

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

**MULTİPLE SKLEROZ HASTALARININ KLİNİK,
DEMOGRAFİK VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
GEBELİĞİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ: TEK MERKEZLİ
RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

Uzmanlık Tezi

Dr. Merve Boz

TRABZON - 2022

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

**MULTİPLE SKLEROZ HASTALARININ KLİNİK,
DEMOGRAFİK VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
GEBELİĞİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ: TEK MERKEZLİ
RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

Uzmanlık Tezi

Dr. Merve BOZ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Cavit BOZ

TRABZON - 2022

TEŞEKKÜR

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

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

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

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

Dr. Merve BOZ

ÖZET

MULTİPLE SKLEROZ HASTALARININ KLİNİK, DEMOGRAFİK VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE GEBELİĞİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

AMAÇ: Multipl Skleroz (MS) inflamasyon, demyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize, sıklıkla beyaz cevheri tutan ancak korteks ve derin gri cevherde de görülebilen merkezi sinir sisteminin kronik bir hastalığıdır. Genellikle 20-40 yaş arası başlar ve kadınlarda 2-3 kat daha sık görülür. Üreme çağındaki kadınlar hasta popülasyonunun önemli kısmını oluşturduğundan takip ve tedavi planlanmasında gebelik durumu önemlidir. Bu çalışmada MS'li kadın hastaların gebelik öncesi, gebelik süresince ve gebelik sonrası MS hastalık aktivitelerinin, fetal yan etki / gebelik komplikasyonu meydana gelip gelmediğinin ve MS hastalığının fertilité üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD: Bu çalışmada Ocak 2010 ve Ocak 2021 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakóltesi Nöroloji Polikliniğine başvurusu olan daha önce gebelik geçiren 505 ve hiç gebelik geçirmeyen 483 kadın MS hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait veriler MSBase kayıt sisteminden ve hastalardan izin alınarak kendilerine yöneltilen hastalıkları ve gebelik süreçleri ile ilgili sorulardan oluşan iki bölümlük bir anketten elde edildi.

BULGULAR: Gebelik öncesinde relaps oranı ortalaması 0,25 iken postpartum 1-3 ayda relaps oranı ortalaması 0,42 olarak elde edildi($p=0,009$). Gebelik boyunca giderek atak oranının azaldığı, üçüncü trimestırda en düşük seviyede olduğu görüldü ancak gebelik öncesi relaps oranı ile gebelik boyunca relaps oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,050$). Prekonsepsiyonel dönemde atak geçiren hastalarda postpartum dönemde atak görülme oranı yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). MS öncesi ve sonrası gebelikler için yardımcı üreme tekniğı kullanımı, çoğul gebelik oranı, gebelik ve doğum komplikasyonları, term/preterm doğum oranı ve doğum sonrası kuvöz ihtiyacı

gelişmesinde anlamlı farklılık bulunmadı (p'ler sırasıyla 0,248, 0,713, 0,317, 0,083, 0,135 , 0,644). Sadece MS sonrası gebeliklerde küretaj oranı MS öncesi gebeliklere oranla daha yüksek bulundu (p=0,029). KIS öncesi gebeliği olanların ortalama KIS başlangıç yaşı $8000,86 \pm 1866,68$ gün , KIS öncesi gebeliği olmayanların ortalama KIS başlangıç yaşı $11278,62 \pm 3882,82$ gün olarak hesaplanmıştır (p=<0,001).Gebelik geçiren MS'li kadınların EDSS-6'ya ulaşma süresi gebelik geçirmeyenlere göre daha uzun saptandı(p=0,029). Gebelik geçirenlerle hiç gebelik geçirmeyenlerin RRMS'ten SPMS'e ulaşma süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı p: 0,940).

SONUÇ: MS'lilerde gebelik boyunca atak oranı azalarak gider ve gebeliğin üçüncü ayında minimuma iner , postpartum ilk 3 ayda ise tekrar pik yapar. Gebeliğin EDSS-6'ya ulaşmada koruyucu etkisi tespit edilmişken SPMS'e ulaşmada etkisi saptanmamıştır. MS öncesi ve sonrası gebelikler için yardımcı üreme tekniği kullanımı, çoğul gebelik oranı, gebelik ve doğum komplikasyonları, term/preterm doğum oranı ve doğum sonrası kuvöz ihtiyacı gelişmesinde anlamlı farklılık bulunmadı. MS gebelik için engel değildir, komplikasyonlarda artış görülmez ancak hastalık kontrol altında olmalı ve hastalar gebelik boyunca ve peripartum dönemde yakın takip edilmelidir

Anahtar Kelime: Multiple Skleroz, gebelik ,relaps,prognoz,

SUMMARY

EVALUATION OF CLINICAL, DEMOGRAPHIC DATA OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AND RELATIONSHIP OF PREGNANCY WITH PROGNOSIS: SINGLE CENTERED RETROSPECTIVE STUDY

PURPOSE: Multiple Sclerosis (MS) inflammation is a chronic disease of the central nervous system, characterized by inflammation, demyelination, and axonal damage, often involving the white matter, but can also be seen in the cortex and deep gray matter. It usually starts between the ages of 20-40 and is 2-3 times more common in women. Pregnancy status is important in follow-up and treatment planning, as women of reproductive age constitute a significant portion of the patient population. In this study it is aimed to determine the MS disease activities of female patients with MS before, during and after pregnancy, whether fetal side effects / pregnancy complications occur, and the effect of MS disease on fertility.

MATERIAL AND METHOD: 505 previously pregnant and 483 non pregnant female MS patients who applied to KTU Faculty of Medicine Neurology Outpatient Clinic between January 2010 and January 2021 were included to this study. The data of the patients were obtained from the MSBase registry system and a two-part questionnaire consisting of questions about their diseases and pregnancy processes, which were directed to them with permission from the patients.

FINDINGS: While the mean relapse rate was 0.25 before pregnancy, the mean relapse rate in the postpartum 1-3 months was 0.42 ($p=0.009$). It was observed that the attack rate gradually decreased throughout pregnancy and was at its lowest level in the third trimester, but there was no statistically significant difference between the relapse rate before pregnancy and the relapse rates during pregnancy ($p>0.050$). The incidence of attacks in the postpartum period was found to be high in patients who had an attack in the preconceptional period ($p=0.001$). There was no significant difference in the use of assisted reproductive techniques, multiple pregnancy rate, pregnancy and delivery complications, term/preterm delivery rate,

and postpartum incubator need for pre- and post-MS pregnancies (p's 0.248, 0.713, 0.317, 0.083, 0.135, 0.644, respectively). Only the curettage rate of post-MS pregnancies was found to be higher in proportion to pre-MS pregnancies (p=0.029). The mean age of onset of CIS was calculated as 8000.86 ± 1866.68 days for those who had a pregnancy before CIS, and the mean age of onset of CIS for those who did not have a pregnancy before CIS was calculated as 11278.62 ± 3882.82 days (p=<0,001). It was determined that the time to reach EDSS-6 in women with MS who had pregnancy was longer than those who did not get pregnant (p=0,029). There was no significant difference between the time to reach SPMS from RRMS between those who had pregnancy and those who had never been pregnant (p=0,940).

RESULT: In MS patients, the attack rate decreases during pregnancy and decreases to a minimum in the third month of pregnancy, and peaks again in the first 3 months postpartum. While the protective effect of pregnancy was detected in reaching EDSS-6, its effect in reaching SPMS was not detected. There was no significant difference in the use of assisted reproduction technique, multiple pregnancy rate, pregnancy and delivery complications, term/preterm delivery rate, and postpartum incubator need for pre- and post-MS pregnancies. MS is not an handicap for pregnancy, there is no increase in complications, but the disease should be under control and patients should be followed closely throughout pregnancy and in the peripartum period.

Keywords: Multiple Sclerosis, pregnancy, relapse, prognosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Multipl Skleroz	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Patofizyoloji	4
2.1.3. Epidemiyoloji	9
2.1.4. Risk Faktörleri	10
2.1.5. Klinik	13
2.1.6. Tanı	20
2.1.7. Ayırıcı Tanı	24
2.1.8. Tedavi	27
2.1.8.1. Multipl Sklerozda Atak Tedavisi	27
2.1.8.2. Hastalık Modifiye Edici Tedaviler	29

2.1.8.3. Semptomatik Tedaviler	37
3. MATERYAL VE METOD	38
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA	
6. SONUÇLAR:	
7. KAYNAKLAR	



KISALTMALAR DİZİNİ

MS	: Multiple Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
EAE	: Deneysel Alerjik Ensefalomyelit
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
KBB	: Kan Bein Bariyeri
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
IL	: İnterlökin
IFN	: İnterferon
TNF-alfa	: Tümör Nekrozis Faktör – alfa
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
T-reg	: Reglatuvar T hücre
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
HLA	: Human Lökosit Antijen
TGF-Beta	: Transforming Growth Faktör- Beta
DHEA	: Dehidroepiandrosterone
İNO	: İnternükleer oftalmopleji
MLF	: Medial Longitudinal Fasikulus
PPMS	: Primer Progresif Multiple Skleroz
RPMS	: Relapsing Progresif Multiple Skleroz
RRMS	: Relapsing Remitting Multiple Skleroz
SPMS	: Sekonder Progresif Multiple Skleroz
KİS	: Klinik İzole Sendrom
RİS	: Radyolojik İzole Sendrom

VEP	: Görsel Uyarılmış Potansiyeller
OKB	: Oligoklonal Bant
IG	: İmmünglobulin
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis
ADEM	: Akut Dissemine Ensefalomiyelopati
HTLV-1	: İnsan T hücre Lenfotrofik Virüsü – 1
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
PML	: Progresif Multifokal Lökoensefalopati
NMO	: Nöro Miyelitis Optika
NMOSD	: Nöro Miyelitis Optika Spektrum Bozukluğu
EDSS	: Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
MP	: Metilprednizolon
IV	: İntravenöz
IM	: İntramuskuler
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
IF-alfa	: Interferon alfa
MBP	: Miyelin Basic Protein
GA	: Glatiramer Asetat
RA	: Romatoid Artrit
S1P	: Sfingozin 1 Fosfat

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. MSS hasarına yol açabilen immün mekanizmalar	8
Tablo 2. Schumacher kriterleri	21
Tablo 3. Poser kriterleri	22
Tablo 4. 2017 Revize McDonald Kriterleri	23
Tablo 5. Hastaların Gebelik Özellikleri.....	40
Tablo 6. Gebelik Varlığına Göre MS Alt Tiplerinin Dağılımları	40
Tablo 7. Gebelik Durumuna Göre SPMS Zamanı	44
Tablo 8. Toplam Gebelik Sayısına Göre SPMS Zamanı	44
Tablo 9. SPMS’e Ulaşanlarda Gebelik Durumuna Göre Sağkalım Süreleri ...	45
Tablo 10. SPMS’e Ulaşanların Toplam Gebelik Sayısına Göre Sağkalım Süreleri	45
Tablo 11. KIS Öncesi Gebelik Zamanına Göre MS’te İlerleme	47
Tablo 12. KIS Öncesi Gebelik ve KIS Yaşı İlişkisi	47
Tablo 13. Gebelik Öncesi DMT Kullanımı ve Atak Özellikleri.....	50
Tablo 14. Gebelikte Atak Özellikleri.....	51
Tablo 15. Postpartum Atak ve DMT Özellikleri	53
Tablo 16. Gebelik Öncesi, Gebelik ve Gebelik Sonrası Dönemde Atak Oranları	55
Tablo 17. Postpartum Dönemde Atak Geçiren ve Geçirmeyen Hastaların Özellikleri	56
Tablo 18. Gebelikte Atak Varlığı ile Prekonsepsiyonel ve Postpartum 1 Yıl Atak Sayılarının İlişkisi.....	57

Tablo 19.	Postpartum 1 Yılda Atak Varlığı ile Prekonsepsiyonel 1 Yılda Atak Varlığı İlişkisi	58
Tablo 20.	Postpartum 1 Yılda Atak Sayısı ile Prekonsepsiyonel 1 Yılda Atak Sayısı İlişkisi	58
Tablo 21.	Konsepsiyonel EDSS Değeri ile Postpartum EDSS Değeri İlişkisi ..	59
Tablo 22.	Konsepsiyonel EDSS Değeri ile MRG’de Yeni/Aktif Lezyon Sayısı İlişkisi	60
Tablo 23.	Gebelik Öncesi Kullanılan DMT ve Gebelikte Atak Durumu	61
Tablo 24.	Gebelik Öncesi IF-Beta/Glatiramer asetat ve Fingolimod/Dimetilfumarat kullananlarda Gebelikte ve Postpartum Dönemde Atak Durumu	62
Tablo-25:	Gebelik öncesi DMT Kesimi ve Gebelik Özellikleri	63
Tablo-26:	Prekonsepsiyonel 1 Yılda Kullanılan DMT ve Postpartum 2 Yılda Başlanan DMT.....	64
Tablo-27:	Postpartum DMT Başlanma Zamanı ve Postpartum EDSS’ler.....	65
Tablo-28:	Postpartum DMT Başlanması ve Postpartum EDSS’ler	66
Tablo-29:	MS Gebelik Özellikleri.....	68
Tablo 30.	Üreme Yöntemi ile MS Hastalık İlişkisi	69
Tablo 31.	Üreme Tipi ile Gebelikte/Postpartum Dönemde Atak	69
Tablo 32.	Prekonsepsiyonel ve Postpartum 1 Yılda Atak Sayısı ile Doğum Zamanı İlişkisi	70
Tablo 33.	Atak Sayısı ve Abortus/Küretaj/Ölü Doğum İlişkisi.....	71
Tablo 34.	Konsepsiyonel EDSS ile Abortus/Küretaj/Ölü Doğum İlişkisi	72
Tablo 35.	Doğum Yöntemi ile Postpartum Atak İlişkisi	72
Tablo 36.	C/S Doğum Anestezi Yöntemi ile Postpartum Atak İlişkisi	73
Tablo 37.	MS’li Kadınların Doğum-Emzirme-Çocuk Özellikleri.....	76
Tablo 38.	Emzirme ve Postpartum EDSS	77

Tablo 39.	MS Öncesi ve Sonrası Gebelik Özellikleri.....	78
Tablo 40.	Konsepsiyonel EDSS ile Gebelik/Doğum Komplikasyon İlişkisi	80
Tablo 41.	Gebelik/Doğum komplikasyonu ve Hasta Özellikleri	81
Tablo 42.	Gebelik/Doğum komplikasyonu ve Ek Hastalık	82
Tablo 43.	Kuvözde Kalma İle MS Hastalık Süresi/Konsepsiyonel EDSS İlişkisi	82
Tablo 44.	Kuvözde Kalma ile Gebelikte Atak/Steroid Alma İlişkisi	83



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1.	Multipl Skleroz Patogenezi: 9
Şekil 2.	Hastalık Seyir Grafikleri [115] 20
Şekil 3.	Hastaların Gebelik Sayısı Dağılımları 41
Şekil 4.	EDSS-6'ya Ulaşanlarda Gebelik Durumuna Göre Sağkalım Grafiği 41
Şekil 5.	EDSS-6'ya Ulaşanlarda MS Sonrası Gebelik Durumuna Göre Sağkalım Grafiği 42
Şekil 6.	EDSS-6'ya Ulaşanların MS Öncesi Gebelik Sayısına Göre Sağkalım Grafiği..... 43
Şekil 7.	EDSS-6'ya Ulaşanların MS Sonrası Gebelik Sayısına Göre Sağkalım Grafiği..... 43
Şekil 8.	SPMS'ye Ulaşanlarda Gebelik Durumuna Göre Sağkalım Grafiği ... 46
Şekil 9.	SPMS'ye Ulaşanların Toplam Gebelik Sayısına Göre Sağkalım Grafiği..... 46
Şekil 10.	KIS Öncesi Gebelik Varlığına Göre Sağkalım Eğrisi 48
Şekil 11.	Gebelik öncesi 1 Yıl, Gebelik ve Gebelik Sonrası 1 Yıl Boyunca Yıllık Atak Oranları (ARR: Annualised Relapse Rates) 54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS) inflamasyon, demyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize, sıklıkla beyaz cevheri tutan ancak korteks ve derin gri cevherde de görülebilen; beyin , spinal kord ve optik sinirleri etkileyebilen merkezi sinir sisteminin kronik bir hastalığıdır. Relapslarla giden , ani ortaya çıkıp belli bir süre sonra düzelen nörolojik semptomlarla seyreden klinik alt tipi en sık görülmekle birlikte , ilerleyici nörolojik defisitlere neden olabilen progresif formu da vardır. Atakları engellemek ya da sınırlamak, atak sonrası dizabiliteyi azaltmak, progresyonu azaltmak ya da önlemek amacı ile tedavi uygulanmaktadır[1].

Genetik ve çevresel faktörlerle kısmen ilişkili, otoimmün kökenli bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Birçok hastalıkta önemli bir nokta olan cinsiyet farkı özellikle otoimmün hastalıklarda daha belirgin hale gelmektedir. Otoimmün hastalıkların kadınlarda ortaya çıkma ihtimali erkeklere kıyasla daha fazladır. Travmadan sonra genç erişkinlerde gözlenen en sık nörolojik bozukluk olan MS'in %5'i 18 yaş öncesinde, %3-12'ü ise 50 yaşından sonra tanı almakla birlikte çoğunlukla 20-40 yaş arası başlar ve kadınlarda erkeklere kıyasla 2-3 kat daha çok görülür[2-4].

MS ve kadın cinsiyeti arasındaki ilişkide hormonlar, cinsiyetle ilişkili genler ve nöroendokrin yollar önemli rol oynamaktadır. Kadınlarda hormon düzeyleri yaşla, menstrüal siklusun değişik dönemlerinde ve gebelikte farklılık gösterir. Üreme çağındaki kadınlar hasta popülasyonunun önemli kısmını oluşturduğundan hastaların takibinde ve tedavi planlanmasında gebelik durumu önem arz etmektedir. Östrojenin otoimmün hastalıklar üzerindeki etkileri , hormonun daha düşük seviyelerinde proinflamatuvar ,yüksek seviyelerinde ise antiinflamatuvar olacak şekilde bifazik özelliktedir. Buna en iyi kanıt ise gebelik dönemidir. 3. Trimestirda pik yapan östrojen ve progesteron ile hastalık aktivitesi en aza inerken ,postpartum dönemde östrojen ve progesteronun ani azalmasıyla hastalık aktivitesinde artış görülebilir. Hastalar bu nedenle gebelik öncesi , gebelik boyunca ve sonrasında da sıkı takip

edilmelidir. Gebelik boyunca gerek gebeliğin immünsupresif ortam oluşturmasından gerekse hormonal aktivitenin seyrinden ötürü hastalık aktivitesinde azalma beklense de öncesinde kontrol altında olmayan bir hastalık aktivitesi söz konusuysa durum aksi şekilde seyredebileceğinden nötr hastalık döneminde gebelik planlanması esastır. MS tedavisini oluşturan hastalık modifiye edici tedaviler (DMT) ve immünsüpresif ilaçlar gebe kalmadan önce veya sonra fetus ve kadın için olası yan etkilere sahiptir. Gebelik öncesi ve doğum sonrası dönemler boyunca, annenin ve fetüsün potansiyel risklerinden kaçınırken MS relaps olasılığını da göz önünde bulundurarak takip ve tedavi planlanmalıdır[5-12].

Bu çalışmanın amacı KTÜ Tıp Fakóltesi'nde takip edilen multiple sklerozlu kadın hastaların gebelik öncesi, gebelik süresince ve gebelik sonrası MS hastalık aktivitelerinin ve fetal yan etki / gebelik komplikasyonu meydana gelip gelmediğinin ve pek çok semptom oluşturabilen MS hastalığının fertilite üzerine etkisinin hastaların yardımcı üreme tekniklerine başvuruları olup olmadığını araştırarak bu hastaların klinik olarak yönetilmelerine yönelik stratejiler geliştirilmesini sağlanmak ve bu konudaki diğeri çalışmalara katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

Multiple skleroz(MS) , merkezi sinir sistemini etkileyen(MSS) , inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson kaybı ile seyreden kronik bir otoimmün hastalıktır. Klinik belirtiler ve görüntüleme bulguları ile MSS'ni etkileyen diğer immünolojik hastalıklardan ayrılır. Hastalığın prognozu hastadan hastaya farklılık gösterse de genç erişkinlerde travmatik olmayan dizabilitenin önde gelen nedenlerindendir [13, 14].

2.1.1. Tarihçe

Multipl Skleroz olgusuna dair en eski tanımlar, Schiedam'lı St. Lidwina'ya aittir. Lidwina 14. yüzyılda Hollanda'da yaşamıştır. Tarihi metinler, MS ile birçok ortak özelliği bulunan kuvvet kaybının eşlik ettiği bir hastalığa yakalandığını belgelemektedir. MS'in bundan sonra bilinen ilk tanımı 19. yüzyılda İngiltere Kralı III. George'un torunu olan Sir Augustus d'Este'nin tuttuğu günlükteki anlatımıdır. Böylece D'Este, ilerleyen yıllarda MS olarak adlandırılacak olan 26 yıllık hastalığının gidişatını belgelemiştir.

MS patolojisinin anlaşılmasındaki ilk önemli adım, 19 yüzyıl ortalarında yaşamış İskoç doktor Robert Carswell'in 1838'de nedeni bilinmeyen bir hastalık nedeniyle ölen bir hastanın omuriliğinde bulduğu ancak ne olduğunu bilmediği bir lezyonun görünümünü kaydetmesi olmuştur. MS lezyonlarının patolojisinin tanımlanmasında büyük katkısı bulunmuştur ancak Carswell'in gözlemlerinde herhangi bir klinik özellik yoktur. Freidrich Theodore von Frerichs, yapılan otopsilerde beyin dokusunda özellikle lateral ventrikülün etrafında sertleşmeler tespit etmiştir ve 1849'da yayınlanan ilk makalesinde saptanan bu sklerozan duruma ilk sistematik bakışı ortaya koymuştur. Bu makale, daha sonra MS olarak adlandırılacak olan merkezi sinir sistemindeki patolojik değişiklikleri 1842'de tanımlayan Jean Cruveilhier dahil olmak üzere diğer patologlarında bulgularına

dayanmaktadır. 1868’de ise Jean-Martin Charcot otopside saptadığı plakları “Sclerose en plaques” olarak adlandırmış, MS’in klinik ve patolojik özelliklerini tanımlamıştır ve artık MS ayrı bir hastalık olarak görülmüştür. MS’in miyelinin tutulumunun belirgin olduğu, aksonal yapının kısmen korunduğu inflamatuvar demyelinizan bir hastalık olduğunu söylemiştir. Halen Charcot üçlüsü olarak bilinen diplopi, ataksi ve dizatriyi içeren tanı ölçütlerinin geliştirilmesini sağlamıştır [15-17].

1930’lu yıllarda Thomas Rivers , hayvanlarda sağlıklı miyelin enjekte edilerek sonrasında otoimmün MS semptomlarının oluştuğunu göstermiştir. Bu çalışmaya deneysel alerjik ensefalomyelit(EAE) adı verilmiştir[18].

1940'ta Dr. Elvin Kabat , MS’li hastalardan ve kontrol gruplarından aldığı kan ve beyin-omurilik sıvısı almış ve bunların protein elektroforetik yapılarını karşılaştırarak MS'lilerin BOS'larında gama globulin oranında artış olduğunu bulmuştur.

1981 yılında Young, manyetik rezonans görüntülemenin(MRG) MS teşhisindeki rolünü gösteren bir makale yayınlamıştır. Gadolinyum-DPTA ajanı kullanan Grossman ise bazı MRG lezyonlarının bu ajanı tutarken, diğerlerinin tutmadığını ortaya koymuştur. Sonuç olarak MRG, hem hastalığın tanısında, hem takibinde, hem de yeni tedavi modellerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde hızlı ve objektif bir yöntem olarak önemli hale geldi.

2.1.2. Patofizyoloji

MS’in erken evrelerinde hastalık patofizyolojisinde; primer demyelinizasyon ve değişik derecelerde aksonal kayıp ve reaktif gliosisle karakterize fokal inflamatuvar beyaz cevher lezyonları(plak) yer alır[19].

Erken hastalık evrelerinden itibaren kortikal inflamasyon, demyelinizasyon ve kortikal nörodejenerasyon ile kortikal etkilenim olup kortikal atrofiye neden olabilir. Aksonal hasar, lezyonun miyelinden aksona doğru ilerlemesiyle birlikte genellikle miyelin hasarına ikincil bir olay olarak kabul edilir. Progresif hastalıkta ise

aktif beyaz cevher plakları nadirdir ,yaygın gri ve beyaz cevher atrofisi hakimdir [20].

Multipl sklerozun patogeneğinde dört tip lezyon paterni bulunmaktadır; Patern 1’de makrofaj ilişkili demiyelinizasyon ve aktive makrofajların toksik ürünleri nedeniyle meydana gelen miyelin yıkımı vardır[21, 22]. Patern 2; miyelin oligodendrosit glikoproteine karşı sensitize edilerek oluşturulan eksperimental alerjik ensefalomiyelit (EAE) modelinde görülen ve miyelin yıkımının görüldüğü yerlerde aktive kompleman ve immünoglobulin birikiminin tespit edildiği paterndir[23]. Patern 3’te T lenfositleri, makrofaj ve aktive mikrogliaların olduğu bir enflamasyon ve buna eşlik eden oligodendrositlerin ve miyelin ilişkili glikoproteinin kaybı ve az miktarda da remiyelinizasyon vardır[24]. Patern 4’te primer oligodendrogliosit dejenerasyonu ile birlikte makrofaj, aktif mikroglia ve T lenfositlerinden oluşan enflamasyon vardır[24].

MS’de kan-beyin bariyerinin (KBB) işlevini kaybettiği uzun yıllardır bilinmektedir. MS hastalık sürecinin akut inflamatuvar lezyonlar ve KBB’nin yıkımıyla başladığı düşünülmekte ve MS lezyonlarının merkezinde kan damarlarının yer alması bu fikri desteklemektedir [14, 25-30].

İmmün nedenli SSS inflamasyonu kendine has özellikleri olan KBB varlığı nedeniyle periferel inflamasyonlardan farklı seyreder[31].

Bu özellikler:

- A) Endotelial hücreler sıkı bileşkelerle bağlanırlar.
- B) Perifer endotel hücrelerine göre daha az pinositik vezikül içerirler.
- C) Mitokondriden zengindirler.

Kan-beyin bariyeri perisitler, perivasküler makrofajlar, endotel hücreleri ve astrositik ayaksı sonlanmalardan oluşan bir yapıdır. İnflamasyon yokluğunda dahi aktive lenfositler KBB’yi geçebilir ve MSS ile etkileşebilirler[32, 33].

MSS'nin enfektif ya da otoimmün bir nedenle etkilenmesi durumunda T hücreleri KBB yıkımına yol açıp beyin parankimi içine çok daha fazla sayıda aktifleşmiş lökosit girişine neden olarak inflamatuvar kaskadı başlatmış olurlar[34, 35]. KBB'ini geçen lökositlerin transendotelial migrasyonları, ardarda gelen birtakım olaylar dizisiyle gerçekleşir. Selektinler ve onların ligandları, integrinler, endotelial hücre adhezyon molekülleri, kemokinler ve matriks metalloproteinazlar (MMP) lökositlerin MSS'ne girişinde rol oynar. Migrasyonu sırasında MMP'ler tarafından subendotelial bazal membran degradasyonu meydana gelir. Lökositler endotelial yüzeydeki selektinler tarafından endotel tabakası ile bağlanır(tethering). Ardından lökositin endotelium üzerinde yuvarlanması (rolling) ve lökositlerin adhezyonu gerçekleşir. Sonrasında lökositler endotelial bazal membranı geçerek perivasküler bölgeye, oradan da beyindeki inflamasyon alanlarına giderler [30, 33, 35].

MS lezyonlarındaki inflamasyon tipik olarak T lenfositler (CD4 ve CD8), daha az B lenfosit ve plazma plazma hücreleri ile mikroglial aktivasyondan oluşur. MS lezyonlarındaki inflamasyon ; interlökin (IL)-1, IL-2, IL-12 (p40), interferon (IFN) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) gibi çeşitli T helper-1 sitokinlerinin up-regülasyonu ile ilişkilidir. Aktif lezyonlardaki aktive endotelial hücreler adezyon molekülleri, fibronektin, ürokinaz, plazmin aktivatör reseptör, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) 2 , kemokinler ve onların reseptörlerini eksprese ederler[36].

Mikroglialar MSS'de inflamatuvar bir ortamın oluşturulması ve sürdürülmesinde görevlidir. MSS'e giren T lenfositlere antijen sunumunda dendritik hücreler önemli rol oynar. İmmün hücrelerin lezyona girişiyle lezyondan ortaya çıkan antijenler perifere salınır. Lenf nodunda dendritik hücreler antijeni işleyerek "kazanılmış immün cevap" oluşumuna yol açmış olur. Dendritik hücreler, antijenleri yüzeylerindeki MHC class I veya MHC class II moleküllerine bağlayıp T hücrelerine sunarlar. CD8 T hücreleri MHC class I ile sunulan antijenleri, CD4 T hücreleri MHC class II ile sunulan antijenleri tanırlar. Antijen sunan hücrelerin salgıladığı moleküller T hücrelerinin aktivasyonunu sağlar. B hücre yanıtları da, T hücre yanıtları gibi, dendritik hücreler tarafından aktive edilir. Antijen spesifik T

hücrelerinin yardımıyla B hücre reseptörlerinin spesifik antijene bağlanmasının gerçekleşmesiyle B hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalması stimüle olmuş olur. Aktive B hücreleri, KBB'yi geçerek MSS'de perivasküler alanlar ve meninkslere infiltre olurlar[37].

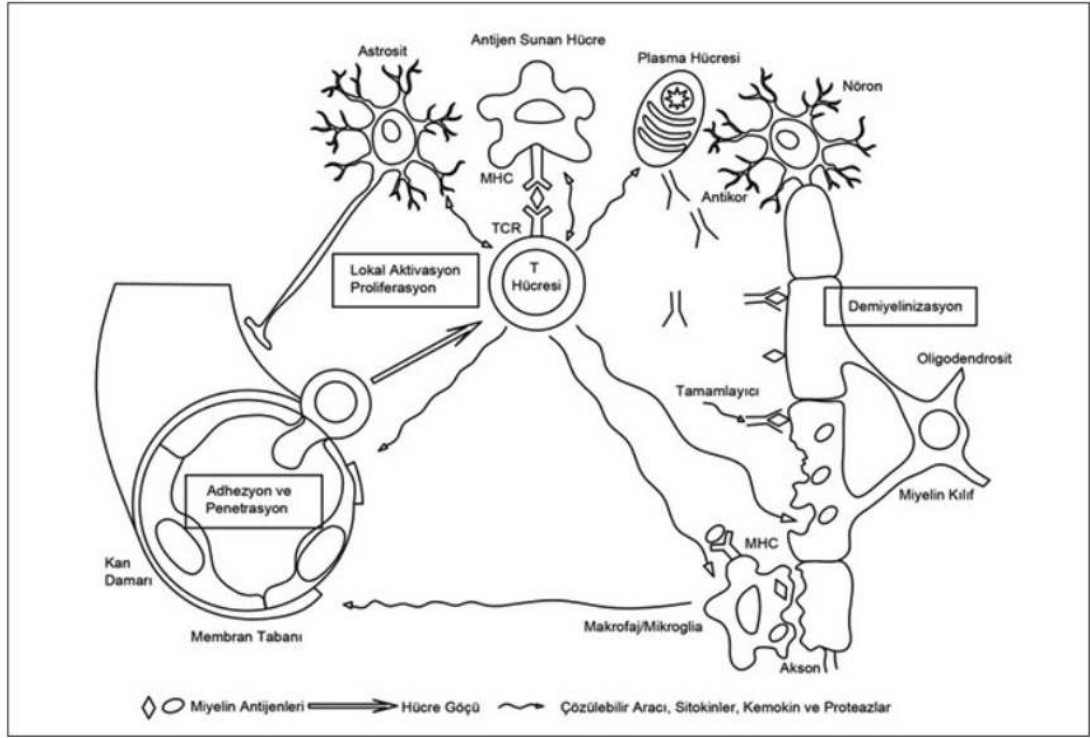
MS'te MSS'inde inflamasyona neden olan immün cevabın düzenlenmesi ve sürdürülmesinde CD4 T hücrelerinin esas rolü oynadığı düşünülmektedir. İnflamasyon oluşumundaki esas rollerinin yanı sıra, CD4 T hücrelerinin bir grubu olan CD4 Treg (T regülatuar) hücreler antiinflamatuvar mekanizmada da önemli bir role sahiptirler. Yapılan çalışmalarda, MS'li hastaların beyin dokusunda CD8 T hücre sayısı CD4 T hücre sayısından yüksek bulunmuştur. CD8 T hücreleri ve makrofajların sayısının, MS lezyonlarında aksonal hasarın yoğunluğu ile korele olduğu saptanmıştır[38]. Çalışmalarda CD8 T hücrelerinin MS'lilerin beyin dokusunda ve BOS'larında (beyin omurilik sıvısı) oligoklonal çoğaldıklarına, oligodendrositleri ve nöronal hücreleri öldürebildiklerine dair veriler elde edilmiştir [39].

MS'de oluşan inflamatuvar demiyelinizan durumu kontrol edebilecek immün mekanizmaların anlaşılması, MSS'nde destrüksiyona yol açan bu olayları immün sistemin nasıl baskılayabileceğini anlamak ve hedefe yönelik daha iyi tedavilerin geliştirilebilmesi açısından oldukça önemlidir. Doğal Treg hücreler, CD4 T hücrelerinin %3-10'luk bir bölümünü oluşturmaktadır. Treg hücreler; CD25 ve foxp3 transkripsiyon faktörü eksprese ederler. Son veriler; EAE'de , CD4 +, CD25 +, foxp3 + Treg hücrelerinin hem sekonder lenfoid organlar, hem de MSS'de inflamasyonda rol oynadıkları görülmüştür[40]. EAE'de bu hücrelerin otoimmüniteye karşı doğal koruyucu rol oynamasının yanında hastalığın spontan remisyonlarına da yardım ettikleri gözlenmiştir. Bu veriler, MS'li hastalarda sirkülasyondaki CD4+, CD25+ T hücrelerinin defektli regülatuar özellikte olabileceğini düşündürmektedir. Ancak MS hastalarında ne kanda, ne de BOS'ta kantitatif bir defekt gösterilememiştir[40, 41]. Regülatuar CD8 T hücrelerinin rolüde araştırılmış ve MSS'e karşı ortaya çıkan bozulmuş immün cevabı dengelemede, hedef organda meydana gelen destrüktif immün aktiviteye karşı koymada ya da SSS hasarının tamirinde yardımcı rol oynadığı düşünülmüştür[42].

1950 yılında Kabat tarafından MS'lilerde intratekal immünglobulin sentezinin bildirilmesi B hücre aktivitesiyle MS'in ilişkisini ortaya koymuştur[43]. MS için spesifik olmamakla birlikte , kesin MS'li hastaların %90'ından fazlasında intratekal oligoklonal immünglobulin varlığı tespit edilmektedir[44]. Yapılan çalışmalarda B hücrelerinin; antijeni yakalama ve T hücrelerine sunumu, sitokin sentezi, antikor salgılanması, demiyelinizasyon, doku hasarı ve remiyelinizasyonda rol sahibi olabileceği düşünülmektedir[45].

Tablo 1. MSS hasarına yol açabilen immün mekanizmalar

Hücre-aracılı sitotoksiste:
1- Antijen spesifik MSS reaktif CD8 ve CD4 T hücreleri 2- Non-antijen spesifik CD4 ve CD8 T hücreleri 3- İnfiltrate olan makrofajlar; reaktif lokal mikroglia hücreleri 4- Doğal öldürücü hücreler; doğal öldürücü T hücreler, gama-delta T hücreleri 5- İmmün cevabın azaltılmasında (down-regulation) yetersizlik, proinflamatuvar hücrelerin sınırlı apoptozu; yetersiz regulatuvar hücre fonksiyonu 6- Nöral hücre ölümüne yol açan apoptotik sinyaller
Hümmoral immün mediatörlerle oluşan hasar:
1- Antijen-spesifik, SSS reaktif antikorlar: kompleman fiksasyonu ve/veya antikor bağımlı sitotoksiste yoluyla gelişen 2- Proinflamatuvar sitokinler (Th1 sitokinler, IL-17, osteopontin, TNF-alfa, IL-1beta) 3- Nitrik oksid ve reaktif oksijen türevleri 4- Lökotrienler, plazminojen aktivatörleri 5- MMP'ler 6- Glutamat aracılı sitotoksiste



Şekil 1. Multipl Skleroz Patogenezi:

İmmün sistemde bulunan oto-reaktif T hücreleri santral sinir sistemi dışında aktive edilir. Lokal reaktivasyondan sonra, T hücreleri mikroglia ve astrositleri stimule edici sitokin salınımı yapar, plazma hücresi tarafından antikor üretimini stimule eder. Anti-miyelin antikorlar, aktive makrofaj/mikroglialar ve sitotoksik T hücreleri miyelin ve akson hasarı yaratmak için işbirliği yaparlar. **MHC:** majör histokompatibilite kompleksi, **TCR:** T-hücre reseptörü[46]

2.1.3. Epidemiyoloji

MS dünya çapında yaklaşık 2,5 milyon insanı etkilemektedir. Multiple skleroz genellikle 20-40 yaş arası genç erişkinlerde görülmekle birlikte çok daha nadirde olsa 15 yaşından önce ve 50 yaşından sonra da görülebilir[47, 48]. Kadınlar erkeklerden iki ila üç kat fazla etkilenir ve ekvatorдан uzak ülkelerde görülme sıklığı daha fazladır[47]. Ancak son çalışmalarda enlem farkının azaldığı ve kadın/erkek oranının giderek arttığı dikkati çekmektedir[49].

Bazı ülkeler arasında önemli farklılıklar olmakla birlikte MS'in dünya genelinde ortalama prevalansı 100.000 de 33'tür[50]. Hastalığın en yaygın olduğu

Kuzey Amerika ve avrupanın kuzey bölgelerinde prevalans 100.000 de 100-200 olarak görülmektedir [49]. Son çalışmalarda MS prevalansı küresel olarak artıyor gibi görünmektedir[51]. Türkiye’de orta karadeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada toplam popülasyonda prevalans 100.000 de 43.2 olarak hesaplanmış ve hastaların %70,8’i kadın ,%29,2’si erkek olarak tespit edilmiştir[52]. Türkiyede İstanbul maltepede yapılan başka bir çalışmada ise toplam popülasyonda MS prevalansı 100.000 de 101.4; kadınlarda 100.000’de 118.7 ve erkeklerde 100.000’de 76 olarak hesaplanmıştır[53].

Tüm dünyada MS hastalığı prevalansı için ırksal farklılıklara bakıldığında beyaz ırk en yüksek riski taşımakta olup hem asyalılarda hem siyah ırkta risk daha düşüktür[54]. Ancak hastalık prognozu siyah ırkta ve asya ırkında beyaz ırka göre daha ağır seyretmektedir[55].

Göç toplulukları üzerine MS prevalansı ile ilgili pekçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda 15 yaşından sonra göç eden bireylerde MS hastalık prevalansı göç edilen bölge ile uyumlu saptanmışken, 15 yaş öncesi göçlerde ise prevalans terkedilen bölge ile uyumlu saptanmıştır. Bu durum MS patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığını düşündürmektedir[48].

2.1.4. Risk Faktörleri

MS etyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte epidemiyolojik veriler hem çevresel hem genetik faktörlerin rol oynadığını gösterir[20]. Çevresel risk faktörlerinden MS gelişim riski ile en çok ilişkilendirilenler; Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu, sigara içimi, düşük D vitamini seviyeleri ve artmış vücut kitle indeksidir. Ayrıca D vitamini düşüklüğü ve sigara içimi MS hastalığının seyrinde de önemlidir[47].

MS etyolojisine yönelik yapılan diğer çalışmalarda; viral, bakteriyel enfeksiyonlar, beslenme alışkanlığı, kuyu suyu kullanımı, evcil hayvan besleme, travma, kaza veya ameliyat, kimyasal ajanlar, organik çözücüler, aşılar, gebelik, iklim koşulları gibi faktörlerin de sorumlu olabileceği düşünülmüş ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir[3].

İkiz kardeşler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarla MS'in kalıtsal özelliği desteklenmiştir. Geniş kapsamlı bir çalışmada 35 monozigotik ikiz çiftinden 12'sinde(%34'ünde) tanı doğrulanmış olmasına karşın 35 dizigot ikiz çiftinden sadece 2'sinde(%4'ünde) tanı doğrulanmıştır. Bunların yanı sıra iki monozigot ikiz eşinde klinik bulgu olmaksızın MRG'de lezyon saptanmıştır[4] [56]. Birinci derece akrabasında hastalık olanlarda MS riski artış göstermektedir. Yaş, cinsiyet ve ırklara göre değişiklik göstermekle birlikte normal popülasyonda MS insidansı yaşam boyu %0,1 iken , MS'li hastaların kardeşinde %3, MS'li hastaların ikiz kardeşinde %25 oranında hastalık riski görülmektedir.

Büyük ,çok merkezli genom çalışmalarında 110'dan fazla gen lokusu MS ile ilişkilendirilmiştir[47]. MS'e genetik yatkınlık kromozom 6(6p21)'nın kısa kolunda bulunan human lökosit antijen (HLA) bölgesi ile en fazla ilişkilidir. Bu bölgedeki varyasyonlar hastalık oluşma riski ve seyri ile ilişkilidir. HLA class 2 bölgesi en büyük etkiye sahiptir ve HLA DRB1 en ilişkili gen lokusudur. MS riskinde yaklaşık 3 kat artışla ilişkilidir. HLA class 1 ve HLA dışı risk odakları da mevcuttur ancak bunlar çok daha zayıf korelasyonlardır[57].

Cinsiyet farkı, birçok hastalıkta önemli olmakla birlikte bu durumun en bariz örneğini otoimmün hastalıklar oluşturmaktadır. Otoimmün hastalıkların kadınlarda meydana gelme riski erkeklere oranla daha fazladır. MS, çoğunlukla 20-40 yaş arası başlar ve kadınlarda erkeklere kıyasla 2-3 kat daha çok görülür. Daha önce de sözü geçtiği üzere MS'te Th1 aktivitesi ön planda olup kadınlarda Th1 hücre yanıtı erkeklere göre daha baskındır. Bu durum MS ve diğer otoimmün hastalıkların neden kadınlarda daha sık görüldüğünü kısmen açıklamaktadır[9, 10] .

MS ve kadın cinsiyeti arasındaki ilişkide hormonlar, cinsiyetle ilişkili genler ve nöroendokrin yollar önemli rol oynamaktadır. MS gelişim riski ve MS hastalık şiddeti ile cinsiyet hormonları arasında ilişki olduğu bilinmektedir ve bu durum erkek ve kadınlardaki otoimmünitedeki cinsiyet farklılıklarının çoğunun altında yatan nedenlerden biridir[58].

Temel bağışıklık yanıtları, kemirgenlerde yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre dişiler ve erkekler arasında farklılık gösterir. İmmünizasyondan sonra

dişi sıçanlar erkeklere oranla daha fazla antikor ve daha güçlü T hücresi aktivasyonu göstermişlerdir. CD4/CD8 oranı dişilerde daha yüksek olmakla birlikte CD8 oranları her iki cinsiyet arasında benzer saptanmıştır[59]. İnsanlarda, aşırıya verilen yanıtların test edildiği benzer çalışmalarda da kadınlarda antikor daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bağışıklama çalışmalarında kadınlarda daha yüksek TH1 sitokin üretimi saptanmıştır. TH1 lenfositler tarafından salınan IL2, IFN-gama ve lenfotoksin proinflatuar sitokinler iken, TH2 lenfositler tarafından salınan IL4,IL5,IL10 ve transforming growth faktör-beta (TGF beta) antiinflatuar sitokinlerdir. Seks steroidleri antijen sunumunu, lenfosit aktivasyonunu ve sitokin gen ekspresyonunu modüle ederek immün sistem yanıtlarını etkiler. Östrojen ,TH1 yolu uyarırken ,androjenler TH2 yolu uyarır. Erkeklerin tersine kadınlarda hormon düzeyleri yaşla, gebelikte ve menstrüal siklusun değişik dönemlerinde farklılık gösterir. En fazla salgılanan östrojenin alt tipi steroid yapıda hormon östradioldür. Kolesterol ve asetil-CoA'dan progesteron ve testosteron sentezlenip ardından bunlardan da östrojen sentezlenir. Östradiol varlığında CD4 T hücrelerde IL-2 ve IFN-g üretimi artar[60].

Östrojenin otoimmün hastalıklar üzerindeki etkileri , hormonun daha düşük seviyelerinde Th1 tipi proinflatuar yanıtı artırarak immün cevabı artırıcı iken daha yüksek seviyelerinde Th2 yanıtı artırarak immün cevabı baskılayıcı olacak şekilde bifazik özelliktedir. Buna en iyi kanıt gebelik dönemidir.

Gebelik döneminde MS ve diğer otoimmün hastalıklarda immünosupresyon, fetal-plasental-maternal faktörlerle ilişkilidir. Gebelikte fetal supresör hücreler aracılığıyla Th1'den Th2'ye dönüşüm sağlanır[11, 12]. Multipl skleroz, temelde Th1 aktivitesi ile ilişkili olduğu için gebelikte Th2 hücre artışı, hastalık aktivitesini baskılar. Postpartum dönemde Th1 artışı olmaya başlayınca hastalık alevlenme ihtimali artar[61]. Östradiol gebe olmayan kadınlardaki östrojen formudur ve MS açısından risk faktörüdür. Ancak gebe kadınlardaki östrojen formu olan östriol hormonu ise MS açısından koruyucudur. Östrojen ve progesteron gebelikte üçüncü trimestırda pik yapar. MS hastalık aktivitesi gebelik boyunca azalır ancak , bu azalma üçüncü trimestırda en belirgindir. Bunu takiben gebelik sonrası dönemde östrojen ve progesteron azalmasını takiben hastalık alevlenmesi izlenebilir.

Kadınlarda menstüral dönemin hemen öncesinde de östrojen ve progesteron düzeylerinin çok düşük olduğu ve bu dönemde MS li hastalarda daha sık hastalık alevlenmesi olduğu saptanmıştır[62, 63]. Bazı çalışmalarda dehidroepiandrosterone sülfat (DHEA-S), testosteron ve prolaktin seviyeleri foliküler ve luteal fazda normal bireylere kıyasla daha düşük saptanırken, östradiol seviyesi sadece foliküler fazda düşük saptanmıştır[64, 65]. Enflamasyon ile testosteron düzeyinin azalmasına neden olan hipotalamik-over-adrenal yolağın aşırı aktivasyonu arasında ilişki bulunmaktadır[66]. Bazı çalışmalarda; testosteronun remiyelinizasyonda görev aldığı ve koruyucu olduğu gösterilmiştir[67]. Luteal fazda granüloza hücrelerinde testesterondan östradiol üretilir ve düşük testesteron düzeyi, düşük östrojen düzeyi olarak tanımlanabilir. Dehidroepiandrosterone (DHEA) testosteronun metabolitidir ve aromataz enzimi ile östrojene dönüştürülür. DHEA'nın antienflamatuvar etkisi olup MS'de DHEA verilmesinin olumlu sonuçları olabileceğini destekleyen bazı çalışmalar vardır[68].

Gebelik sırasında ve sonrasındaki hastalık aktivitelerini açıklamak için sunulan bir diğer teoride ise anne ile bebek arasındaki genetik ilişki incelenmiştir. Anne hücreleri bebekte bulunduğu gibi , bebek hücreleri de anne dolaşımına katılır ve doğumdan sonra da uzun süre kalabilir. Bebek , MHC class 2 bölgelerinde hem anneden hem babadan genetik bilgiler taşır. Babaya ait MHC class2 proteinlerinin tanınmasının annede otoimmünitenin modülasyonunu sağlayabileceği düşünülmektedir[69, 70].

2.1.5. Klinik

MS çeşitli klinik özellikler gösteren heterojen bir hastalıktır. Demiyelinizasyonun meydana geldiği alanın büyüklüğüne ve lokalizasyona göre semptomlar ve bulgular farklılık göstermektedir[71-75].

MS'te klinik akut olarak başlayabileceği gibi öncesinde prodromal belirtilerle de meydana gelebilir. Hastalığın başlangıç bulguları ve prognozu ile atakların şiddet ve süresi hastalar arasında değişkenlik gösterebilir[76, 77]. Klinik primer semptomlar, sekonder semptomlar ve tersiyer semptomlar olarak görülebilir. Primer semptomlar ; beyin veya medulla spinalisin direk demiyelinizasyon ile tutulumuna

bağlı ortaya çıkan güçsüzlük ile duyu alanındaki myelin kaybına bağlı duysal semptomlardır. Sekonder semptomlar direk demiyelinizasyona bağlı olmayıp spastisiteye bağlı oluşan kontraktürler, güçsüzlüğe bağlı immobilizasyon, osteoporoz gibi semptomlardır. Tersiyer semptomlar ise hastanın günlük yaşam aktiviteleri sırasında ortaya çıkan depresyon gibi psikiyatrik durumlar ile mesleki ve aile sorunları gibi durumlardır[73].

Motor bulgular:

Daha çok alt ekstremitelerde ve sıklıkla güçsüzlük olarak karşımıza çıkar. Sıklıkla paraparezi olarak görülmekle birlikte monoparezi, hemiparezi ve quadriparezi olarakta görülebilir. Birinci motor nöron bulgusu olarak genellikle artmış derin tendon refleksi, spastisite ve patolojik refleksler saptansada refleks arkı tutulumu olursa refleks kaybı da saptanabilir. Semptomlar ağır egzersiz ve ısı ile kötüleşebilir[78-81].

Somatosensoriyel bulgular:

MS’te en sık rastlanan başlangıç semptomlarından olan duysal belirtiler hastalığın belli dönemlerinde %52-70 oranında görülmektedir. Sıklıkla hipoestezi, parestezi, dizestezi ve hiperestezi görülür hastalar uyuşma , iğnelenme ,yanma tarifleyebilirler .Daha az sıklıkla ağrı ve ısı duyusu kaybı görülür. MS hastalarının çoğunda özellikle alt ekstremitte distalinde vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma görülür. MS’te sık görülen duysal belirtilerden olan L’hermitte bulgusu boyundan omurgaya doğru hızı, kısa “elektrik çarpması” veya “titreşim” olarak tanımlanır. Saniyeler sürer ve genellikle boyun fleksiyonu ile ortaya çıkar. Bu işaret irritable demiyelinizan aksonların mekanik olarak uyarılmasından kaynaklanmakla birlikte kord kompresyonunu da gösterebilir. Sadece MS’e özgü değildir ve servikal omuriliğin dahil olduğu çeşitli koşullarda görülebilir. Çok özgül bir belirti olan Oppenheim’in kullanılmayan el sendromunda bir ayaktan ya da elden başlayan uyuşma ya da karıncalanmanın önce ipsilateral sonra kontralateral yükselmesidir ve diskriminatif ve proprioseptif duyu kaybı da olur. Sıklıkla dengesizlik, idrar yetiştirememe, kabızlık eşlik eder. Sorumlu lezyonun servikal medulla spinalis veya beyin sapı lemniskal yollarda olduğu düşünülür. Brown- Séquard sendromu ve

duysal medulla spinalis sendromu da görülür. Brown- Séquard sendromu, duysal disosiyasyon ve hemiparezi /paraparezi olarak görülebilir. Duysal medulla spinalis sendromu, ilk belirtilerin ipsilateralinde ve medial arka kordondan başlayan bir demiyelinizan lezyona işaret eder. Vücudun bir tarafında şüpheli bir duyu kaybı olabilir. Genç bir bireyde görüldüğünde MS'i düşündürür, kortikosteroid tedaviye genelde iyi yanıt verir, kolayca düzelir ancak tekrarlayabilir[82, 83].

Serebellar bulgular:

MS hastalarının yaklaşık üçte birinde görülmekle birlikte, sıklıkla ataksi ve tremor olarak karşımıza çıkar. Dismetri, disdiadokinezi ve dizatri görülebilir[84-86].

Görsel belirti ve bulgular:

MS'li bireylerin %20'sinde optik nörit ilk belirti olarak görülmekle birlikte , hastaların yarısından çoğunda en az bir kez optik nörit atağı görülür. Muayenede aferent pupil defekti (marcus gun defekti), görme keskinliğinde azalma, santral skotom ve renkli görmede bozulma saptanır. Bazen optik nörit öyküsü olmasa da uyandırılmış görsel potansiyeller incelemesinde optik sinir tutulumu olabilir veya göz dibi muayenesinde temporal solukluk saptanabilir. MS'li hastalarda diplopinin en sık karşılaşılan nedeni internükleer oftalmopleji (İNO) 'dır ve Medial Longitudinal Fasciculus (MLF) lezyonları ile meydana gelir. Kranial sinir tutulumuna bağlı diplopi MS hastalarında sıklıkla beklenmez ancak bazen n. abducens parezisine bağlı meydana gelir, fakat okülomotor ve troklear sinir tutulumu nadirdir[83]. Uhthoff fenomeni; kısa süreli , paroksizmal geçici görme bozukluğu olup ısı değişikliği, egzersiz veya emosyonel stres ile ortaya çıkabilir[87].

Kognitif bozukluklar:

MS'li hastalarda kognitif bozukluklar yaklaşık olarak %40-65 sıklıkla görülür ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. Tipik olarak bellek, dikkat, bilgi işleme fonksiyonlarında bozulma gözlenir. Kognitif bozulma hastalığın erken dönemlerinde başlayarak zamanla ilerleyebilir[88, 89] . Diskonneksiyon mekanizması ve beyin atrofisinin ayrı ayrı ya da birlikte MS'de gelişen kognitif bozuklukların etyopatogenezinde rol oynadığına inanılmaktadır[89-91]. Kognitif

bozulma hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği gibi; akut alevlenme, yorgunluk, depresyon, ilaçlar, uyku bozuklukları, anemi, tiroid disfonksiyonu ve enfeksiyon gibi parametrelerle de birliktelik gösterebilir[92].

Mesane ve barsak işlevi bozuklukları:

MS'li hastaların % 90' ından fazlasında pons ve spinal korddaki miksiyon kontrol bölgelerinde meydana gelen lezyonlar nedeniyle mesanenin depolama/boşaltma fonksiyonlarında sorunlar görülmektedir. Detrusor hiperrefleksisi idrara sıkışma ve sık idrara çıkmaya neden olurken detrusor sfinkter dissinerjisi taşma inkontinansı, üriner retansiyon ve kesik kesik idrar yapmaya neden olmaktadır[93, 94] MS'li hastalarda hastalığa, kullanılan ilaçlara veya bazen inaktiviteye bağlı barsak hareket bozuklukları ve bunlara bağlı semptomlar oldukça sık görülmektedir. En sıklıkla konstipasyon, daha az sıklıkla diyare ve inkontinans görülmektedir[83].

Cinsel işlev bozuklukları:

Cinsellik hipotalamus, limbik sistem, beyin sapı, spinal kord, otonom sinir sistemi ve genital organlarla ilişkili komplike bir konudur ve bu nörofizyolojik yolda meydana gelecek bir aksonal hasar sonucunda cinsel işlev bozuklukları ortaya çıkar[93, 95].

Yaklaşık olarak hastaların 2/3'ü libidoda azalmadan şikayetçidir. Erkeklerin 1/3'ünde sertleşme sorunları, kadınların 1/3'ünde vajinal kayganlıkta değişim sorunları görülür. Doğrudan nörolojik etkilenmenin yanı sıra duyu kaybı, fizik sınırlılıklar, psikolojik nedenler, eşin tavrı, reddedilme korkusu ve yorgunluk ta MS'li hastalardaki cinsel sorunlara neden olabilir[83].

Yorgunluk:

Yapılan çalışmalarda MS hastalarının %75-87'sinde yorgunluktan yakınması mevcuttur. Bu hastaların 2/3'ü yorgunluk semptomunu hastalıklarının en kötü üç semptomundan biri olarak ifade etmiştir. MS'deki yorgunluk, sağlıklı yetişkinler ve farklı hastalıkları olan kişilerdeki yorgunluğa kıyasla daha sık görülmekte ve günlük

yaşam aktivitesini daha fazla etkilemektedir. Hastalarda günlük aktivitelerde yoğun bir enerji ve motivasyon kaybı mevcuttur. Ancak hastalar sorgulandığında, bu durumun hastanın duygu durumu ya da uykusuzluk sorunundan kaynaklanmadığı görülmektedir. Bazı araştırmalar MS'lilerde ki yorgunluğun bağışıklık bozukluğu, inflamasyon, nöronal disfonksiyon ve demyelinizasyon gibi MS'in altında yatan patofizyolojik süreçleriyle doğrudan ilişkili olduğunu desteklemektedir[96-101].

Spastisite:

Multipl sklerozda en sık görülen semptomlardan biri olan spastisite yürüme güçlüğünün en önemli nedenlerindendir. Kortikospinal yol hasarı ve lokal spinal nöronlarla duysal afferent yolların uygunsuz aktivitesi nedeniyle ortaya çıkar. Alt ekstremitelerde üstlerden daha sık görülür. Alt ekstremitelerde özellikle adduktor kasların tutulumu belirgindir. Tedavisiz bırakılması ya da etkin tedavi edilmemesi dhalinde yürüme zorlukları, klonus, spazmlar, ağrı, tremor ve dengesizliğe neden olabilir. Spastisite ilerledikçe; oturma sorunları, bası yaraları, kontraktürler ve yeterli hijyen sağlanamamasına bağlı idrar yolları ve cilt enfeksiyonlarına neden olabilir[102].

Parestezi ve ağrı:

Hastalığın ileri dönemlerinde daha sık karşılaşılan yaşam kalitesini düşüren ağrı bazen hastalığın ilk belirtisi olarak ta görülebilir. Nörolojik ve nörolojik nedenli olmayan ağrılar görülebilir. Nörolojik ağrılardan enflamasyonun sorumlu olduğu düşünülürken, spastisite, osteoporoz, mesane fonksiyon bozuklukları, enfeksiyonlar gibi hastalığa sekonder gelişen ikincil durumlar nörolojik olmayan ağrı nedenleri arasında sayılabilir. MS'te nöropatik, nosiseptif ve kombine ağrılar olabilir. Multipl sklerozda nöropatik ağrı %50-%80 civarında ve Lhermitte belirtisi, trigeminal nevralji ve süregen disestezik ekstremit ağrısı olarak görülebilmektedir. MS'lilerde %12-28 civarında persistan disestetik ekstremit ağrıları bildirilmektedir. Bu ağrı genellikle kronik ağrı grubunda değerlendirilmekte ve tipik olarak bilateral görülür. Özellikle geceleri daha belirgindir, El ve ayakları etkileyebilir. Spinotalamik yol lezyonları ve buna bağlı gelişen talamik çekirdeklerin deafferantasyonu nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Etkilenen sinirlerde meydana gelen kanalopatinde

bunun nedeni olabileceği düşünülmektedir. Primer progresif MS (PPMS) ve Relapsing progresif MS (RPMS)'lilerde, özellikle servikal ve torakal kord lezyonu olanlarda daha sık görülür. Nosiseptif ağrılar daha çok kas-iskelet sistemi ve yumuşak doku ile ilgili ağrılardır. Yapılan çalışmalarda MS'te baş ağrısının sağlıklı popülasyona göre 3 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Bir çalışmada aurasız migren yaklaşık %34, gerilim tipi baş ağrısı %21 olarak saptanmıştır[103-108].

Paroksizmal belirtiler:

Paroksizmal tonik spazmlar, paroksizmal duysal ataklar, Lhermitte belirtisi, paroksizmal dizatri ve ataksi, aralıklı diplopi gibi klinik tablolar MS'teki paroksizmal belirtiler arasında sayılabilir. Paroksizmal belirtiler, aksonda Ranvier boğumlarında sıçrayarak (saltatory conduction) yayılan elektriksel uyarının, komşu demiyelinize aksonlarda enine yayılımı yani efaptik transmisyonuyla oluşur. Paroksizmal belirtiler tipik olarak kısa sürelidir (saniyelerden 2 dakikaya kadar) ve sık olarak meydana gelir, bazen günde onlarca/yüzlerce kez tekrarlayabilir. Hiperventilasyon, bazı duysal uyarılar, sıcak ve postürle tetiklenebilirler[83].

Bilinç bozukluğu, afazi, apraksi ve nöbet semptomlarının MS başlangıcında görülmesi beklenmez. MS'te fulminan ve hızlı ilerleyen seyir, amiyotrofi, işitme kaybı ve ekstrapiramidal bulguların görülme ihtimali de düşük olduğundan bu durumlarda ayırıcı tanı genişletilmelidir[109, 110].

İlk MS sınıflaması 1996'da ABD ulusal MS derneği tarafından yapılmıştır ve relapsing remitting MS(RRMS), primer progresif MS (PPMS), sekonder progresif MS(SPMS), progresif relapsing MS(PRMS) olarak 4 klinik alt tip belirlenmiştir. 2013'te bir güncelleme yapılmış ve klinik izole sendrom ve radyolojik izole sendrom tanımları da eklenmiştir[111].

Klinik İzole Sendrom (KİS): KİS terimi demiyelinizan santral sinir sistemi hastalığını düşündüren ancak kesin MS tanısını karşılamayan ilk klinik atak olarak tanımlanır. Ateş ve enfeksiyona dair kanıt olmadan, akut/subakut olarak gelişen, 24 saatten uzun süren, optik sinir, medulla spinalis, beyin sapı, serebellum ve daha az

sıklıkta da serebral tutulumu ait bulguları içerir. Hastalarının %50-70'inde beyin MRG'de demyelinizan lezyonlarla uyumlu T2 beyaz cevher lezyonları görülür[111].

Radyolojik İzole Sendrom (RİS): Klinik olarak demyelinizan atak öyküsü olmayan ancak MRG'de MS düşündürülen beyaz cevher lezyonlarının gözlemlendiği durumdur[112].

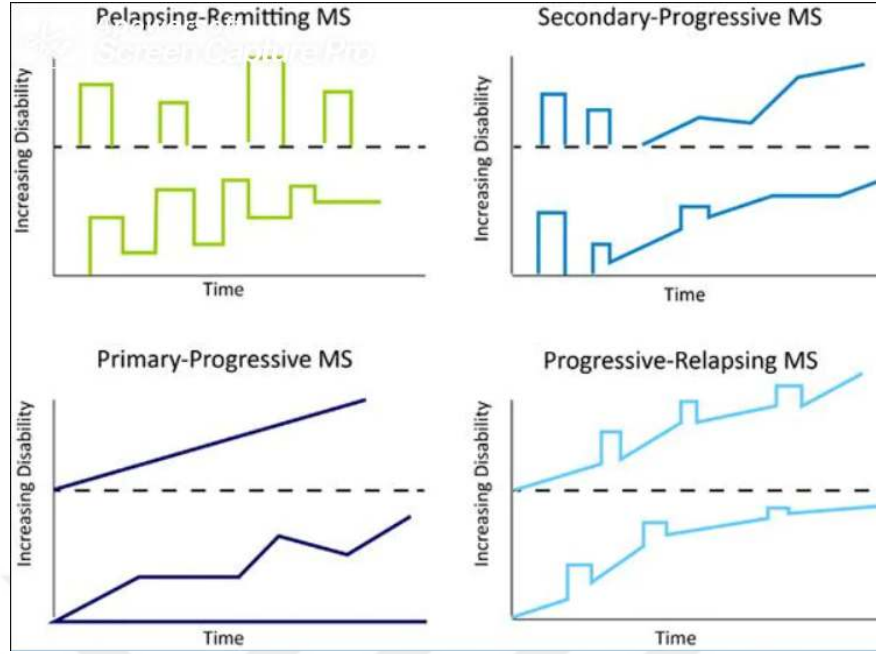
Ataklarla seyreden MS (RRMS): MS hastalarının yaklaşık %85'inde bulunan en yaygın MS fenotipi olan RRMS akut ataklar ve tam ya da tama yakın düzelmenin olduğu remisyon dönemleriyle karakterizedir[14].

Primer Progresif MS (PPMS): Hastalığın başlangıcından itibaren iyileşmeler olmadan ilerleyici seyir gösteren ve MS hastalarının yaklaşık %10-20'sini oluşturan klinik alt tiptir[14].

Sekonder Progresif MS (SPMS): Ataklar ve iyileşmelerle giden RRMS tanısından yaklaşık 10-15 yıl sonra daha az düzelmenin olduğu özürllülüğün giderek arttığı hastalık seyridir. Hem beyaz hem gri cevherde daha az inflamasyon olmasına karşın aksonal hasar ve atrofi belirgindir[113].

Progresif Relapsing MS(PRMS): Tam iyileşmenin olduğu veya olmadığı ataklar ve bu ataklar arasında da ilerleyici bir seyir gösteren hastalık tipidir.

Benin MS: 15 yıl ve daha fazla hastalık süresi olmasına rağmen "Genişletilmiş Özürllülük Durum Ölçeği" (EDSS) skorları ≤ 3 olan hastalar benign MS olarak tanımlanır[114].



Şekil 2. Hastalık Seyir Grafikleri [115]

Birçok klinik ve demografik özelliğin hastalık prognozu üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. İlk 5 yılda az atak ve tam düzelme, duyuşsal ataklar, kadın olmak, erken yaşta hastalık başlangıcı, ilk 3 yılda tedaviye başlanmış olması, yüksek bazal beyin volümü , izole supratentorial ve izole beyin sapı atakları, son 4 yılda atak geçirmemiş olmak iyi prognozla ilişkilirken; erkek cinsiyet, siyah ırk, ilk atakta düzelme olmaması, ilk yılda 2 ve fazla atak, ataklar arası sürenin kısa olması, piramidal ve serebellar bulgulu ataklar, EDSS 3'e kadar tedavi almamış olmak , ileri yaşta başlangıç , bazal yüksek EDSS ve EDSS artışı, sigara içme , multifokal tutulum, izole spinal kord tutulumu, erken dönemde kognitif etkilenme varlığı ise kötü prognozla ilişkilidir[116].

2.1.6. Tanı

MS farkındalığı toplumda artmakta olduğundan gerek klinik gerekse radyolojik olan MS ön tanısı düşünülerek nöroloğa yönlendirilen hasta sayısı da artmaktadır. Artan başvuru oranları yanlış tanı konulan vakaların sayısında da artışa neden olmaktadır. Hastalığın seyrine yönelik tedavilerin en doğru şekilde düzenlenmesi açısından MS'te doğru tanı büyük önem taşımaktadır.

MS, santral sinir sisteminin nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıdır. Tanı iyi bir tıbbi ve nörolojik öykü ve muayene ile başlar. Tanım olarak; hastalık sürecinin MSS’de hem mekânsal hem zamansal yayılımı gösterilmelidir. Mekanda yayılım için MSS’nin multifokal etkileniminin nöroradyolojik veya klinik olarak doğrulanması gerekir. Zamansal yayılım için tekrarlayan klinik ataklar veya nörogörüntüleme lezyonların progresyonu veya yeni lezyon oluşumu gerekir. Ayrıca tüm bu bulguları açıklayacak başka bir tanı olmamalıdır[109]. Ancak MS için patogonomik klinik veya laboratuvar bulgusu olmadığından tanıda standardizasyon için birçok kriter önerilmiştir.

İlk olarak 1965’te Schumacher zamanda yayılım ve mekanda yayılım terimlerinden bahsederek klinik özelliklere dayanan kesin MS tanı kriterleri oluşturmuştur[25].

Tablo 2. Schumacher kriterleri

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Hastalık başlama yaşı 10-50 arası olması2. Nörolojik muayenede objektif bulguların tespit edilmiş olması3. MSS’inde beyaz cevher tutulumu gösteren bulgular4. Zaman içerisinde dağılım<ol style="list-style-type: none">a- En az 24 saat süren ve arası en az 1 ay olan iki veya daha fazla atakb- En az 6 aydan beri devam etmekte olan ve progresyon gösteren klinik seyir5. Alan içerisinde dağılım (yani lezyonların multifokal oluşu)
İki veya daha fazla lezyon ile açıklanabilen semptom ve muayene bulguları6. Tanı yönünden MS’ten daha iyi açıklamanın olmaması |
|--|

1983’te Poser, nörofizyolojik testler ve BOS bulgularını da dahil ederek kriterleri yeniden belirledi. Schumacher kriterlerinde 50 olarak alınan üst yaş sınırı 59’a yükseltildi.

Tablo 3. Poser kriterleri

Kategoriler	Atak	Klinik bulgu	Paraklinik bulgu	BOS
Klinik kesin MS	2	2	-	-
	2	1	ve 1	-
Laboratuvar destekli kesin MS	2	1	veya 1	+
	1	2	-	+
	1	1	ve 1	+
Klinik olası MS	2	1	-	
	1	2	-	
	1	1	ve 1	
Laboratuvar destekli olası MS	2			+

Yeni ve etkili tedavilerin varlığı, erken tanı ve tedavinin önemi ve bu alanda MRG'nin yaygınlaşması ve giderek önem kazanması ile 2001'de McDonald kriterleri getirilmiştir. Mc Donald kriterlerinde MRG'nin öneminin artırılmasıyla birlikte görsel uyartılmış potansiyeller (VEP) ön plana çıkarılmış, BOS'ta oligoklonal bant (OKB) pozitifliğinin yanı sıra immünglobulin G (IgG) indeksi yüksekliği de pozitif BOS bulgusu olarak kabul edilmiş ve primer progresif MS tanımlanmıştır. Bu sınıflandırmada hastalar “MS”, “olası MS” ve “MS değil” olarak kategorilenmiştir. Ayrıca atağın tanımı yapılmış, 24 saat veya daha fazla süren ve iki atak arası sürenin en az 30 gün olduğu şikayetler atak olarak değerlendirilmiştir[25].

Tanıda sensitif ve spesifiklik artırılması amaçlanarak zamanla tanı kriterlerinde güncellemeler yapılmış, Mc Donald 2005 ve ardından 2010 kriterleri yayınlanarak MS teşhisi daha erken konulabilmektedir. 2005'te yapılan revizyonda kriterlerin temel özellikleri korunmuş ancak görüntüleme ve BOS ile ilgili özellikler sadeleştirilmiştir. 2010'da yapılan revizyonda ise uzayda ve zamanda yayılım kriterleri basitleştirilmiştir. MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥ 2 'sinde ≥ 1 lezyon olması , MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması olarak tanımlanmıştır[25].

Son olarak 2017 McDonald kriterleri ile tipik klinik izole sendrom kliniği ile başvuran, klinik ve radyolojik olarak mekansal dağılım kriterlerini karşılayan hastalarda BOS'ta spesifik OKB saptanması ile MS tanısı konabilir. Burada BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer. Bu sınıflamada kortikal ve jukstakortikal lezyonlar mekanda yayılım kriteri olarak eklenmiştir, ve yine 2010 kriterlerinden farklı olarak zamanda yayılım ve mekanda yayılım açısından semptomatik -asemptomatik ayrımı kaldırılmıştır. Bazı durumlarda; kranial MRG tanı için yeterli olmadığında spinal MRG veya BOS incelemesi gibi ek testlerin gerekebileceğini vurgulamıştır[14].

Tablo 4. 2017 Revize McDonald Kriterleri

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥ 2 atak	≥ 2	Yok
≥ 2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak	Yok
≥ 2 atak	1	MSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥ 2	Ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	MSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥ 1 lezyon • Spinal kordda ≥ 2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

2.1.7. Ayırıcı Tanı

MSS'nin değişik lokalizasyonlarına ilişkin fonksiyon kaybına yol açıp kendiliğinden düzelebilen nörolojik hastalık sayısı az olmakla birlikte özellikle hastalığın ilk yıllarında inflamatuvar, enfeksiyöz ve granümatöz nitelikteki çeşitli hastalıklar dalgalı seyirler gösterebilir ve MS'i taklit edebilir. İnflamatuvar hastalıklar olarak granümatöz anjiitis , sistemik lupus eritematozus(SLE) ,sjögren ,behçet hastalığı, poliarteritis nodosa, paraneoplastik ensafalomyelopatiler, akut disemine ensefalomyelopati (ADEM), postenfeksiyöz ensefalomyelitler, enfeksiyöz hastalıklar olarak lyme hastalığı, insan T-hücre lenfotropik virus tip 1(HTLV-1) enfeksiyonu ,insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, progresif multifokal lökoensefalopati(PML) ve nörosifiliz, granümatöz hastalıklar olarak sarkoidoz ,wegener granümatozu, lenfomatoz granümatozis, metakromatik lökodistrofi ve vitamin B12 eksikliği örnek verilebilir[26, 110].

Yardımcı testler, MS tanısını doğrulamak ve diğer olası tanılar dışlamakta çok önemlidir. MS için diagnostik bir kan testi veya başka bir test olmadığından yardımcı tanı yöntemleri esas olarak diğer tanıları dışlamak için kullanılır. Şüpheli atipik demyelinizan lezyonları olan veya MS'i taklit eden diğer inflamatuvar durumlarında olabileceği düşünülen hastalarda klinik ve görüntölme yöntemlerine ek olarak antinükleer antikor(ANA), anti-ekstre nükleer antijen profili (ENA), anti ds-DNA, Sjögren sendromu A (SS-A) , sjögren sendromu B (SS-B) romatoid faktör(RF),aquaporin P4 immünglobulin G(AQP4- IgG),anti miyelin oligodendrosit glikoprotein antikor(anti-mog Ab), otoimmün ensefalit ve paraneoplastik ensefalit antikor paneli gibi antikorlar çalışılmalıdır. MS hastalarında da ANA, antikardiyolipin, antiglikprotein-1, SS-A gibi antikorlar pozitif olabilir ve her zaman ek bir romatolojik hastalık varlığını göstermez. ANA titresi 1/320'den yüksekse ve bir veya daha fazla otoantikor ek otoantikor yüksekliği varsa romatolojik hastalık ihtimali artar. Ayrıca MS hastalarında herhangi bir lyme enfeksiyonu veya lyme nörolojik tutulum bulguları olmasa da lyme antikor pozitifliği görülebileceği gibi, sarkoidoz açısından herhangi bir kanıt olmadan anjiotensin konverting enzim (ACE) pozitifliği de görülebilir. Özetle klinik ve görüntölme bulgularıyla kuvvetle muhtemel MS düşünülen bir hastada, anormal laboratuvar testlerinin varlığı MS

tanısını dışlamaz. Bu durumlarda anormal laboratuvar sonuçları ya yanlış pozitif bir bulgudur ya da komorbid hastalığı gösterebilir[109].

Multiple skleroz tanısında BOS kullanıldığı gibi ayırıcı tanıda diğer hastalıkları dışlamak için de BOS kullanılır. MS hastalarının %10 kadarında BOS bulguları normaldir. MS hastalarında genellikle BOS'ta 5-50 hücre/ml (genellikle 20-30hücre/ml görülürken bazen 90 hücre/ml'de görülebilir) olarak hafif yükselmiş lenfosit ağırlıklı lökositoz görülür. Eğer >50hücre/ml lökositoz varsa ADEM, nöromiyelitis optika (NMO), borrelia, nörosarkoidoz gibi başka enfeksiyöz ve inflamatur nedenler de düşünülmelidir. NMO'da görülen lökositoz MS'ten yüksektir , ayrıca NMO'da nötrofil ve eozinofil hakimiyeti olan bir lökositoz görülür. MS'te çoğunlukla BOS protein düzeyi normaldir, vakaların 1/3 'ünde hafif düzeyde (0,5-0,7 g/L) protein yüksekliği saptanabilir. Bos/serum albümin oranları çoğu MS hastasında normaldir ancak nadiren yüksek olabilir. Yüksek BOS/serum albümin oranı nörotüberküloz, leptomeningeal karsinomatözis veya spinal stenoz gibi inflamatur veya inflamatur olmayan nedenleri düşündürür. OKB pozitifliği ve IgG indeksi intratekal IgG sentezini gösterir. MS için karakteristiktirler ancak MS'e spesifik değildirler. IgG indeksi, BOS/serum IgG oranının, BOS/serum albümin oranına bölünmesi ile elde edilir. Genelde 0.70 üzerindeki değerler artmış kabul edilir. OKB, intratekal IgG sentezinin kalitatif göstergesidir. Sensitifliği ve spesifikliği IgG indeksinden fazladır. Başlangıçta negatif saptanıp, ilerleyen dönemlerde pozitif olabilir ve pozitif saptandıklarında bir daha negatifleşmez. Sadece IgG OKB'nin pozitifliği değil tipi de MS tanısı için önemlidir. Tip-1, BOS'ta ve serumda bant olmayan normal yanıtı gösterir. Tip-2, BOS'ta OKB nin pozitif serumda negatif olmasını gösterir, MS'li hastaların çoğu tip-2 pozitifdir. Kalan MS hastaları ise çoğunlukla tip-3 pozitif olup ,tip-3 OKB de BOS ta daha fazla olmak üzere hem BOS ta hem serumda pozitiflik vardır. Tip-3 aynı zamanda MSS'de immünolojik aktivasyonun olduğu SLE ve nörosarkoidoz gibi hastalıklarda da pozitif olabilir. Tip-4 oligoklonal bant pozitifliğinde ise serumda ve BOS ta eşit pozitiflik vardır ve daha çok SSS ini etkileyen sistemik inflamatur veya enfeksiyöz hastalıklarda, guillain barre sendromu ve ADEM'de de pozitif olabilir. Tip-5'te hem BOS hem serumda monoklonal bir IgG paterni görülüp myelom veya önemi belirsiz monoklonal gamopati gibi tanıları düşündürür. MRZ reaksiyonu , MS tanısı için OKB negatif

veya şüpheli vakalarda en spesifik test kabul edilir ancak testin karmaşıklığı ve maliyeti nedeniyle rutin olarak kullanılmaz[27, 109].

Beyin MRG, MS için en duyarlı görüntüleme yöntemidir. Tanı ve ayırıcı tanıda önemli yeri vardır. MS'li hastaların %85-95'inde beyin MRG'de patoloji saptanır. Azalmış T1 ve artmış T2 ağırlıklı sinyal alanları, artmış su içeriği ile birlikte demiyelinizasyonu gösterir. MS lezyonları tipik olarak ovoid, iyi sınırlı, 6 mm'den büyük ve uzun eksenleri lateral ventriküllere dik yerleşimlidirler. Karakteristik olarak periventriküler, jukstakortikal ve infratentoryel alanlarda görülür. Omurilik lezyonları da iyi sınırlı, iki veya daha az vertebra uzunluğunda, sıklıkla dorsolateralde ve kordun %50 den azını kaplar. En az 3 vertebra uzunluğundaki lezyonlar NMO spektrum bozukluğu'nu (NMOSD) düşündürür. Özellikle ilerleyici semptomların başlangıcında beyinde ve omurilikte yaygın lezyonların görülmesi toksik/metabolik veya genetik hastalık şüphesini de uyandırır. Yeni lezyonlar ortalama 6 hafta kadar gadolinyum tutarlar. 3 aydan uzun süren gadolinyum tutan lezyonlar ayırıcı tanıyı genişletmek gerektiğini düşündürmelidir[28, 110].

Uyarılmış potansiyeller MSS yolaklarının kantitatif fonksiyonel ölçümler sağlar. En sık kullanılan uyarılmış potansiyel olan görsel uyarılmış potansiyel (VEP) görsel patolojinin varlığını ispatlamak veya görsel yolun subklinik asemptomatik tutulumunu saptamak için kullanılır. Uzamış P100 dalga latansı ile birlikte dalga morfolojisinin normal olması demiyelinizan süreci gösterirken amplitüd düşüklüğü ise daha çok aksonal hasarı gösterir. Bazı çalışmalarda görsel şikayeti olmayan MS hastalarının %50-70'inde VEP latansında uzama olduğu saptanmıştır. VEP, MS'i NMOSD gibi diğer inflamatuvar hastalıklardan ayırt etmede de kullanılır. Yapılan iki çalışmada MS'te VEP te daha çok uzamış latans bulgusu görülürken, NMOSD'de hiç yanıt alınamayan VEP daha sık rastlanır ve MS'te olduğu gibi asemptomatik VEP bulgusu beklenmez. VEP haricinde median ve tibial somatosensoriyel uyandırılmış potansiyeller ise spinal lezyonların tanımlanmasında yardımcı olabilir[29-31].

Optik koherans tomografi(OCT), retinayı invivo kesitsel değerlendiren non-invaziv bir inceleme yöntemidir. OCT, MS'li hastalarda makula hastalığını optik

nöritten ayırmada ve MS optik nöritinin NMOSD ve diğer optik nöropatilerden ayırıcı tanısında yardımcıdır[32].

2.1.8. Tedavi

MS tedavisi; atak tedavisi , hastalık modifiye edici tedavi ve semptomatik tedavi olmak üzere üç gruba ayrılır[110].

2.1.8.1. Multipl Sklerozda Atak Tedavisi

MS, %85 hastada atak ve düzelmelerle giden formda başlar[14]. Ayrıca sekonder progresif ve relapsing progresif MS formlarında da ataklar görülür.

Atak 2010 McDonald kriterlerine göre; “Ateş ve enfeksiyon yokken hasta tarafından tarif edilen veya hekim tarafından saptanan ve en az 24 saat süren akut enflamatuvar demiyelinizan süreçle uyumlu bir ya da birden fazla nörolojik defisit olması” olarak tanımlanır[33]. Tedavi edilmeyen atakların yaklaşık %17’si defisit bırakarak iyileşir. Her bir atak Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) skorunda ortalama 0,24-0,57 arasında bir kötüleşmeye neden olmaktadır ve EDSS skorları açısından bakıldığında ataklardan sonra tam düzelme hastaların ancak %55 kadarında görülür[34, 35].

Yalancı atak ise ateşli hastalık, menstrüasyon, hormonal bozukluk, açlık, aşırı yorgunluk sonucu genellikle vücut ısısı artışının da eşlik ettiği daha önceden var olan semptomların ağırlaşması şeklinde ortaya çıkar. Semptomların ısı artışıyla birlikte hasarlı aksonlarda ileti bloğu oluşması sonucu meydana çıktığı düşünülmektedir. Genellikle bir günden kısa sürer ve nedenin ortaya çıkmasıyla başladığı gibi, nedenin ortadan kalkmasıyla son bulur. Genellikle istirahatle ve serin ortamda kaybolur[117].

Atakların steroid veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) gibi anti-enflamatuvar ilaçlarla erken tedavi edilmesinde amaç hem atak süresini kısaltmak hem de atak sonrası özürlülüğü engellemek veya en aza indirmektir. Atak tedavisi bu açıdan immünomodülatör ve immünsupressif tedaviler kadar önemli olabilir. Ataklar tüm dünyada hafif duysal semptomlar dışında genellikle tedavi edilmektedir. Atak

tedavisi ayrıca hastanın sosyal hayatına kaliteli şekilde devam edebilmesi açısından ve MS'in baş edilemez bir hastalık olduğu düşüncesinden hastayı kurtarmak açısından da önemlidir[117-119].

Kortizolün sentetik bir türevi olan metilprednizolon (MP) atak tedavisinde en çok kullanılan ilaçtır. Etki süresi ve glukokortikoid etkisi kortizole göre daha yüksek, mineralokortikoid etkisi daha düşüktür. Oral biyoyararlanımı yüksektir ve kan-beyin bariyerini geçebilir. MP intravenöz (IV) uygulandığında MSS'de hızla yüksek düzeylere ulaşır. Yüksek doz oral MP tedavisi de eşdeğer dozda uygulandığında IV MP ile benzer etkinlikte olduğunu gösteren çalışmalar vardır ancak ülkemizde yüksek doz oral MP preparatı olmadığından tercih edilememektedir[117]. Yaygın kullanılan atak tedavisi, steroidlerin 250-1000 mg/gün dozunda IV olarak 3- 10 gün süre ile uygulanmasıdır.

ACTH sentetik bir polipeptittir ve tek bir ticari preparatı mevcuttur. Yirmi sekiz günde total 12 mg intramüsküler (IM) veya 5-7 gün 1 mg/gün IM olarak verildikten sonra, 3-5 gün 1 mg/gün aşırı olarak uygulanabilir. Azaltılarak kesilmesi önerilir[118].

Hem lenfositler hem de nöronal hücreler üzerinde tanımlanan glukokortikoid reseptörlerinin aktivasyonu, mitokondrial membran potansiyeli bozukluğu ile apoptoza yol açar. Merkezi sinir sistemindeki inflamasyonun ana sorumlusu olan T hücrelerinde apoptozu başlatır. Kortikosteroidler MSS'ye giren inflamatuvar hücrelerin göçünü azaltarakta inflamasyonu etkiler ve MP MS'li bireylerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır. BOS çalışmalarında kortikosteroid tedavisinden sonra intratekal IgG sentezinde bir azalma olduğu saptanmıştır ancak öncesinde OKB varlığı saptanmışsa ömür boyu kalır[26].

Atak tedavisinde plazmaferez de kullanılabilir ancak intravenöz immünglobülin(IVIG) kullanımına dair kanıta dayalı yeterli veri yoktur.

2.1.8.2. Hastalık Modifiye Edici Tedaviler

MS tedavisinin ana amacı, atak sıklığının ve şiddetinin azaltılması, progresif faza geçişin önlenmesi ve özür lülüğün ilerlemesini engellemektir. MS'te hastalığın gidişatı ve progresyonuna etkili uzun dönem iki grup tedavi seçeneği vardır[27].

- 1) İmmunmodulatör tedaviler: İnterferonlar (İnterferon β -1a, İnterferon β -1b), Glatiramer asetat, Natalizumab, Fingolimod, Teriflunamid, Dimetil fumarat
- 2) İmmüsupresif tedaviler: Mitoksantron, Siklofosfamid, Azathioprin, Metotreksat.

Ayrıca MS'te tedavi hastaya özgü olarak basamak ve indüksiyon tedavisi şeklinde iki şekilde planlanır. Genellikle birinci basamak bir ilaç ile tedaviye başlanır ve hastalık progresyonuna göre ikinci ve üçüncü basamak tedavilere geçilebilir. Ancak ilk ataktan başlayarak hastalık çok aktif şekilde seyrediyorsa basamaklı tedavi yerine direk en etkili tedavinin başlanması önerilir[120-122].Klasik enjeksiyon tedavileri olan glatiramer asetat ve interferon-beta tedavileri , oral tedavilerden teriflunamid ve dimetil fumarat MS'te birinci basamak tedaviler grubunda yer almaktadır[120]. Fingolimod, natalizumab, alemtuzumab ve okrelizumab ise ikinci basamak tedavi grubunu oluşturur. Üçüncü basamak tedavileri mitoksantron, siklofosfamid ve hemopoetik kemik iliği plantasyonu oluşturmakta olup klinikte kullanımları çok kısıtlıdır. Bu grupta sadece mitoksantron Amerikan Gıda ve İlaç Endüstrisinden (FDA) onay almıştır[122].

İnterferon Beta: MS etyolojisinde viral enfeksiyonların olabileceği düşünülerek tedavide ilk olarak İnterferon alfa (IF- α) denenmiş ancak atak sayısında artışların gözlenmesiyle tedavi sonlandırılmıştır. Daha sonra IFN- α 'nın IFN- β ile baskılandığı anlaşılmaması üzerine tedavide IFN- β kullanılmış ve IFN- β 'nın hastalıkta hem klinik hem radyolojik yarar sağladığı gözlenmiştir. İnterferon beta; ağırlıklı olarak fibroblastlar tarafından üretilen doğal bir polipeptittir. T hücre proliferasyonunda azalma, proenflamatuvar sitokin üretiminde azalma ve kan beyin bariyerine enflamatuvar hücre göçünde azalma sağlayarak etki gösterir. İnterferon beta $\square$ 1a ve interferon beta $\square$ 1b olmak üzere iki farklı tipi tedavide kullanılır.

İnterferon beta-1b subkutan ve gün aşırı 250 µg olarak uygulanır. İnterferon beta-1a'nın ise biri haftada 1 kez 30 µg intramuskuler ve diğeri haftada 3 kez 22 veya 44 µg subkutan olarak uygulanan 2 ayrı preparatı mevcuttur[76, 77, 123-125].

En sık yan etkisi kas ağrısı, ateş, titreme ve baş ağrısının olduğu grip benzeri semptomlardır. Bu semptomlar enjeksiyondan 2 ila 8 saat sonra başlayıp 24 saat kadar sürebilir. Grip benzeri semptomların interferon beta-1a'da görülme sıklığı %50, interferon beta-1b'de görülme sıklığı %75 civarındadır. Asetaminofen veya nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar bu yan etkileri azaltabilir. Subkutan formlarda enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık ve inflamasyon %85-92 oranında görülür ve zamanla azalır[126]. Diğer sık yan etkiler nötropeni, lenfopeni, lökopeni, trombositopeni, anemi, karaciğer enzim yüksekliği, depresyon, insomnia, baş ağrısı, kaşıntı, raş, alopesi, yorgunluk ve spastisitede artıştır[27]. IFN-β kullanımında nadiren tiroid fonksiyonlarında bozukluk, enjeksiyon yerinde nedbe, apse, nekroz; hepatit ve terlemede artış görülebilir[27].

Glatiramer Asetat: Glatiramer asetat(GA) glutamik asit, lizin, alanin ve tirozin polimerizasyonu ile sentezlenen bir polipeptid karışımıdır. MS patogeneğinde rol oynadığı düşünülen myelin basic proteinin (MBP) sentetik bir analogudur. MS tedavisinde ilacın terapötik etkilerinin immünmodülasyon ve nöroproteksiyon yoluyla olduğu düşünülmektedir. Glatiramer asetat periferde hızla degrade olmasına ve kan beyin bariyerini geçmemesine rağmen, glatiramer asetatın indüklediği T helper-2 hücreleri MSS'ne göç eder ve MS'le ilgili inflamasyonun down-regülasyonuna neden olur. 1996 yılında subkutan glatiramer asetat günde 1 kez 20 mg/ml olarak onaylanmış olup 2015'ten sonra 40mg/ml haftada 3 kez uygulanan formu kullanılmaktadır. 40mg/ml haftada 3 kez uygulanan glatiramer asetatın plasebo ile karşılaştırılmasının yapıldığı GALA çalışmasında yıllık atak oranı, MRG'de T2'de büyüyen lezyon ve T1'de kontrast tutan lezyonu azaltmakta glatiramer asetat üstün bulunmuştur[27, 127].

Enjeksiyon yerinde kızarıklık, uzun süreli kullanımda uygulama yerinde lokalize lipoatrofi, enjeksiyon sonrası saniyeler dakikalar süren dispne, flushing, palpitasyon, göğüs ağrısı ve anksiyete, deri döküntüsü sık rastlanan yan etkilerdendir. GA uygulamasında grip benzeri yan etkiler ve lenfopeni oluşturmaz[27].

Hayvan çalışmalarında interferon beta veya glatiramer asetatın teratojen olduğuna dair kesin veriler yoktur. İnterferon beta veya glatiramer asetat büyük makromoleküler yapıya sahip olduğundan plasenta bariyerini geçemez. İnterferon betanın gebelik kategorisi C, glatiramer asetatın gebelik kategorisi B'dir. Hiçbir insan çalışmasında bu iki ilacın erkeklerde veya kadınlarda doğurganlığı azalttığını veya doğumsal anomali riskinde artışa neden olduğunu kanıtlar bulgu saptanmamıştır. Gebelik sırasında viral hepatitte, miyeloproliferatif hastalıklarda ve multiple myelomda interferon tedavisi güvenle uygulandığından, IF-beta ve GA kullanımı esnasında gebe kalınması gebelik sonlandırılması için endikasyon oluşturmaz. IF-beta ve GA kullanımı ysek hastalık aktivasyon riski olan ve gebelik planlayan kadınlar için uygundur. Gebelikte MS aktivasyon riski azaldığı için bu tedaviler kesilebilir ancak tedaviye devam edilmesi gereken durumlarda fetüse kanıtlanmış yan etkileri olmadığından devam edilebilir[27, 128].

Teriflunamid: MS tedavisinde teriflunamidin primer etkisinin lenfositlerin proliferasyonu üzerine etki ederek olduğu varsayılır. Lenfositlerin oğalması S fazı (sentez,DNA'nın kopyalandığı faz), M fazı(mitoz,bölünen hücrelerin yavrulara bölündüğü faz) ve G fazı olarak 3 ayrı fazda gerçekleşir. S fazındaki DNA sentezi, pürin ve pirimidin bazları dahil olmak üzere yeni yapıtaşlarının sağlanması gerektirir. Teriflunomid, çoğalan lenfositlerde yüksek seviyelerde eksprese edilen bir enzim olan mitokondriyal enzim dihidro-orotat dehidrojenazın (DHODH) geri dönüşümlü inhibisyonu yoluyla de novo pirimidin sentezini bloke eder. Teriflunomid aracılığıyla pirimidin sentezinin blokajı, S fazında hücre çoğalmasını kesintiye uğratır ve çoğalan T ve B hücreleri üzerinde sitostatik bir etki uygulayarak, MS patogenezinde yer alan inflamatuvar süreçlere katılımlarını sınırlandırır. Teriflunamidin ayrıca proinflamatuvar sitokinleri azaltarak, humoral immüniteyi baskılayıcı etkinliği de mevcuttur. Kan beyin bariyerini de geçebildiğinden merkezi sinir sisteminde henüz mekanizması tam olarak aydınlatılamayan etkilerinin de olabileceği düşünülmektedir. 14mg/gün olarak oral tablet formunda kullanılmakta olup yapılan faz-3 çalışmalarında hastalık progresyonunu, nüks oranlarını, MRG'lerde önemli lde azalma tespit edilmiştir.

Sık görülen yan etkiler saç incilmesi, ishal, alanin aminotransferaz yükselmesi, mide bulantısı ve baş ağrısıdır. Saç problemleri genellikle tedavi süresince düzelmekle birlikte %2'den daha az hastada ilaç kesilme nedeni oluşturmuştur. Teriflunamid alan hastalarda tedavinin ilk 6 ayı boyunca düzenli hepatik enzim takibi yapılmalıdır, sonraki tedavi devamında ise daha az sıklıkta olmakla birlikte hepatik enzim takibi devam etmelidir.

Teriflunomid, leflunomidin aktif metabolitidir ve leflunomid romatoid artrit(RA) tedavisinde kullanılmaktadır. Leflunomid, sıçanlarda ve tavşanlarda embriyo öldürücülük ve teratojenite ile ilişkili bulunmuştur ve bu nedenle güvenilir doğum kontrolü önerilir ve gebelik planı olanlarda kontrendikedir. Hamilelik durumunda, teriflunomid alan hastalar, teriflunomid plazma konsantrasyonları 0.02 mg/L'nin altına düşene kadar hızlandırılmış bir eliminasyon prosedüründen geçirilmelidir. Bu düzey, fetus için minimum riske sahip olduğu tahmin edilen bir seviyedir. Bununla birlikte, Teratoloji Bilgi Uzmanları Örgütü (OTIS) tarafından yürütülen iki prospektif çalışmada, leflunomide maruz kalan RA'lı kadınların yeni doğan bebeklerinde majör doğumsal anomali oranında bir artış bulunmadı[27, 129].

Dimetil fumarat: Dimetil fumarat immünomodülatör etkilerini, immün hücrelerin kompozisyonu ve fenotipindeki değişiklikler ve SSS lenfosit infiltrasyonunun azalması yoluyla gösterdiği düşünülmektedir. Dimetil fumarat immün yanıtı proinflamatuvar bir fenotipten anti-inflamatuvar bir fenotipe kaydırır. Dimetil fumarat oksidatif stresi ve T hücresi apoptozunu indükler, T hücresi proliferasyonunu inhibe eder ve antijen sunan hücrelerin aktivasyonunu inhibe eder. İmmün hücrelerin dimetil fumarat aracılı apoptozu, azalmış T hücresi glikoliz, artan reaktif oksijen türleri (ROS) seviyeleri ve glutatyon tükenmesi yoluyla meydana gelebilir. Artan reaktif oksijen ürünleri ve azalan glutatyon düzeyiyle enflamatuvar sitokinler, kemokinler ve adezyon moleküllerini eksprese eden genleri regüle eden nükleer faktör kappa B'nin (NF-kB) hücre çekirdeğine translokasyonunu azaltmaktadır. Kullanım şekli olarak oral yolla alınan ilacın günde 2 kez 120 mg tabletin bir hafta kullanım sonrasında, 2x240 mg/gün dozuna çıkılması önerilmektedir[27, 130]. RRMS hastalarında günde 2 kez 240 mg olarak kullanılan dimetil fumaratın plasebo ile karşılaştırıldığı birkaç faz III çalışmasında, dimetil

fumaratın yıllık relaps oranını 44%-55%, özürllük ilerleyişini 22%–32% azalttığı gösterilmiştir[131, 132].

Dimetil fumarat kullanımında görülebilen yan etkiler arasında ateş basması, karın ağrısı, diyare, bulantı, lenfopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma anaflaksi ve anjiyoödem sayılabilir. Dimetil fumarat kullanımında natalizumab ve fingolimoddan daha az oranda görülmekle birlikte progresif multifokal lökoensefalopati (PML) riski mevcuttur[27].

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada artan öldürücülük, kemikleşmede ve seksüel matüritede gecikme, daha düşük doğum ve testiküler ağırlık ile dimetil fumarat kullanımı ilişkili bulunmuştur. Bunun yanında insan çalışmalarında, gebeliğin erken döneminde dimetil fumarata maruz kaldığında teratojenitede artış saptanmamıştır. İlaç yarı ömrü kısa olması nedeniyle (yaklaşık 1 saat) bir arınma süresi gerektirmez. Anne sütüne dimetil fumarat atılımı hakkında yeterli araştırma olmadığından emzirmeden kaçınılmalıdır[128].

Fingolimod: Fingolimodun lenfositlerin lenfoid dokudan dolaşıma çıkışını önleme ve böylece merkezi sinir sistemini miyelin-reaktif lenfositlerin saldırısından koruma etkisi mevcuttur. In vivo fingolimod, bu immünomodülatör etkiyi, lenfositler üzerindeki sfingosin-1-fosfat (S1P) reseptörlerini bağlayarak yeni bir mekanizma yoluyla uygular. Fingolimod günlük 0.5 mg kapsül olarak oral yolla kullanılan bir ajandır[133]. Yapılan faz III çalışmalarında günlük 0.5 mg fingolimod ile placebo karşılaştırıldığında fingolimod kullananlarda yıllık relaps oranında 48%–55%, özürllük ilerleyişinde 25%–30% ve MRG’de kontrastlanan lezyon sayısında 80% oranında azalma tespit edilmiştir[134-136].

Üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı, öksürük, diare ve sırt ağrısı sık rastlanan yan etkilerdendir. S1P reseptörleri lökositler ve lenfoid dokuda en yüksek yoğunlukta bulunmakla birlikte, kalp, beyin, karaciğer, mide ve muhtemelen retina da dahil olmak üzere diğer organ sistemlerindeki birçok hücre tipinde yaygın olarak eksprese edilirler. Fingolimod için hedef reseptörün bu her yerde bulunan doğası, hipertansiyon, kalp bloğu, bradikardi ve maküler ödem dahil olmak üzere çok çeşitli yan etkilerden sorumludur. Geçici bradikardi ve atriyoventriküler bloğa neden

olabileceğinden yeni başlanan hastalarda ilk dozdan sonra 6 saat süre ile kardiyak monitorizasyon takibi önerilmektedir. Fingolimod kullanımında nadir olarak karaciğer enzimlerinde yükselme ve makula ödemi görülebilir. Bu nedenle düzenli kan sayımı ile tedavi başlangıcında ve tedaviden üç ay sonra rutin göz muayenesi yapılmalıdır. Faz III çalışmasında bir hastada fulminan varicella zoster enfeksiyonu saptandığı için fingolimod başlanması planlanıyorsa ilaç öncesi varicella zoster antikoru taraması yapılması ve negatif saptanması durumunda aşılama yapılması önerilmektedir[133, 134].

Gebelik kategorisi C'dir ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır. Fingolimod, embriyogenez döneminde vasküler sistem oluşumundan sorumlu reseptörler üzerine etkisinden dolayı gebelikte kullanılmamalıdır. Tedavi kesiminden sonra fingolimodun vücuttan atılımı için iki ay geçmesi gerektiği göz önünde bulundurularak bu süre zarfında olası fetal yan etkileri önlemek için kontrasepsiyona devam edilmelidir. Gebe kalma anında veya 6 hafta önce ilaca maruz kalan gebelik sonuçlarını analiz eden bir çalışmada ilaca maruz kaldıktan sonraki toplam 66 gebelikten 28 canlı doğum, 20 elektif sonlandırma, fetal anormallikler nedeniyle 4 sonlandırma, 9 spontan düşük, 2 fetüs malformasyonla (biri konjenital tek taraflı posteromedial tibia eğriliği ve bir akrania) doğum tespit edilmiştir[27, 128].

Natalizumab: Natalizumab α 4-integrine bağlanarak adezyonu engelleyip aktive lökositlerin SSS'ne geçişini azaltan bir IgG4 insanlaştırılmış monoklonal antikordur. 300 mg dozunda ve 4 haftada bir intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır[137]. Bir çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında RRMS hastalarında; yıllık relaps oranında 68%, özürllülük progresyonunda 54% ve MRG' de kontrastlanan lezyon oranında 90%'dan fazla azalma sağladığı saptanmıştır[137-139].

Yan etkiler arasında infüzyon reaksiyonu, hipersensitivite reaksiyonu, baş ağrısı, yorgunluk, nazofarenjit, depresyon, ekstremitte ağrısı, abdominal rahatsızlık, döküntü, hepatotoksisite, lenfositoz, eozinofili ve enfeksiyonlar görülebilir. Enfeksiyonlardan en önemlisi PML'dir. Natalizumab başlanması planlanan hastalara anti-JCV antikoru tayini yapılmalı, test negatifse 6 ayda bir anti-JCV antikoru takip

edilmeli, Anti-JCV antikoru pozitif ancak düşük titreye sahip hastalarda 24. aydan sonra 6 ayda bir yeniden titre bakılmalıdır[27].

Natalizumabın plasenta oluştuğu 13.-14. gebelik haftasına kadar fetal dolaşıma girmediği, ancak ikinci ve üçüncü trimestırda plasental bariyeri aktif olarak geçebildiği düşünölmektedir. Natalizumabın kesilmesi, tedavi sonlandırıldıktan 12-16 hafta sonra ortaya çıkan nüks oranını önemli oranda artırır. Konsepsiyondan sonra natalizumabın sürdürölmesi stratejisini destekleyen yeni veriler 2019 ECTRIMS kongresinde sunulan bir çalışmadan alınmıştır. Mevcut çalışmada MS'li kadınlar son natalizumab infüzyonu zamanına göre üç gruba ayrıldı: grup-1;gebe kalmadan önce, grup-2;ilk 3 aylık dönem, grup-3;ilk trimestırdan sonra tedaviye devam etti. Gebelik sonuçlarını analiz ettikten sonra, gebelik sırasında natalizumab ile tedaviye devam edilen grupta, tedaviye gebeliğin erken döneminde veya gebe kalmadan önce ara verilen gruba kıyasla MS nüks riskinde azalma tespit edildi. Natalizumabın idame güvenliğine ilişkin kanıtlar sınırlı olsada, İngiliz nörologlar bu önerileri kılavuzlarına dahil ederek, natalizumabın 34. gebelik haftasında kesilmesini ve doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede devam edilmesini önerdi. MS nükslerini önlemek için natalizumabın son dozdan sonra 8-12 hafta içinde yeniden uygulanması gerekmektedir. Yapılan bir çalışmada gebelikten 3 ay önce veya gebelik sırasında natalizumaba maruz kalan 355 gebelik sonucu analiz edildi, bunun sonucunda spontan düşöklör ve doğumsal anomaliler genel popölasyona benzer bulundu. Başka bir çalışmada , gebeliğin üçüncü trimestırında natalizumab kullanımı olan 13 yenidoğanın 10'unda hafif-orta derecede trombositopeni ve anemi saptandı. Ayrıca tüm yenidoğanların göbek kordonu kan örneklerinde natalizumab tespit edildi. Natalizumab gebelik sırasında alındığında, doğumdan sonra fetüslerin trombositopeni ve anemi ağıısından mutlaka test edilmeleri gerekir. Natalizumab tedavisi gebelikte devam ettirilebilir, ancak bu stratejinin güvenliğini destekleyen daha fazla kanıt gerektiğinden hastaya yararları fetüs üzerindeki olası sorumsuz etkilerinden daha ağır basığı durumlarda devamı uygundur[128].

Alemtuzumab: Bir hücre yüzey antijeni olup T ve B lenfositlerde yüksek oranda bulunan CD52'ye karşı geliştirilen rekombinant insan monoklonal antikorudur. Bu hücrelerin yıkımına neden olarak lenfositlerin sayısını ve yeniden

oluşmasını azaltır. Böylece potansiyel relapsları engelleme ve hastalık ilerleyişini geciktirme etkisine sahiptir. İlk uygulamada 5 gün arka arkaya (total doz 60 mg) ve 1 yıl sonra 3 gün arka arkaya (total doz 36 mg) 12 mg/gün intravenöz infüzyon olarak uygulanması önerilmektedir[140]. Alemtuzumab, aktif bir hastalığı olan MS'ler için birinci basamak tedavi veya eskalasyon tedavisinde iyi bir alternatiftir. Etkinliği, alemtuzumabın haftada üç kez subkutan interferon β -1a ile karşılaştırıldığı iki ayrı faz III çalışmasında (CARE-MS I, II) kanıtlanmıştır. Her iki çalışmada da alemtuzumab, izlenen tüm MRG parametrelerinde relaps hızında azalma açısından üstün tespit edildi. CARE-MS II denemesinde ilerlemeyi yavaşlatma açısından üstün bulundu. Çalışmaların ilk 2 yılında, alemtuzumab ile tedavi edilen hastaların %32'si ve %39'u NEDA-3(stabil hastalık) durumuna ulaştı (sırasıyla CARE-MS II ve I verileri). Her iki çalışmanın 4 yıllık uzatma sonunda bu sayılar sırasıyla %60 ve %55'e yükseldi[141].

İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar görülebilir. İki hastada infüzyondan birkaç gün sonra listeria menenjitisi görülmüş, bir hastada infüzyondan 8 gün sonra diseminan nekrotizan lökoensefalopati saptanmıştır[27].

Hayvan çalışmaları, organogenez döneminde alemtuzumab'a maruz kalan gebe farelerin yavrularında embriyo öldürücülüğünün arttığını ve B ve T lenfosit düzeylerinin azaldığını bildirmektedir. Son dozdan 1 ay sonra plazmadaki ilaç konsantrasyonu hesaplanamaz olsa da, kadınlara alemtuzumabın kesilmesinden sonra en az 4 ay gebe kalmamaları tavsiye edilir. Alemtuzumab gebelik sonuçlarını analiz eden bir çalışmada 167 gebelikten %66'sı sağlıklı canlı doğum, %22'si spontan düşük, %11'i elektif düşük ve %0,6'sı ölü doğum bildirilmiştir. Alemtuzumab tedavisini tamamladıktan sonra 4 yıl boyunca otoimmün tiroid hastalığı riskinin artmaya devam eder. Tiroid uyarıcı hormon reseptörlerine karşı antikorlar plasentayı geçtiğinden ve geçici neonatal Graves hastalığına neden olabileceğinden, bu durum gebelikte önemlidir. Kadınlarda otoimmün tiroid hastalığından ve fetüse olası zararlarından kaçınmak için tiroid fonksiyon testleri düzenli olarak yapılmalıdır. Alemtuzumab, emziren farelerin sütünde saptanabildiğinden ve insan

alışmaları bulunmadığından, tedavi sırasında veya son dozu aldıktan sonraki 4 ay içinde emzirme önerilmemektedir[128].

Okrelizumab: İntravenöz olarak kullanılan hümanize bir anti-CD20 monoklonal antikordur. İlk uygulamada 2 hafta arayla 300mg olarak uygulanırken daha sonraki uygulamalarda 6 ayda bir 600mg şeklinde devam edilir[142]. RRMS hastalarında okrelizumabın IFN-beta-1a'ya karşı etkinliğini test etmek için OPERA 1 ve 2 adlı iki eşdeğer faz 3, randomize ve çift kör klinik çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmada yıllık relaps oranını azaltmakta, hastalığın progresyonunu azaltmakta, T2 ağırlıklı MRG görüntülemeye yeni veya yeni genişleyen lezyonlar ile kontrast tutan lezyon sayısını azaltmakta okrelizumab üstün bulunmuştur. PPMS hastalarında okrelizumab ile plaseboyu karşılaştıran ORATORİO çalışmasında okrelizumabın hastalık progresyonunu ve beyinde hacim kaybını azaltmakta plaseboya üstün olduğu tespit edilmiştir[142].

Okrelizumab kullanımında infüzyonla ilişkili durumlar en sık olarak görülen yan etkiler olup sıklıkla ilk uygulamada ortaya çıkmaktadır. Ayrıca enfeksiyon ve malignite gibi yan etkilerde gözlenmiştir. Nötralizan antikor oluşma oranı ise %0,4-21,3 olup INF-β1a'ya göre düşük saptanmıştır[143].

Gebe kalımından 6 ay önce ilacın sonlandırılması önerilmektedir. Mart 2019'da sonuçları bildirilen 118 gebeliğin dahil edildiği ancak 54'ünün çalışmayı tamamlayıp sonuçlarının elde edildiği bir çalışmada; %7.4 spontan düşük ve %3 ölü doğum bildirildi. 31 canlı doğumun 27'si sağlıklı fetüs meydana geldi, 4'ünde fetal anomali saptandı ancak sonuçlar okrelizumab ile ilişkili bulunmadı[144].

2.1.8.3. Semptomatik Tedaviler

Semptomatik tedavilerin amacı hastaların fonksiyonel kapasitesini azaltan ve yaşam kalitesini bozan spastisite, ağrı, ataksi, tremor, yürüme bozuklukları, mesane-barsak fonksiyon bozuklukları, cinsel işlev bozuklukları, bilişsel yıkım, yorgunluk, affektif bozukluklar gibi durumlar için uygun tedavi seçeneklerinin sağlanmasıdır[145].

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif bir araştırma olarak planlanmıştır. Ocak 2010 ve Ocak 2021 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğine başvurusu olan hastalar retrospektif olarak tarandı. Ocak 2021- Mart 2021 tarihleri arasında veriler toplandı. Multiple skleroz ve klinik izole sendrom tanısı almış, daha önce gebelik geçiren 505 ve hiç gebelik geçirmeyen 483 kadın hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik özellikleri, hastalık ile ilgili bilgileri (başlangıç özellikleri, süre, şiddet, muayene bulguları, tedavileri), hastalığın progresyonunu belirlemede başvuru sırasındaki ve takipteki EDSS (Expanded disability status scale) skorları, gebelik öncesi 1 yılda , gebelik boyunca ve gebelik sonrasında 1 yılda atak hızları , EDSS skorları MSBase kayıt sisteminden elde edildi. Ayrıca hastalardan izin alınarak kendilerine yöneltilen hastalıkları ve gebelik süreçleri ile ilgili sorulardan oluşan iki bölümlük bir anketten elde edilecek bilgiler değerlendirildi. Multipl skleroz tanısı McDonald kriterlerine göre belirlendi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. 18 yaş ve üzeri olmak
2. Kadın olmak
3. Klinik izole sendrom veya McDonald kriterlerine göre multiple skleroz tanısı olmak

Çalışma dışı bırakma kriterleri:

1. 18 yaşından küçük olmak
2. Gebelik öncesi 1 yıl ve sonraki 1 yıl hiç kontrolü olmamak

Bu çalışmada multiple sklerozlu kadın hastaların gebelik öncesi, gebelik süresince ve gebelik sonrası MS hastalık aktiviteleri, fetal yan etki / gebelik komplikasyonu meydana gelip gelmediği ve geçirilen gebeliklerin MS hastalık progresyonuna etkisi olup olmadığı değerlendirildi.

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. İkili gruplarda normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında bağımsız Örnekler t Testi, normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Üç ve üzeri gruplu normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn Testi ile yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare, Yates ve Fisher's Exact testleri kullanıldı ve çoklu karşılaştırmada Bonferroni Düzeltmeli Z testi ile yapıldı. Normal dağılmayan veriler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho Korelasyon Katsayısı kullanıldı. Sonuçlar nicel veriler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verilirken kategorik veriler için frekans (yüzde) şeklinde verildi. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Kurulundan 2021/21 protokol numarası ile 24/02/2021 tarihinde onay alınmıştır.

4. BULGULAR

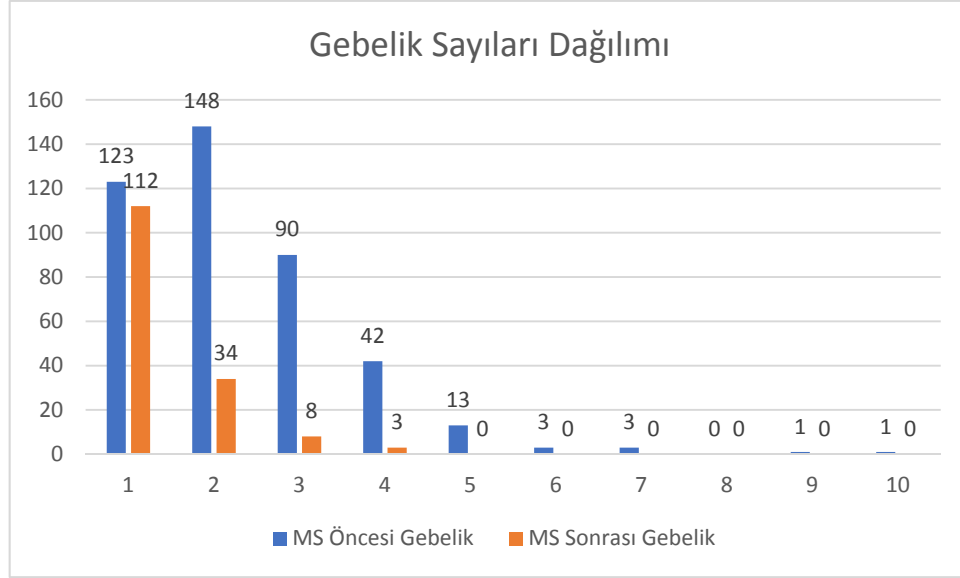
Bu çalışmaya Ocak 2010 ve Ocak 2021 tarihleri arasında takibi olup 505(%51,1) gebelik geçiren, 483(%48,9) gebelik geçirmeyen toplamda 988 MS'li kadın hasta dahil edilmiştir. Gebelik geçiren 505 hastanın 475'i (%94,05) RRMS , 23'ü (%4,55) SPMS ve 7'si (%1,38) PPMS'ti. Hiç gebelik geçirmeyen 483 hastanın 432'si (%89,44) RRMS, 34'ü (%7,039) SPMS ve 17'si (%3,51'i) PPMS'ti. Gebelik geçiren MS'li 505 kadının toplamda 1196 gebeliği değerlendirildi. 125 kişinin 1 gebeliği, 189 kişinin 2 gebeliği, 116 kişinin 3 gebeliği, 51 kişinin 4 gebeliği, 13 kişinin 5 gebeliği, 6 kişinin 6 gebeliği, 3 kişinin 7 gebeliği ,1 kişinin 9 gebeliği ve 1 kişinin 10 gebeliği vardı. Gebeliklerin 297'si (%24,8) KIS sonrası , 899'u (%75,2) KIS öncesi gebelikti. Gebeliklerin 217'si (%18,1) MS sonrası, 979'u (%81,9) MS öncesi gebelikti. Hastaların gebelik başlangıcında kaydedilen ek hastalıkları incelendiğinde 11 kişide alt tipi belirtilmeyen tiroid hastalığı ve 1 kişide hashimoto tiroiditi vardı, 3 kişide migren, 2 kişide ailevi akdeniz ateşi , 1 kişide üveit ,1 kişide romatoid artrit, 1 kişide behçet hastalığı, 1 kişide çölyak hastalığı, 1 kişide epilepsi, 1 kişide kalp hastalığı, 1 kişide hipertansiyon, 1 kişide diyabetes mellitus ve 1 kişide bipolar bozukluk mevcuttu.

Tablo 5. Hastaların Gebelik Özellikleri

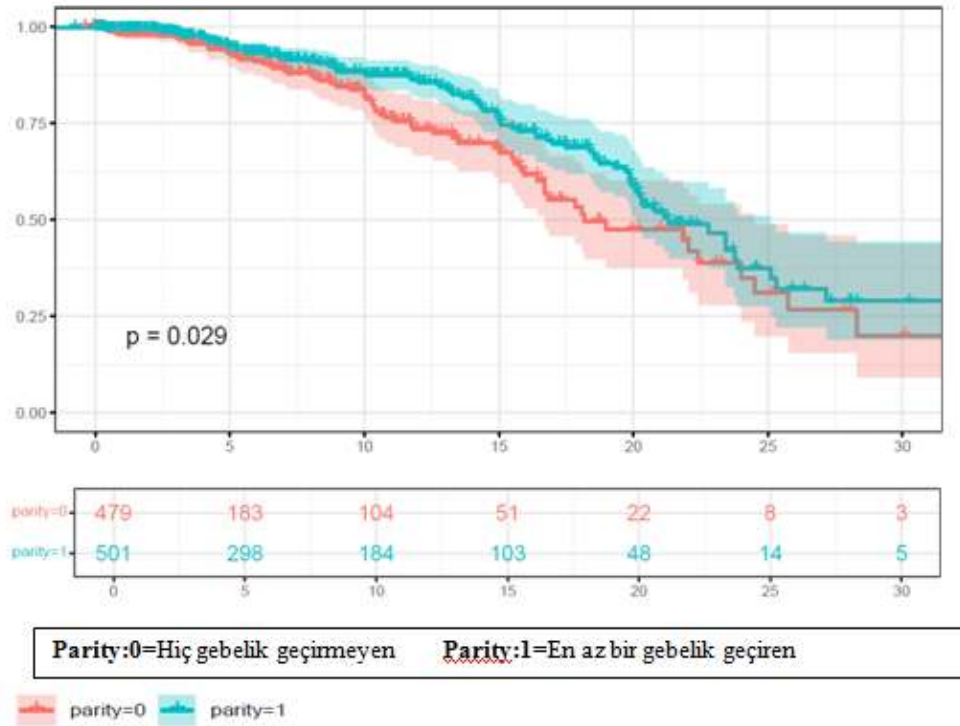
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Gebelik varlığı		
Gebelik olan	505	51,1
Gebelik olmayan	483	48,9
KIS öncesi gebelik		
Yok	297	24,8
Var	899	75,2
MS öncesi gebelik		
Yok	217	18,1
Var	979	81,9

Tablo 6. Gebelik Varlığına Göre MS Alt Tiplerinin Dağılımları

	Gebelik varlığı	
	Gebeliği Olan(505)	Gebeliği Olmayan(483)
PPMS	7(1,38)	17(3,51)
RRMS	475(94,05)	432(89,44)
SPMS	23(4,55)	34(7,039)



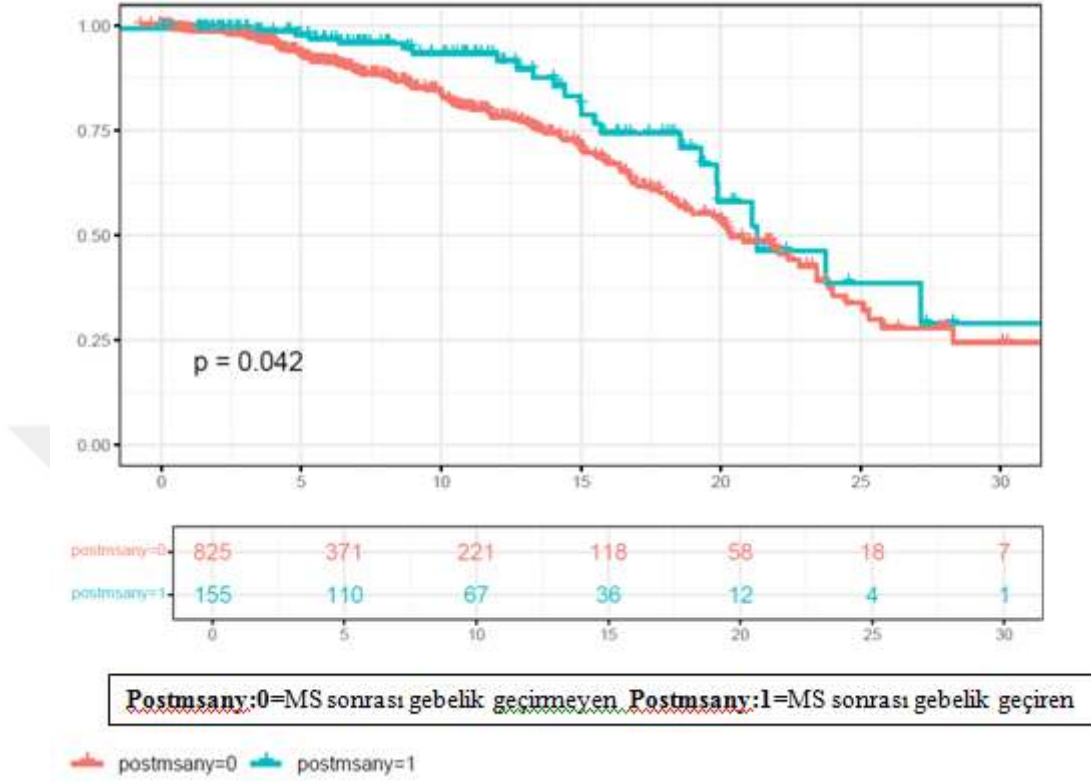
Şekil 3. Hastaların Gebelik Sayısı Dağılımları



Şekil 4. EDSS-6'ya Ulaşanlarda Gebelik Durumuna Göre Sağkalım Grafiği

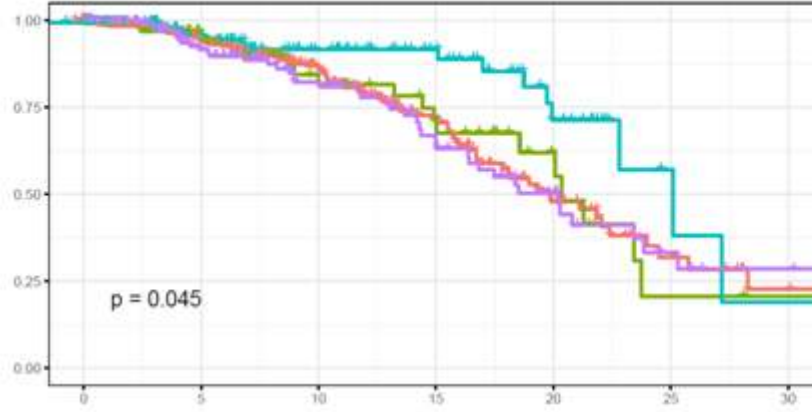
MS hastalarının gebelik öykülerinin EDSS-6'ya ulaşma süresi üzerindeki etkisini göstermek için hastalar gebelik geçirenler ve hiç gebelik geçirmeyenler olarak sınıflandırıldı. Yapılan Kaplan Meier analizi verilerine göre gebelik geçiren hastaların EDSS-6'ya ulaşmaları için geçen sürenin hiç gebeliği olmayanlara göre

daha uzun olduğu tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.029$; şekil-2).



Şekil 5. EDSS-6'ya Ulaşanlarda MS Sonrası Gebelik Durumuna Göre Sağkalım Grafiği

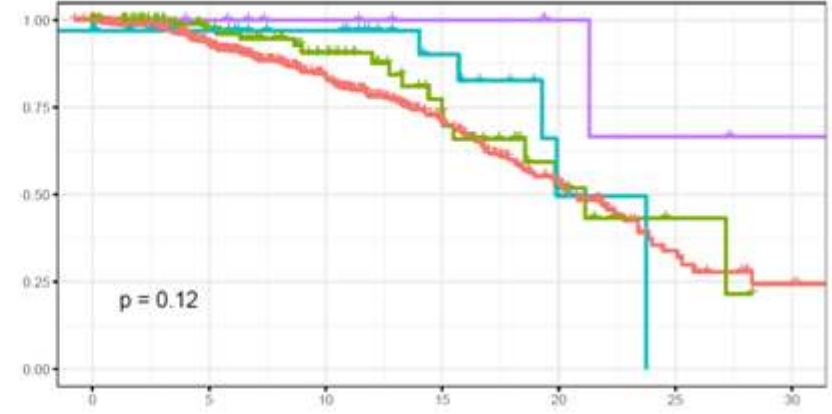
MS hastalarının , MS tanısı sonrası gebelik öykülerinin EDSS-6'ya ulaşma süresi üzerindeki etkisini göstermek için hastalar MS sonrası gebeliği olanlar ve MS sonrası gebeliği olmayanlar olarak sınıflandırıldı. Yapılan Kaplan Meier analizi verilerine göre MS tanısı sonrası gebeliği olan hastaların, MS sonrası gebeliği olmayanlara göre daha uzun sürede EDSS-6'ya ulaştığı tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.042$; şekil-5).



Premscat: MS öncesi gebelik sayısı

premscat=0 premscat=1 premscat=2 premscat=3 postmscat=0 postmscat=1 postmscat=2 postmscat=3

Şekil 6. EDSS-6'ya Ulaşanların MS Öncesi Gebelik Sayısına Göre Sağkalım Grafiği



Postmscat: MS sonrası gebelik sayısı

Şekil 7. EDSS-6'ya Ulaşanların MS Sonrası Gebelik Sayısına Göre Sağkalım Grafiği

Hastalar MS öncesi ve MS sonrası gebelik sayılarına göre gruplandırıldı. EDSS-6'ya ulaşma sürelerine MS öncesi gebelik sayısı ve MS sonrası gebelik sayılarının etkileri incelendi. MS tanısı öncesi 3 ve üzeri gebeliği olanların daha uzun sürede EDSS-6 durumuna ulaştığı ($p=0.045$), MS sonrası gebelik sayısının ise EDSS-6'ya ulaşmada anlamlı etkisi bulunmadığı tespit edildi ($p=0.12$).

Tablo 7. Gebelik Durumuna Göre SPMS Zamanı

	Gebelik varlığı				Test İst.	p*
	Gebeliği olmayan		Gebeliği olan			
	Ort. ± S.sapma	Ort. (min-mak)	Ort. ± S.sapma	Ort. (min-mak)		
RRMS-SPMS ulaşma zamanı	2613,48 ± 2164,94	2528 (4 - 10288)	2403,43 ± 1589,03	2041 (31 - 6280)	375	0,940

* Mann Whitney U Testi

Gebelik geçirenlerin MS'li kadınların RRMS'ten SPMS'e ulaşma süresi ortalama 2403,43 $\pm$ 1589,03 gün ve hiç gebelik geçirmeyenlerin RRMS'ten SPMS'e ulaşma zamanları 2613,48 $\pm$ 2164,94 gün olarak hesaplanmış olup anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0,940).

Tablo 8. Toplam Gebelik Sayısına Göre SPMS Zamanı

	Toplam gebelik sayısı				Test İst.	p*
	1	2	3	4 ve üzeri		
RRMS-SPMS ulaşma zamanı	2696 (1095 - 3287)	1537,5 (31 - 4018)	2707 (721 - 6280)	2542,5 (4 - 10288)	0,908	0,823

*Kruskal Wallis Testi

MS hastalarının RRMS'ten SPMS'e ulaşana kadar geçen süreleri ile gebelik sayıları arasında ilişki olup olmadığına yönelik inceleme yapılmak üzere hastalar gebelik sayılarına göre gruplandırıldı. RRMS'ten SPMS'e ulaşana kadar geçen süre bir gebeliği olanlarda 2696 (1095 - 3287) gün , 2 gebeliği olanlarda 1537,5 (31 - 4018) gün, 3 gebeliği olanlarda 2707 (721 - 6280) gün , dört gebeliği olanlarda 2542,5 (4 - 10288) gün olarak hesaplandı ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p: 0,823).

Tablo 9. SPMS’e Ulaşanlarda Gebelik Durumuna Göre Sağkalım Süreleri

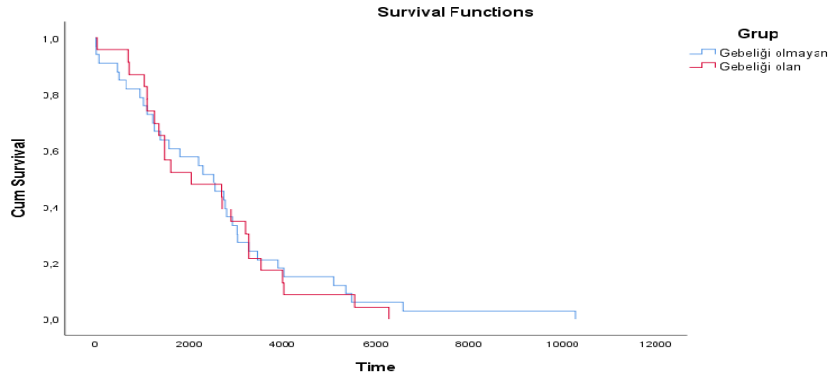
	Estimate (%95 CI)	P
Gebelik Durumu		
Gebelik Olmayan	2528 (1473,484 - 3582,516)	0,781
Gebelik Olan	2041 (108,031 - 3973,969)	

MS hastalarının gebelik durumlarına göre RRMS’ten SPMS’e ulaşma sürelerinin değerlendirilmesinde kullanılan Kaplan Meier analizi sonuçları Tablo-9’da gösterilmiştir. Gebeliği olanlarda ve olmayanlarda SPMS’e ulaşma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,781$)(Şekil-8).

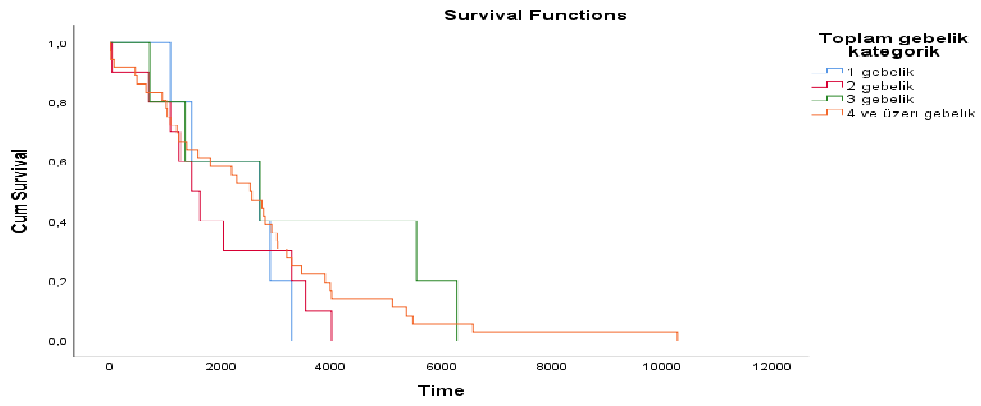
Tablo 10. SPMS’e Ulaşanların Toplam Gebelik Sayısına Göre Sağkalım Süreleri

	Estimate (%95 CI)	P
Toplam Gebelik Sayısı		
1 Gebelik	2696 (44,366 - 5347,634)	0,576
2 Gebelik	1461 (895,427 - 2026,573)	
3 Gebelik	2707 (0 - 5639,901)	
≥ 4 Gebelik	2528 (1719,5 - 3336,5)	

MS hastalarının toplam gebelik sayılarına göre RRMS’ten SPMS’e ulaşma sürelerinin değerlendirilmesinde kullanılan Kaplan Meier analizi sonuçları Tablo-10’da gösterilmiştir. Toplam gebelik sayısına göre SPMS’e ulaşma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,576$)(Şekil-9).



Şekil 8. SPMS'ye Ulaşanlarda Gebelik Durumuna Göre Sağkalım Grafiği



Şekil 9. SPMS'ye Ulaşanların Toplam Gebelik Sayısına Göre Sağkalım Grafiği

Tablo 11. KIS Öncesi Gebelik Zamanına Göre MS'te İlerleme

	KIS öncesi gebelik durumu				Test İst.	p*
	Gebeliği olmayan		Gebeliği olan			
	Ort. ± S.sapma	Ort. (min-mak)	Ort. ± S.sapma	Ort. (min-mak)		
RRMS-SPMS ulaşma zamanı	2848,2 ± 1112,11	2891 (1095 - 4018)	2495,75 ± 2003,09	2191 (4 - 10288)	96,5	0,373
KIS-RRMS ulaşma zamanı	1310,61 ± 2056,57	427 (1 - 14240)	741,12 ± 1341,8	181 (1 - 9404)	38713,5	<0,001

* Mann Whitney U Testi

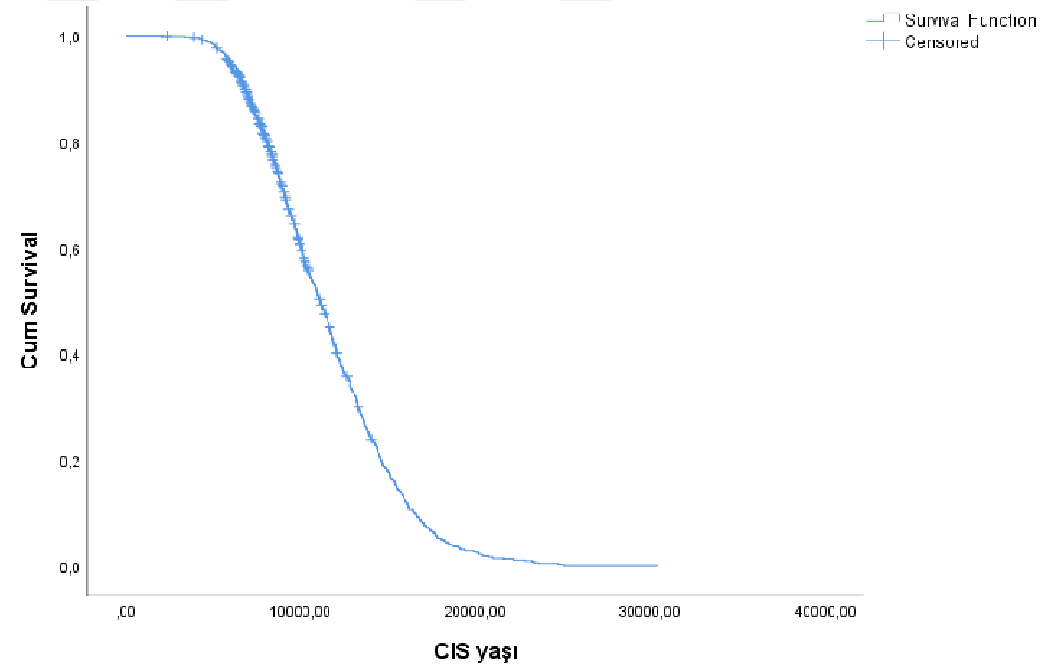
KIS öncesi gebeliği olanların RRMS'ten SPMS'e ulaşma zamanı ortalama 2495,75 $\pm$ 2003,09 gün , KIS öncesi gebeliği olmayanların RRMS'ten SPMS'e ulaşma zamanı ortalama 2848,2 $\pm$ 1112,11 gün olarak hesaplandı ve bu iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p: 0,373). KIS öncesi gebeliği olanlarda KIS'dan RRMS gelişene kadar geçen süre 741,12 $\pm$ 1341,8 gün, KIS öncesi gebeliği olmayanlarda bu süre 1310,61 $\pm$ 2056,57 gün olarak hesaplanmıştır (p: **<0,001**).

Tablo 12. KIS Öncesi Gebelik ve KIS Yaşı İlişkisi

	KIS yaşı		Test istatistiği	p
	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min. - maks.)		
KIS öncesi gebelik				
Var	8000,86 $\pm$ 1866,68	7767 (2348 - 14023)	22967,5	<0,001*
Yok	11278,62 $\pm$ 3882,82	10898 (2072 - 30420)		
KIS öncesi gebelik sayısı				
1	11244,19 $\pm$ 3061,13	10266 (5738 - 20426)c	140,341	<0,001**
2	12596,07 $\pm$ 2891,82	12222 (7397 - 30420)b		
3	13764,05 $\pm$ 2579	13742 (8686 - 23276)b		
4 ve üzeri	10135,27 $\pm$ 3994,63	9087 (2072 - 25079)a		

*Mann-Whitney U testi; **Kruskal Wallis Testi; a-c:Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur.

KIS öncesi gebeliği olanların ortalama KIS başlangıç yaşı $8000,86 \pm 1866,68$ gün , KIS öncesi gebeliği olmayanların ortalama KIS başlangıç yaşı $11278,62 \pm 3882,82$ gün olarak hesaplanmıştır (p: <0,001). KIS öncesi 1 gebeliği olanların ortalama KIS başlangıç yaşı $11244,19 \pm 3061,13$ gün, 2 gebeliği olanların ortalama KIS başlangıç yaşı $12596,07 \pm 2891,82$ gün, 3 gebeliği olanların ortalama KIS başlangıç yaşı $13764,05 \pm 2579$ olarak hesaplandı (p: <0,001).



Şekil 10. KIS Öncesi Gebelik Varlığına Göre Sağkalım Eğrisi

Toplam 217 MS sonrası gebeliğin 149'unda gebelik öncesi 1 yıllık dönemde atak yokken 63'ünde 1 atak, 3'ünde 2 atak ve 2'sinde 3 atak vardı. Bu atakların 20'sinde sensoriyal , 13'ünde görsel, 8'inde beyin sapı, 8'sinde piramidal, 5'inde serebellar bulgular mevcuttu. Atakların 8'inde hem sensoriyal hem piramidal, 2'sinde piramidal ve beyin sapı, 1'inde piramidal ve üriner, 1'inde sensoriyel ve beyin sapı, 1'inde sensoriyel ve görsel, 1'inde sensoriyel ve üriner bulgular mevcuttu. Bu gebeliklerin 109'unda gebelik öncesi 1 yıllık dönemde hastalık modifiye edici tedavi (DMT) kullanımı yoktu, 108'inde DMT kullanımı vardı. 53'ünde IFN-Beta 1a, 11'inde IFN-Beta 1b, 21'inde glatiramer asetat, 11'inde fingolimod, 3'ünde okrelizumab, 3'ünde natalizumab, 5'inde dimetilfumarat 1'inde teriflunamid kullanımı vardı. Gebelik öncesi dönemde DMT kullanımı olan 108 gebeliğin 99'unda tedavi kesimi yapıldı, 9'unda yapılmadı. DMT kesilen gebeliklerin 47'sinde gebeliğin ilk 3 ayında ilaç kesimi yapıldı. 39'unda gebelikten 1-3 ay önce ,7'sinde 4-6 ay önce, 5'inde 7-9 ay önce ,1'inde 9-12 ay önce ilaç kesimi yapıldı. İlaç kesimi yapılamayan 9 durum şu şekildeydi; öncesinde IFN-Beta 1a kullanılan 2 gebelik 4. ve 6. haftalarda abortusla sonuçlandı, öncesinde glatiramer asetat kullanılan 2 gebeliğin biri ektopik gebelik nedeniyle 7 haftalıkken sonlandırıldı diğeri 8 haftalıkken abortus ile sonuçlandı, öncesinde fingolimod kullanılan bir gebelikte 8. haftada elektif küretaj yapıldı , öncesinde dimetilfumarat kullanılan bir gebelik 5. haftada abortusla sonuçlandı. Erken haftalarda abortus veya terminasyonla sonuçlanan bu 7 gebelikte henüz tedavi düzenlemesi yapılmadan gebelikler sonlanmış olup sonrasında da aynı tedavilere devam edildi. Öncesinde IFN-Beta 1a tedavisi kullanılan 1 gebelikte gebelik boyunca tedavisine devam edildi ve normal spontan vaginal yol ile term sağlıklı doğumla sonuçlandı, öncesinde IFN-Beta 1b kullanılan 1 gebelikte ilaca tüm gebelik boyunca devam edildi ve term ancak ölü doğumla sonuçlandı.

Tablo 13. Gebelik Öncesi DMT Kullanımı ve Atak Özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Gebelik Öncesi 1 Yılda kullanılan DMT		
Yok	109	50,23
IFN- β 1b	11	5,06
IFN- β 1a	53	24,42
Glatiramer Asetat	21	9,67
Okrelizumab	3	1,38
Natalizumab	3	1,38
Fingolimod	11	5,06
Dimetilfumarat	5	2,30
Teriflunamid	1	0,46
DMT kesildi mi?		
Hayır	9	8,3
Evet	99	91,6
Gebelik-DMT kesilme zamanı		
1-3 ay sonra	47	47,4
0-3 ay önce	39	39,3
4-6 ay önce	7	7,0
7-9 ay önce	5	5,0
10-12 ay önce	1	1,0
Prekonsepsiyon 1 yıl atak sayısı		
Yok	149	68,6
1 atak	64	29,0
2 atak	3	1,3
3 atak	2	0,92
Prekonsepsiyon atak tipi		
Sensoriyel bulgular	20	29,4
Piramidal bulgular	8	11,7
Beyin sapı bulgular	8	11,7
Serebellar bulgular	5	7,3
Görsel bulgular	13	19,1
Piramidal ve beyin sapı bulguları	2	2,9
Piramidal ve üriner bulgular	1	1,4
Sensoriyel ve piramidal bulgular	8	11,7
Sensoriyel ve beyin sapı bulguları	1	1,4
Sensoriyel ve görsel bulgular	1	1,4
Sensoriyel ve üriner bulgular	1	1,4

MS sonrası 217 gebeliğin 27'sinde gebelikte atak vardı, 190'ında gebelikte atak yoktu. 3 gebelikte hasta ilk demyelinizan atağını geçirdi, 2 gebelikte klinik izole sendrom tanımlı hasta ikinci demyelinizan atağını geçirdi. Gebelikteki atakların 17'si (%62,9) birinci trimestırda, 7'si (%25,9) ikinci trimestırda , 3'ü (%11,1) üçüncü trimestırda görüldü. Atakların 10'unda sensoriyel bulgular, 3'ünde piramidal bulgular, 3'ünde beyin sapı bulguları, 3'ünde görsel bulgular, 1'inde serebellar bulgular, 4'ünde piramidal ve sensoriyel bulgular, 1'inde piramidal ve serebellar bulgular, 1'inde sensoriyel ve beyin sapı bulguları, 1'inde sensoriyel ve üriner bulgular görüldü. Atakların 10'unda MRG yapıldı, 6'sında yeni lezyon görüldü. Atakların 14'ünde pulse steroid tedavisi verildi. Steroid tedavisi verilen atakların 10'u ilk trimestır, ikisi ikinci trimestır ve ikisi üçüncü trimestırdaydı. 7 atakta 3 gün 1000 mg metilprednizolon , 4 atakta 5gün 1000 mg metilprednizolon , 1 atakta 7 gün 1000 mg metilprednizolon , 1 atakta 3 gün 500 mg metilprednizolon, 1 atakta 6 gün 500 mg ve 2 gün 750 mg metilprednizolon verildi. Steroide maruz kalınan gebeliklerin birinde preterm doğum ve sarılık nedeniyle kuvözde kalma görüldü, birinde enfeksiyon nedeniyle kuvözde kalma görülürken diğer gebeliklerde istenmeyen olay görülmedi.

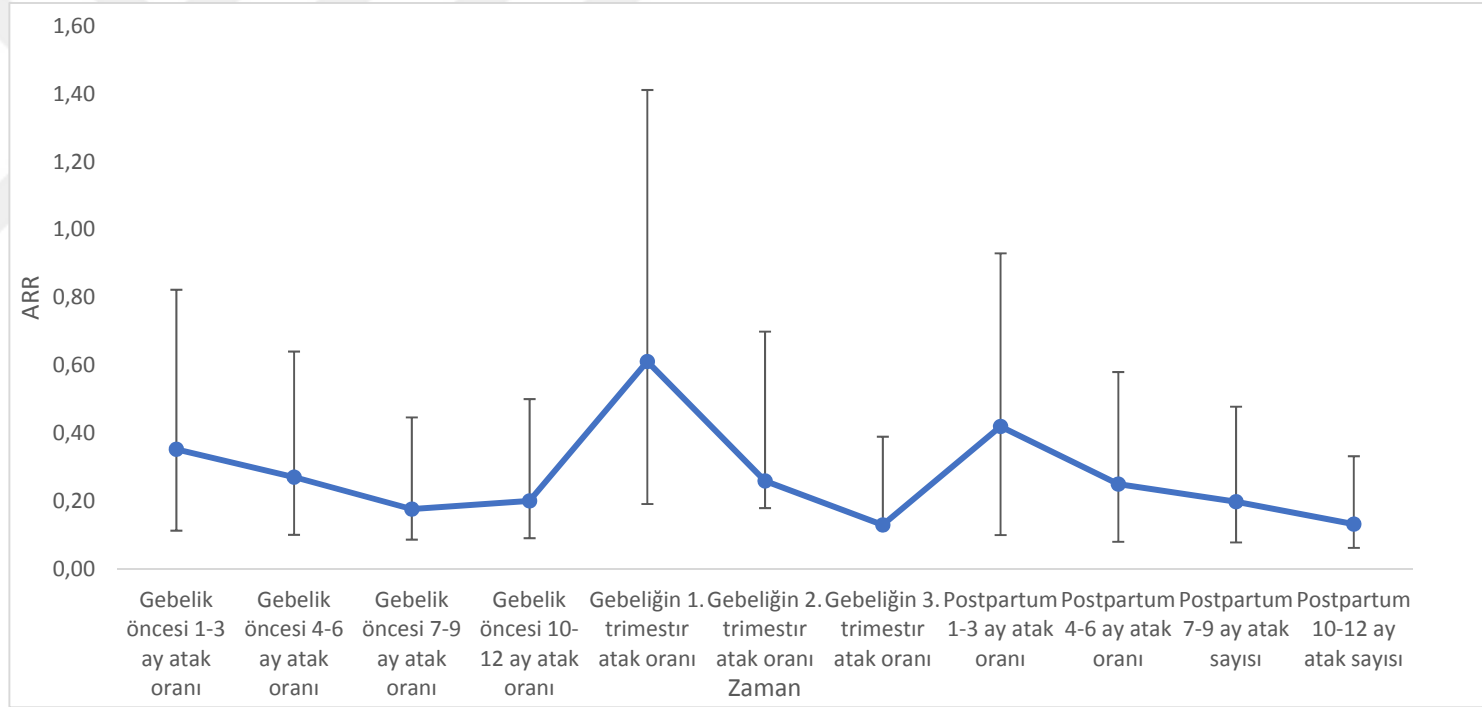
Tablo 14. Gebelikte Atak Özellikleri

Gebelikte atak	Sayı(n)	Yüzde(%)
ok	190	87,5
Var	27	12,5
Gebelikte atak zamanı		
1. Trimestır	17	62,9
2. Trimestır	7	25,9
3. Trimestır	3	11,1
Gebelikte atak tipi		
Sensoriyel bulgular	10	37,0
Piramidal bulgular	3	11,1
Beyin sapı bulguları	3	11,1
Serebellar bulgular	1	3,7
Görsel bulgular	3	11,1
Piramidal ve sensoriyel bulgular	4	14,8
Piramidal ve serebellar bulgular	1	3,7
Sensoriyel ve beyin sapı bulguları	1	3,7
Sensoriyel ve üriner bulgular	1	3,7

MS sonrası 217 gebeliğin postpartum dönemleri incelendiğinde 111'inde (%51,1) postpartum 1 yılda atak görülmedi, 104'ünde (%47,9) 1 atak, 2'sinde (%0,9) 2 atak görüldü. Atakların 36'sı (%33,9) ilk 3 ayda, 28'i (%26,4) 3-6 ayda , 32'si (%30,1) 6-9 ayda ,10'u (%9,4) 9-12 ayda görüldü. Atakların 30'unda sensoriyel bulgular, 17'sinde piramidal bulgular, 10'unda beyin sapı bulguları, 2'sinde serebellar bulgular, 20'sinde görsel bulgular ve 16'sında farklı karakterde bulgular bir arada görüldü. Retrospektif veri analizi yapılan bu çalışmada 11 atağın klinik özellik bilgileri elde edilemedi. 217 gebeliğin 148'sinde postpartum 1 yılda MRG yapıldı. 57'sinde (%38,5) yeni lezyon saptandı. Yeni lezyon saptanan 57 MRG'nin 47'sinde (%82,4) aktif lezyon saptandı. Postpartum 2 yıllık süreçte 217 gebeliğin 118'inde DMT başlandı. 49'unda (%37,1) IFN-Beta 1a, 34'ünde (%25) glatiramer asetat, 15'inde (%11,4) fingolimod, 12'sinde IFN-Beta 1b, 8'inde (%6,1) dimetilfumarat, 6'sında (%4,5) teriflunamid ve 3'ünde (%2,3) natalizumab başlandı. Başlanan natalizumab tedavilerden biri öncesinde fingolimod kullanılan ve kesilen bir gebeliğin 1. ayında başlanmıştı, takibinde gebelikte ve doğumda istenmeyen olay olmadı, konjenital anomali görülmedi. Başlanan glatiramer asetat tedavilerinden biri öncesinde DMT kullanımı olmayan bir hastada gebelikte atak sonrası gebeliğin 3. ayında başlandı, takibinde gebelikte ve doğumda istenmeyen olay olmadı, konjenital anomali görülmedi.

Tablo 15. Postpartum Atak ve DMT Özellikleri

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Postpartum 1 Yılda Atak		
Yok	111	51,1
1 atak	104	47,9
2 atak	2	0,9
Postpartum 1 Yılda Atak Tipi		
Sensoriyel bulgular	30	28,3
Piramidal bulgular	17	16,0
Beyin sapı bulguları	10	9,4
Serebellar bulgular	2	1,8
Görsel bulgular	20	18,8
Diğer	16	15,0
Belirsiz	11	10,3
Postpartum 1 Yılda Atak Zamanı		
İlk 3 ay	36	33,9
3-6 ay	28	26,4
6-9 ay	32	30,1
9-12 ay	10	9,4
Postpartum 1 Yılda MRG		
Yok	69	87,6
Var	148	31,7
MRG’de yeni lezyon		
Yok	91	61,4
Var	57	38,5
MRG’de aktif lezyon		
Yok	10	17,5
Var	47	82,4
Postpartum 2 yılda DMT başlanması		
Hayır	90	41,4
Evet	118	54,3
Kesilmedi	9	4,1
Başlanan DMT		
IFN- β 1b	12	9,1
IFN- β 1a	49	37,1
Glatiramer Asetat	34	25
Natalizumab	3	2,3
Fingolimod	15	11,4
Dimetilfumarat	8	6,1
Teriflunamid	6	4,5



Şekil 11. Gebelik öncesi 1 Yıl, Gebelik ve Gebelik Sonrası 1 Yıl Boyunca Yıllık Atak Oranları (ARR: Annualised Relapse Rates)

Hastaların gebelik öncesi 1 yıl boyunca her 3 aylık periyot , gebelik boyunca her 3 aylık periyot ve gebelik sonrası 1 yıl boyunca her 3 aylık periyot yıllık atak oranları hesaplandığında gebeliğin ilk 3 ayında ve postpartum ilk 3 ayda atak oranındaki pik dikkati çekmektedir (Şekil 11).

Tablo 16. Gebelik Öncesi, Gebelik ve Gebelik Sonrası Dönemde Atak Oranları

	Hasta Sayısı	Atak Sayısı	Atak Geçiren Hasta Sayısı	Ortalama	%95 CI	p*
Gebelik öncesi 1-3 ay	257	26	26	0,35	0,24 - 0,466	---
Gebelik öncesi 4-6 ay	257	21	21	0,27	0,167 - 0,374	---
Gebelik öncesi 7-9 ay	257	14	14	0,18	0,087 - 0,265	---
Gebelik öncesi 10-12 ay	257	15	15	0,20	0,106 - 0,295	---
Gebelik öncesi	257	26	26	0,25	0,25 – 0,25	---
Gebelik 1. trimestır	257	76	69	0,61	0,418 - 0,804	0,516
Gebelik 2. trimestır	257	18	17	0,26	0,083 - 0,436	0,516
Gebelik 3. trimestır	257	7	7	0,13	0 - 0,259	1,000
Postpartum 1-3 ay	257	4	4	0,42	0,325 - 0,515	0,009
Postpartum 4-6 ay	257	45	45	0,25	0,167 - 0,333	0,379
Postpartum 7-9 ay	257	27	27	0,20	0,121 - 0,275	0,161
Postpartum 10-12 ay	257	22	21	0,13	0,067 - 0,198	0,161

*Eşli İki Örnek t Testi

217 MS sonrası gebelik mevcuttu , 3 gebelikte ilk demiyelinizan atak, 2 gebelikte ikinci demiyelinizan atak ve 35 hastada postpartum 1 yıl içinde ilk demiyelinizan atak meydana geldi. Gebelik öncesinde relaps oranı ortalaması 0,25 iken postpartum 1-3 ayda relaps oranı ortalaması 0,42 olarak elde edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür (p=0,009). Gebelik boyunca giderek atak oranı azalmakta olup üçüncü trimestırda en düşük seviyede olduğu görülmüştür ancak gebelik öncesi relaps oranı ile diğer dönemlerdeki relaps oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,050).

Tablo 17. Postpartum Dönemde Atak Geçiren ve Geçirmeyen Hastaların Özellikleri

	Postpartum Atak		Univariate		Multivariate	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Kaç Yıldır MS	4,52 ± 3,79	2,91 ± 3,78	0,886 (0,823 - 0,955)	0,001	0,943 (0,745 - 1,193)	0,625
MS Başlangıç Yaşı	25,78 ± 5,13	25,82 ± 5,05	1,001 (0,954 - 1,052)	0,956	1,084 (0,881 - 1,335)	0,445
Konsepsiyon Sırasında Yaş	29,81 ± 4,82	27,98 ± 5,21	0,927 (0,879 - 0,977)	0,005	0,857 (0,694 - 1,057)	0,149
Prekonsepsiyon 1 Yıl Atak Sayısı	0,24 ± 0,43	0,37 ± 0,64	1,594 (0,988 - 2,572)	0,056	1,449 (0,848 - 2,475)	0,175
Konsepsiyonel EDSS						
<2	118 (58,1)	85 (41,9)	Referans			
≥2	33 (61,1)	21 (38,9)	0,883 (0,478 - 1,633)	0,692	1,704 (0,665 - 4,369)	0,267
Konsepsiyonda Tedavi Alma Durumu						
Almıyor	79 (54,5)	66 (45,5)	Referans			
Birinci basamak	45 (65,2)	24 (34,8)	0,638 (0,353 - 1,156)	0,138	0,777 (0,397 - 1,523)	0,463
İkinci basamak	10 (58,8)	7 (41,2)	0,838 (0,302 - 2,323)	0,734	1,162 (0,356 - 3,79)	0,804

Cox & Snell R²=0,108; Nagelkerke R²=0,145

Postpartum atak varlığına etki eden risk faktörleri Binary Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. Model univariate olarak incelendiğinde MS tanı yılı arttıkça postpartum atak riski 0,886 kat artmaktadır (p=0,001). Konsepsiyon sırasında yaş arttıkça postpartum atak riski de 0,927 kat artmaktadır (p=0,005). Diğer değişkenler postpartum atak riski üzerine anlamlı bulunmamıştır (p>0,050). Model multivariate olarak incelendiğinde değişkenler postpartum atak riski üzerine anlamlı bulunmamıştır (p>0,050).

Tablo 18. Gebelikte Atak Varlığı ile Prekonsepsiyonel ve Postpartum 1 Yıl Atak Sayılarının İlişkisi

	Gebelikte atak		Test İst.	p
	Yok	Var		
Prekonsepsiyonel 1 yıl atak sayısı				
Yok	135 (69,2)a	14 (63,6)a	18,182	<0,001*
1 atak	57 (29,2)a	6 (27,3)a		
2 atak	3 (1,5)a	0 (0)a		
3 atak	0 (0)a	2 (9,1)b		
Postpartum 1 yılda atak sayısı				
Yok	140 (71,8)	9 (40,9)	7,388	0,007**
1 atak	55 (28,2)	13 (59,1)		

*Pearson Ki-Kare Testi,**Yates düzeltmesi, a-b: Her bir satır içerisinde aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

MS tanısı sonrası meydana gelen 217 gebeliğin verileri incelendiğinde gebelikte atak geçirenlerin 14'ünde (%63,6) prekonsepsiyonel 1 yılda atak yoktu, gebelikte atak geçirenlerin 6'sında (%27,3) prekonsepsiyonel 1 yılda 1 atak vardı, gebelikte atak geçirenlerin 2'sinde(%9,1) prekonsepsiyonel 1 yılda 3 atak vardı. Gebelikte atak geçirmeyenlerin 135'inde (%69,2) prekonsepsiyonel 1 yılda atak yoktu, 57'sinde (%29,2) 1 atak, 3'ünde (%1,5) 2 atak vardı. Toplamda gebelikte atak geçirenlerin %63,6'sında gebelik öncesi 1 yılda atak yokken , %36,4'ünde gebelik öncesi 1 yılda atak vardı; gebelikte atak geçirmeyenlerin %69,2'sinde gebelik öncesi 1 yılda atak yokken %30,7'sinde gebelik öncesi 1 yılda atak vardı (p: <0,001). Gebelikte atak geçirenlerin 9'unda (%40,9) postpartum 1 yılda atak yoktu ve 13'ünde (%59,1) postpartum 1 yılda 1 atak vardı, gebelikte atak geçirmeyenlerin % 140'ında (%71,8) postpartum 1 yılda atak yoktu ve 55'inde (%28,2) postpartum 1 yılda 1 atak vardı (p: 0,007).

Tablo 19. Postpartum 1 Yılda Atak Varlığı ile Prekonsepsiyonel 1 Yılda Atak Varlığı İlişkisi

	Prekonsepsiyon 1 yıl atak varlığı		Toplam	Test istatistiği	p*
	Yok	Var			
Postpartum 1 yılda atak varlığı					
Yok	113 (75,8)	36 (52,9)	149 (68,7)	10,338	0,001
Var	36 (24,2)	32 (47,1)	68 (31,3)		

*Yates Düzeltmesi

MS tanısı sonrası meydana gelen 217 gebeliğin verileri incelendiğinde prekonsepsiyonel 1 yıl içerisinde atak geçiren 32 (%47,1) hastanın postpartum 1 yıllık takibinde atak görüldü. Prekonsepsiyonel 1 yıl içerisinde atak geçirmeyen 36 (%24,2) hastanın postpartum 1 yıllık takibinde atak görüldü. Prekonsepsiyonel 1 yıl içerisinde atak geçiren 36 (%52,9) hastanın postpartum 1 yıllık takibinde atak görülmeydi. Prekonsepsiyonel 1 yıl içerisinde atak geçirmeyen 113 (%75,8) hastanın postpartum 1 yıllık takibinde atak görülmeydi. Prekonsepsiyonel dönemde atak geçiren hastalarda postpartum dönemde atak görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (p:0,001).

Tablo 20. Postpartum 1 Yılda Atak Sayısı ile Prekonsepsiyonel 1 Yılda Atak Sayısı İlişkisi

		Postpartum 1 yılda atak sayısı
Prekonsepsiyonel 1 yıl atak sayısı	r	0,246
	p	<0,001

*Spearman's rho Korelasyon Katsayısı

Postpartum 1 yılda atak sayısı ile prekonsepsiyon 1 yılda atak sayısı arasında istatistiksel olarak pozitif yönde zayıf bir ilişki vardır (r=0,246; p<0,001).

Tablo 21. Konsepsiyonel EDSS Değeri ile Postpartum EDSS Değeri İlişkisi

	Postpartum 1. yıl edss	Postpartum 5. yıl edss	Postpartum 10. yıl edss
Gebelik başlangıcında EDSS			
0-1,5	0,98 ± 0,82 1 (0 - 4,5)b	1,43 ± 1,07 1 (0 - 7,5)b	1,8 ± 1,63 1,5 (0 - 7)b
2-3,5	2,51 ± 1,42 2 (0 - 6,5)a	3,24 ± 1,84 2,5 (0 - 7)a	4 ± 2,07 4 (1 - 7)a
4-5,5	3,79 ± 1,41 4 (2 - 6)a	3,25 ± 1,06 3,3 (2,5 - 4)ab	-- --
6-7,5	6 ± 1,41 6 (5 - 7)a	7 ± 0,71 7 (6,5 - 7,5)a	6,5 ± 1,41 6,5 (5,5 - 7,5)ab
Test İst.	77,463	41,301	22,409
p*	<0,001	<0,001	<0,001

*Kruskal Wallis Testi,

Postpartum 1. yıl EDSS ortalaması gebelik başlangıcındaki EDSS'i 0-1,5 arasında olanların 0,98 ± 0,82, 2-3,5 arasında olanların 2,51 ± 1,42, 4-5,5 arasında olanların 3,79 ± 1,41, 6-7,5 arasında olanların 6 ± 1,41 olarak hesaplanmıştır (p: <0,001). Postpartum 5. Yıl EDSS ortalaması gebelik başlangıcındaki EDSS'i 0-1,5 arasında olanların 1,43 ± 1,07, 2-3,5 arasında olanların 3,24 ± 1,84, 4-5,5 arasında olanların 3,25 ± 1,06 , 6-7,5 arasında olanların 7 ± 0,71 olarak hesaplanmıştır (p: <0,001). Postpartum 10. Yıl EDSS ortalaması gebelik başlangıcındaki EDSS'i 0-1,5 arasında olanların 1,8 ± 1,63 , 2-3,5 arasında olanların 4 ± 2,07, 6-7,5 arasında olanların 6,5 ± 1,41 olarak hesaplanmıştır (p: <0,001).

Tablo 22. Konsepsiyonel EDSS Değeri ile MRG’de Yeni/Aktif Lezyon Sayısı İlişkisi

	Gebelikte MRG				Postpartum MRG			
	MRG'de yeni lezyon sayısı		MRG'de GD(+)lezyon sayısı		MRG'de yeni lezyon sayısı		MRG'de GD(+)lezyon sayısı	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Konsepsiyon EDSS	-0,491	0,263	0,081	0,864	-0,052	0,581	0,035	0,713
Postpartum 1.yıl EDSS	-0,019	0,967	0,798	0,032	-0,062	0,510	-0,059	0,528
Postpartum 5.yıl EDSS	0,148	0,812	0,148	0,812	0,054	0,665	0,002	0,990
Postpartum10.yıl EDSS	0	1,000	0	1,000	0,095	0,612	0,106	0,570

r: Spearman’s rho Korelasyon Katsayısı

Konsepsiyonel EDSS ile gebelik döneminde ve postpartum 1 yıllık dönemdeki MRG’si olanlarda yeni lezyon veya aktif gadolinyum tutan (GD+) lezyon sayısı arasında ilişki incelendi ve anlamlı ilişki bulunmadı (p’ler sırasıyla 0,263, 0,864, 0,581, 0,713). Gebelikte MRG’de gadolinyum tutan aktif lezyon sayısı ile postpartum 1.yıl EDSS arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p:0,032). Gebelikte kontrastlı MRG yapılan 3 hasta vardı, bu hastalar gebeliğin ilk 3 ayında atak geçiren ancak gebeliklerinden habersiz olan hastalardı. Kontrastlı çekim yapılan bu hastaların gebelik takibinde gebelik komplikasyonu, doğum komplikasyonu, konjenital anomali görülmedi. Postpartum MRG’de yeni lezyon sayısı ve gadolinyum tutan aktif lezyon sayısı ile postpartum 1.yıl EDSS arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p’ler sırasıyla 0,510, 0,528). Postpartum 5. Yıl EDSS’ler ile gebelik döneminde ve postpartum dönemde yapılan MRG’de yeni lezyon ve aktif lezyon sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p’ler sırasıyla 0,812, 0,812, 0,665, 0,990) . Postpartum 10. yıl EDSS’ler ile gebelik döneminde ve postpartum dönemde yapılan MRG’de yeni lezyon ve aktif lezyon sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p’ler sırasıyla 1,000, 1,000, 0,612, 0,570).

Tablo 23. Gebelik Öncesi Kullanılan DMT ve Gebelikte Atak Durumu

Gebelik öncesi 1 yıl kullandığı DMT	Gebelikte atak?		Toplam
	Yok	Var	
IFN- β 1b	8 (8,4)	3 (21,4)	11 (10,1)
IFN- β 1a	47 (49,5)	6 (42,9)	53 (48,6)
Glatiramer Asetat	18 (18,9)	3 (21,4)	21 (19,3)
Okrelizumab	3 (3,2)	0 (0)	3 (2,8)
Natalizumab	3 (3,2)	0 (0)	3 (2,8)
Fingolimod	9 (9,5)	2 (14,3)	11 (10,1)
Dimetilfumarat	5 (5,3)	0 (0)	5 (4,6)
İmuran	1 (1,1)	0 (0)	1 (0,9)
Teriflunamid	1 (1,1)	0 (0)	1 (0,9)

Gebelikte atak geçirenlerin gebelik öncesi 1 yıllık dönemde kullandıkları DMT'ler sırası ile %42,9 oranında IFN- β 1a, %21,4 oranında IFN- β 1b ile Glatiramer Asetat ve %14,3 oranında fingolimod olmuştur.

Tablo 24. Gebelik Öncesi IF-Beta/Glatiramer asetat ve Fingolimod/Dimetilfumarat kullananlarda Gebelikte ve Postpartum Dönemde Atak Durumu

	Gebelik öncesi 1 Yılda Kullanılan DMT		Test istatistiği	p
	IF-Beta/Glatiramer asetat	Fingolimod/Dimetilfumarat		
Postpartum 1 yılda atak				
Yok	54 (63,5)	9 (56,25)	0,073	0,787*
Var	31 (36,4)	7 (43,75)		
Gebelikte atak				
Yok	73 (85,88)	14 (87,5)	---	1,000**
Var	12 (14,11)	2 (12,5)		

*Yates Düzeltmesi; **Fisher's Exact Test

Gebelik öncesi dönemde IF-Beta veya glatiramer asetat kullanan 73 hastada (%85,88) gebelikte atak görülmezken 12 hastada (%14,11) gebelikte atak görüldü, postpartum dönemde ise 54'ünde (%63,5) atak görülmezken 31'inde (%36,4) atak görüldü. Gebelik öncesi dönemde fingolimod veya dimetilfumarat kullanan 14 hastada (%87,5) gebelikte atak görülmezken 2 hastada (%12,5) gebelikte atak görüldü, postpartum dönemde ise 9'unda (%56,25) atak görülmezken 7'sinde (%43,75) atak görüldü. Gebelikte atak sayısı ile gebelik öncesi dönemde kullanılan DMT ilaç arasında anlamlı fark bulunmadı (p:1,000). Gebelik öncesi dönemde fingolimod/dimetilfumarat kullananlarda postpartum 1 yılda atak görülme yüzdesi %43,75 ile daha yüksek görülmekle birlikte istatistiksel olarak IF-Beta /glatirmer asetat alan grupla anlamlı fark saptanmadı (p:0,787).

Tablo-25: Gebelik öncesi DMT Kesimi ve Gebelik Özellikleri

	Gebelik öncesi DMT kesildi mi?		Test istatistiği	p
	Hayır	Evet		
Gebelikte atak				
Yok	10 (100)	85 (85,9)	---	0,355 ^F
Var	0 (0)	14 (14,1)		
Postpartum 1 yılda atak sayısı				
0	8 (80)	62 (62,6)	---	0,490 ^F
1	2 (20)	37 (37,4)		
Gebelik komplikasyonu				
Yok	9 (100)	91 (96,8)	---	1,000 ^F
Var	0 (0)	3 (3,2)		
Doğum komplikasyonu				
Yok	8 (88,9)	95 (100)	---	0,087 ^F
Var	1 (11,1)	0 (0)		
Abortus/küretaj				
Abortus	4 (50)	11 (73,3)	2,512	0,285*
Küretaj	3 (37,5)	4 (26,7)		
Ölü doğum	1 (12,5)	0 (0)		

*Ki-kare testi, F: Fisher's Exact testi

Gebelik öncesi dönemde DMT tedavisi kesilen hastaların 85'inde (%85,9) gebelikte atak görülmemiş olup 14'ünde (%14,1) gebelikte atak görüldü, 62'sinde (%62,6) postpartum 1 yılda atak görülmemiş olup 37'sinde (%37,4) postpartum 1 yılda atak görüldü, 91'inde (%96,8) gebelik komplikasyonu görülmemiş olup 3'ünde (%3,2) gebelik komplikasyonu görüldü, 95'inde (%100) doğum komplikasyonu görülmedi, 11'inde abortus, 4'ünde küretaj görüldü. Gebelik öncesi dönemde DMT tedavisi kesilmeyen hastaların 10'unda (%100) gebelikte atak görülmedi, 8'inde (%80) postpartum 1 yılda atak görülmemiş olup 2'sinde (%20) postpartum 1 yılda atak görüldü, 9'unda (%100) gebelik komplikasyonu görülmedi, 8'inde (%88,9) doğum komplikasyonu görülmezken 1'inde (%11,1)

doğum komplikasyonu görüldü, 4'ünde abortus, 3'ünde küretaj ve 1'inde ölü doğum görüldü. Gebelik öncesi dönemde DMT kesimi ile gebelikte atak, postpartum dönemde atak, gebelik komplikasyonu, doğum komplikasyonu ve abortus/küretaj/ölü doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p'ler sırasıyla 0,355, 0,490, 1,000 , 0,087 , 0,285).

Tablo-26: Prekonsepsiyonel 1 Yılda Kullanılan DMT ve Postpartum 2 Yılda Başlanan DMT

	Gebelik öncesi 1 yıldır kullandığı DMT							
	IFN-β 1b	IFN-β 1a	Glatiramer Asetat	Okrelizumab	Natalizumab	Fingolimod	Dimetilfumarat	imuran
Hangi DMT? başladı								
IFN-β 1b	4 (57,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IFN-β 1a	1 (14,3)	25 (67,6)	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Glatiramer Asetat	1 (14,3)	4 (10,8)	11 (73,3)	0 (0)	1 (100)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)
Natalizumab	0 (0)	1 (2,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)
Fingolimod	1 (14,3)	4 (10,8)	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)	6 (66,7)	0 (0)	0 (0)
Dimetilfumarat	0 (0)	2 (5,4)	1 (6,7)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
Teriflunamid	0 (0)	1 (2,7)	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	0 (0)

Gebelik öncesi dönemde IFN-Beta 1b kullanan hastaların postpartum dönemde 4'ünde (%57,1'inde) IFN-Beta 1b , 1'inde (%14,3) IFN-Beta 1a, 1'inde (%14,3) glatiramer asetat ve 1'inde (%14,3) fingolimod tedavisi başlandığı görüldü. Gebelik öncesi dönemde IFN-Beta 1a kullanan hastaların postpartum dönemde 25'inde (%67,6) IFN-Beta 1a, 4'ünde (%10,8) glatiramer asetat, 4'ünde (%10,8) fingolimod, 2'sinde (%5,4) dimetilfumarat , 1'inde (%2,7) natalizumab ve 1'inde (%2,7) teriflunamid başlandığı görüldü. Gebelik öncesi dönemde glatiramer asetat kullanan hastaların postpartum dönemde 11'inde (%73,3) glatiramer asetat , 1'inde (%6,7) IFN-Beta 1a, 1'inde (%6,7) fingolimod, 1'inde (%6,7) dimetilfumarat, 1'inde (%6,7) teriflunamid başlandığı görüldü. Gebelik öncesi dönemde fingolimod kullanan hastaların 6'sında postpartum dönemde (%66,7) fingolimod, 1'inde (%11,1) glatiramer asetat, 1'inde (%11,1) natalizumab, 1'inde (%11,1) teriflunamid başlandığı görüldü. Gebelik öncesi dönemde okrelizumab tedavis alan 1 hasta gebelik

sonrası dönemde de okrelizumab ile ,öncesinde natalizumab alan bir hasta sonrasında da natalizumab ile ,öncesinde dimetilfumarat alan bir hastanın sonrasında da dimetilfumarat ile tedavisine devam edildiği görüldü. Gebelik öncesi dönem ile gebelik sonrası dönemde genel olarak tedavi basamakları benzer seyretti.

Tablo-27: Postpartum DMT Başlanma Zamanı ve Postpartum EDSS'ler

	Postpartum 1. Yıl EDSS	Postpartum 5. Yıl EDSS	Postpartum 10. Yıl EDSS
DMT Ne zaman başladı?(ay)			
0-6	1,82 ± 1,63 1,50 (0,00 - 6,50)	2,24 ± 1,96 2,00 (0,00 - 7,50)	3,11 ± 2,62 1,75 (0,00 - 7,50)
6-12	1,78 ± 1,42 1,50 (0,00 - 6,00)	2,27 ± 1,28 2,00 (0,00 - 4,00)	2,40 ± 1,02 2,50 (1,50 - 4,00)
12-18	1,55 ± 1,32 1,50 (0,00 - 5,00)	2,03 ± 1,48 1,50 (1,00 - 6,50)	2,44 ± 1,91 1,50 (1,00 - 6,00)
18 ve üzeri	1,67 ± 1,01 1,50 (0,00 - 4,00)	2,02 ± 1,38 1,50 (0,00 - 6,00)	3,70 ± 1,99 4,00 (0,00 - 6,00)
Test istatistiği	0,585	0,840	2,548
p*	0,900	0,840	0,467

*Kruskal Wallis testi

Postpartum ilk 6 ayda DMT başlananların postpartum 1. yıl EDSS ortalaması 1,82 ± 1,63, 5. yıl EDSS ortalaması 2,24 ± 1,96, 10. yıl EDSS ortalaması 3,11 ± 2,62 olarak hesaplandı. 6-12 ayda tedavi başlananların postpartum 1. yıl EDSS ortalaması 1,78 ± 1,42, 5. yıl EDSS ortalaması 2,27 ± 1,28, 10. yıl EDSS ortalaması 2,40 ± 1,02 olarak hesaplandı. 12-18 ay arası tedavi başlananların postpartum 1. yıl EDSS ortalaması 1,55 ± 1,32, 5. yıl EDSS ortalaması 2,03 ± 1,48, 10. yıl EDSS ortalaması 2,44 ± 1,91 olarak hesaplandı. 18-24 ay arası tedavi başlananların postpartum 1. yıl EDSS ortalaması 1,67 ± 1,01, 5. yıl EDSS ortalaması 2,02 ± 1,38, 10. yıl EDSS ortalaması 3,70 ± 1,99 olarak hesaplandı. Postpartum dönemde DMT başlanma zamanlarına göre postpartum 1. yıl, 5. yıl ve 10. yıl EDSS'ler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p'ler sırasıyla 0,900, 0,840, 0,467).

Tablo-28: Postpartum DMT Başlanması ve Postpartum EDSS'ler

	Hayır		Evet		Test istatistiği	p
	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min. - maks.)	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min. - maks.)		
Postpartum 1.Yıl EDSS	1,35 $\pm$ 1,27	1,3 (0 - 4)	1,64 $\pm$ 1,37	1,5 (0 - 6,5)	434,5	0,579*
Postpartum 5.Yıl EDSS	2,67 $\pm$ 2,52	1,8 (0 - 6,5)	1,99 $\pm$ 1,58	1,5 (0 - 7,5)	138,5	0,700*
Postpartum 10.Yıl EDSS	4,17 $\pm$ 3,69	5,5 (0 - 7)	2,12 $\pm$ 1,96	1,5 (0 - 7)	22	0,402*
Gebelik başlangıcından EDSS-6'ya kadar geçen süre	3455,5 $\pm$ 1938,18	3455,5 (2085 - 4826)	1334,88 $\pm$ 796,25	1388 (360 - 2763)	2,65	0,029*

*Mann-Whitney U testi, **Bağımsız iki örnek t testi

Postpartum dönemde ilk 2 yıl içerisinde DMT başlanmayan hastaların postpartum 1. yıl EDSS ortalaması 1,35 $\pm$ 1,27, 5.yıl EDSS ortalaması 2,67 $\pm$ 2,52, 10. yıl EDSS ortalaması 4,17 $\pm$ 3,69 olarak hesaplandı. Postpartum dönemde ilk 2 yıl içerisinde DMT başlanan hastaların postpartum 1. yıl EDSS ortalaması 1,64 $\pm$ 1,37, 5. yıl EDSS ortalaması 1,99 $\pm$ 1,58, 10. yıl EDSS ortalaması 2,12 $\pm$ 1,96 olarak hesaplandı. Tedavi başlanan ve başlanmayan grupların postpartum 1. yıl, 5. yıl, 10. yıl EDSS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p'ler sırasıyla 0,579, 0,700, 0,402). Postpartum dönemde erken DMT başlanmasının (ilk 2 yıl içerisinde) gebelik başlangıcından EDSS-6'ya kadar geçen süreye etkisi incelendiğinde tedavi başlananlarda ortalama süre 1334,88 $\pm$ 796,25 gün olarak hesaplanırken tedavi başlanmayanlarda ortalama süre 3455,5 $\pm$ 1938,18 gün olarak hesaplanmıştır (p:0,029).

MS tanısı sonrası gerçekleşen 217 gebeliğin 95'inde (%43,7) spontan gebelik meydana gelmişken, 7'sinde (%3,2) yardımcı üreme teknikleri kullanıldı. MS tanısı öncesi gerçekleşen 979 gebeliğin 191'inde (%19,5) spontan gebelik meydana gelmişken 7'sinde (%0,7) yardımcı üreme teknikleri kullanıldı. MS öncesi gebeliklerin 937'si term (%95,7), 28'i preterm (%2,8), 14'ü (%1,4) abortusla sonuçlandı. MS sonrası gebeliklerin 176'sı (%81,1) term, 10'u (%4,6) preterm , 23'ü (%10,5) abortus ve 8'i (%3,6) küretajla sonuçlandı. MS öncesi gebeliklerin 128'inde (%13) normal doğum ,87'sinde (%8,8) sezaryen doğum görüldü. MS sonrası gebeliklerin ise 50'sinde (%23) normal doğum, 54'ünde (%24,8) sezaryen doğum görüldü. MS öncesi sezaryen doğumların 27'sinde (%31) elektif nedenlerle sezaryen doğum yapılırken, 58'inde (%66,6) medikal nedenlerle sezaryen doğum uygulandı ve 45'inde (%51,7) genel anestezi ile sezaryen yapılırken 35'inde (%40,2) spinal anestezi ile sezaryen yapıldı. MS sonrası sezaryen doğumların ise 25'inde (%46,2) elektif nedenle ,28'inde (%51,8) medikal nedenle sezaryen doğum uygulandı ve 33'ünde (%61,1) genel anestezi ile sezaryen yapılırken 16'sında (%29,6) spinal anestezi ile sezaryen yapıldı.

Tablo-29: MS Gebelik Özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
MS Sonrası Gebelikler Üreme Tekniği		
Bilinmeyen	115	52,9
Spontan gebelik	95	43,7
Yardımcı üreme tekniği	7	3,2
MS Öncesi Gebelikler Üreme Tekniği		
Bilinmeyen	781	79,7
Spontan gebelik	191	19,5
Yardımcı üreme tekniği	7	0,7
MS Öncesi Gebelikler		
Term Gebelik (> 37 Hafta)	937	95,7
Preterm Gebelik ($\leq$ 37 Hafta)	28	2,8
Abortus	14	1,4
Küretaj	0	0
MS Sonrası Gebelikler		
Term Gebelik	176	81,1
Preterm Gebelik	10	4,6
Abortus	23	10,5
Küretaj	8	3,6
MS Öncesi Gebelikler		
Normal doğum	128	13,0
Sezaryen doğum	87	8,8
Bilinmeyen	750	76,6
Abortus/Küretaj	14	1,4
MS Sonrası Gebelikler		
Normal doğum	50	23,0
Sezaryen doğum	54	24,8
Bilinmeyen	84	38,7
Abortus/Küretaj	29	13,3
MS Öncesi Gebeliklerde Sezaryen Nedeni		
Elektif	27	31,0
Medikal	58	66,6
MS Sonrası Gebeliklerde Sezaryen Nedeni		
Elektif	25	46,2
Medikal	28	51,8
MS Öncesi Gebeliklerde Anestezi		
Genel anestezi	45	51,7
Spinal anestezi	35	40,2
MS Sonrası Gebeliklerde Anestezi		
Genel anestezi	33	61,1
Spinal anestezi	16	29,6

Tablo 30. Üreme Yöntemi ile MS Hastalık İlişkisi

	Spontan Gebelik		Yardımcı Üreme Tekniği		Test istatistiği	p
	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min. - maks.)	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min. - maks.)		
Kaç Yıldır MS	4,47 $\pm$ 3,82	4 (0 - 20)	7,29 $\pm$ 2,14	8 (3 - 10)	158,5	0,021
Konsepsiyon EDSS	1,09 $\pm$ 1,01	1 (0 - 4)	1,07 $\pm$ 0,53	1 (0 - 1,5)	312,5	0,784

*Mann-Whitney U testi

Spontan gebeliklerin MS hastalık sürelerinin ortalaması $4,47 \pm 3,82$ yıl, yardımcı üreme tekniği kullanımı olanların MS hastalık sürelerinin ortalaması $7,29 \pm 2,14$ yıl olarak hesaplandı ve MS hastalık süresi ile yardımcı üreme tekniği kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p:0,021$). Spontan gebeliklerin konsepsiyonel EDSS ortalamaları $1,09 \pm 1,01$, yardımcı üreme tekniği kullananların konsepsiyonel EDSS ortalamaları $1,07 \pm 0,53$ olarak hesaplandı ve aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p:0,784$).

Tablo 31. Üreme Tipi ile Gebelikte/Postpartum Dönemde Atak

	Spontan gebelik		p*
	Spontan gebelik	Yardımcı üreme tekniği	
Gebelikte atak?			
Yok	83 (87,4)	7 (100)	0,405
Var	12 (12,6)	0 (0)	
Postpartum 1 yılda atak sayısı?			
0	65 (68,4)	6 (85,7)	0,672
1	30 (31,6)	1 (14,3)	

*Fisher's Exact testi

Spontan gebeliklerin gebelik döneminde 83'ünde (%87,4) atak görülmedi ve 12'sinde (%12,6) atak görüldü, spontan gebeliklerin postpartum 1 yıllık döneminde ise 65'inde (%68,4) atak görülmedi ve 30'unda (%31,6) atak görüldü. Yardımcı üreme tekniği kullanılan gebeliklerin gebelik döneminde 7'sinde (%100) atak görülmedi , postpartum 1 yıllık döneminde ise 6'sinde (%85,7) atak görülmedi ve 1'inde (%14,3) atak görüldü. Spontan gebelik ve yardımcı üreme tekniği kullanımı ile gebelikte atak geçirme ve postpartum dönemde atak geçirme riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p'ler sırasıyla 0,405 ve 0,672).

Tablo 32. Prekonsepsiyonel ve Postpartum 1 Yılda Atak Sayısı ile Doğum Zamanı İlişkisi

	Term/Preterm		Test İst.	p
	Term	Preterm		
Prekonsepsiyon 1 yıl atak sayısı				
Yok	116 (65,9)	7 (70)	0,313	0,958*
1 atak	55 (31,3)	3 (30)		
2 atak	3 (1,7)	0 (0)		
3 atak	2 (1,1)	0 (0)		
Postpartum 1 yılda atak sayısı?				
Yok	114 (64,8)	6 (60)	---	0,745**
1 atak	62 (35,2)	4 (40)		

*Pearson Ki Kare Testi;** Fisher's Exact Test

Term doğum olarak sonuçlanan gebeliklerin 116'sında (%65,9) prekonsepsiyonel 1 yılda atak yoktu ,55'inde (%31,3) 1 atak vardı,3'ünde (%1,7) 2 atak vardı, 2'sinde (%1,1) 3 atak vardı ve preterm doğum olarak sonuçlanan gebeliklerin 7'sinde (%70) prekonsepsiyonel 1 yılda atak yoktu, 3'ünde (%30) 1 atak vardı (p: 0,958). Term olarak sonuçlanan gebeliklerin 114'ünde (%64,8) postpartum 1 yılda atak yoktu, 62'sinde (%35,2) 1 atak vardı ve preterm olarak sonuçlanan gebeliklerin 6'sında (%60) postpartum 1 yılda atak yoktu, 4'ünde (%40) 1 atak vardı (p:0,745).

Tablo 33. Atak Sayısı ve Abortus/Küretaj/Ölü Doğum İlişkisi

	Abortus/Küretaj/Ölü Doğum			Toplam	Test istatistiği	p*
	Abortus	Küretaj	Ölü doğum			
Prekonsepsiyon 1 yıl atak sayısı						
0	18 (78,3)	8 (100)	2 (100)	28 (84,8)	2,562	0,278
1	5 (21,7)	0 (0)	0 (0)	5 (15,2)		
Postpartum 1 yılda atak sayısı						
0	22 (95,7)	7 (87,5)	1 (50)	30 (90,9)	4,789	0,091
1	1 (4,3)	1 (12,5)	1 (50)	3 (9,1)		

*Ki-kare testi

Prekonsepsiyonel 1 yıllık dönemde atak geçirmeyenlerin 18'inde abortus, 8'inde küretaj ve 2'sinde ölüm doğum görüldü. Prekonsepsiyonel 1 yıllık dönemde atak geçirenlerin 5'inde abortus görülürken küretaj ve ölü doğum görülmedi. Prekonsepsiyonel dönemdeki atak geçirme durumuyla abortus, küretaj ve ölü doğum gerçekleşmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,278).

Abortus ile sonuçlanan gebeliklerin 22'sinde (%95,7) postpartum dönemde atak görülmezken 1'inde (%4,3) görüldü. Küretaj ile sonuçlanan gebeliklerin 7'sinde (%87,5) postpartum dönemde atak görülmezken 1'inde (%12,5) görüldü. Ölü doğum ile sonuçlanan gebeliklerin 1'inde (%50) postpartum dönemde atak görüldü , 1'inde (%50) atak görülmedi. Abortus, küretaj ve ölü doğum gerçekleşmesinin postpartum dönemde atak oranına istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi tespit edilmedi (p:0,091).

Tablo 34. Konsepsiyonel EDSS ile Abortus/Küretaj/Ölü Doğum İlişkisi

	Abortus/küretaj			Test istatistiği	p
	Abortus	Küretaj	Ölü doğum		
Gebelik başlangıcında EDSS					
0-1,5	19 (0,83)	6 (0,75)	1 (0,5)	4,656	0,324
2-3,5	4 (0,17)	1 (0,13)	1 (0,5)		
4-5,5	0 (0)	1 (0,13)	0 (0)		

*Pearson Ki Kare

Gebelik başlangıcında EDSS 0-1,5 arasında olan 19 hastada abortus, 6 hastada küretaj, 1 hastada ölüm doğum görüldü. Başlangıç EDSS2-3,5 arasında olan 4 hastada abortus, 1 hastada küretaj, 1 hastada ölü doğum görüldü. Başlangıç EDSS 4-5,5 arasında olan 1 hastada küretaj görüldü. Gebelik başlangıç EDSS ile abortus,küretaj veya ölü doğum arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p:0,324).

Tablo 35. Doğum Yöntemi ile Postpartum Atak İlişkisi

	Doğum Yöntemi		Test istatistiği	p
	C/S	NSVY		
Postpartum 1 yılda atak sayısı?				
0	36 (66,7)	34 (68)	0	1
1	18 (33,3)	16 (32)		

*Yates Düzeltmesi

Sezaryen (C/S) ile doğum yapanların 36'sında (%66,7) postpartum 1 yılda atak görülmedi, 18'inde (%33,3) postpartum 1 yılda atak görüldü. Normal spontan vaginal yol (NSVY) ile doğum yapanların %34'ünde (%68) postpartum 1 yılda atak görülmedi, 16'sında

postpartum 1 yılda atak görüldü. C/S doğum ve NSVY doğum ile postpartum dönemde atak görülmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p:1).

Tablo 36. C/S Doğum Anestezi Yöntemi ile Postpartum Atak İlişkisi

	Genel anestezi	Spinal anestezi	Test istatistiği	p
Postpartum 1 yılda atak sayısı?				
0	19 (57,6)	14 (87,5)	3,132	0,077
1	14 (42,4)	2 (12,5)		

*Yates Düzeltmesi

C/S ile doğum yapanların aldıkları anesteziye göre atak sıklıkları karşılaştırması yapıldığında; genel anestezi alanların 19’unda (%57,6) postpartum 1 yıllık dönemde atak görülmezken 14’ünde (%42,4) atak görüldü, spinal anestezi alanların 14’ünde (%87,5) postpartum 1 yıllık dönemde atak görülmezken 2’sinde (%12,5) atak görüldü. Anestezi tipine göre postpartum 1 yıldaki atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p:0.077).

MS öncesi 979 gebeliğin 192'sinde normal doğum ağırlıklı, 15'inde düşük doğum ağırlıklı, 12'sinde büyük doğum ağırlıklı yenidoğan dünyaya geldi. MS öncesi 745 gebeliğin ise doğum ağırlığı verileri tespit edilemedi. MS öncesi gebeliklerin 11'inde gebelikte istenmeyen olay oldu; 3'ünde tiroid hastalığı, 1'inde oligohidramnios, 4'ünde hipertansiyon, 3'ünde gestasyonel diabetes mellitus görüldü. MS öncesi gebeliklerin 6'sında doğumda komplikasyon görüldü; 4'ünde ölü doğum, 1'inde hipoksik doğum ve 1'inde aşırı kanama görüldü. MS öncesi gebeliklerin 10'u çoğul gebelikti. MS öncesi gebeliklerin 223'ünde çocukta bilinen bir hastalık yoktu, 8'inde çocukta bilinen hastalık vardı; 1'inde yarım damak, 1'inde spina bifida, 1'inde meningosel, 1'inde doğuştan kalça çıkığı, 1'inde özefagial anomali, 1'inde tip-1 diabetes mellitus, 1'inde otizm, 1'inde lösemi vardı. Tip-1 diabetes mellitus, otizm ve lösemi görülen çocukların kaç yaşında bu hastalıklara sahip olduğu verisi ve 733 gebelikten dünyaya gelen çocukların hastalıkları olup olmadığına dair veriler elde edilemedi. MS öncesi gebeliklerin 195'inde doğum sonrası çocukta kuvöz ihtiyacı olmadı, 21'inde kuvöz ihtiyacı oldu, 749'unun kuvöz ihtiyacı olup olmadığı verilerine ulaşılamadı. Kuvöz ihtiyacı olduğu bilinen 21 çocuğun 13'ünde kuvözde kalma nedenleri biliniyordu; 1'inde spina bifida, 1'inde özefagial anomali, 1'inde solunum sıkıntısı, 4'ünde sarılık ,6'sında enfeksiyon nedeniyle kuvözde kalma oldu. MS öncesi gebeliklerin 910'unda anneler doğum sonrası dönemde çocuklarını emzirdiler, 69'u ise çocuklarını emzirmediler. Emzirenlerin 246'sının ne kadar emzirdiğine dair veriler elde edilebildi. 77'si 6 ay veya daha az, 76'sı 6-12 ay, 43'ü 12-18 ay, 39'u 18-24 ay ve 11'i 24 aydan uzun süre çocuklarını emzirdiler. 215'inde çocukların ne zaman konuştuklarına dair veriler elde edilebildi. 140'ı 12 ay veya daha erken, 56'sı 12-18 ay arası , 8'i 18-24 ay arası ve 11'i 24 aydan sonra konuşmaya başladı. 215'inde çocukların ne zaman yürüdüklerine dair veriler elde edilebildi. 149'u 12 ay veya daha erken, 63'ü 12-18 ay arasında, 2'si 18-24 ay arasında, 1'i 24 aydan sonra yürümeye başladı.

MS sonrası 217 gebeliğin 93'ünde normal doğum ağırlıklı , 5'inde düşük doğum ağırlıklı, 6'sında büyük doğum ağırlıklı yenidoğan dünyaya geldi. MS sonrası 84 gebeliğin ise doğum ağırlığı verileri tespit edilemedi. MS sonrası gebeliklerin 4'ünde gebelikte istenmeyen olay oldu; 3'ünde gestasyonel diabetes mellitus, 1'inde

hipertansiyon görüldü. MS sonrası gebeliklerin 4'ünde doğumda istenmeyen olay oldu; 2'sinde zor doğum, 2'sinde ölü doğum görüldü. MS sonrası gebeliklerin 3'ü çoğul gebelikti. MS sonrası gebeliklerin 104'ünde çocukta bilinen bir hastalık yoktu, 3'ünde çocukta bilinen hastalık vardı; 1'inde yarım damak, 2'sinde kardiyak anomali vardı. MS sonrası gebeliklerin 81'inde dünyaya gelen çocukların hastalıkları olup olmadığına dair veriler elde edilemedi. MS sonrası gebeliklerin 95'inde doğum sonrası çocukta kuvöz ihtiyacı olmadı, 13'ünde kuvöz ihtiyacı oldu, 80'inde kuvöz ihtiyacı olup olmadığı verilerine ulaşılamadı. Kuvöz ihtiyacı olduğu bilinen 13 çocuğun 10'ünde kuvözde kalma nedenleri biliniyordu; 1'inde brakial plexus hasarı, 3'ünde enfeksiyon, 3'ünde preterm doğum, 3'ünde sarılık nedeniyle kuvözde kalma oldu. MS sonrası gebeliklerin 179'unda anneler doğum sonrası dönemde çocuklarını emzirdiler, 31'i ise çocuklarını emzirmediler. Emzirenlerin 112'sinin ne kadar emzirdiğine dair veriler elde edilebildi. 38'i 6 ay veya daha az, 37'si 6-12 ay, 17'si 12-18 ay, 18'i 18-24 ay ve 2'si 24 aydan uzun süre çocuklarını emzirdiler. 101'inde çocukların ne zaman konuştuklarına dair veriler elde edilebildi. 53'ü 12 ay veya daha erken, 38'i 12-18 ay arası , 4'ü 18-24 ay arası ve 6'sı 24 aydan sonra konuşmaya başladı. 101'inde çocukların ne zaman yürüdüklerine dair veriler elde edilebildi. 64'ü 12 ay veya daha erken, 36'sı 12-18 ay arası, 1'i 24 aydan sonra yürümeye başladı.

Tablo 37. MS'li Kadınların Doğum-Emzirme-Çocuk Özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
MS Öncesi Gebelikler		
Düşük doğum ağırlığı	15	1,5
Normal doğum ağırlığı	192	19,6
Büyük doğum ağırlığı	12	1,2
Abortus	14	1,4
Bilinmeyen	745	76,0
MS Sonrası Gebelikler		
Düşük doğum ağırlığı	5	2,3
Normal doğum ağırlığı	93	42,8
Büyük doğum ağırlığı	6	2,76
Abortus/Küretaj	29	13,3
Bilinmeyen	84	38,7
MS öncesi Gebelikler Konuşma Zamanı		
6-12 Ay	140	65
13-18 Ay	56	26,04
19-24 Ay	8	3,72
>24 Ay	11	5,11
MS Sonrası Gebelikler Konuşma Zamanı		
6-12 Ay	53	52,47
13-18 Ay	38	37,62
19-24 Ay	4	17,82
>24 Ay	6	5,94
MS Öncesi Gebelikler Yürüme Zamanı		
6-12	149	69,30
13-18	63	29,30
19-24	2	0,93
>24	1	0,46
MS Sonrası Gebelikler Yürüme Zamanı		
6-12	64	63,36
13-18	36	35,6
19-24	-	-
>24	1	0,99
MS Öncesi Gebelikler Emzirme Süresi		
0-6	77	31,3
7-12	76	30,89
13-18	43	17,47
19-24	39	15,85
>24	11	4,47
MS Sonrası Gebelikler Emzirme Süresi		
0-6	38	33,9
7-12	37	33,03
13-18	17	15,17
19-24	18	16,07
>24	2	1,78

Tablo 38. Emzirme ve Postpartum EDSS

	Emzirme				Test İst.	p
	Hayır		Evet			
	Ort. ± S.sapma	Ort. (min-mak)	Ort. ± S.sapma	Ort. (min-mak)		
Postpartum 1.Yıl EDSS	1,58 ± 1,61	1,5 (0 - 6)	1,42 ± 1,3	1 (0 - 7)	2567,5	0,731*
Postpartum 5.Yıl EDSS	1,59 ± 1,96	1 (0 - 7)	1,96 ± 1,55	1,5 (0 - 7,5)	823	0,053*
Postpartum 10.Yıl EDSS	1,95 ± 2,54	1 (0 - 7)	2,52 ± 2,01	2 (0 - 7,5)	323,5	0,233*
EDSS6 ya ulaşma zamanı	5169,75 ± 2135,27	5733 (2194 - 7019)	5190,54 ± 2110,79	5177 (502 - 8648)	-0,018	0,986**

* Mann Whitney U Testi;** Bağımsız Örnekler t Testi

Emzirenlerin ve emzirmeyenlerin postpartum 1. yıl, 5. yıl ve 10. yıl EDSS'leri ile EDSS-6'ya ulaşma zamanlarında ilişki incelendi. Emzirenlerde postpartum 1. yıl EDSS ortalama 1,42 $\pm$ 1,3 ve emzirmeyenlerde 1,58 $\pm$ 1,61 (p: 0,731), emzirenlerde postpartum 5. Yıl EDSS ortalama 1,96 $\pm$ 1,55 ve emzirmeyenlerde 1,59 $\pm$ 1,96 (p: 0,053), emzirenlerde postpartum 10. Yıl EDSS ortalama 2,52 $\pm$ 2,01 ve emzirmeyenlerde 1,95 $\pm$ 2,54 (p: 0,233) olarak hesaplandı. Emzirenlerin EDSS-6'ya ulaşma süresi ortalama 5190,54 $\pm$ 2110,79 gün ve emzirmeyenlerin EDSS-6'ya ulaşma süreleri ortalama 5169,75 $\pm$ 2135,27 gün olarak hesaplandı (p: 0,986).

Tablo 39. MS Öncesi ve Sonrası Gebelik Özellikleri

	MS sonrası gebelik	MS öncesi gebelik	Test İst.	p
Term/preterm				
Term	176 (94,6)	933 (97,1)	2,232	0,135*
Preterm	10 (5,4)	28 (2,9)		
Doğum komplikasyonları				
Yok	206 (98,1)	973 (99,4)	---	0,083**
Var	4 (1,9)	6 (0,6)		
Gebelik komplikasyon varlığı				
Yok	205 (98,1)	968 (98,9)	---	0,317**
Var	4 (1,9)	11 (1,1)		
Abortus/küretaj				
Abortus	23 (69,7)a	14 (77,8)a	7,054	0,029***
Küretaj	8 (24,2)a	0 (0)b		
Ölü doğum	2 (6,1)a	4 (22,2)a		
Spontan gebelik				
Spontan gebelik	95 (93,1)	191 (96,5)	---	0,248**
Yardımcı üreme tekniği	7 (6,9)	7 (3,5)		
Kuvözde kaldı mı				
Hayır	95 (88)	196 (90,3)	0,214	0,644*
Evet	13 (12)	21 (9,7)		
Çoğul gebelik				
Yok	209 (98,6)	969 (99)	---	0,713**
Var	3 (1,4)	10 (1)		

*Yates Düzeltmesi; **Fisher's Exact Test; ***Pearson Ki-Kare Test

MS öncesi gebeliklerin 191'i (%96,5) spontan gebelik 7'si (%3,5) yardımcı üreme tekniği kullanımı ile meydana gelen gebelikti, 969'u (%99) tekil gebelik 10'u (%10) çoğul gebelikti, 968'inde (%98,9) gebelik komplikasyonu görülmezken 11'inde (%1,1) gebelik komplikasyonu görüldü, 973'ünde (%99,4) doğum komplikasyonu görülmezken 6'sında (%0,6) doğum komplikasyonu görüldü, 14'ünde (%77,8) abortus 4'ünde (%22,2) ölü doğum görüldü, küretaj yapılan hasta yoktu, 933'ünde (%97,1) term 28'inde (%2,9) preterm doğum görüldü, 196'ısında (%90,3) bebekte doğum sonrası kuvöz ihtiyacı gelişmezken 21'inde (%9,7) bebekte kuvöz ihtiyacı gelişti.

MS sonrası gebeliklerin 95'i (%93,1) spontan gebelik 7'si (%6,9) yardımcı üreme tekniği kullanımı ile meydana gelen gebelikti, 209'u (%98,6) tekil gebelik 3'ü (%1,4) çoğul gebelikti, 205'inde (%98,1) gebelik komplikasyonu görülmezken 4'ünde (%1,9) gebelik komplikasyonu görüldü, 206'sında (%98,1) doğum komplikasyonu görülmezken 4'ünde (%1,9) doğum komplikasyonu görüldü, 23'ünde (%69,7) abortus 8'inde (%24,2) küretaj 2'sinde (%6,1) ölü doğum görüldü, 176'sında (%94,6) term 10'ünde (%5,4) preterm doğum görüldü, 95'inde (%88) bebekte doğum sonrası kuvöz ihtiyacı gelişmezken 13'ünde (%12) bebekte kuvöz ihtiyacı gelişti.

MS öncesi ve sonrası gebelikler için yardımcı üreme tekniği kullanımı, çoğul gebelik oranı, gebelik ve doğum komplikasyonları, term/preterm doğum oranı ve doğum sonrası kuvöz ihtiyacı gelişmesinde anlamlı farklılık bulunmadı (p'ler sırasıyla 0,248, 0,713, 0,317, 0,083, 0,135 , 0,644). Sadece MS sonrası gebeliklerde küretaj oranı MS öncesi gebeliklere oranla daha yüksek bulundu (p:0,029).

Tablo 40. Konsepsiyonel EDSS ile Gebelik/Doğum Komplikasyon İlişkisi

	0-1,5	2-3,5	4-5,5	6-7,5	Test istatistiği p	
Gebelik komplikasyon varlığı						
Yok	151 (97,4)	45 (100)	7 (100)	2 (100)	1,421	0,701
Var	4 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Doğum komplikasyonları						
Yok	153 (98,1)	44 (97,8)	7 (100)	2 (100)	0,199	0,978
Var	3 (1,9)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)		

*Pearson Ki Kare Testi

Gebelik başlangıcındaki EDSS değeri 0-1,5 arasında olan 151 hastada(%97,4) gebelik komplikasyonu görülmezken 4 hastada (%2,6) gebelik komplikasyonu görüldü, 153 hastada (%98,1) doğum komplikasyonu görülmezken 3 hastada (%1,9) doğum komplikasyonu görüldü. Gebelik başlangıcındaki EDSS değeri 2-3,5 arasında olan 45 hastada(%100) gebelik komplikasyonu görülmedi, 44 hastada (%97,8) doğum komplikasyonu görülmezken 1 hastada (%2,2) doğum komplikasyonu görüldü. Gebelik başlangıcındaki EDSS değeri 4-5,5 arasında olan 7 hastada gebelikte ve doğumda komplikasyon görülmedi. Gebelik başlangıcındaki EDSS değeri 6-7,5 arasında olan 2 hastada gebelikte ve doğumda komplikasyon görülmedi. Gebelik başlangıcındaki EDSS değerleri ile gebelik komplikasyonları ve doğum komplikasyonları arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p'ler sırasıyla 0,701 ve 0,978).

Tablo 41. Gebelik/Doğum komplikasyonu ve Hasta Özellikleri

	Kaç Yıldır MS		Anne yaşı	
Gebelik komplikasyon varlığı				
Yok	4,5 ± 3,83	4 (0 - 20)	29,61 ± 5,08	29,2 (10,9 - 44,7)
Var	5,63 ± 3,99	6 (0,5 - 10)	27,55 ± 1,15	27,6 (26,2 - 28,9)
Test istatistiği	326		298	
p	0,481		0,363	
Doğum komplikasyonları				
Yok	4,54 ± 3,85	3,8 (0 - 20)	29,57 ± 5,08	29,1 (10,9 - 44,7)
Var	3,06 ± 1,88	4 (0,3 - 4)	28,91 ± 1,28	28,4 (28 - 30,8)
Test istatistiği	351,5		401,5	
p	0,614		0,957	

*Mann-Whitney U testi

Gebelikte herhangi bir komplikasyon geçirmeyenlerin ortalama MS hastalık süresi $4,5 \pm 3,83$ yıl , gebelikte komplikasyon görülenlerin ortalama MS hastalık süresi $5,63 \pm 3,99$ yıl olarak hesaplandı ve bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p: 0,481). Gebelikte herhangi bir komplikasyon geçirmeyenlerin ortalama anne yaşı $29,61 \pm 5,08$, gebelikte komplikasyon görülenlerin ortalama anne yaşı $27,55 \pm 1,15$ olarak hesaplandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p: 0,363).

Doğumda herhangi bir komplikasyon geçirmeyenlerin ortalama MS hastalık süresi $4,54 \pm 3,85$ yıl , doğumda komplikasyon görülenlerin ortalama MS hastalık süresi $3,06 \pm 1,88$ yıl olarak hesaplandı ve bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p: 0,614). Doğumda herhangi bir komplikasyon geçirmeyenlerin ortalama anne yaşı $29,57 \pm 5,08$, doğumda komplikasyon görülenlerin ortalama anne yaşı $28,91 \pm 1,28$ olarak hesaplandı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p: 0,363).

Tablo 42. Gebelik/Doğum komplikasyonu ve Ek Hastalık

	Ek hastalık		p*
	Var	Yok	
Gebelik komplikasyon varlığı			
Yok	180 (97,8)	19 (100)	1
Var	4 (2,2)	0 (0)	
Doğum komplikasyonları			
Yok	181 (97,8)	19 (100)	1
Var	4 (2,2)	0 (0)	

*Fisher's Exact Testi

MS'li kadınların MS dışı ek hastalıklarının eşlik edip etmemesine göre gebelik ve doğum komplikasyonlarında karşılaştırma yapıldı. Ek hastalığı olan 180 hastada (%97,8) gebelik komplikasyonu görülmedi, 4 hastada (%2,2) gebelik komplikasyonu görüldü. Ek hastalığı olan 181 hastada (%97,8) doğum komplikasyonu görülmedi, 4 hastada (%2,2) doğum komplikasyonu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:1).

Tablo 43. Kuvözde Kalma İle MS Hastalık Süresi/Konsepsiyonel EDSS İlişkisi

	Hayır		Evet		Test istatistiği	p
	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min. - maks.)	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min. - maks.)		
Kaç Yıldır MS	4,26 $\pm$ 3,69	3 (0 - 20)	4,69 $\pm$ 3,66	4 (0,2 - 10)	572	0,666
Konsepsiyon EDSS	1,17 $\pm$ 1,01	1 (0 - 4)	1,08 $\pm$ 0,53	1 (0 - 1,5)	616,5	0,992

*Mann-Whitney U testi

Doğum sonrası bebekleri kuvözde kalan hastaların ortalama MS hastalık süresi $4,69 \pm 3,66$ yıl ve konsepsiyonel EDSS değerleri ortalama $1,08 \pm 0,53$ olarak hesaplandı. Doğum sonrası dönemde bebeklerinde kuvöz ihtiyacı gelişmeyen hastaların ortalama MS hastalık süresi $4,26 \pm 3,69$ yıl ve konsepsiyonel EDSS değerleri ortalama $1,17 \pm 1,01$ olarak hesaplandı. MS hastalık süresi ve konsepsiyonel EDSS ile kuvöz ihtiyacı gelişmesi arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p'ler sırasıyla 0,666 ve 0,992).

Tablo 44. Kuvözde Kalma ile Gebelikte Atak/Steroid Alma İlişkisi

	Küvezde kalma		p*
	Hayır	Evet	
Gebelikte atak			
Yok	85 (90,4)	9 (9,6)	0,064
Var	10 (71,4)	4 (28,6)	
Gebelikte Steroid			
Almadı	85 (90,4)	9 (9,6)	1
Aldı	10 (71,4)	4 (28,6)	

*Fisher's Exat Test

Gebelikte atak geçiren hastaların 4'ünün (%28,6) doğum sonrası dönemde bebekleri kuvözde kaldı, 10'unun(%71,4) böyle bir ihtiyacı olmadı. Gebelikte atak geçirmeyen hastaların 9'unun (%9,6) doğum sonrası dönemde bebekleri kuvözde kaldı, 85'inin (%90,4) böyle bir ihtiyacı olmadı. Gebelikte pulse steroid tedavisi alan hastaların 4'ünün (%28,6) doğum sonrası dönemde bebekleri kuvözde kaldı, 10'unun (%71,4) böyle bir ihtiyacı olmadı. Gebelikte atak geçirmeyen hastaların 9'unun (%9,6) doğum sonrası dönemde bebekleri kuvözde kaldı, 85'inin (%90,4) böyle bir ihtiyacı olmadı. Gebelikte atak geçirmek ve pulse steroid tedavisi almakla doğum sonrası dönemde kuvöz ihtiyacı gelişmesi arasında ilişki saptanmadı (p'ler sırasıyla 0,064 ve 1).

5. TARTIŞMA

Multiple Skleroz (MS) merkezi sinir sistemini etkileyen, demyelinizasyon ve değişik derecelerde aksonal harabiyete yol açan demyelinizasyonla seyreden inflamatuvar bir hastalıktır. Genetik ve çevresel nedenlerle tetiklenen immün disregülasyonun neden olduğu düşünülmektedir[146].

Özellikle 20-40 yaş arası genç kadınları etkiler. MS patogenezinde ön planda Th1 aktivitesi yer alır ve Th1 hücre yanıtının kadınlarda erkeklerden daha baskın olması MS gibi diğer otoimmün hastalıkların kadınlarda neden daha sık görüldüğünü kısmen açıklamaktadır. Düşük seviyede östrojen proenflamatuvar TH1 yanıtı artırırken, yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri TH2 yanıtı artırır[146, 147].

Menstrüasyon döneminden önce kadınlarda östrojen ve progesteron seviyelerinin çok düşük olduğu ve bu dönemde MS ataklarında alevlenme olduğu saptanmıştır. Progesteron ve östrojen seviyelerinin çok yüksek olduğu gebeliğin 3. Trimesterinde ise atak oranının belirgin azaldığı , postpartum dönemde atak sıklığı ve şiddetinin arttığı tespit edilmiştir. Östrojen proenflamatuvar sinyalleri azaltırken , progesteron ise reaktif gliozisi ve mikrogial enflamatuvar yanıtı düşürüp remyelinizasyonu artırır[147].

Kadınlarda, relapsing remitting MS tipi daha sık görülür, erkeklerde disabilite daha belirgindir ve daha kısa sürede progresif hastalık formuna geçiş görülür. Manyetik rezonans görüntülemelerde ise erkeklerde daha az enflamatuvar aktivite görülmekle birlikte , aksonal kayıp ve nörodejenerasyonun işareti olan kara delik görüntüsüne daha sık rastlanmaktadır. Bu farklılıklar, seks hormonlarının MS patolojisinde yeri olduğu fikrini desteklemektedir[147].

Gebelik immünmodülatör etkilerinden ötürü kadınlarda MS gelişimi için koruyucu etkiye sahip olabilir. Sosyokültürel ve ekonomik nedenlerle birlikte önceki yıllara göre kadınlardaki gebelik sayısının azalmasının son yıllarda MS görülme sıklığının artışının nedenlerinden biri olabileceği düşünülmektedir[148].

Bu çalışma, MS'li kadınlarda gebeliğin risk ve prognostik faktörler üzerindeki etkileri ve MS'li hastalarda doğurganlık ve gebeliği tartışmaktadır.

Çocuk sahibi olmamak ve infertilite tedavisi görmek MS'li kadınlarda normal popülasyona kıyasla daha sık görülür. Ancak MS'teki çocuksuzluğun hastalıkla mı, kullanılan ilaçlarla mı yoksa MS'li kadınların gebeliği daha az tercih etmesinden mi kaynaklandığı halen net değildir. Antimülleryen hormon (AMH) menstrüel siklusan bağımsız olarak over rezervini gösteren bir biomarkerdir. Jan Thöne ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada reproduktif çağıdaki 76 kadın RRMS hastası ve 58 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı yumurtalık rezervini gösteren AMH seviyeleri bakıldı. Bu çalışmada RRMS'li kadınlarda sağlıklı kontrollere göre AMH seviyeleri düşük bulundu. Ayrıca sağlıklı kontrollere kıyasla RRMS'li kadınların büyük bir kısmında AMH seviyesi oldukça düşük bulundu. Bu çalışma MS'li kadınlarda doğurganlıkta azalma olabileceğini göstermektedir[149]. Houtchens ve arkadaşlarının çalışmasında MS hastalığı olmayan kadınlarla kıyaslandığında MS'li kadınlarda daha büyük oranda infertilite tespit edilmiştir (%8,5'a karşı %8.1; $p=0.0006$)[150]. Thomas Roux ve arkadaşlarının çalışmasında ise MS'in doğurganlık üzerinde doğrudan bir etkisi olmadığını doğrular nitelikte olarak spontan gebelik oranı ve gebelik süresinde genel Fransız popülasyonuna kıyasla MS'li kadınlarda anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak, normal doğurganlığa rağmen, MS'li kadınlarda ortalama çocuk sayısı normal popülasyona kıyasla daha düşük saptanmıştır[151]. Bu çalışmayı destekler nitelikte Melinda Vanya ve arkadaşlarının çalışmasında MS'li kadınlarda yardımcı üreme tekniği kullanımının normal popülasyona kıyasla yüksek olmadığı , MS'in özellikle erken evre hastalıkta doğurganlık üzerine olumsuz etkisi olmadığı tespit edilmiştir[152]. Halen daha MS'in doğurganlığı etkileyip etkilemediği konusu net olmamakla birlikte infertilite tedavisi kullanımının MS seyrini etkileyip etkilemediği konusunda çeşitli veriler sunulmaktadır. Xie ve arkadaşlarının çalışmasında yardımcı üreme tekniklerinin MS hastalık seyrini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir ancak yeterli çalışma bu verileri desteklememiştir[153]. Bizim çalışmamızda daha uzun süredir MS hastalığı olanların daha çok yardımcı üreme tekniği kullanımı olduğunu destekler nitelikte MS hastalık süresi ile gebelik için yardımcı üreme teknikleri kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Ancak hastalık aktivitesiyle infertilite

ilişisini araştırmak için bakılan gebelik başlangıcındaki EDSS ile yardımcı üreme tekniği kullanımı arasındaki ilişkide herhangi bir pozitif ilişki saptanmadı. Ayrıca spontan gebeliklerle yardımcı üreme tekniği kullanılarak gerçekleşen gebeliklerde gebelik boyunca ve postpartum dönemde görülen atak sıklıkları arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

İn vitro çalışmalar , östrojen reseptörlerinin aktivasyonunun oligodendrositlerin remyelinizasyonunda önemli olan anti-inflamatuar sitokinlerin salınımını artırdığını ve bu durumun özellikle yüksek östrojen ve progesteron seviyelerinin mevcut olduğu üçüncü trimestırda hastalık remisyonunu sağladığını düşündürmektedir[154]. Confavreux ve arkadaşlarının çalışmasında MS'li kadınlarda gebeliğin üçüncü trimestırında atak hızı en düşük olup postpartum ilk 3 ayda artış gösterdiği tespit edilmiştir[155]. Altuntaş ve arkadaşlarının çalışmasında da atak hızının gebelik boyunca tedrici olarak azalarak üçüncü trimestırda en düşük seviyeye ulaştığı ve gebelik sonrası ilk 3 ayda ise tekrar artış gösterdiği bulunmuştur. MS hastalarında gebeliğe bağlı relapsların ve progresyonun altında yatan mekanizmalar tartışılmakla birlikte halen tam olarak netliğe ulaşmamıştır. Doğum sonrası aktivasyonun nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte mevcut veriler immün sistem, nöroendokrin sistem ve üreme sistemleri üzerine multi etkileşimden kaynaklandığını düşündürmektedir[156]. Yapılan bazı çalışmalarda ise hastalık modifiye edici tedavilerin kullanımıyla doğum sonrası relapslarda %30'dan %14'e bir düşüş gözlenmiştir[155, 157]. Bizim çalışmamızda da gebelikte görülen atakların yarısından çoğu ilk üç ayda görülürken üçüncü trimestırda minimuma indi. Postpartum 1 yıllık dönemde ise atakların çoğu yine ilk üç aylık dönemde görüldü.

Stella E Hughes ve arkadaşlarının çalışmasında gebe kalmadan önceki 2 yıllık dönem, gebeliğin her 3 aylık dönemi ve doğum sonrası 2 yıllık dönemin her 3 ayı için yıllık atak hızı belirlendi. Gebelikten önceki yıllık atak hızı 0,32 ,ilk trimestırda 0,25 ve 3. Trimestırda 0,13'e düşmüş olarak bulundu ($p<0.001$). Doğum sonrası dönemin ilk 3 ayında yıllık atak hızının 0,61 ile zirve yaptığı sonraki dönemde kademeli olarak azalarak 1 yılın sonunda 0,33 ile neredeyse doğum öncesi orana döndüğü görüldü. Doğumdan sonra görülen yıllık atak hızındaki artışa rağmen ortalama EDSS skorunun gebelik öncesi, gebelik ve doğum sonrası dönemler için

sabit kaldığı görüldü[157]. Annette Langer-Gould ve arkadaşlarının çalışmasında gebelik öncesinde 0,39 olarak hesaplanan yıllık relaps oranında gebelik boyunca 0,14'ten 0,07'ye kadar düşüş gözlemlendi, doğumdan sonraki 3 ayda 0,27 olarak hesaplandı ve doğumdan 4-6 ay sonra gebelik öncesi seviyelere yakın olarak 0,37 olarak ölçüldü[158] . Genel olarak MS'li hastalarda doğum sonrası dönem hastalık aktivasyonu açısından riskli görülsede uzun vadede disabilitede değişiklik saptanmamıştır. V De Las Heras ve arkadaşlarının retrospektif çok merkezli çalışmasında postpartum dönemde kadınların %80'inin relapssız olduğu bildirilmiştir[159]. Bizim çalışmamızda gebeliğin MS progresyonuna etkisini değerlendirmek için gebelik başlangıcındaki EDSS skoru ile postpartum 1. yıl, 5. yıl ve 10. yıl EDSS'ler arasında bir ilişki olup olmadığı incelendi. Literatür ile uyumlu olarak başlangıç EDSS değeri düşük olanlarda takip EDSS değerler daha düşük , başlangıç değerler yüksek olanlarda takip değerler daha yüksek olarak seyrettiği gözlenmekle birlikte kendi içerisinde EDSS'lerin ortalama olarak stabil kaldığı görüldü. Yine gebeliğin hastalığın seyrini uzun vadede etkilemediğini destekler nitelikte olarak gebelik öncesi dönem ile gebelik sonrası dönemde genel olarak tedavi basamaklarının benzer seyrettiği görüldü.

MS'te klinik bulguların değerlendirilmesinde ve takibinde EDSS skalası kullanılmaktadır. EDSS 0-3,5 aralığı minimal veya orta nörolojik defisit , 4,5-5,5 aralığı ciddi nörolojik defisit, 6-9 aralığı ise artık tekerlekli sandalye veya yatağa bağımlı olacak düzeyde ağır nörolojik defisit olduğunu ifade etmektedir[160]. Bazı çalışmalarda gebeliğin MS seyrine olumlu etkileri bildirilmesine karşın, çoğu çalışmada gebeliğin uzun dönemde MS hastalık seyri, ilerleyişi ve disabilite üzerine bir etkisi olmadığını gösterilmiştir[161-164]. Hastalığın ilk yıllarında daha az atak geçirmek ve daha yavaş hastalık progresyonun ve en az bir gebelik geçirmiş olmanın ilk 10 yıldaki EDSS progresyonunu önlemede birinci basamak tedaviye göre 4 kat etkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır[165]. Altıntaş ve arkadaşlarının çalışmasında gebelik geçirmiş olmanın RRMS'ten SPMS'e geçişi azalttığı ancak gebelik sayısı ile bir ilişkisi olmadığı bulunmuştur. Ancak yapılan alt analizde gebelik sayısına kıyasla hastanın yaşı ve hastalık süresinin RRMS'ten SPMS'e geçişi daha çok etkilediği görülmüştür. Ayrıca aynı çalışmada gebelikle EDSS-6 ya ulaşmak arasında bir ilişki olmadığına dair sonuçlar elde edilmiştir[156]. Johanna

Balslev Andersen ve arkadaşlarının çalışmasında doğum yapan ve hiç doğum yapmayan MS'li kadınların EDSS-4 ve EDSS-6'ya ulaşma zamanları karşılaştırılmış ve fark bulunmamıştır[165]. Aksine ; S. Masera ve arkadaşlarının yaptığı 261 doğum yapan ve 184 doğum yapmayan kadını içeren iki merkezli bir retrospektif İtalyan çalışmasında ise EDSS-4 ve EDSS-6'ya ulaşma süresi ile parite arasında anlamlı olarak koruyucu bir etki bulunmuştur[164]. Benzer şekilde , New York MS Konsorsiyumunda yapılan geniş bir kohort çalışmasında ve Hollanda/Belçika'da yapılan bir kesitsel çalışmada EDSS ilerleyişi üzerine paritenin faydalı etkilerini gösterir nitelikte bulgular tespit edilmiştir[166, 167]. Bizim çalışmamızda gebelik geçiren MS hastalarında EDSS-6'ya ulaşmanın hiç gebelik geçirmeyenlere göre daha uzun sürede geliştiği ancak RRMS'ten SPMS'e ulaşana kadar geçen sürelerde anlamlı fark olmadığı saptandı. Gebelik sayısı ile ilişkiye bakıldığında ise çalışmamızda MS tanısı öncesi gerçekleşen gebelik sayısının EDSS-6'ya daha geç ulaşmakta etkili olduğu ancak MS tanısı sonrası gebelik sayısının EDSS-6'ya ulaşma süresine etkili olmadığı tespit edildi. Gebelik sayısı ile RRMS'ten SPMS'e ulaşma süreleri arasında ise ilişki saptanmadı.

Yüksek hastalık aktivitesi ve gebelikten önce yüksek etkili DMT kullanımı , muhtemel olarak oldukça aktif hastalığın belirteçleridir. Bu özellikler, gebelikte ve erken doğum sonrası dönemde relaps insidansının göstergelerindendir. Hastalık aktivitesinin kontrol altına alınması ve gebelik ile ilişkili relapsların önlenmesi için gebelik öncesi dönemde de yüksek etkili terapilerin kullanımını destekleyen çalışmalar yapılmıştır. Sonraki relaps riskini en aza indirmek için gebelik öncesi dönemde MS hastalık aktivitesi iyi kontrol altına alınmalıdır[123, 168]. Gebelik sırasında DMT kullanımının güvenliği konusunda bilgiler sınırlı olduğundan genel olarak fetal zararı engellemek adına DMT'lerin gebe kalmadan önce kesilmesi önerilir. Ancak gebelik öncesi ikinci basamak tedavi kullanan çok aktif hastalığa sahip MS'li kadınlar ilaç kesimi durumunda gebelikte hastalık aktivasyonu riskine sahiptirler. Bu nedenle, çok aktif hastalarda rebound ve gebelikte şiddetli atak riskleri olduğundan gebelik kesinleşene kadar veya bazı durumlarda gebelik boyunca da DMT devamı önerilmektedir[169]. Gebelikte tedavisi kesilenlerde ise postpartum dönemde yüksek etkili DMT'lerin erken dönemde tekrar başlanması önemlidir. Ek olarak; gebelik öncesi DMT kullanımı olmayan veya düşük etkili DMT kullanan

hastalarda da hastalık aktivitesinde doğum sonrası dönemde rebound görülebileceğinden bu grupta da postpartum erken dönemde DMT kullanımı açısından değerlendirme önemlidir[168]. Bizim çalışmamızda da prekonsepsiyonel 1 yıllık dönemdeki atak oranı ile gebelik dönemindeki ve postpartum 1 yıllık dönemdeki atak oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif bir ilişki saptandı. Ancak konsepsiyonel dönemdeki hastalık şiddeti ile gebelikte ve postpartum dönemdeki hastalık aktivitesi arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmek için MRG'lerdeki yeni lezyon sayıları karşılaştırıldığında gebelik başlangıcındaki EDSS ile gebelikte ve postpartum dönemde yapılan MRG'lerde yeni lezyon sayıları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Gebelik öncesi dönemde IF-beta/glatiramer asetat kullananlarla fingolimod/dimetilfumarat kullananlarda gebelikte ve postpartum 1 yılda atak görülme yüzdeleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Postpartum ilk iki yılda DMT başlanan ve başlanmayan grupların postpartum 1. yıl, 5. yıl, 10. yıl EDSS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Postpartum dönemde ilk iki yıl içerisinde DMT başlanmasının gebelik başlangıcından EDSS-6'ya kadar geçen süreye etkisi incelendiğinde tedavi başlananlarda tedavi başlanmayan gruba göre süre daha kısa bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Bu durumun postpartum erken tedavi başlanması planlanan hastaların halihazırda hastalık aktiviteleri zaten daha yüksek grup olabileceğinden kaynaklandığı düşünüldü. Ayrıca çalışmamızda gebelik nedeniyle DMT kesilenlerle kesilmeyenlerin gebelik komplikasyonu, doğum komplikasyonu ve abortus/küretaj görülme durumlarında anlamlı farklılık saptanmadı.

MS başlangıcından önceki gebeliklerin MS hastalık aktivitesi üzerine etkileri konusunda fikir birliği yoktur. Neredeyse eş sayıda çalışma ya gebeliğin avantajlarını ya da gebeliğin nötr etkisini bildirmiştir; daha az sayıda çalışmada ise gebelikle ilişkili MS gelişme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Genetik yatkınlık, düşük D vitamini seviyesi, sigara içme, Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu gibi gebelik dışı faktörlerde MS gelişiminde rol oynadığından gebeliğin araştırıldığı çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiş olabileceği düşünülmektedir. Önceki çalışmaların çoğunda birincil sonlanım noktası olarak MS başlangıcı alınırken birincil sonlanım noktası KIS gelişimi kabul edilen çalışmalar daha az sayıdadır[170]. Ai-Lan Nguyen ve arkadaşlarının retrospektif bir kohort çalışmasında daha önce gebe kalmış ve

doğum yapmış kadınların, hiç gebe kalmamış ve hiç doğum yapmamış kadınlara kıyasla daha geç KIS başlangıcına sahip olduğunu gösterilmiştir. Daha önce gebelik geçiren kadınlarda 3,3 yıl , daha önce doğum yapan kadınlarda 3,4 yıl daha geç KIS başlangıcı görülmüştür. Ancak gebelik sayısı veya doğum sayısı ile KIS başlangıç yaşı arasında ilişki tespit edilmemiştir[170]. AL Ponsonby ve arkadaşlarının çalışmasında daha yüksek doğum sayısı olanlarda ilk klinik demyelinizan olayın daha geç yaşta görüldüğü bulunmuştur. Ayrıca sosyokültürel yapının değişmesiyle toplumda anne olma yaşının artması ve daha az çocuk sayısına sahip olmanın kadınlarda giderek artmakta olan MS sıklığı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür[171]. Per Holmqvist ve arkadaşlarının MS'li 770 kadından oluşan retrospektif çalışmasında doğum yapmış kadınların KIS başlangıç yaşı 31 ,doğum yapmayanların ortalama KIS başlangıcının 23 olarak bulunmuştur[172]. Bizim çalışmamızda literatürle uyumsuz olarak KIS öncesi gebeliği olanlarda ortalama KIS yaşının daha erken olduğu görüldü. Ancak KIS öncesi 1,2 ve 3 gebeliği olanlarda ortalama KIS gelişme yaşı gebeliği olmayanlardan daha geç bulunmakla birlikte 4 ve üzeri gebeliği olanlarda daha erken yaşta KIS görüldü. Bu durumun KIS gelişimini etkileyen diğer etyolojik faktörlerin dışlanamamasından kaynaklı olabileceği düşünüldü. Ayrıca çalışmamızda KIS öncesi gebeliği olanlar ve olmayanların RRMS'ten SPMS'e ulaşma sürelerinde anlamlı farklılık görülmedi.

6-SONUÇLAR:

- 1) Bu çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi 'ne başvuran Ocak 2010 ve Ocak 2021 tarihleri arasında takibi olup 505(%51,1) gebelik geçiren, 483(%48,9) gebelik geçirmeyen toplamda 988 MS'li kadın hasta dahil edilmiştir.
- 2) Gebelik geçiren 505 hastanın 475'i (%94,05) RRMS , 23'ü (%4,55) SPMS ve 7'si (%1,38) PPMS'ti. Hiç gebelik geçirmeyen 483 hastanın 432'si (%89,44) RRMS, 34'ü (%7,039) SPMS ve 17'si (%3,51'i) PPMS'ti.
- 3) Gebelik geçiren MS'li 505 kadının toplamda 1196 gebeliği değerlendirildi. 125 kişinin 1 gebeliği, 189 kişinin 2 gebeliği, 116 kişinin 3 gebeliği, 51 kişinin 4 gebeliği, 13 kişinin 5 gebeliği, 6 kişinin 6 gebeliği, 3 kişinin 7 gebeliği ,1 kişinin 9 gebeliği ve 1 kişinin 10 gebeliği vardı. Gebeliklerin 297'si (%24,8) KIS sonrası , 899'u (%75,2) KIS öncesi gebelikti. Gebeliklerin 217'si (%18,1) MS sonrası, 979'u (%81,9) MS öncesi gebelikti.
- 4) Gebelikte görülen atakların yarısından çoğunun ilk üç ayda olduğu üçüncü trimestırda ise atak sayısının minimuma indiği, postpartum 1 yıllık dönemde ise atakların çoğunun yine ilk üç aylık dönemde olduğu görüldü.
- 5) Prekonsepsiyonel 1 yıllık dönemdeki atak oranı ile gebelik dönemindeki ve postpartum 1 yıllık dönemdeki atak oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif bir ilişki saptandı. Ancak konsepsiyonel dönemdeki hastalık şiddeti ile gebelikte ve postpartum dönemdeki hastalık aktivitesi arasında ilişki olup olmadığını değerlendirmek için MRG'lerdeki yeni lezyon sayıları karşılaştırıldığında gebelik başlangıcındaki EDSS ile gebelikte ve postpartum dönemde yapılan MRG'lerde yeni lezyon sayıları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı.

- 6) Gebelik öncesi dönemde IF-beta/glatiramer asetat kullananlarla fingolimod/dimetilfumarat kullananlarda gebelikte ve postpartum 1 yılda atak görülme yüzdeleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Gebelik öncesi dönemde DMT kullanıp gebelik sonrası tekrar başlanan hastaların tedavileri incelendiğinde Gebelik öncesi dönem ile gebelik sonrası dönemde genel olarak tedavi basamakları benzer seyrettiği görüldü.
- 7) Postpartum ilk iki yılda DMT başlanan ve başlanmayan grupların postpartum 1. yıl, 5. yıl, 10. yıl EDSS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Postpartum dönemde ilk iki yıl içerisinde DMT başlanmasının gebelik başlangıcından EDSS-6'ya kadar geçen süreye etkisi incelendiğinde tedavi başlananlarda tedavi başlanmayan gruba göre süre daha kısa bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Bu durumun postpartum erken tedavi başlanması planlanan hastaların halihazırda hastalık aktiviteleri zaten daha yüksek grup olabileceğinden kaynaklandığı düşünüldü.
- 8) Gebelik nedeniyle DMT kesilenlerle kesilmeyenlerin gebelik komplikasyonu, doğum komplikasyonu ve abortus/küretaj görülme durumlarında anlamlı farklılık saptanmadı.
- 9) Daha uzun süredir MS hastalığı olanların daha çok yardımcı üreme tekniği kullanımı olduğunu destekler nitelikte MS hastalık süresi ile gebelik için yardımcı üreme teknikleri kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Ancak hastalık aktivitesiyle infertilite ilişkisini araştırmak için bakılan gebelik başlangıcındaki EDSS ile yardımcı üreme tekniği kullanımı arasındaki ilişkide herhangi bir pozitif ilişki saptanmadı. Ayrıca spontan gebeliklerle yardımcı üreme tekniği kullanılarak gerçekleşen gebeliklerde gebelik boyunca ve postpartum dönemde görülen atak sıklıkları arasında anlamlı fark tespit edilmedi.
- 10) Gebeliğin MS progresyonuna etkisini değerlendirmek için gebelik başlangıcındaki EDSS skoru ile postpartum 1. yıl, 5. yıl ve 10. yıl EDSS'ler arasında bir ilişki olup olmadığı incelendi. Literatür ile uyumlu

olarak başlangıç EDSS değeri düşük olanlarda takip EDSS değerler daha düşük , başlangıç değerler yüksek olanlarda takip değerler daha yüksek olarak seyrettiği gözlenmekle birlikte kendi içerisinde EDSS'lerin ortalama olarak stabil kaldığı görüldü. Yine gebeliğin hastalığın seyrini uzun vadede etkilemediğini destekler nitelikte olarak gebelik öncesi dönem ile gebelik sonrası dönemde genel olarak tedavi basamaklarının benzer seyrettiği görüldü.

- 11) Gebelik geçiren MS hastalarının EDSS-6'ya ulaşma süreleri gebelik geçirmeyenlere göre daha uzun saptandı ,MS öncesi gebelik sayısının EDSS-6'ya ulaşma süresi üzerine koruyucu etkisi saptanırken MS tanısı sonrası gebelik sayısı ile ilişki tespit edilmedi. Gebelik durumu ile RRMS'ten SPMS'e ulaşana kadar geçen sürelerde anlamlı fark saptanmadı. Yine gebelik sayısı ile RRMS'ten SPMS'e ulaşma süreleri arasında ilişki saptanmadı.
- 12) KIS öncesi gebeliği olanlarda ortalama KIS yaşının daha erken olduğu görüldü. Ancak KIS öncesi 1,2 ve 3 gebeliği olanlarda ortalama KIS gelişme yaşı gebeliği olmayanlardan daha geç bulunmakla birlikte 4 ve üzeri gebeliği olanlarda daha erken yaşta KIS görüldü. Bu durumun KIS gelişimini etkileyen diğer etyolojik faktörlerin dışlanamamasından kaynaklı olabileceği düşünüldü. Ayrıca KIS öncesi gebeliği olanlar ve olmayanların RRMS'ten SPMS'e ulaşma sürelerinde anlamlı farklılık görülmedi.
- 13) Emzirenlerle emzirmeyenlerin postpartum 1. Yıl,5.yıl ve 10. Yıl EDSS'lerinde anlamlı fark saptanmadı.
- 14) MS öncesi ve sonrası gebelikler için yardımcı üreme tekniği kullanımı, çoğul gebelik oranı, gebelik ve doğum komplikasyonları, term/preterm doğum oranı ve doğum sonrası kuvöz ihtiyacı gelişmesinde anlamlı farklılık bulunmadı. Sadece MS sonrası gebeliklerde küretaj oranı MS öncesi gebeliklere oranla daha yüksek bulundu .

7-KAYNAKLAR

1. Dobson, R. and G. Giovannoni, Multiple sclerosis—a review. *European journal of neurology*, 2019. **26**(1): p. 27-40.
2. Nourbakhsh, B. and E.M. Mowry, Multiple sclerosis risk factors and pathogenesis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 2019. **25**(3): p. 596-610.
3. Ebers, G., Chapter 6: The natural history of MS. Paty DW, Ebers GC. *Multiple sclerosis*, 1998.
4. Victor M and Ropper AH. *Principles of Neurology*, S.E., 2001. Part IV, 36:954-979.
5. Langer-Gould, A.M., Pregnancy and Family Planning in Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn)*, 2019. **25**(3): p. 773-792.
6. Amato, M.P. and E. Portaccio, Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs*, 2015. **29**(3): p. 207-20.
7. Coyle, P.K., Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016. **9**(3): p. 198-210.
8. Mendibe Bilbao, M., et al., Multiple sclerosis: Pregnancy and women's health issues. *Neurologia (Engl Ed)*, 2019. **34**(4): p. 259-269.
9. Kim, S., et al., Estriol ameliorates autoimmune demyelinating disease: implications for multiple sclerosis. *Neurology*, 1999. **52**(6): p. 1230-8.
10. Noseworthy, J.H., et al., Multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2000. **343**(13): p. 938-52.
11. Damek, D.M. and E.A. Shuster, Pregnancy and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc*, 1997. **72**(10): p. 977-89.
12. Jansson, L. and R. Holmdahl, Estrogen-mediated immunosuppression in autoimmune diseases. *Inflamm Res*, 1998. **47**(7): p. 290-301.
13. Compston, A. and A. Coles, Multiple sclerosis. *Lancet*, 2008. **372**(9648): p. 1502-17.
14. Thompson, A.J., et al., Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 2018. **17**(2): p. 162-173.

15. Murray, T., Robert Carswell: the first illustrator of MS. The international MS Journal, 2009. **16**(3): p. 98-102.
16. J., M., Multiple Sclerosis: The History of a Disease. Journal Of The Royal Society Of Medicine Vol. 98. 2005.
17. Thormann, J. and H. Steinberg, Friedrich Theodor von Frerichs (1819-1885). J Neurol, 2014. **261**(1): p. 248-9.
18. Paterson, P.Y., Experimental allergic encephalomyelitis and autoimmune disease. Adv Immunol, 1966. **5**: p. 131-208.
19. Lassmann, H., W. Brück, and C.F. Lucchinetti, The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. Brain pathology, 2007. **17**(2): p. 210-218.
20. Kamm, C.P., B.M. Uitdehaag, and C.H. Polman, Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. Eur Neurol, 2014. **72**(3-4): p. 132-41.
21. Probert, L., et al., Spontaneous inflammatory demyelinating disease in transgenic mice showing central nervous system-specific expression of tumor necrosis factor alpha. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. **92**(24): p. 11294-8.
22. Griot, C., et al., Selective degeneration of oligodendrocytes mediated by reactive oxygen species. Free Radic Res Commun, 1990. **11**(4-5): p. 181-93.
23. Linington, C., et al., Augmentation of demyelination in rat acute allergic encephalomyelitis by circulating mouse monoclonal antibodies directed against a myelin/oligodendrocyte glycoprotein. Am J Pathol, 1988. **130**(3): p. 443-54.
24. Lucchinetti, C.F., J. Parisi, and W. Bruck, The pathology of multiple sclerosis. Neurol Clin, 2005. **23**(1): p. 77-105, vi.
25. Milo, R. and A. Miller, Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. Autoimmun Rev, 2014. **13**(4-5): p. 518-24.
26. Eraksoy, M., Akman Demir G., Merkezi sinir sisteminin miyelin hastalıkları. 2004.
27. Multiple Skleroz Tanı ve Tedavi Klavuzu. . 2018: İstanbul, Galenos Yayınevi.
28. Katz Sand, I., Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. Curr Opin Neurol, 2015. **28**(3): p. 193-205.
29. Pihl-Jensen, G., M.F. Schmidt, and J.L. Frederiksen, Multifocal visual evoked potentials in optic neuritis and multiple sclerosis: A review. Clin Neurophysiol, 2017. **128**(7): p. 1234-1245.

30. Leocani, L., S. Guerrieri, and G. Comi, Visual Evoked Potentials as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Associated Optic Neuritis. *J Neuroophthalmol*, 2018. **38**(3): p. 350-357.
31. Giffroy, X., et al., Multimodal evoked potentials for functional quantification and prognosis in multiple sclerosis. *BMC Neurol*, 2016. **16**: p. 83.
32. Bertsch-Gout, M., et al., High resolution retinal scanning reveals regional structural differences between MS and NMOSD optic neuritis regardless of antibody status. *J Neurol Sci*, 2018. **384**: p. 61-66.
33. Polman, C.H., et al., Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 2011. **69**(2): p. 292-302.
34. Lublin, F.D., M. Baier, and G. Cutter, Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*, 2003. **61**(11): p. 1528-32.
35. Hirst, C., et al., Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2008. **255**(2): p. 280-7.
36. Pittock, S.J. and C.F. Lucchinetti, The pathology of MS: new insights and potential clinical applications. *Neurologist*, 2007. **13**(2): p. 45-56.
37. Hemmer, B., et al., Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol*, 2006. **2**(4): p. 201-11.
38. Bitsch, A., et al., Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain*, 2000. **123** (Pt 6): p. 1174-83.
39. Neumann, H., et al., Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neurosci*, 2002. **25**(6): p. 313-9.
40. Anderton, S.M. and R.S. Liblau, Regulatory T cells in the control of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Curr Opin Neurol*, 2008. **21**(3): p. 248-54.
41. Viglietta, V., et al., Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med*, 2004. **199**(7): p. 971-9.
42. Zozulya, A.L. and H. Wiendl, The role of CD8 suppressors versus destructors in autoimmune central nervous system inflammation. *Hum Immunol*, 2008. **69**(11): p. 797-804.
43. Kabat, E.A., D.A. Freedman, and et al., A study of the crystalline albumin, gamma globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of 100 cases of multiple sclerosis and in other diseases. *Am J Med Sci*, 1950. **219**(1): p. 55-64.

44. Cross, A.H. and J.L. Stark, Humoral immunity in multiple sclerosis and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunol Res*, 2005. **32**(1-3): p. 85-97.
45. Racke, M.K., The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell-targeted therapies. *Curr Opin Neurol*, 2008. **21 Suppl 1**: p. S9-s18.
46. ÖZTÜRK, S., et al., Multipl Skleroz. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 2017. **3**(3): p. 137-147.
47. Amato, M.P., et al., Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Mult Scler*, 2018. **24**(5): p. 590-603.
48. M., M., Multipl Sklerozun Etyoloji ve Epidemiyolojisi *Erciyes Tıp Dergisi* 2002. **24**:40-7.
49. Wiese, D., et al., The fluidity of biosocial identity and the effects of place, space, and time. *Soc Sci Med*, 2018. **198**: p. 46-52.
50. Eskandarieh, S., et al., Multiple Sclerosis Epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*, 2016. **46**(3): p. 209-21.
51. Koch-Henriksen, N. and P.S. Sørensen, The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*, 2010. **9**(5): p. 520-32.
52. Akdemir, N., et al., Prevalence of Multiple Sclerosis in the Middle Black Sea Region of Turkey and Demographic Characteristics of Patients. *Noro Psikiyatr Ars*, 2017. **54**(1): p. 11-14.
53. Türk Börü, U., et al., Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*, 2006. **27**(1): p. 17-21.
54. Merritts Neurology. 11th edition. Sadiq AS. Multipl Skleroz In: Rowland LP, Baslo B, Gurses C (eds). . 2008: Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2008. . 941-67.
55. Ventura, R.E., et al., Hispanic Americans and African Americans with multiple sclerosis have more severe disease course than Caucasian Americans. *Mult Scler*, 2017. **23**(11): p. 1554-1557.
56. Erim, P., Multipl sklerozda kinezyofobinin fonksiyonel düzey ve yaşam kalitesine etkisi. 2019, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
57. Gourraud, P.A., et al., The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. *Immunol Rev*, 2012. **248**(1): p. 87-103.

58. Villard-Mackintosh, L. and M.P. Vessey, Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence. *Contraception*, 1993. **47**(2): p. 161-8.
59. Amadori, A., et al., Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans. *Nat Med*, 1995. **1**(12): p. 1279-83.
60. Gilmore, W., L.P. Weiner, and J. Correale, Effect of estradiol on cytokine secretion by proteolipid protein-specific T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects. *J Immunol*, 1997. **158**(1): p. 446-51.
61. Whitaker, J.N., Effects of pregnancy and delivery on disease activity in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 1998. **339**(5): p. 339-40.
62. Smith, R. and J.W. Studd, A pilot study of the effect upon multiple sclerosis of the menopause, hormone replacement therapy and the menstrual cycle. *J R Soc Med*, 1992. **85**(10): p. 612-3.
63. Argyriou, A.A. and N. Makris, Multiple sclerosis and reproductive risks in women. *Reprod Sci*, 2008. **15**(8): p. 755-64.
64. Foroughipour, A., et al., Evaluating sex hormone levels in reproductive age women with multiple sclerosis and their relationship with disease severity. *J Res Med Sci*, 2012. **17**(9): p. 882-5.
65. Tomassini, V., et al., Sex hormones modulate brain damage in multiple sclerosis: MRI evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. **76**(2): p. 272-5.
66. Wei, T. and S.L. Lightman, The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis. *Brain*, 1997. **120** (Pt 6): p. 1067-76.
67. Dalal, M., S. Kim, and R.R. Voskuhl, Testosterone therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces a T helper 2 bias in the autoantigen-specific T lymphocyte response. *J Immunol*, 1997. **159**(1): p. 3-6.
68. Roberts, E. and T. Fauble, Oral dehydroepiandrosterone in multiple sclerosis. Results of a phase one, open study. *The Biologic Role of Dehydroepiandrosterone (DHEA)*. Berlin: W. de Gruyter, 1990: p. 81-94.
69. Whitacre, C.C., S.C. Reingold, and P.A. O'Looney, A gender gap in autoimmunity. *Science*, 1999. **283**(5406): p. 1277-8.
70. Whitacre, C.C., Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol*, 2001. **2**(9): p. 777-80.
71. Skleroz, G.J.M., Karabudak R (Türkçe çeviri editörü). *Temel Nöroloji* (3. baskı). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2002: p. 199-225.

72. YÜCEYAR, N., et al., Natural History and Early Prognostic Clinical Factors In Multiple Sclerosis. Journal of Neurological Sciences (Turkish), 2007. **24**(2): p. 135-143.
73. Schapiro, R.T., Managing the symptoms of multiple sclerosis, in Handbook of multiple sclerosis. 2006, CRC Press. p. 297-306.
74. DeLisa, J.A. and B.M. Gans, Fiziksel tıp ve rehabilitasyon: ilkeler ve uygulamalar. 2007: Güneş Tıp Kitabevleri.
75. Brown, T.R. and G.H. Kraft, Exercise and rehabilitation for individuals with multiple sclerosis. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics, 2005. **16**(2): p. 513-555.
76. Beyazova, M. and Y.G. Kutsal, Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. 2016: Güneş Tıp Kitabevleri.
77. S., Ö., Multipl Skleroz ve Rehabilitasyonu, ed. G.K.Y. Beyazova M. Ankara, Güneş Kitabevi. 2000. 1963-76.
78. Tunalı, G., Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı. 2004.
79. ByAaron Miller, F.L., Patricia K Coyle, Multiple Sclerosis in Clinical Practice. 1st Edition ed. 2003, London and New York: CRC Press.
80. Compston, A., H. Lassmann, and I. McDonald, The story of multiple sclerosis. McAlpine's Multiple Sclerosis. London: Churchill Livingstone, 2006: p. p.287-346.
81. Oğuz, H., Tıbbi Rehabilitasyon. Bölüm Multiple Skleroz. 2015: Nobel Tıp Kitabevi. 2015. 479-496
82. Beckmann, Y., et al., Reassessment of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg, 2015. **115**(4): p. 605-8.
83. Eraksoy, M., İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji. Multiple Skleroz. 2020.
84. Thompson, A.J., Progress in neurorehabilitation in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol, 2002. **15**(3): p. 267-70.
85. Swingler, R.J. and D.A. Compston, The morbidity of multiple sclerosis. Q J Med, 1992. **83**(300): p. 325-37.
86. Weinshenker, B.G., M. Issa, and J. Baskerville, Long-term and short-term outcome of multiple sclerosis: a 3-year follow-up study. Arch Neurol, 1996. **53**(4): p. 353-8.
87. Biousse, V., et al., Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. Neurology, 1999. **52**(1): p. 179-81.

88. Christodoulou, C., et al., Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option? *CNS Drugs*, 2008. **22**(2): p. 87-97.
89. Lanz, M., H.K. Hahn, and H. Hildebrandt, Brain atrophy and cognitive impairment in multiple sclerosis: a review. *J Neurol*, 2007. **254 Suppl 2**: p. i43-8.
90. Calabrese, M., et al., Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. *Neurology*, 2010. **74**(4): p. 321-8.
91. Dineen, R.A., et al., Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain*, 2009. **132**(Pt 1): p. 239-49.
92. Burks, J.S., G.K. Bigley, and H.H. Hill, Rehabilitation challenges in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*, 2009. **12**(4): p. 296-306.
93. M., M., Kronik Hastalıklar ve Bakım. Multiple skleroz ve bakım., ed. Z. Durna. 2012: 1. Basım. Nobel Tıp Kitabevleri. p.261-77.
94. Akkuş Y, K.S., Multipl skleroz ve hasta eğitimi, in Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi. 2006. p. 57-63.
95. Dişsiz M, K.B.N., Yeşiltepe Oskay Ü., Multipl sklerozun kadın yaşamı üzerine etkisi, in Hemşirelikte Araştırma ve Geliştirme Dergisi 2013. p. 1:1-10.
96. Krupp, L.B., et al., Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 1988. **45**(4): p. 435-7.
97. Freal, J.E., G.H. Kraft, and J.K. Coryell, Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 1984. **65**(3): p. 135-8.
98. Murray, T.J., Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*, 1985. **12**(3): p. 251-4.
99. Comi, G., et al., Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2001. **248**(3): p. 174-9.
100. Krupp, L.B., Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*, 2003. **17**(4): p. 225-34.
101. Krupp, L.B., Fatigue in multiple sclerosis: a guide to diagnosis and management. 2004: Demos Medical Publishing.
102. Özakbaş, S., Multipl Sklerozda Semptomatik Tedavi. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*, 2011. **48**.
103. Kenner, M., U. Menon, and D.G. Elliott, Multiple sclerosis as a painful disease. *Int Rev Neurobiol*, 2007. **79**: p. 303-21.

104. Solaro, C., E. Trabucco, and M. Messmer Uccelli, Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013. **13**(1): p. 320.
105. Osborne, T.L., et al., Psychosocial factors associated with pain intensity, pain-related interference, and psychological functioning in persons with multiple sclerosis and pain. *Pain*, 2007. **127**(1-2): p. 52-62.
106. Bagnato, F., et al., Painful and involuntary multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*, 2011. **12**(5): p. 763-77.
107. Pakpoor, J., et al., Meta-analysis of the relationship between multiple sclerosis and migraine. *PLoS One*, 2012. **7**(9): p. e45295.
108. Sorgun, M.H. and C. Yücesan, Multipl Sklerozda Baş Ağrısı ve Fonksiyonel Sistem Tutulumu. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2011. **64**(2): p. 81-85.
109. Siva, A., Common clinical and imaging conditions misdiagnosed as multiple sclerosis: a current approach to the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*, 2018. **36**(1): p. 69-117.
110. M., E., Nöroloji Temel Kitabı. Güneş Tıp Kitabevi, Birinci Baskı. p. s 1114-28.
111. Klineova, S. and F.D. Lublin, Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018. **8**(9).
112. Hosseiny, M., S.D. Newsome, and D.M. Yousem, Radiologically Isolated Syndrome: A Review for Neuroradiologists. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020. **41**(9): p. 1542-1549.
113. Doshi, A. and J. Chataway, Multiple sclerosis, a treatable disease *Clin Med (Lond)*, 2017. **17**(6): p. 530-536.
114. Ellenberger, D., et al., Is benign MS really benign? What a meaningful classification beyond the EDSS must take into consideration. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. **46**: p. 102485.
115. <http://img.medscape.com/article/739/432/739432-fig1.jpg>.
116. Kıyhoğlu, N., Multipl Skleroz Olgularında Prognoz-Özürlülük Biyoışaretçileri: Son Beş Yıla Ait Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Türk Noroloji Dergisi*, 2018. **24**(3): p. 203.
117. Sevim, S., Multipl skleroz atakları üzerine güncelleme: Tanım, patofizyoloji, özellikler, taklitçiler ve tedavi. *Turk J Neurol*, 2016. **22**: p. 99-108.
118. Filippini, G., et al., Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(4): p. Cd001331.

119. Nos, C., et al., Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2004. **10**(4): p. 413-6.
120. Corboy, J.R., B.G. Weinshenker, and D.M. Wingerchuk, Comment on 2018 American Academy of Neurology guidelines on disease-modifying therapies in MS. *Neurology*, 2018. **90**(24): p. 1106-1112.
121. Ziemssen, T., et al., Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2016. **263**(6): p. 1053-65.
122. Sellebjerg, F., et al., EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol*, 2005. **12**(12): p. 939-46.
123. Bermel, R.A., et al., Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult Scler*, 2010. **16**(5): p. 588-96.
124. Dhib-Jalbut, S. and S. Marks, Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010. **74 Suppl 1**: p. S17-24.
125. Goodin, D.S., et al., Cause of death in MS: long-term follow-up of a randomised cohort, 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b study. *BMJ Open*, 2012. **2**(6).
126. Bermel, R.A. and R.A. Rudick, Interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*, 2007. **4**(4): p. 633-46.
127. McKeage, K., Glatiramer Acetate 40 mg/mL in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Review. *CNS Drugs*, 2015. **29**(5): p. 425-32.
128. Varytė, G., et al., Pregnancy and Multiple Sclerosis: An Update on the Disease Modifying Treatment Strategy and a Review of Pregnancy's Impact on Disease Activity. *Medicina (Kaunas)*, 2020. **56**(2).
129. Bar-Or, A., et al., Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*, 2014. **74**(6): p. 659-74.
130. Blair, H.A., Dimethyl Fumarate: A Review in Relapsing-Remitting MS. *Drugs*, 2019. **79**(18): p. 1965-1976.
131. Fox, R.J., et al., Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012. **367**(12): p. 1087-97.
132. Gold, R., et al., Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012. **367**(12): p. 1098-107.
133. Mandal, P., et al., Fingolimod: therapeutic mechanisms and ocular adverse effects. *Eye (Lond)*, 2017. **31**(2): p. 232-240.

134. Brinkmann, V., et al., Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov*, 2010. **9**(11): p. 883-97.
135. Cohen, J.A., et al., Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. **362**(5): p. 402-15.
136. Kappos, L., et al., A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. **362**(5): p. 387-401.
137. Delbue, S., M. Comar, and P. Ferrante, Natalizumab treatment of multiple sclerosis: new insights. *Immunotherapy*, 2017. **9**(2): p. 157-171.
138. Calabresi, P.A., et al., The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology*, 2007. **69**(14): p. 1391-403.
139. Honce, J.M., L. Nagae, and E. Nyberg, Neuroimaging of Natalizumab Complications in Multiple Sclerosis: PML and Other Associated Entities. *Mult Scler Int*, 2015. **2015**: p. 809252.
140. Ruck, T., et al., Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci*, 2015. **16**(7): p. 16414-39.
141. Biernacki, T., et al., [Alemtuzumab therapy 2017]. *Ideggyogy Sz*, 2017. **70**(11-12): p. 371-380.
142. Florou, D., et al., Anti-CD20 Agents for Multiple Sclerosis: Spotlight on Ocrelizumab and Ofatumumab. *Brain Sci*, 2020. **10**(10).
143. Montalban, X., et al., Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. **376**(3): p. 209-220.
144. Rolfes, M., et al., Ocrelizumab exposure in the second trimester of pregnancy without neonatal B-cell depletion. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. **45**: p. 102398.
145. Henze, T., P. Rieckmann, and K.V. Toyka, Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol*, 2006. **56**(2): p. 78-105.
146. Garg, N. and T.W. Smith, An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*, 2015. **5**(9): p. e00362.
147. Çinar, B.P., H. Güllüoğlu, and Y.G. Yorgun, Multipl skleroz ve otoimmünite üzerine cinsiyet faktörünün etkisi. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi*, 2016. **2**(2): p. 158-164.
148. Magyari, M., Gender differences in multiple sclerosis epidemiology and treatment response. *Dan Med J*, 2016. **63**(3).

149. Thöne, J., et al., Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2015. **21**(1): p. 41-7.
150. Houtchens, M.K., et al., Live birth rates, infertility diagnosis, and infertility treatment in women with and without multiple sclerosis: Data from an administrative claims database. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. **46**: p. 102541.
151. Roux, T., et al., Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. *J Neurol*, 2015. **262**(4): p. 957-60.
152. Vanya, M., et al., Pregnancy and perinatal outcomes among women with multiple sclerosis: a retrospective case-controlled study in South Hungary. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014. **27**(6): p. 577-81.
153. Xie, Y., et al., Factors associated with relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2020. **99**(27): p. e20885.
154. Voskuhl, R.R., et al., Gene expression in oligodendrocytes during remyelination reveals cholesterol homeostasis as a therapeutic target in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019. **116**(20): p. 10130-10139.
155. Confavreux, C., et al., Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med*, 1998. **339**(5): p. 285-91.
156. Altintas, A., et al., Pregnancy Data in a Turkish Multiple Sclerosis Population. *Eur Neurol*, 2015. **74**(5-6): p. 296-302.
157. Hughes, S.E., et al., Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2014. **20**(6): p. 739-46.
158. Langer-Gould, A., et al., Pregnancy-related relapses in a large, contemporary multiple sclerosis cohort: no increased risk in the postpartum period (S6. 007). 2019, AAN Enterprises.
159. De Las, H., et al., Group ES (2007) Pregnancy in multiple sclerosis patients treated with immunomodulators prior to or during part of the pregnancy: a descriptive study in the Spanish population. *Mult Scler*. **13**(8): p. 981-984.
160. BULUT, S., H. KILIÇ, and C.F. DEMİR, Yukarı Fırat Bölgesinde multipl skleroz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve demografik özellikleri. *Fırat Tıp Dergisi*, 2011. **16**(2): p. 84-90.
161. Fragoso, Y.D., et al., Systematic review versus internet search: considerations about availability and reliability of medical information regarding pregnancy in women with multiple sclerosis. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2012. **15**: p. 896-903.

162. Dobson, R., G. Giovannoni, and S. Ramagopalan, The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2013. **84**(4): p. 427-432.
163. Portaccio, E., et al., Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2014. **85**(8): p. 845-850.
164. Masera, S., et al., Parity is associated with a longer time to reach irreversible disability milestones in women with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2015. **21**(10): p. 1291-1297.
165. Andersen, J.B., et al., Pregnancy in women with MS: Impact on long-term disability accrual in a nationwide Danish Cohort. *Multiple Sclerosis Journal*, 2021: p. 13524585211057767.
166. D'Hooghe M, B., G. Nagels, and B.M. Uitdehaag, Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. **81**(1): p. 38-41.
167. Teter, B., et al., Parity associated with long-term disease progression in women with multiple sclerosis. *Journal of Multiple Sclerosis*, 2014. **1**(1): p. 1-6.
168. Wei Zhen Yeh, M., a,b Putu Ayu Widyastuti,a Anneke van der Walt, PhD,a,b Jim Stankovich, PhD,a Melissa Gresle, PhD,a,b Eva Kubala Havrdova, PhD,c Dana Horakova, PhD,c Karolina Vodehnalova, MD,c Serkan Ozakbas, MD,d Sara Eichau, MD,e Pierre Duquette, MD,f Tomas Kalincik, PhD,g Francesco Patti, MD,h Cavit Boz, MD,i Murat Terzi, MD,j Bassem Yamout, MD,k Jeannette Lechner-Scott, MD,l Patrizia Sola, MD,m Olga Skibina, MD,b Michael Barnett, MBBS,n Marco Onofrij, MD,o Maria José Sá, MD,p Pamela McCombe, MBBS,q,r Pierre Grammond, MD,s Radek Ampapa, MD,t Francois Grand'Maison, MD,u Cristina Ramo, MD,v Roberto Bergamaschi, MD,w Daniele LA Spitaleri, MD,x Vincent van Pesch, MD,y Elisabetta Cartechini, MD,z Suzanne Hodgkinson, MD,aa Aysun Soysal, MD,ab Albert Saiz, MD,ac Tomas Uher, PhD,c Davide Maimone, MD,ad Recai Turkoglu, MD,ae Raymond Hupperts, MD,af Maria Pia Amato, MD,ah Franco Granella, MD,ai Celia Oreja-Guevara, MD,aj Ayse Altintas, MD,al Richard Macdonell, MD,am Tamara Castillo-Triviño, MD,an Helmut Butzkueven, PhD,a,b,ao Raed Alroughani, MD,ap Vilija G. Jokubaitis, PhDa,b on behalf of the MSBase study group*, Effects of pregnancy on multiple sclerosis relapse rates and disability in the modern treatment era: a multicentre retrospective observational cohort study. 2020.
169. Vukusic, S., et al., Pregnancy with multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, 2021. **177**(3): p. 180-194.
170. Nguyen, A.-L., et al., Association of pregnancy with the onset of clinically isolated syndrome. *JAMA neurology*, 2020. **77**(12): p. 1496-1503.

171. Ponsonby, A.-L., et al., Offspring number, pregnancy, and risk of a first clinical demyelinating event: the AusImmune Study. *Neurology*, 2012. **78**(12): p. 867-874.
172. Holmqvist, P., et al., Age at onset of multiple sclerosis is correlated to use of combined oral contraceptives and childbirth before diagnosis. *Fertil Steril*, 2010. **94**(7): p. 2835-7.



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 kaçıрма
3. Sık idrar kaçıрма
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 ambulator hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS'de 4. derece görece olarak ağır 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; özürölülüğü 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; özürölülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS de tek başına 5. derece, diğerleri 0veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- **6.0** :Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneğı, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- **6.5** : Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneğı, baston v.b.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- **7.0** : Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS 'de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)
- **7.5** : Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri 4. Derece bozukluk içeren birden fazla FS)
- **8.0** : Esas olarak yatağı 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 yatağı 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 yatağı bağılı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğı 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar)
- **9.5** : Tümöyle ümitsiz, yatağı bağılı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma yeme bozulmuştur. (FS eşdeğerleri neredeyse tümö 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır)
- **10.0** : MS'e bağılı ölüm

EK-2**MS VE GEBELİK ANKETİ**

Ad ve soyad:

Dosya No/ T.C. Kimlik No:

Birinci Bölüm:

- 1)Multipl Skleroz (MS)'dan başka hastalığınız var mı? (varsa açıklayınız)
- 2)Kullandığınız ilaçlar:
- 3)Sigara ve/veya alkol kullanıyor musunuz?
- 4>Eşinizle akrabalığınız var mı?
- 5>Eşinizde bilinen bir hastalık var mı?
- 6>Eşinizin varsa kullandığı ilaçlar nelerdir?
- 7)Toplam çocuk sayısı:
- 8)Düşük öykünüz var mı? Evet ise kaç haftalıkken düşük yaptınız ve sebebi neydi?

İkinci Bölüm:

- 1)Aşılama veya tüp bebek tedavisi uygulandı mı?
- 5)Çocuğunuzun doğum tarihi nedir? (Herbir çocuk için ayrı ayrı yazınız)
- 6)Doğum kaç haftalık oldu?
- 7)Normal doğum? Sezaryan ile doğum?
- 8)Eğer sezaryan olduysanız:
 - a) Kendi isteğiniz mi? Medikal bir gerekçe var mı?
 - b) Genel anestezi mi uygulandı? Spinal anestezi mi uygulandı?
- 9)Gebelik boyunca istenmeyen bir olay oldu mu?
- 10)Doğumda istenmeyen bir olay oldu mu?
- 11)Bebegin doğum ağırlığı:
- 12)Bebegin doğumda boy uzunluğu:
- 13)Bebegin bilinen bir hastalığı var mı?
- 14)Emzirdiniz mi? Evet ise ne kadar emzirdiniz (kaç ay)?
- 16)Emzirmediyse niden emzirmedi?
- 17)Bebek ne zaman yürüdü (ay)?
- 18)Bebek ne zaman konuştu(ay)?