riordan JI, et al. Longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. N Engl J Med. 2002; 346: 158-64.
81. Çelik Y. Multipl skleroz'da ayırıcı tanı. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi, 2009; 2: 67-75.
82. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol 1999; 46: 878-886.
83. Trebst C, Reising A, Kielstein JT, et al. Plasma Exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with MS. Blood Purif 2009; 28: 108-115.
84. Calabresi P. Multiple Sclerosis. In: Johnson RT, Griffin JW, McArthur JC, eds. Current Therapy in Neurologic Disease 7th ed. Baltimore: Mosby, 2007: 189-193.
85. Ramgolam VS, Sha Y, Jin J, et al. IFN-beta inhibits human Th17 cell differentiation. J Immunol. 2009 Oct 15;183(8):5418-27
86. Arnason Barry GW. Interferon beta-1b in MS. Neurology 1993; 43(6): 641-643.
87. Riecmann P, Weber F. The phosphodiesterase inhibitor pentoxifylin reduces early side effects of IFN beta 1-b treatment in patients with MS. Neurology 1996; 47(2): 604.
88. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006 Mar; 354(9): 899-910
89. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. N Engl J Med 2005 Jul; 353(4):369-74
90. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. N Engl J Med 2005 Jul; 353(4):375-81
91. Luchinetti CF, Hohlfeld R. Multiple Sclerosis 3. Saunders Elsevier 2010.

92. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010 Feb; 362(5): 387-401
93. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. Immunosuppressive agents in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2007 Oct;4(4):654-60
94. Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003; 61: 1332-1338.
95. Willoughby EW, Paty DW. Scales for rating impairment in multiple sclerosis: acrituque. *Neurology* 1988; 38: 1793-98.
96. Kurtzke JF. The disability status scale for multiple sclerosis: Apolpgia pro DSS sua. *Neurolog*. 1989; 39: 291-302.
97. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS) *Neurology*. 1983; 33: 1444-1452.
98. Karatay F. Expanded Disability Status Scale(EDSS)- Genişletilmiş Özürlölük Durum Skalası, 41. Ulusal Nöroloji Kongresi, 5-10 Aralık, İstanbul.
99. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in multiple sclerosis incidence cohort with twenty five years of follow up. *Brain* 1993; 116(Pt 1):117-34.
100. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133(7):1900-13.
101. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, et al. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74(24):2004-15
102. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991;114(Pt 2):1045-56.
103. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126(Pt 4):770-82.

104. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, et al. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology* 2009;73(20):1616-23.
105. Sidhom Y, Damak M, Riahi A, et al. Clinical features and disability progression in multiple sclerosis in Tunisia: Do we really have a more aggressive disease course. *Journal of the Neurological Sciences* 2014;(343):110-114
106. Langer-Gould A, Popoat RA, Huang SM, et al. Clinical and demographic predictors of long term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol* 2006;63(12):1686-91
107. Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. In: Compston A, Confavreux C, Lassmann H, et al. *Mc Alphine's multiple sclerosis*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006.p 183-272
108. Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol* 2007;20(3):269-74
109. Schwendimann RN, Alekseeva N, Hours MM, et al. Gender issues in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007;79:377-92
110. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med* 1998;339:285e91.
111. Sicotte NL, Liva SM, Klutch R, et al. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol* 2002;52:421e8.
112. Vukusic S, Ionescu I, El Etr M, et al. The Prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPART'MUS) trial: rationale, objectives and state of advancement. *J Neurol Sci* 2009;286:114e18.
113. Myhr KM, Riise T, Vedeler C, et al. Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult Scler* 2001. 7(1): 59–65.
114. Damasceno A, Glehn F, Brandao C, et al. Prognostic indicators for long term disability in multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;(324):29-33
115. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002;59:1922- 1928

116. Kantarcı O, Siva A, Eraksoy M et al. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG), Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. *Neurology* 1998;51:765- 772
117. Bergamaschi R, Berzuini C, Romani A, et al. Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *J Neurol Sci* 2001;189:13- 21
118. Amato MP, Ponziani G, Bartolozzi ML, et al. A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: clues to the conduct and interpretation of clinical trials. *J Neurol Sci* 1999;168:96- 106
119. Trojano M, Avolio C, Manzari C, et al. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58: 300- 306
120. Riise T, Gronning M, Fernandez O, et al. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol Scand* 1992;85:212- 218
121. Moreira MA, Felipe E, Mendes MF, et al. Multiple sclerosis: descriptive study of its clinical forms in 302 cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000 Jun;58 (2B):460-6
122. Phadke JG. Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain* 1990;113:1597- 1628
123. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2): 172-7.
124. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, et al. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol*. 2008 Sep; 15(9):916-21.
125. Koch M, Uyttenboogaart M, van Harten A, et al. Factors associated with the risk of secondary progression in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008 Jul;14(6):799- 803.
126. Sim FJ, Zhao C, Penderis J, et al. The age-related decrease in CNS remyelination efficiency is attributable to an impairment of both oligodendrocyte progenitor recruitment and differentiation. *J Neurosci*. 2002 Apr 1;22(7):2451-9.

127. Poser S, Raun NE, Poser W. Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1982;66: 355–62.
128. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000 Nov 16;343(20): 1430-8.
129. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10:relapses and long-term disability. *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):1914-29.
130. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, et al. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA*. 2012 Jul 18;308(3):247-56.
131. Trojano M, Paolicelli D, Tortorella C, et al. Natural history of multiple sclerosis: have available therapies impacted long-term prognosis? *Neurol Clin* 2011;29:309–21.
132. Brown MG, Kirby S, Skedgel C, et al. How effective are disease-modifying drugs in delaying progression in relapsing-onset MS? *Neurology*. 2007 Oct 9;69(15):1498-507.
133. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007 Apr;61(4):300-6.
134. Sundström P, Nyström L. Smoking worsens the prognosis in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008 Sep;14(8):1031-5.
135. Pittas F, Ponsonby AL, van der Mei IA, et al. Smoking is associated with progressive disease course and increased progression in clinical disability in a prospective cohort of people with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2009 Apr;256(4):577-85.
136. Koch M, van Harten A, Uyttenboogaart M, et al. Cigarette smoking and progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007 Oct 9;69(15):1515-20.
137. Healy BC, Ali EN, Guttmann CR, et al. Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(7):858–864.
138. Soperi M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(5):372–377.

139. Rennard SI. Cigarette smoke in research. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;31(5):479–480.

140. Hans FJ, Wei L, Bereczki D, et al. Nicotine increases microvascular blood flow and flow velocity in three groups of brain areas. *Am J Physiol.* 1993 Dec;265(6 Pt 2):H2142-50.

141. Grunwald F, Schrock H, Kuschinsky W. The influence of nicotine on local cerebral blood flow in rats. *Neurosci Lett.* 1991;124(1):108–110.

142. Chen JL, Wei L, Bereczki D, et al. Nicotine raises the influx of permeable solutes across the rat blood-brain barrier with little or no capillary recruitment. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1995;15(4):687–698.



10. 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 ekstremitate ataksisi
4. Ağır ataksi, tüm ekstremiteler
5. Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe
- X. incelemede zayıflık testi etkiliyorsa (piramidalde 3. derece ve fazlası) veya duysal 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 DERECESİ

• **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 özürlülük (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 özürlülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya önceki

basamakların 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 ambulatuvar 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 özürlülük (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; özürlülüğü 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; özürlülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS de tek basına 5. derece, diğerleri 0 veya 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 değneği, 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 değneği, 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

ETİK KURUL ONAYI

**T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KLİNİK
ARAŞTIRMALAR
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI**



**KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
ETHIC COUNCIL**

Sayı: 24237859- 436
Konu:

Tarih: 2/07/2014

Sayın; Prof.Dr.Cavit BOZ
Nöroloji ABD.

“Multiple Skleroz Hastalarında Özürlülük Gelişiminin Belirleyicilerinin Araştırılması” başlıklı etik kurul 2014/29 no.lu tez çalışması raportör ve etik kurul görüşleri doğrultusunda; tıbbi etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Faruk AYDIN
Etik Kurul Başkanı

Eki : 1 onay belgesi

**KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU**

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:5	Tarih: 26/05/2014
	Prof.Dr.Cavit BOZ'un sorumluluğunda yürütülen Arş.Gör.Dr.Fatma KARA'ya ait "Multiple Skleroz Hastalarında Özürlülük Gelişiminin Belirleyicilerinin Araştırılması" başlıklı 2014/29 no.lu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma/tez başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına; toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

KTÜ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI KARAR FORMU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Faruk AYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Faruk AYDIN Başkan:	Tıbbi Mikrobiyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Gamze ÇAN Başkan Yrd.	Halk Sağlığı	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.S.Caner KARAHAHAN Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr. Hafız AYDIN Üye:	Ortopedi ve Travmatoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Yüksel ALİYAZICIOĞLU Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.S. Murat KESİM Raportör:	Farmakoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr. Murat LİVAOĞLU Üye:	Plastik, Rekons. ve Estetik Cer	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Gülay KARAGÜZEL Üye:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Şafak ERSÖZ Üye:	Patoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Y.Doç.Dr. Evrim ÖZKORUMAK Üye:	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	İZİNLİ
Doç.Dr.Fatih Mehmet GÖKÇE Üye:	Fizyoloji	RTE Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Bahanur ÇEKİÇ Üye:	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	İZİNLİ
Dr.Dilek MALKOÇ Üye:	Aile Hekimi	Sürmene Aile Sağlığı Merkezi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Miraç ÇELİK Üye:	Hukuk	KTÜ Hukuk Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	İZİNLİ
Tufan SAĞLAM Üye:	Tekstil	Serbest (Tekstil Mühendisi)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	İZİNLİ

* :Araştırma ile İlişki / ** :Toplantıda Bulunma

EK-3

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

1. İzin

Doktorunuz tarafından bu klinikte gerçekleştirilmekte olan “ Multipl Skleroz hastalarında özürllük gelişiminde etken olan belirleyiciler ” hakkında yapılması planlanan araştırmaya davet ediliyorsunuz. Bu Katılımcı Formu araştırma projesi ile ilgili detaylı bilgiler içermektedir. Bu formun amacı projede yer alıp almayacağınıza karar vermeden önce size olabildiğince açık ve anlaşılır şekilde prosedürü açıklamaktır.

Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Bu dokümandaki her hangi bir konu ile ilgili soru sormaktan çekinmeyiniz. Ayrıca yakın çevreniz veya arkadaşınız ya da bir sağlık görevlisiyle bu proje hakkında konuşabilirsiniz. Lütfen bunu yapmaktan çekinmeyiniz.

Projenin ne ile ilgili olduğunu anladığınızda ve katılmaya karar verdiğinizde, İzin Formunu imzalamanız istenecektir. Bu formu imzalayarak konuyu anladığınızı ve bu araştırma projesine katılmak için onay verdiğinizi kabul etmiş olacaksınız.

Dosyanızda bulunması için Katılımcı ve Onay formunun bir fotokopisi size verilecektir.

2. Amaç ve Arka plan

MS veri tabanının amaçları şunlardır :

- MS olasılığı olan kliniği olan (klinik izole sendrom) ve MS hastalarından oluşan geniş bir gruptan uzun dönemli klinik bilgi toplanması,
- Araştırmacıların, standart klinik uygulamalarındaki tedavileri düzenleyerek uzun süreli tedavilerin şu anki ve gelecekteki etkilerini değerlendirmesini sağlamak,
- Araştırmacıların dünyanın farklı bölgelerinde görülen MS sonuçlarını belgelemesini sağlamak.

Veri tabanından elde edilen bilgiler, sonuçların geniş ve global bir MS grubunda değerlendirilip korunmayı geliştirmek amacı taşıyan çalışmalarda kullanılacaktır.

Toplanan tüm bilgiler kodlanacak ve **kayıtlarda hiçbir kişisel bilgi olmayacaktır**. Toplanan medikal ve sağlık verileri medikal ve/veya bilimsel araştırmalarda, bilimsel dergilerdeki yayınlarda kullanılacaktır. Kodlanan veriler kayda alınıp istatistiksel analizler için diğer araştırmacılara gönderilecektir.

Veri tabanı kayıtlarına katılmak size başka her hangi bir aktivite içinde bulunmanızı gerektirmeyecektir. Sizin MS hastalığınızla ilgili toplanan bilgiler rutin doktor kontrollerinizdeki dosya bilgilerinden oluşacaktır. Ayrıca herhangi bir işlem yapılmayacaktır. Takip ve tedaviniz doktorunuzun yetkisinde devam edecektir.

Bu kayıtların amacı dünyadaki MS tedavi merkezlerinden olabildiğince hastanın kaydını yapmak ve en az yılda bir takip etmektir.

MSBase Foundation Ltd-MS veri tabanının sponsoru bir yarar organizasyonu değildir. Bu kuruluş, veri toplama masraflarının karşılanmasına yardım etmek için fon sağlayabilir. MS yetkililerinin önderlik ettiği Global Bilimsel Öncü Grup (SLG) veri tabanında toplanan verileri yakından takip ve analiz edecektir.

3. Prosedür

MS veya MS grubu bir hastalık nedeni ile takip edilmekteyseniz ve onay verirsiniz rutin kontrolleriniz sırasında doktorunuz tarafından belirlenmiş olan tanı, tedavi ve klinik bilgileriniz kaydedilecektir. Rutin dışında herhangi bir işlem veya deneysel müdahale olmayacaktır.

Eleme :

Bu periyod süresince " Multipl Skleroz (MS) hastalarında özürlülük gelişiminde etken olan belirleyiciler " çalışması için uygun olup olmadığınız değerlendirilecektir. Bu periyod normalde bir ziyaretten oluşur. Sizin MS hastalığınız ve genel sağlık durumunuz aşağıdaki bilgiler doğrultusunda kaydedilecektir:

- MRI raporları, omurilik sıvısı analizleri, potansiyel diğer testler ve kan testleri gibi MS tanısı koymak için uygulanan tüm önceki testlerinizi içeren MS ve sağlık hikayeniz,
- Nörolojik inceleme bulguları,
- Eğer varsa, ailenizde MS ve diğer otoimmün hastası kişinin hikayesi,
- Herhangi bir medikal durum için şu an ve geçmişte aldığınız ilaç ve tedaviler.

Yıllık ziyaret :

Yıllık takip ziyaretleri rutin kontrollerinizin bir parçası olarak MS yetkiliniz tarafından yönetilecektir ve ek zaman gerekmeyecektir. Standart değerlendirmeler şu bilgileri içerir :

- Nörolojik inceleme, the Expanded Disability Status Scale (EDSS)
- MRI, omurilik sıvı testi ve kan testleri kayıtları (yapılmış ise)
- MS hastalığı için kullanılan ilaç tedavileri,
- MS hastalığı için kullanılan ilaçların güvenilirliğini takip etmek için sorulan sağlık durumu soruları

Nüksetme :

Eğer önemli bir atak göstermişseniz, MS doktorunuza kesinlikle görünmelisiniz. Bu ziyaretinizde nüksettiğine dair bilgiler kaydedilir. Bu bilgiler şunlardır:

- Nörolojik inceleme (EDSS)
- Alınan tedaviler

Proje süresi :

Bu uzunlamasına bir projedir ve veriler projeyi yönetmeye yeterli olana kadar devam edecektir.

4. Olası faydalar

" Multipl Skleroz hastalarında özürlülük gelişiminde etken olan belirleyiciler " hakkında yapılacak olan araştırmaya katılımınızın size direkt bir faydası olmamasına rağmen, MS hastalığından tüm insanları korumakta öncülük edebilecek gelişmeleri sağlayacak daha iyi bir bilgi ortamı oluşturabilir.

5. Olası riskler

" Multipl Skleroz hastalarında özürlülük gelişiminde etken olan belirleyiciler " hakkında yapılacak olan araştırmaya **katılmanızın hiçbir riski yoktur** çünkü herhangi bir tedavi ve ilaç önermeyen retrospektif bir çalışmadır. Bilgiler yalnızca medikal kayıtların incelenmesinden derlenecektir.

6. Katılım alternatifleri

Medikal tedavinizle uyum içerisinde doktorunuz tarafından takip edilmeyi ve elde edilen bilgilerin araştırma amacı için veri tabanına aktarılmaması alternatifleri size sunulur.

7. Bilgilerinizin gizliliği

Hasta bilgisi ilk olarak hastane bilgisayar sisteminde elektronik kayıt olarak toplanacak ve depolanacaktır. Bu veri tabanına sadece hastanedeki MS departmanı tarafından ulaşılabilir. Sağlığınız ve tedavinizle ilgili bilgiler veri tabanından alınacak ve depolama için merkez sisteme gönderilecektir. Kimlik saptamasına izin vermemek için kişisel bilgileriniz doktorunuz tarafından gönderilmeden önce kodlanacaktır. Kodlanan bilgileriniz sisteme ulaştığında katılımcı araştırmacılar tarafından çalışmalar için kullanılacaktır. Bu nedenle katılımcı araştırmacılar sadece **kişisel bilgilerinizi göstermeyen** kodlanmış bilgileri görecektir.

Bu proje ile ilişkili olarak edinilen herhangi bir bilgi ve kişisel bilgiler gizli tutulacaktır. Yasa için gerekli olması dışında, yalnızca sizin izninizle görülebilir. İzin Formunu imzalayarak bize kodlanan bilginizi kullanmaya izin verirsiniz, onu uluslararası veri tabanına dahil edebilir ve yayınlar veya toplantı sunumları için kayıtlardaki ilgili sonuçlarını kullanabiliriz. Bazen analizler ve raporlar, ilaç firmalarına tedavilerinin etkilerini daha iyi anlayabilmeleri için iletilir. Kişisel bilgilerinizi içeren kayıtlar ve tarafınızdan imzalanan İzin Formu asla Uluslararası Kayıt Sistemi'ne aktarılmaz. Fakat toplanan bilginin doğruluğunu kanıtlamak için Bilimsel Liderler Grubutarafından atanan bağımsız bir denetim grubu bu bilgileri inceleyebilir.

Aşağıda belirtilen bilgiler MS veri tabanına aktarılmaz:

- Adınız,
- Doğum gününüz (ay ve yıl aktarılır),
- Adresiniz,
- Kişisel herhangi bir bilgi,

Sağlık ve medikal bilgileriniz hastanenin bilgi sisteminde ve MS veri tabanında bir süreliğine depolanacaktır.

8. Sonuçlar

MS veri tabanındaki bilgileri kullanarak ulaşılan sonuçlar bilimsel toplantılarda sunulabilir, medikal dergilerde basılabilir

9. Daha fazla bilgi veya herhangi bir sorun

Bu projeye ilgili daha fazla bilgiye ihtiyaç duyduğunuzda veya herhangi bir sorunuz olduğunda, MS departmanı veya asıl araştırmacı ile iletişim kurabilirsiniz. Bu projeden sorumlu araştırmacılar:

Nöroloji Arş Görevlisi Dr. Fatma KARA ve Prof. Dr. Cavit BOZ'dur.

10. Diğer konular

Herhangi bir konuda şikayetiniz varsa, projenin uygulanma şekli veya haklarınızla ilgili sorularınız varsa, şu kişilerle iletişim kurabilirsiniz,

Ad: Fatma KARA

Konum: Nöroloji Arş Görevlisi

Telefon:04623771095

11. Gönüllü Katılım

Araştırma projesine katılım gönüllüdür. Katılmaya istekli değilseniz, zorlama olmayacaktır. Eğer başta katılmaya karar verip sonradan kararınızı değiştirirseniz, ne aşamada olursa olsun projeden ayrılabilirsiniz.

Katılıp katılmama kararınız ya da katılmaya karar verip sonradan çekilmeniz rutin tedavinizi ve ilişkilerinizi etkilemeyecektir. Kararınızı vermeden önce, projeye ilgili sorularını cevaplayabilecek bir araştırma üyesi olacaktır. İstedığınız her soruyu sorabilirsiniz. İzin Formunu sorularınızı sorma imkanı bulduktan ve tatmin edici cevaplar aldıktan sonra imzalayınız.

12. Harcamaların Geri Ödenmesi: Bu projeye katılım için size bir ödeme yapılmaz, sizden de bir ödeme istenmez.

ONAY FORMU

- ☐ Katılımcı Bilgi Formu'nu okudum ve anladım.
- ☐ Katılımcı Bilgi Formundaki bilgiler doğrultusunda bu projeye katılmayı kabul ediyorum.
- ☐ Katılımcı bilgi formu ve İzin/Onay Formu'nun fotokopisi size verilecektir.
- ☐ Bu projeye ilgili sunulan veya yayınlanan herhangi bir bilgide kişisel bilgileriniz açıklanmayacak.

Katılımcı adı Soyadı:

İmza

Tarih

Şahit adı

İmza

Tarih

Araştırmacının açıklaması: Araştırma, araştırmanın prosedür ve riskleri hakkında sözlü açıklama yaptım ve katılımcının açıklamayı anladığına inanıyorum.

Araştırmacı adı

İmza

Tarih

Türk <i>MS.Base</i>	TürkMSBase Multipl Skleroz Hasta Ön Bilgi Formu	
-------------------------------	--	---

Aşağıdaki formu tamamlayarak doktorunuza veriniz. Formu hasta kendisi veya bir yakını doldurabilir. Size en uygun bilgileri veriniz. Doldurmak istemediğiniz kısımları geçiniz.

Tarih:...../...../20.....

Adı Soyadı

Doğum tarihi

...../...../.....

Adres, telefon, e-mail, durumunuz ile ilgili bilgiler **değişmişse/önceden vermemişseniz** giriniz.

Doğum yeri

Medeni durum

Adres

Telefonlar

E-mail:

Eğitim durumu

☐

Okur yazar

☐

İlk-orta

☐

Lise

☐

Üniversite

Meslek:

Bugün geliş nedeniniz

İlk gelişim

☐

Atak şüphesi

☐

Kontrol

☐

Rapor çıkarma vs

☐

Diğer

☐

Tanınız nedir?

MS

☐

MS şüphesi

☐

Tanım yok

☐

NMO

☐

Diğer:

MS ilacınızın adı :

Yan etkileri:

MS ilacınızı düzenli kullanabiliyor musunuz?

☐

Evet

☐

Kısmen

☐

Hayır

İlk gelişiniz ise aşağıya bildiğiniz tüm ataklarınızı yazınız.

Kontrol amaçlı geldiyse son kontrolünüzden beri olan ataklarınızı yazınız

Atak şikayetleriniz

Başlama tarihi

Ne kadar
sürdü

Steroid aldınız mı? Evet
ise kaç gün, nerede?

...../...../.....

...../...../.....

...../...../.....

Kullandığınız diğer ilaçlar

Yeni durumunuz varsa X

Tansiyon

☐

Şeker

☐

Tümör

☐

Ciddi enfeksiyon

☐

Zona

☐

Diğer

Yeni Gebelik

Son adet:...../...../.....

Doğum:/...../.....

Sonuç:

Kadınlar için: Önceden doldurmamışsanız çocuklarınızın doğum tarihlerini giriniz

1. / / 3. / / 5. / /

2. / / 4. / / 6. / /

Şimdiki belirtileriniz nelerdir? İşaretleyiniz.

	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Yorgunluk	☐	☐	☐	☐
Unutkanlık	☐	☐	☐	☐
Uyku sorun	☐	☐	☐	☐
Depresyon	☐	☐	☐	☐
Stres/kaygı	☐	☐	☐	☐
Baş ağrısı	☐	☐	☐	☐
Görme <i>Sağ</i>	☐	☐	☐	☐
kaybı <i>Sol</i>	☐	☐	☐	☐
Çift görme	☐	☐	☐	☐
Yüzde ağrı-uyuşma	☐	☐	☐	☐
Yüz felci	☐	☐	☐	☐
Konuşma sorunu	☐	☐	☐	☐
Yutma sorunu	☐	☐	☐	☐
Boyun elektriklenmesi	☐	☐	☐	☐

	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
His kusuru	☐	☐	☐	☐
Sağ kol	☐	☐	☐	☐
Sağ bacak	☐	☐	☐	☐
Sol kol	☐	☐	☐	☐
Sol bacak	☐	☐	☐	☐
Gövde	☐	☐	☐	☐
Kuvvetsizlik	☐	☐	☐	☐
Sağ kol	☐	☐	☐	☐
Sağ bacak	☐	☐	☐	☐
Sol kol	☐	☐	☐	☐
Sol bacak	☐	☐	☐	☐
Gövde	☐	☐	☐	☐
Yürüme zorluğu	☐	☐	☐	☐
Bacak sertliği	☐	☐	☐	☐
Dengesizlik	☐	☐	☐	☐
El titremesi	☐	☐	☐	☐
İdrar sorunu	☐	☐	☐	☐
Kabızlık	☐	☐	☐	☐
Cinsel sorun	☐	☐	☐	☐
Diğer	☐	☐	☐	☐

Yürüme durumunuzu işaretleyiniz

☐ Kısıtlama yok, koşarım	☐ Tek taraflı destekle	☐ 2 taraflı destek	☐ Tekerlekli sandalye
☐ Fazla yürüyünce yorulma var			
☐ Kısıtlama yok ama koşamam			
☐ Kısıtlı ama 500 metreden çok			
☐ Desteksiz 500 m'den az ise			

☐ 500 m ☐ 300 m ☐ 100 m ☐ 50 m ☐ 5 m

Yürüyebileceğiniz mesafeye işaret koyunuz

Önceki gelişinize göre şimdi nasılsınız?: ☐ Daha iyi ☐ Aynı ☐ Daha kötüyüm

Genel sağlık durumunuzu işaretleyiniz: Çok kötü Çok iyi

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ailede MS var mı? ☐ Var ise kimlerde:

Sigara ☐ Hiç ☐ Bıraktım ☐ İçiyorum.....yıldır....paket/gün

Alkol ☐ Hiç ☐ Bıraktım ☐ Alıyorum.....sıklığı.....

EK-5

MULTIPLE SKLEROZ TAKİP FORMU

No:.....

Türk
*MS Base***Multipl Skleroz Takip Formu**

Doktor:

Tarih:...../...../.....

Adı Soyadı

Bir önceki takip:...../...../.....

Adres/Tel/e-mail

Vizit nedeni: ☐ Atak şüphesi☐ Rutin kontrol☐ Rapor vs☐ Diğer

Tanı alt tipi	İmmünomodülatör	Şimdiki Durum
☐ RRMS ☐ SPMS..... den beri ☐ PPMS ☐ Bekle ve Gör ☐ Diğer	☐ KİS (MS olası) ☐ KİS (MS dışı olası) ☐ RIS ☐ NMO ☐ ADEM	☐ Stabil ☐ Relaps ☐ Progresyon ☐ Pseudorelaps

Bir önceki takipten sonraki toplam relaps sayısı:
 (önceki atak düzelme durumu için eski vizit bilgilerine gidiniz)

Relapslar, belirtiler

Başlangıç

Steroid başlama

Kurum

Atak Süre

Remisyon?

...../...../.....

...../...../.....

1 g/.....gün

...../...../.....

...../...../.....

1 g/.....gün

☐ Tam
☐ Kısmen
☐ Devam ediyor
☐ Tam
☐ Kısmen
☐ Devam ediyor

Adverse durum

Var Yok

Gebelik

Koşar

Tam

Tek destek

2 destek

Tekerlekli

Malignite

☐ ☐

İnfeksiyon

☐ ☐

Herpes zoster

☐ ☐

Diğer

☐ ☐

SAT:...../...../.....

DT:...../...../.....

Sonuç:

☒ Tam

500

300

100

50

5 m

Tarih .../.../...

T2/F1

Gd+

T1

Yeni

Açıklm

MR

Jx

Kraniyal

Pv

İnfr

Spinal

Sr/Tr

Piramidal

☐

Mesane/Brs

☐

Serebellar

☐

Görsel

☐

Beyin sapı

☐

Mental

☐

Duyusal

☐

Diğer

☐**EDSS**

8 m:

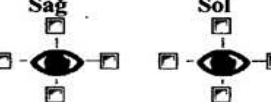
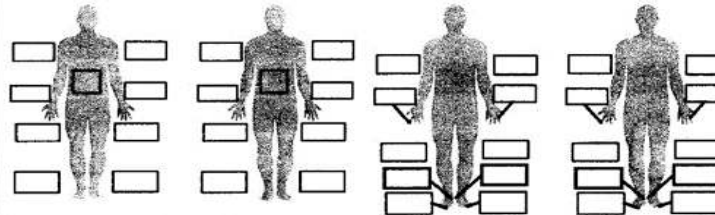
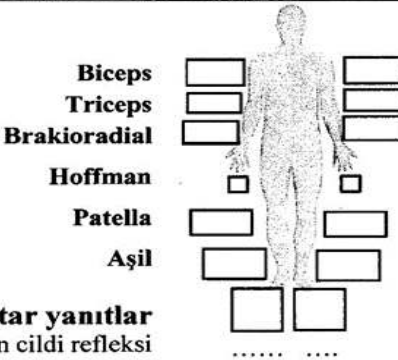
sn

9HP:...../.....

9HP:...../.....

Notlar:

Nörolojik Muayene Normal ☐ Değişmedi ☐ ...hariç normal ☐ Yapılmadı ☐

Mental Durum Normal ☐ Hafıza (0-4): Depresyon (0-4): Psödobulber affekt (0-1): Anksiyete (0-4) :	Ekstaoküler hareketler (0=N, 1=Hafif, 2=Orta, 3=Şiddetli) Normal ☐ INO: Var ☐ Yok ☐ Sağ ☐ Sol ☐ 	Yürüyüş Normal ☐ A=Spastik B=Ataksik C=Hemiparetik D=Paraparetik (spastisite dışı) E=Diğer.....
Konuşma Normal ☐ A=Disfazi..... Dizatri (0-4): B=Serebellar C=Spastik	Nistagmus A=Yok B=Bakışla uyarılabilen C=Abd. nistag. Sağ Sol D=Primer pozisyonda E=Vertikal nistagmus Açıklama:	Duruş A=Normal B=Anormal Romberg A=Normal B=Anormal Tandem yürüyüş A=Normal B=Anormal
Oftalmolojik muayene Normal ☐ Sağ ☐ Sol ☐ Pupil çapı (mm) Aferent pupil defekti A= Sağ B=Sol C=Yok Optik disk Sağ ☐ Sol ☐ 0= Normal 1= Minimal atrofi-şüpheli 2= Minimal atrofi-kesin 3= Orta derecede atrofi 4= Şiddetli atrofi Görme keskinliği 20/..... 20/..... (düzeltilmiş)	Düz izlem kaybı Var ☐ Yok ☐ (0=normal, 1 var) Sağ ☐ Sol ☐ Fasiyal kuvvet Fasiyal duyu Spazm Yutma Diğer:	Kas tonusu Normal ☐  0=normal 4=şiddetli spastisite
Duyu muayenesi (0=Normal-4=Şiddetli kayıp) Normal ☐ Yüzeysel ☐ Ağrı/Isı ☐ Vibrasyon ☐ Pozisyon ☐ 	Kas kuvveti Normal ☐ (5=normal-0= plejik Sağ Sol) Omuz abduktörler Ön kol fleksörler Ön kol ekstansör Bilek dorsifleksör Parmak hareketler Kalça fleksör Diz fleksör Diz Ekstansör Ayak ekstansör Plantar fleksör	
Duyu seviyesi A=yok B= var, seviye.....	Serebellar muayene (0-4) Normal ☐ Sağ ☐ Sol ☐ Parmak burun testi Ardışıra hareketler Topuk diz testi İstirahat tremoru Trunkal ataksi Titubasyon Postural tremor Tonik spazm Lhermitte Uhthoff Diğer	
Derin tendon refleksleri Normal ☐ 0=yok, 1=hipoaktif, 2=normal, 3=Hiperaktif, klonus yok, 4=Hiperaktif, durabilen klonus, 5=devamlı klonus  ↓ Normal plantar ↔ Yanıtsız ↑ Babinski Plantar yanıtlar Karın cildi refleksi		