



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ TANILI
HASTALARDA OCRELİZUMAB TEDAVİSİNİN YAŞAM
KALİTESİ, YORGUNLUK, ANKSİYETE VE DEPRESYON
ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mustafa ÖĞÜT
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aylin AKÇALI**

GAZİANTEP-2020

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ TANILI
HASTALARDA OCRELİZUMAB TEDAVİSİNİN YAŞAM
KALİTESİ, YORGUNLUK, ANKSİYETE VE DEPRESYON
ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mustafa ÖĞÜT
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aylin AKÇALI**

GAZİANTEP-2020

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ TANILI HASTALARDA OCRELİZUMAB
TEDAVİSİNİN YAŞAM KALİTESİ, YORGUNLUK, ANKSİYETE VE DEPRESYON ÜZERİNE
ETKİSİ

DR MUSTAFA ÖĞÜT

14.10.2020

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Can DEMİREL
(imza).....
Dekan
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza) Prof. Dr. Aylin AKÇALI
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza) Prof. Dr. Aylin AKÇALI
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Aylin AKÇALI
2. Prof. Dr. Deniz TUNCEL
3. Doç. Dr. Sırma GEYİK

I. ÖNSÖZ

Asistanlık süremde hayatıma her anlamda çok şey katan, bu süreçte benden bilgisini ve emeğini esirgemeyen başta tez danışmanım ve çok değerli hocam Prof. Dr. Aylin Akçalı olmak üzere kıymetli hocalarım Prof. Dr. Semih Giray, Doç. Dr. Sırma Geyik, Doç. Dr. Yusuf İnanç ve Yrd. Doç. Dr. Fatih Koçtürk'e,

Tezimin hazırlanması sürecinde desteklerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Neslihan Bayramoğlu Tepe'ye ve Uzm. Dr. Zeynep Bayramoğlu'na, tezimin istatistiksel analizi aşamasında değerli emekleri olan Öğr. Gör. Tanyeli Kazaz'a, hasta verilerine ulaşmamdaki yardımlarından dolayı klinik destek hemşiremiz Dicle Güneş'e,

Birlikte çalışmayı özleyeceğim tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Eğitim sürem bana kattığı bir diğer değer olan sevgili eşim Gülistan Bayramoğlu Öğüt'e yanımda bulunduğu her an ve desteği için çok teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında beni her konuda koşulsuz destekleyen annem, babam, ablam, abim ve kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mustafa ÖĞÜT
Gaziantep 2020

II. ÖZET

RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ TANILI HASTALARDA OCRELİZUMAB TEDAVİSİNİN YAŞAM KALİTESİ, YORGUNLUK, ANKSİYETE VE DEPRESYON ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mustafa ÖĞÜT

Tıpta Uzmanlık Tezi, Nöroloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aylin AKÇALI

GAZİANTEP- Ekim 2020

Multipl Skleroz (MS) dünya genelinde genç erişkinlerdeki nörolojik yeti kaybının en sık sebebidir. Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğinde Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) tanısı ile takip edilen hastalarda Ocrelizumab tedavisinin hastaların yaşam kalitesi, yorgunluk, anksiyete ve depresyon durumları üzerine olan etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya 2017 revize Mcdonald kriterlerine göre RRMS tanısı almış 43 hasta (26 kadın, 17 erkek) alınmıştır. Hastaların Ocrelizumab tedavisi öncesi ve tedavinin 3.dozunu aldıktan 1 ay sonrasındaki multiple sclerosis quality of life 54 (MSQOL-54), Fatigue Severity Scale(FSS), Beck anksiyete ölçeği ve Beck depresyon ölçeği puanları retrospektif olarak hasta dosyalarından elde edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm olguların yaş, cinsiyet, engellilik durumları, hastalık tanısı aldıklarından beri geçen süre ve son kullandıkları hastalık modifiye edici ajanlar kaydedilmiştir. Elde edilen verilerin analizinde SPSS 22.0 Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. $P<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuç olarak; Ocrelizumab tedavisinin RRMS hastalarında yaşam kalitesi ve anksiyete üzerine istatistiksel olarak anlamlı etki etmezken, çalışmaya alınan hastaların yorgunluk durumunda artışa depresyon durumlarında ise azalmaya yol açtığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Ocrelizumab, Yaşam Kalitesi, Yorgunluk, Depresyon ve anksiyete.

III. ABSTRACT

THE EFFECT OF OCRELIZUMAB TREATMENT ON THE QUALITY OF LIFE, FATIGUE, ANXIETY AND DEPRESSION IN PATIENTS WITH RELAPSING REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

Dr. Mustafa ÖĞÜT

Specialization Thesis in Medicine, Department of Neurology

Thesis Advisor: Prof. Dr. Aylin AKÇALI

GAZİANTEP- October 2020

Multiple Sclerosis (MS) is the most common cause of neurological disability in young adults worldwide. In this study, it was aimed to investigate the effect of Ocrelizumab treatment on patients' quality of life, fatigue, anxiety, and depression in patients who were followed up with the diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) in the Neurology Outpatient Clinic of Gaziantep University Faculty of Medicine.

The study was designed retrospectively. 43 patients (26 females, 17 males) diagnosed with RRMS according to the 2017 revised McDonald criteria were included in the study. Multiple sclerosis quality of life 54 (MSQOL-54), Fatigue Severity Scale (FSS), Beck anxiety inventory and Beck depression inventory scores were obtained retrospectively from the patient files, before Ocrelizumab treatment and 1 month after taking the 3rd dose of treatment. Age, gender, disability status, time since the diagnosis of the disease, and the last use of the disease-modifying agents were recorded in all patients included in the study. SPSS 22.0 Windows version package program was used to analyze the obtained data. P value<0.05 was considered significant.

As a result; while ocrelizumab treatment did not have a statistically significant effect on the quality of life and anxiety in RRMS patients, it was observed that the patients included in the study caused an increase in fatigue and a decrease in depression.

Keywords: Multiple Sclerosis, Ocrelizumab, Quality of Life, Fatigue, Depression and anxiety.

IV-İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	iv
II. ÖZET	iv
III. ABSTRACT	v
IV-İÇİNDEKİLER.....	vi
V.KISALTMALAR.....	viii
VI-ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
VII-TABLolar LİSTESİ	xi
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Multipl Skleroz	3
2.1.1 Tanım-Tarihçe	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Etyoloji.....	4
2.1.3.1 Otoimmünite	4
2.1.3.2 Genetik	5
2.1.3.3 Enfeksiyonlar	5
2.1.3.4 Diğer Nedenler	6
2.1.4 İmmünpatogenez.....	6
2.1.5 Klinik Seyir Tipleri.....	7
2.1.5.1 Klinik İzole Sendrom (KIS):	7
2.1.5.2 Relapsing Remitting MS (RRMS):	8
2.1.5.3 Progresif Seyreden MS:	8
2.1.5.4 Radyolojik İzole Sendrom (RIS).....	8
2.1.6 Klinik Belirti ve Bulgular	9
2.1.6.1 Duyusal Belirtiler	10
2.1.6.2 Motor belirti ve bulgular	11
2.1.6.3 Görsel belirti ve bulgular	12
2.1.6.4 Serebellar belirti ve bulgular	12
2.1.6.5 Bilişsel (Kognitif) Bozukluklar.....	12
2.1.6.6 Genitoüriner işlev bozuklukları.....	13
2.1.6.7 Diğer Bulgular.....	13

2.1.7 Tanı	13
2.1.8 Ayırıcı Tanı.....	16
2.1.9 Prognoz	16
2.1.10 MS'de Özürlülük Durumu.....	17
2.1.11 Tedavi	18
2.1.11.1 Akut Atak Tedavisi	18
2.1.11.2 Koruyucu Tedavi.....	20
2.1.11.3 Semptomatik Tedavi	27
2.2 Multipl Skleroz ve Yorgunluk.....	27
2.2.1 Yorgunluk Patofizyolojisi.....	28
2.2.2 MS Yorgunluğunun Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçekler	29
2.2.3 MS'de Yorgunluğun Tedavisi	30
2.3 MS ile Anksiyete ve Depresyon	30
2.4 MS ve Yaşam Kalitesi	32
3-GEREÇ ve YÖNTEM	34
4-BULGULAR.....	37
5- TARTIŞMA.....	47
6- SONUÇ ve ÖNERİLER	54
7-KAYNAKLAR	56
8-EKLER	72

V.KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADEM	: Akut Dissemine Ensefalomyelit
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BFS	: Bileşik Fiziksel Skor
BMS	: Bileşik Mental Skor
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CMV	: Sitomegalovirus
CRP	: C-reaktif Protein
DMF	: Dimetilfumarat
DTR	: Derin Tendon Refleksi
EBV	: Epstein-Barr Virus
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
EKG	: Elektrogardiyografi
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FSS	: Fatigue Severity Scale (Yorgunluk Şiddet Ölçeği)
GA	: Glatiramer Asetat
HHV-6	: Human Herpes Virüs- 6
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HPA	: Hipotalamo-Pituiter-Adrenal
HTLV-1	: Human T-lenfotropik Virüs-1
İFN	: İnterferon
İGG	: İmmünglobulin G

İL-2	: İnterlökin-2
İNO	: İnternükleer Oftalmopleji
İViG	: İntravenöz İmmünglobulin
İVMP	: İntravenöz Metilprednizolon
JCV	: John Cunningham Virüs
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KİS	: Klinik İzole Sendrom
MLF	: Medial Longitudinal Fasikulus
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MSQOL-54	: Multiple Sclerosis Quality of Life-54
NFI-MS	: Neurological Fatigue Index-Multiple Sclerosis
OCR	: Ocrelizumab
OKB	: Oligoklonal Band
ON	: Optik Nörit
PML	: Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PMS	: Progresif Multipl Skleroz
RİS	: Radyolojik İzole Sendrom
RRMS	: Relapsing Remitting Multipl Skleroz
TFT	: Tiroid Fonksiyon Testleri
TH1	: T Helper-1
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
SF-36	: Short form-36
YEÖ	: Yorgunluk Etki Ölçeği
YŞÖ	: Yorgunluk Şiddet Ölçeği

VI-ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil 1.</u> 1996 ve 2013 yıllarında yapılan relapsing form tanımlaması	8
<u>Sekil 2.</u> 1996 ve 2013 yıllarında yapılan progresif form tanımlama ve sınıflaması	9
<u>Sekil 3.</u> MS tanı algoritması	14
<u>Sekil 4.</u> MS'de kötü prognostik faktörler	16
<u>Sekil 5.</u> MS EDSS puanlarına göre fonksiyonel durum	17
<u>Sekil 6.</u> Multipl Skleroz'da kullanılan monoklonal antikorların etki mekanizmaları	25
<u>Sekil 7.</u> Ocrelizumab interferon yan etki insidansı- ocrelizumab plasebo yan etki insidansı	26



VII-TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo 1.</u> MS ile ilişkili olduğu düşünülen enfeksiyöz etkenler	6
<u>Tablo 2.</u> MS başlangıcında görülen semptomlar ve sıklıkları	10
<u>Tablo 3.</u> MS'de herhangi bir zamanda görülen semptomlar ve oranları	11
<u>Tablo 4.</u> 2017 Revize MC Donald tanı kriterleri.....	15
<u>Tablo 5.</u> MS ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar.....	16
<u>Tablo 6.</u> Pulse IVMP öncesinde yapılması gereken tetkikler	19
<u>Tablo 7.</u> Pulse prednol tedavisi olası yan etkileri.....	19
<u>Tablo 8.</u> Plazmaferez olası komplikasyonlar.....	19
<u>Tablo 9.</u> İnterferon beta'lar : Uygulama, yan etkiler, izlem	20
<u>Tablo 10.</u> Glatiramer asetat: Uygulama, yan etkiler , izlem	21
<u>Tablo 11.</u> Fingolimod kullanımı öncesi ve sırasında yapılması gereken testler, kontrendikasyonlar.....	22
<u>Tablo 12.</u> Genel tanımlayıcı özellikler -1	38
<u>Tablo 13.</u> Genel tanımlayıcı özellikler-2.....	39
<u>Tablo 14.</u> Yaş, EDSS, BFS, BMS, yorgunluk, anksiyete, depresyon arasındaki ilişki..	39
<u>Tablo 15.</u> Hastalık başlangıcından beri geçen süre ile EDSS puanlarının karşılaştırılması	41
<u>Tablo 16.</u> EDSS gruplarına göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması -1	42
<u>Tablo 17.</u> EDSS gruplarına göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması-2.....	42
<u>Tablo 18.</u> Ocrelizumab tedavisi öncesi ve sonrası BMS-BFS değerlerinin karşılaştırılması	42
<u>Tablo 19.</u> Tedavi öncesi ve sonrası yorgunluk durumunun karşılaştırılması.....	43
<u>Tablo 20.</u> Ocrelizumab tedavisi öncesi ve sonrası anksiyete durumunun karşılaştırılması.....	43
<u>Tablo 21.</u> Ocrelizumab tedavisi öncesi ve sonrası depresyon şiddeti karşılaştırılması..	44
<u>Tablo 22.</u> Ocrelizumab tedavisinin yaş gruplarına göre depresyon şiddeti üzerine etkisi	44
<u>Tablo 23.</u> Ocrelizumab tedavisinin cinsiyetlere göre depresyon şiddeti üzerine etkisi	45
<u>Tablo 24.</u> Ocrelizumab tedavisinin EDSS gruplarına göre depresyon şiddeti üzerine etkisi	46

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz, (MS) merkezi sinir sisteminin(MSS) inflamasyon ve demyelinizasyon ile giden kronik, ilerleyici ve dejeneratif bir hastalıdır. MS dünya genelinde genç erişkinlerdeki nörolojik yeti kaybının en sık sebebidir.(1) Hastalığın en sık ataklarla ve iyileşme dönemleri ile seyreden Relapsing/Remitting Multipl Skleroz (yineleyici MS,RRMS) formu görülür.

RRMS, etkilenmiş kişilerde günler ve haftalar içerisinde genellikle düzelen farklı klinik tutulumların olduğu hastalık formudur. Atak dışı dönemde hasta genellikle normaldir. Görülen ataklar basit nonspesifik duyuşal yakınmalardan ağır görme kaybı yada günlük işlevleri yerine getirmeyi engelleyecek yürüme bozukluğuna kadar geniş bir yelpazede olabilir.

Yorgunluk, birey ya da bakım vericisi tarafından algılanan ve bireyin alışlagelen aktivitelerini tamamlayamaması ile belirlenen subjektif bir fiziksel ya da mental enerji eksikliği durumudur ve multiple skleroz hastalarında en çok engellilik yaratan durumdur. Hastaların %75-90 kadarını etkilemektedir.(2,3) MS hastalarında Yorgunluk Şiddet Ölçeği (Fatigue Severity Scale,FSS) yorgunluğu değerlendirmede kabul görmüş en yaygın kullanılan ve Türk popülasyonunda kullanımı kabul gören bir ölçektir.(4)

Depresyon ve daha az ölçüde anksiyetenin, MS hastalarını genel popülasyondan daha fazla etkilediği gösterilmiştir ve psikiyatrik bozukluklar yaşam kalitesinde azalma, yorgunluk seviyesinde artma ve hastalık modifiye edici ajanlara tedavi uyumunda azalma ile ilişkili bulunmuştur. MS hastalarında yaşam boyu depresyon prevalansı %40-50 arasındadır. (5,6)

Hastalık dramatik olarak hastaların büyük çoğunluğunun yaşam kalitesi üzerine etki etmektedir. Bu etki hem hastalığın yarattığı fiziksel engellilik durumu hem de hastalığın ortaya çıkardığı nonfiziksel (kognitif,psikojen) sebeplerden kaynaklanmaktadır. Bu etkinin değerlendirilmesi için kullanılan ölçeklerden biri olan multiple sclerosis quality of life questionnaire (MSQOL-54) ölçeği Türk toplumunda uygunluğu geçerliliği gösterilmiş bir ölçektir.(7)

Multipl Skleroz patogenezinde B lenfositlerin etkisi bilinmektedir. B hücreleri hem T hücre farklılaşmasına sebep olarak T hücre aracılığıyla hem de üretilen antikor ve immun kompleksler ile direk lezyon oluşumuna katkı sağlamaktadırlar. Hastalık progresyonunu önlemede etkinliği ve güvenilirliği bilinen tedavilerden olan Ocrelizumab; etkisini CD20+ B lenfositleri spesifik olarak etkileyerek gösteren bir monoklonal antikordur ve son yıllarda ülkemizde de kullanılmaya başlanmıştır.(8)

Biz bu çalışmada; kronik seyirli bir hastalık olan MS'te FSS, MSQOL-54, Beck depresyon ölçeği ve Beck anksiyete ölçeklerini kullanarak Ocrelizumab tedavisinin RRMS hastalarının yaşam kalitesi, yorgunluk durumları,depresyon ve anksiyete durumları gibi sık görülen ancak genellikle göz ardı edilen konularda etkinliğinin olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

2-GENEL BİLGİLER

2.1 Multipl Skleroz

2.1.1 Tanım-Tarihçe

Multipl Skleroz; aksonun etrafını çevreleyen ve hızlı iletiden sorumlu olan myelin kılıfın otoimmün olduğu düşünülen nedenlerle hasar görmesi sonucu oluşan, demyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize kronik, inflamatuar ve dejeneratif bir merkezi sinir sistemi(MSS) hastalığıdır.(9,10) İlk olarak 14.yüzyılda St Lidwina of Scheidam'da 15 yaşında başlayan ve giderek ilerleyen engellilik durumuna yol açan bir nörolojik hastalık ortaya çıkmıştır ve bu tablo kuvvetle MS'i düşündürmüştür. 18.yüzyılda ise hastalığın klinik bulguları, histolojisi ve kısmen patofizyolojisi Jean Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır.(11,12)

2.1.2 Epidemiyoloji

Multipl Skleroz insidansı hastalığın sosyoekonomik etkilenimi ile korele olarak dünya genelinde artmaktadır.(13) MS 20-40 yaş arasında özellikle kadınlarda en sık görülen ve her iki cinste travmatik olmayan özürllülüğe en sık sebep olan nörolojik hastalıktır.(11,21) Hastalığın kadınlarda görülme oranı yaklaşık olarak 2-3 kat daha fazladır.(14) Ancak bu duruma yatkınlık yaratacak sebepler henüz net olarak tanımlanamamıştır.Literatürde klinik olarak bildirilen en küçük olgu 24 aylıktır ve 1984 yılında Bejar ve ark tarafından bildirilmiştir.(15,16) Nadir olmakla beraber 60 yaş sonrasında tanı alan hastalar da mevcuttur.MS sıklığı genç erişkinlik döneminde daha fazla olup özellikle 24 yaşında sıklık maksimum seviyede izlenir.

Türkiye'de ve dünyada yapılan prevelans çalışmalarında farklı veriler elde edilmiştir. Genel olarak, MS prevelansı bir enlem farklılığı göstermektedir ve Ekvatora yaklaştıkça MS sıklığı azalmaktadır.(14,17) Türkiye hastalık prevelansı olarak hastalığın 120/100000'e kadar çıkabildiği, Kuzey Avrupa ile nispeten daha seyrek görüldüğü ve prevelansın <5/100000 seviyesinde olduğu Asya arasında yer almaktadır.(11) Türkiye'de 2017 yılında yapılan bir çalışmada Orta Karadeniz

bölgesinde MS prevelansı 43.2/100000 olarak bulunmuştur.(18) 2018 yılında Türkiye'de yapılan multisentrik bir başka çalışmada ise prevelansın bölgeden bölgeye değişim gösterdiği belirtilmiştir.(19) Ülkemizdeki MS sıklığının 2000-2500 kişide bir olduğu tahmin edilmektedir.(11,20)

2.1.3 Etiyoloji

Multipl Skleroz'da meydana gelen myelin hasarının ve buna bağlı ortaya çıkan hastalığın sebebi tam olarak ortaya konulamamıştır. Hastalığın etiolojisiyle ilgili olarak yoğun çalışmalar yapılmasına rağmen hastalığı ortaya çıkaran birden çok mekanizmanın ve bunların kombinasyonunun rolü olduğu düşünülmektedir.(22) Etiyolojiye yönelik etkisi olduğu düşünülen temel mekanizmalar:

- 1- Otoimmünite
- 2- Genetik
- 3- Enfeksiyonlar
- 4- Diğer nedenler

2.1.3.1 Otoimmünite

Ontogenez sırasında vücut tarafından elemine edilmesi gereken otoreaktif T ve B lenfositlerin dolaşıma katılması ve kendi hücrelerine karşı yanıtızlığın ortadan kalkması sonucunda gelişen hastalıklar otoimmün hastalıklar olarak değerlendirilir.(23). Multipl Skleroz lezyonlarının histolojik incelemelerinde beyin ve medulla spinalis'te beyaz cevherin T ve B lenfositlerce infiltrasyonu görülmektedir.(24,25) MS'de otoreaktif hücrelerin hedef olarak gördüğü ve zarar verdiği yapılar MSS myelini veya myelin oluşumunda rol alan oligodendroglial hücrelerdir.(11) Aktifleşen T helper 1(Th1) hücreler interlökin 2(IL-2), interferon gama(İFN-gama) ve tümör nekrotizan faktör (TNF) gibi proinflamatuvar sitokinleri arttırıp interlökin 4, interlökin 10, interlökin 13 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin azalmasında rol alır ve T hücrelerin santral sinir sistemine geçmesini sağlar. MSS'e giren bu otoreaktif T lenfositler mikrogial hücreler tarafından sunulan otoantijenlerle reaktif olurlar ve moleküler benzerlik teorisiyle altta yatan mekanizmanın açıklığa kavuşacağı varsayılır.(14,26)

Önceki yıllarda bu immün patogeneizde ön planda T hücrelerin özellikle CD4 Th 1 hücrelerin temel rol oynadıkları düşünülürken son yıllarda Multipl Skleroz'daki otoimmün patogeneizde B lenfositlerin mutlak rol oynadıkları ve MS lezyonlarının gelişiminde düzenleyici hücreler oldukları gösterildi.(27) Bu sebeple de özellikle CD 20 eksprese eden B lenfositleri hedef alan monoklonal antikorlar MS hastalarında önemli tedavi seçeneği haline gelmiştir.(28)

2.1.3.2 Genetik

Multipl Skleroz hastalığı genetik yatkınlık açısından karmaşıktır ve günümüzde Mendel yasalarına uyan bir geçiş belirlenememiştir. Bir kişide MS gelişme riskinde çok sayıda genetik bölgenin katkıda bulunduğu ancak bu genetik bölgelerin her birinin sadece zayıf bir rolü olduğu bilinmektedir.(29) MS yatkınlık genlerinin araştırıldığı geniş serilerde 6.kromozomun Human Leucocyte Antigen (HLA) bölgesi dışında net olarak gösterilen gen lokusu bulunamamıştır. Çok sayıda MS olgusu bulunan bazı Türk ailelerde kromozom taraması yapılmış ve 18.kromozomun q23 bölgesinde bulunan ve myelin yapımında kullanılan bir proteini kodlayan gen bölgesiyle ilişki görülmüştür.(30)

Multipl Skleroz tanısıyla takip edilen hastalarının yaklaşık %20'sinde en az bir yakınında MS olduğunun görülmesi, tek yumurta ikizlerinde MS hastasının ikiz kardeşinde MS gelişme riskinin %30 olması, bir anne MS tanısı almış ise çocuğunda MS görülme riskinin 20 kat artış göstermiş olması hastalık etyolojisinde genetik faktörlerin rolünü ortaya koymaktadır. (11,14,31)

2.1.3.3 Enfeksiyonlar

Yıllar boyunca çeşitli patojenlerin MS patofizyolojisindeki rolleri araştırılmıştır. Özellikle Epstein-Barr Virüs'ün (EBV) MS tanılı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda seropozitifliği olduğu raporlanmıştır.(32) Özellikle ileri yaşta bu etken ile karşılaşan kişilerde ortaya çıkan Enfeksiyöz Mononükleoz tablosu ile MS hastalığının benzer coğrafi bölgelerde yoğunluklarının artması bu ilişkiyi desteklemektedir.EBV dışında hastalık gelişimi üzerinde olumsuz etkisi olduğu düşünülen diğer etkenler tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: MS ile ilişkili olduğu düşünülen enfeksiyöz etkenler

Human Herpes Virus-6(HHV6)	Rubella	Chlamydia pneumonia
Parainfluenza 2-3	Human T lymphotropic virus1	Acinetobacter
Varicella	Human T lymphotropic virus2	Pseudomonas aeruginosa
Herpes simplex	Cytomegalovirus(CMV)	Enterovirus

Ayrıca *Helicobacter Pylori* ve *Toksoplazma Gondi* enfeksiyonlarının ve seropozitifliğinin MS hastalarında anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir ve bu durumun enfekte hastalarda MS gelişimi açısından koruyucu olabileceği düşünülmektedir. (33,34,35,36)

2.1.3.4 Diğer Nedenler

Belirli yaş dönemlerinde ultraviyole ışınlara maruz kalmanın MS insidansı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve bu ilişkinin D vitamini seviyesinin MS patogenezindeki rolüne bağlı olduğu öne sürülmektedir.(37,38) Sigara kullanımının hastalık oluşumunda, hastalık ilerlemesinde ve atak sıklığındaki artışta direk etkisi olduğu ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. (39,40,41,42). Beslenme alışkanlıkları,psikolojik stresörlerin yoğun olması,sosyoekonomik düzey,yüksek östrojen düzeyi,düşük progesteron düzeyi,oral kontrasepsiyon,demir-çelik fabrikası bölgesinde bulunmak MS prevalansını etkileyen diğer faktörlerdir.(37,38,43,44)

2.1.4 İmmünpatogenez

Multipl Skleroz gelişiminde en çok kabul gören görüş bireyin herhangi bir etken ile teması sonucu MSS'e karşı otoimmün yanıt gelişmesidir. MS patogenezinde rol alan mekanizmalar hem T hücrelerin hem B hücrelerini hem de sitokinleri içermektedir.(45) Lezyon oluşumunda ilk basamak T ve B lenfositler aracılığıyla salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle kan beyin bariyerinin bozulmasıdır.(46) Farklı mekanizmalarla MSS'e geçen otoreaktif hücrelerin antijen sunan hücreler aracılığıyla otoantijenler sunularak aktivasyonu gelişir. Aktive olan hücreler ve salgılanan bazı sitokin ve mediyatörler myelin hasarına ve buna

sekonder aksonal hasara neden olur ve hastalığın şiddetini belirleyen ve nörolojik defisitlerden sorumlu olan bu aksonal hasardır.(47)

Aktif plakların mikroskopik incelemesinde perivasküler alanda lenfosit,makrofaj ve daha az sıklıkla plazma hücreleri ile infiltrasyon olduğu görülmüştür. Her atak sonrasında plak içerisindeki oligodendrosit sayısında azalma,demyelinizasyonda artış ve MS plaklarında kronikleşme görülmeye başlar.(48)

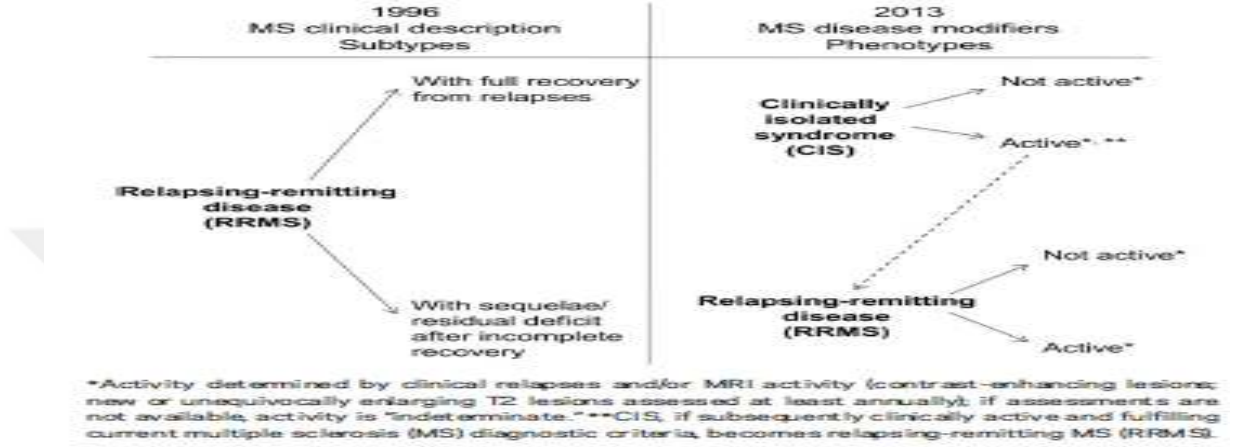
B lenfositler beyin omurilik sıvısında (BOS) immünglobulinG (IGG) sentezinden ve buna sekonder oligoklonal band (OKB) oluşumundan, T hücrelerine antijen sunumundan ve salgıladıkları hem proinflamatuvar hem antiinflamatuvar sitokinler ile hastalık sürecindeki akut inflamatuvar yanıtlardan sorumludur. (49)

2.1.5 Klinik Seyir Tipleri

MS asemptomatik süreçten ağır yeti kaybına kadar olabilen geniş bir yelpazede klinik seyir gösterebilir. (50) MS klinik seyir tipleri 2013 yılında revize edilmiş olup klinik izole sendrom(KIS), relapsing remitting MS(RRMS) ve progresif MS(PMS) olarak üç başlıkta tanımlanmıştır. (51) Bu temel başlıkların içerisinde hastalık aktivitesi yada özürlülük artması hastalık alt seyirlerini belirlemede önem kazanmıştır. (52) Tanımlanan bu klinik seyir tipleri dışında Radyolojik İzole Sendrom(RIS) kullanımı yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

2.1.5.1 Klinik İzole Sendrom (KIS): Kranial yada spinal görüntülemelerde MS düşündürülen semptomatik yada asemptomatik lezyonların olduğu, MSS'in demyelinizan vasıfta etkilendiği ilk nörolojik tablo KIS olarak tanımlanmaktadır. (51) KIS tanısı alan hastaların 5 yıllık takipleri sonucunda %72'sinde ikinci atak geliştiği ve MS tanısı aldığı gösterilmiştir.(53) 20.2 yıl izlenen hastalardan Manyetik Rezonans Görüntüleme'de (MRG) lezyon olan hastaların %82'sinin sonunda kesin tanı aldıkları ancak MRG sonucunda lezyon olmayanlarda bu oranın %21'de kaldığı gösterilmiştir. (54)

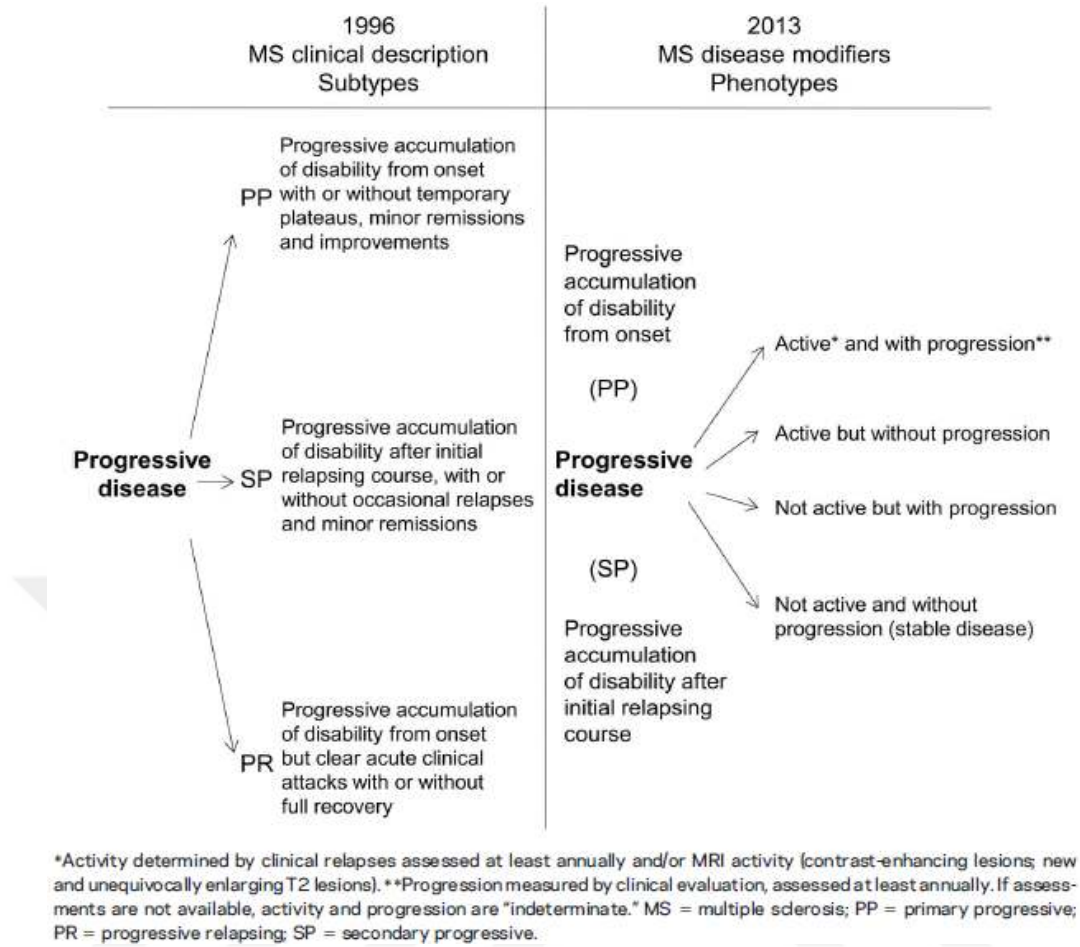
2.1.5.2 Relapsing Remitting MS (RRMS): En sık görülen MS seyri ataklar ve iyileşmelerle seyreden, atak dışı dönemde hastalık progresyonunun izlenmediği hastaların yaklaşık %85'inde hastalık başlangıcında görülen tiptir. Aktif RRMS ve Non-aktif RRMS şeklinde iki alt tipi tanımlanmıştır.(şekil 1) Aktif hastalık; klinik olarak tam düzelen yada sekel bırakan atakların olduğu yada MRG sonucunda kontrastlanan yada yeni lezyonun görülmesi olarak tanımlanmaktadır.(51)



Şekil 1- 1996 ve 2013 yıllarında yapılan relapsing form tanımlaması

2.1.5.3 Progresif Seyreden MS: Hastalık seyri sırasında özür lülüğün geliştiği seyirdir.5-6 yıllık RRMS seyrinden sonra atak sayısının görece az olduğu ancak düzelmenin daha kısıtlı olduğu ve giderek engelliliğin arttığı sekonder progresif MS, başlangıçtan itibaren ataklarla sürekli bir kötüleşme dönemi yada ataklar sonrasında hiçbir iyileşmenin olmadığı sürekli bir ilerleme durumu görülebilir.4 farklı alt tipi tanımlanmıştır.(Şekil 2)

2.1.5.4 Radyolojik İzole Sendrom (RIS): Klinik semptom olmayan,ilişkisiz nedenlerle MRG çekilen hastalarda rastlantısal olarak saptanan hiperintens demyelinizan vasıflı MS benzeri lezyonlar olan hastalar RIS olarak tanımlanmaktadır. Bu hastaların izleminde ortalama 6 aylık takip sonucunda %77'sinde yeni lezyonlar geliştiği, 2.3 yıllık izlem sonrasında ise %37'sinde klinik bir olay geliştiği görülmüştür.(55,56)



Şekil 2-1996 ve 2013 yıllarında yapılan progresif form tanımlama ve sınıflaması

2.1.6 Klinik Belirti ve Bulgular

MS, MSS'nin farklı lokalizasyonlarındaki nöropatolojik değişim sonucu geliştiğinden hastalık farklı kişilerde farklı klinik prezentasyonlarla ortaya çıkabilir. MS'de atak tanımı; 24 saatten daha uzun süren akut yada subakut başlangıç gösteren günler haftalar içerisinde tam yada kısmi iyileşme gösteren klinik disfonksiyon durumudur. Ataklar arttıkça nörolojik olarak engellilik durumunda artış ve kronik nörolojik defisitler görülebilir. Hastalık başlangıcında en sık görülen bulgular tablo 2'de gösterilmiştir.(57)

Tablo 2- MS başlangıcında görülen semptomlar ve sıklıkları

Semptom	Oran(%)
Yorgunluk	%20
Optik nörit	%16
İnternükleer oftalmopleji (İNO)	%17
Nistagmus	%20
Vertigo	%4-14
Yürüme bozukluğu	%18
Duyusal kayıp	%30-50
Derin tendon refleksi(DTR) artışı	%20
Alt ekstremitede güçsüzlük	%10
Spastisite	%10
Mesane işlev bozuklukları	%3-10

Hastalık seyri boyunca herhangi bir zamanda görülebilecek olan semptom ve bulgular tablo 3'de verilmiştir.(58)

2.1.6.1 Duyusal Belirtiler

MS hastalarında en sık karşılaşılan bulgulardandır. Duyusal belirtiler spinotalamik yolak,posterior kolon veya arka kök tutulumuna bağlı olabilir. Bulgular pozitif (ağrı,yanma,hiperestezi,allodini,kaşıntı) yada negatif (hipoestezi) duyusal semptomlar şeklinde olabilir.

Bazı MS hastalarında boynu öne eğmekle ortaya çıkan ve alt ekstremitelere doğru yayılan ani elektirklenme hissi ortaya çıkabilir. Lhermitte bulgusu adı verilen bu durum hastalık özgü olmamakla birlikte varlığında mutlaka MS düşünülmelidir.(59) Bazı hastalarda yazı yazarken, bilgisayar kullanırken, obje tutarken göz kontrolü ortadan kalktığında diskriminatif ve proprioseptif duyu kaybı sonucu yapılan işte güçlükler ortaya çıkar. Bu durum "Oppenheim'ın kullanılmayan el sendromu" olarak tanımlanır.(11) Nadir görülür ancak büyük oranda MS spesifik bir bulgudur.

Ağrı; trigeminal nevralji, psöдорadiküler ağrı, immobilizasyona bağlı eklem kontraktürü ve iatrojenik olarak gelişen osteoporoza bağlı kas ve eklem ağrısı

şeklinde olabilir. Bilateral trigeminal nevralji görülmesi MS için tanısal değerde görülmektedir. (60)

Tablo-3 MS'de herhangi bir zamanda görülen semptomlar ve oranları

Semptom	Oran (%)
Bilişsel değişiklikler	%70
Öfori	%10-60
Depresyon	%25-54
Yorgunluk	%80-90
Optik nörit	%65
Optik atrofi	%77
Retinal sinir lifi kaybı	%80
Nistagmus	%85
Vertigo	%5-20
Dizartri	%50
Ekstremitate ataksisi	%50
Yürüyüş-gövde ataksisi	%50-80
Duyusal kayıp	%90
Artmış DTR	%90
Alt ekstremitelerde güçsüzlük	%90
Spastisite	%90
Ekstensör ve fleksör spazmlar	%50
Kramplar	%50
Amyotrofi	%50
Mesane işlev bozukluğu	%80
Seksüel disfonksiyon	K: %50,E:%75

2.1.6.2 Motor belirti ve bulgular

Motor bulgular ve buna bağlı engellilik durumu kortikospinal, kortikobulber yolların tutulumu yada serebellar ve duyusal yollardaki patolojiler sonucu ortaya çıkar. Alt ekstremitelerde ortaya çıkan güç kaybı üst ekstremitelerden daha sık görülür. (61) Güç kaybı ile beraber etkilenen lokalizasyona göre spastisite ve DTR (derin tendon refleksi) artışı görülebilir.(62) Medulla spinalis ve beyinsapı

lezyonlarında bazen solunum kaslarında zaafiyet ve buna bağlı solunum güçlüğü görülebilir. (11)

2.1.6.3 Görsel belirti ve bulgular

Optik nörit(ON) MS hastalarının %16'sında başlangıç semptomu, %65 kadarında da hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkan bir bulgudur. (57,58) Başlangıçta göz hareketleri ile ortaya çıkan ağrı ve sonrasında değişen şiddette görme kaybı ortaya çıkar. Genellikle tek taraflıdır. Bilateral eş zamanlı ON saptanması durumunda MS dışı ON yapan hastalıklar mutlaka gözden geçirilmelidir. (63) Nörolojik bakı sırasında aferent pupilla defekti, görme keskinliğinde azalma, renkli görmede bozulma ve genellikle santral skotom görülür. Fundoskopi genellikle normal sınırlardadır. MS hastalarının %6-80 kadarında sıcak maruziyeti ve vücut ısısı artışı sonrasında semptomlarda ve bulgularda kötüleşme görülebilir. Bu fenomene “Uhthoff fenomeni” denilir. (64) Optik sinirde de subklinik demyelinizasyona bağlı olarak vücut ısısı artışı sonrasında iletimde yavaşlama ve buna bağlı görmede azalma görülebilir.

MS hastalarında genellikle medial longitudinal fasikulus (MLF) lezyonlarına bağlı olarak gelişen internukleer oftalmopleji (INO) horizontal bakışta çift görmeye sebep olan bir göz hareket bozukluğudur. (65) İki yanlı etkilenim MS açısından güçlü bir bulgudur. (66,67) MS'de kranial sinir tutulumuna bağlı olarak diplopi nadir görülür ve genellikle 6.kranial sinir (n.abdusens) tutulumuna bağlı ortaya çıkar.

2.1.6.4 Serebellar belirti ve bulgular

Hastalığın başlangıcında sık olmamakla beraber hastalığın herhangi bir döneminde hastaların yarıya yakınında serebellar bulgular izlenir. Serebellar tremor, dizartri, ataksi, nistagmus ve titübasyon en sık rastlanan serebellar bulgulardır. Serebellar bulgular genellikle kronikleşir ve tam bir iyileşme görülmez. Erken başlayan serebellar ataksi kötü prognozu gösteren kriterlerdendir.

2.1.6.5 Bilişsel (Kognitif) Bozukluklar

Kortikal, subkortikal ve limbik sistem yolaklarının etkilenmesi sonucu oluşur ve hastaların yaklaşık %50 kadarında görülür. En sık ataklarla seyreden ve hastalık

süresi ilerledikçe nörolojik yeti kaybının görülmeye başladığı hastalarda görülür. En az oranda RRMS hastalarında görülür. Hastalarda yakın bellek, dikkat ve bilgiyi işlemede bozulma görülmektedir.(68) Genellikle entellektüel beceriler ve dil korunur bu hastalarda. Afazi,apraksi,agnozi gibi bulgular nadirdir.

2.1.6.6 Genitoüriner işlev bozuklukları

MS hastalarında üriner sistem bozukluklarının nedeni, medulla spinalis etkilenimi sonucu pontin işeme merkezi ile sakral spinal kord arasındaki bağlantının kesintiye uğramasıdır. İdrar yetiştirememe, sık idrara çıkma, idrar kaçırma ve mesanede tam olmayan boşalma sık görülen semptomlardır.

MS'li hastalarda her iki cinsten değişen oranlarda seksüel disfonksiyon görülmektedir. (69) Erkeklerde ereksiyon güçlüğü, kadınlarda ise kuruluk ve orgazma ulaşamama sık görülen semptomlardır.(70)

2.1.6.7 Diğer Bulgular

MS hastalarında toplumdan daha sık oranda epileptik nöbetler görülür, en sık fokal nöbetler ve sekonder jeneralize nöbetler görülür. Nöbetlerin sebebi olarak kortikal yada subkortikal yoğunlaşan lezyonlar görülmektedir. (11)

MS hastalarında özellikle migrenöz karakterli ağrılar daha sık görülmektedir. Baş ağrısı ilk semptom olabilmektedir ve alevlenme belirtisi olarak karşımıza çıkabilmektedir. MS hastalarında yaşam boyu baş ağrısı prevalansı %4-64 arasındadır. (71) Ayrıca MS hastalarında uyku bozuklukları, mide-barsak sorunları normal popülasyona göre daha sık görülmektedir.(11)

2.1.7 Tanı

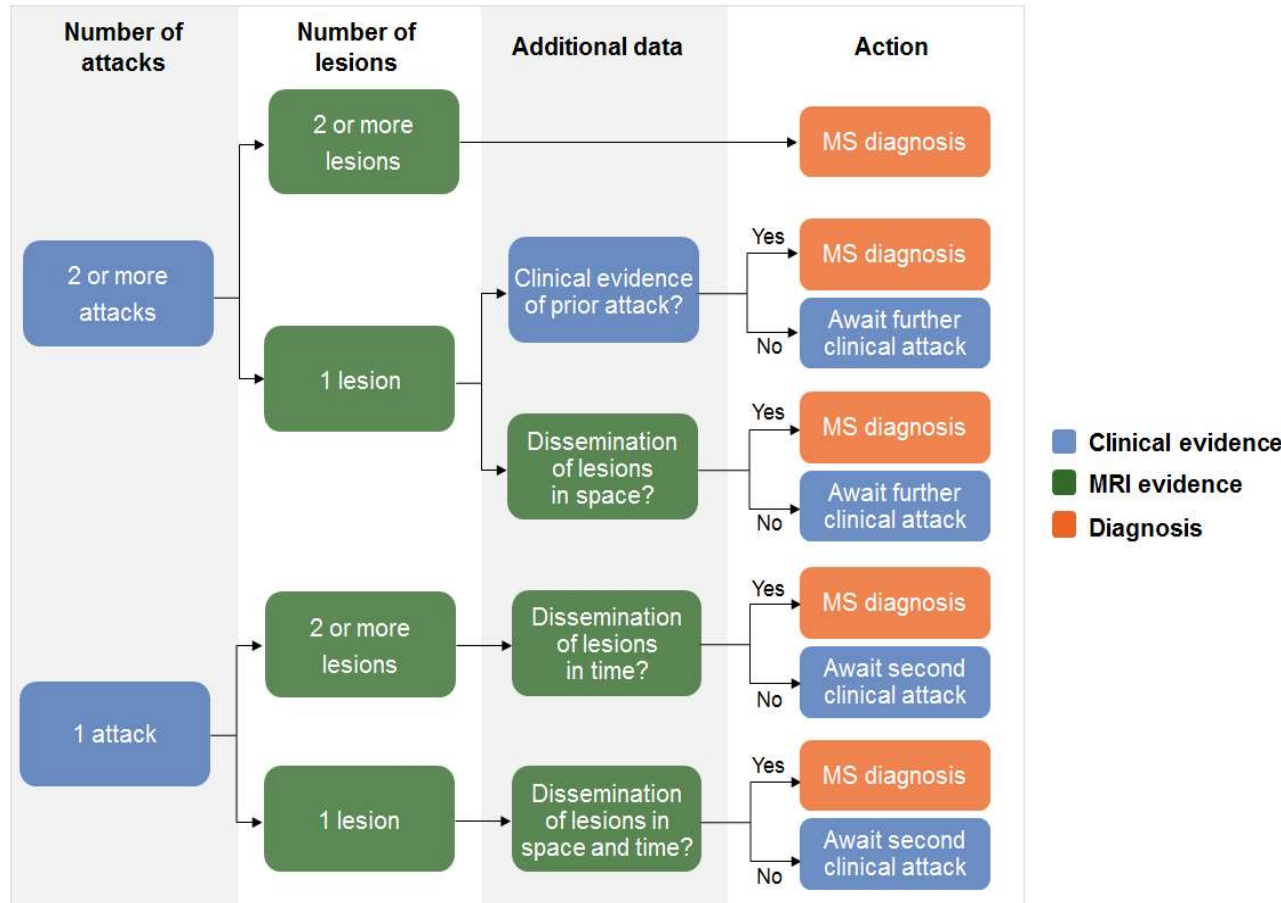
MS tanısında klinik bulgular,görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar bulgularının kombinasyonundan yararlanılmaktadır. MS tanısı için kesin bir tanı testi yoktur. MS bir ekartasyon tanısıdır. Ancak zaman içerisinde tanıya yardımcı olabilmesi için bazı tanı kriterleri geliştirilmiştir.

İlk olarak 1965 yılında Schumacher tarafından tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler arasında hastalığın ataklarla seyretmesi, progresyon göstermesi, kliniği ve lezyonları açıklayan başka hastalık olmaması yer almaktadır. Schumacher tarafından

atak 24 saatten uzun süren klinik kötüleşmeler olarak tanımlanmış ve 2 atak arasında en az 1 ay süre olması gerektiği belirtilmiştir. (72)

Poser ve ark. tarafından 1983 yılında kesin MS ve olası MS tanımları kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca tanı için laboratuvar testlerinin gerekliliğinden ve beyin omurilik sıvısının(BOS) klinik önemi ilk kez tanı kriterleri arasında yer almıştır. (73)

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve erken tanı koyma gereksinimi üzerine 2001 yılında ilk olarak belirlenen, 2005-2010 ve son olarak 2017 yıllarında revize edilen MC Donald tanı kriterleri günümüzde MS tanısında kullanımı konusunda fikir birliği olan kriterlerdir.(74) MS tanısında kullanılabilecek algoritma şekil 3'de, 2017 Revize Mc Donald Kriterler Tablo 4'de gösterilmiştir.



Şekil 3- MS tanı algoritması

Tablo-4 2017 Revize MC Donald tanı kriterleri(52,74)

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için ek veri
≥2 atak	≥2	Yok ^a
≥2 atak	1+öyküde başka bir alandaki lezyona ait atak ^b	Yok ^a
≥2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılım gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya OKB ^e varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya OKB varlığı ^e
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon(retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız)	Aşağıdakilerden 2'si • MS tipik alanlarda ≥ 1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

^a: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MRG bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılmadıysa yada negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar gözden geçirilmelidir.

^b: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konuşmuş klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki atağa ait dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

^c:MRG'de alanda yayılım; MS tipik(periventriküler,kortikal/jukstakortikal,infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2'sinde ≥1 lezyon olması.

^d:MRG'de zamanda yayılım ; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya atak MRG'sinde ilk MRG referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun yada kontrast tutan lezyonun olması

^e:BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer

2.1.8 Ayırıcı Tanı

MS ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5-MS ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar(11,14)

1- İnflamatuar Hastalıklar	2-İnfeksiyöz Hastalıklar
- Sistemik Lupus Eritematozus - Antifosfolipid Sendromu - Sjogren Hastalığı - Behçet Hastalığı - Poliarteritis Nodosa - Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM) - Postenfeksiyöz ensefalomyelit	- Lyme Hastalığı - HTLV-1 infeksiyonu - HIV - Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML) - Nörosifiliz - Whipple Hastalığı
3-Granümatöz Hastalıklar	4-Myelin Hastalıkları
- Sarkoidoz - Wegener granulomatozu - Lenfomatoid granulomatozis	- Genetik Myelin Hastalıkları - Metakromatik Lökodistrofi - Adrenolökodistrofi

2.1.9 Prognoz

Hastalık seyrini etkileyen çok sayıda faktör mevcuttur. Hastalık ile ilgili kötü prognostik faktörleri bilmek hastalık seyrini öngörebilmeyi ve kişiye özgü tedavi planlanabilmesini sağlar. MS ile ilgili kötü prognostik faktörler şekil 4'de gösterilmiştir.

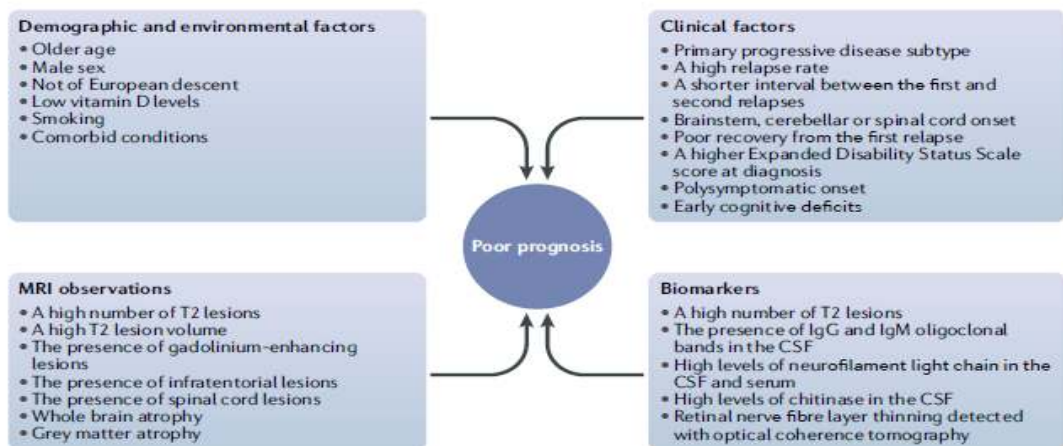


Fig. 1 | Predictors of a poor prognosis in multiple sclerosis. The demographic and environmental factors, clinical factors, MRI observations and biomarkers that have been associated with a poor prognosis in multiple sclerosis are listed. CSF, cerebrospinal fluid; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M.

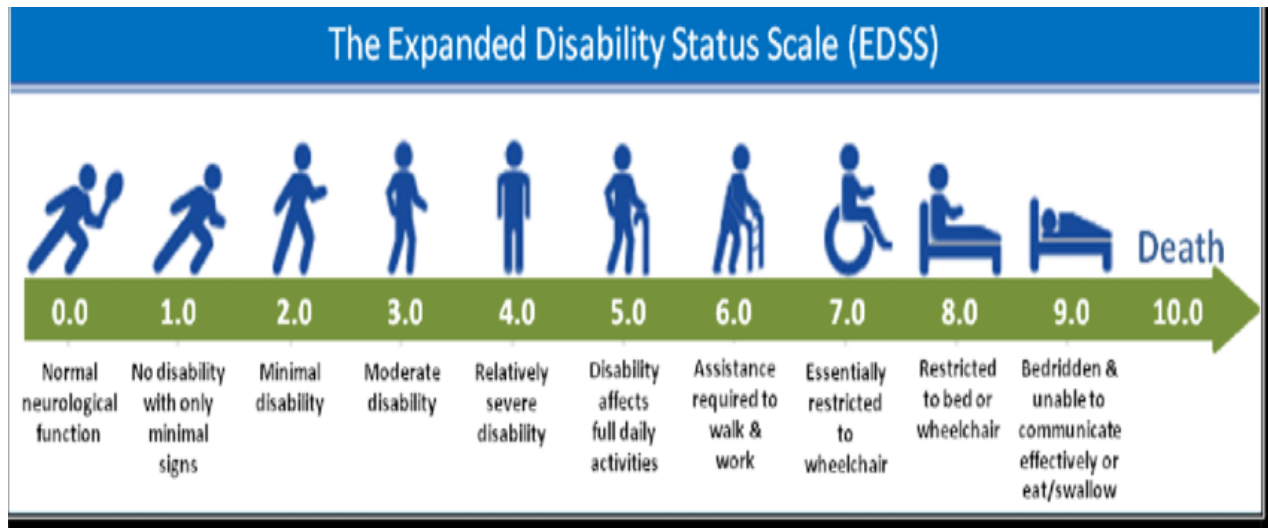
Şekil 4 MS'de kötü prognostik faktörler (75)

2.1.10 MS'de Özürlülük Durumu

MS hastalarında klinik özürlülük durumu, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği(Expanded Disability Status Scale-EDSS) ile değerlendirilir. On basamaktan oluşan bu ölçekte '0' normal nörolojik bulguyu; '10' ise MS'e bağlı ölümü ifade eder. EDSS'de puanlar MS'te kötüleşmeye karşılık gelecek biçimde artar. EDSS ile ölçülen işlevsel sistemler:

- a) Piramidal sistem-istemli hareketler
- b) Beyin sapı-göz hareketi, duyu, yüz hareketleri,yutma
- c) Görsel
- d) Serebral- bellek, konsantrasyon, mizaç
- e) Serebellar- hareketlerin eşgüdümü yada denge
- f) Duyu
- g) Bağırsak ve mesane
- h) Mental ve diğer bölgeler

EDSS, 4.0-8.0 puanları arasında ambulasyon durumunu gösterir. Değerlendirme hastanın aşırı çaba göstermeden ortaya koyduğu en iyi performansa dayanır. 6.0 puandan itibaren hastanın destek ihtiyacı mevcuttur. 6.0, tek taraflı desteğe; 6.5 ise iki taraflı desteğe gereksinim duyulduğunu gösterir. 7.0'dan itibaren tekerlekli sandalye ve giderek yatağa bağımlılık söz konusudur.



Şekil 5- MS EDSS puanlarına göre fonksiyonel durum

2.1.11 Tedavi

Günümüzde MS hastalığında kesin ve kalıcı bir tedavi yöntemi yoktur. MS tedavisindeki amaç atak sıklığını azaltmak, hastalık progresyonunu yavaşlatmak ve sonuç olarak engellilik gelişimini önlemektir.(11) MS tedavisi günümüzde 3 ana başlık altında incelenebilir.

- a) Akut atak tedavisi
- b) Koruyucu tedavi (Hastalık modifiye edici tedavi)
- c) Semptomatik tedavi

2.1.11.1 Akut Atak Tedavisi

Ateş ve enfeksiyon gibi yalancı kötüleşme durumuna yol açan sebeplerden bağımsız olarak,24 saatten uzun süren, yeni bulguların ortaya çıktığı yada daha önceden olan bulguların arttığı klinik kötüleşme atak olarak tanımlanır. Her atak tedavi edilmeyebilir. Hastada fonksiyonel kayıplara yol açan, günlük yaşam aktivitelerini engelleyen yada hastaya belirgin rahatsızlık veren kötüleşmeler tedavi edilmelidir. (52,76) Yapılan kontrol MRG sonucunda çok sayıda aktif lezyon olmadıkça ve beyin sapında büyük lezyon olmadıkça asemptomatik aktif lezyonların izlenmesi atak tedavisini gerektirmez. (52)

Akut MS atağında başlangıç tedavisi olarak en sık yüksek doz intravenöz metilprednizolon (IVMP) kullanılmaktadır. (77) Steroidler hücre nükleusu içerisine girerek proinflatuar sitokinlerin ve bazı proinflatuar enzimlerin sentezini inhibe ederek inflamasyonu baskırlar.(78) Genellikle 3-10 gün arasında, 1 gr/gün dozunda, sabahları ve tek doz halinde uygulanır.(79) Bazı ağır engellilik yapan atak durumlarında 2gr/gün 5 gün süre ile uygulanım önerilebilmektedir. Ancak iki uygulama arasında klinik anlamlılık olmadığı gösterilmiştir. (80) 2016 yılında yapılan bir çalışmada ise 5-7-10 gün 1 gr/gün dozunda IVMP verilen hastaların kıyaslanmasında elde edilen antiinflamatuvar yanıtta anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir.(81) Yüksek doz IVMP tedavisi öncesinde yapılması gereken tetkikler tablo 6'da, olası ilaç yan etkileri tablo 7'de gösterilmiştir.

Atak tedavisinde kullanılabilecek diğer tedavi yöntemleri arasında adrenokortikotropik hormon (ACTH), plazmaferez ve intravenöz immunglobulin

(IVIG) uygulaması mevcuttur. ACTH 28 günde toplam 12 mg yada 1 mg/gün şeklinde 5-7 gün sonrasında 1 mg/gün aşırı 3-5 gün şeklinde uygulanabilmektedir.(82) IVMP tedavisine yanıt vermeyen bazı olgularda toplam 5-7 kür şeklinde yapılan plazma değişimini etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir.(83)Plazmaferez komplikasyonları tablo 8'de gösterilmiştir. Atak tedavisinde IVIG kullanımı ile ilgili veriler net değildir.

Tablo 6- Pulse IVMP öncesinde yapılması gereken tetkikler

Tedavi Öncesinde Yapılması Önerilen Tetkikler

- Hemogram, Sedimentasyon(ESH), C-reaktif protein(CRP)
- Açlık Kan Glukozu, HbA1c
- Elektrolitler
- Karaciğer fonksiyon testleri (Alanin-Aspartat Aminotransferaz (ALT-AST),
- Gama glutamil transferaz (GGT) ve Alkalen Fosfataz (ALP))
- Böbrek fonksiyon testleri (üre,kreatinin)
- Kemik dansitometrisi (tedavi öncesi en az 1 kez)

Tablo 7- Pulse prednol tedavisi olası yan etkileri

Gastrointestinal etkiler	Artralji	Çarpıntı (taşikardi)	Psikoz
Diabetes Mellitus	Uykusuzluk	Ağızda metalik tat	Yorgunluk
Osteoporoz	Menstruel bozukluklar	Hirsutizm	Akne

Tablo 8 -Plazmaferez olası komplikasyonlar

• Nefes Darlığı • Transfüzyona bağlı akciğer hasarı • Anafilaksi • Hava Embolisi • Pulmoner Ödem • Hipotansiyon • Sitrata bağlı hipokalsemi • Akut Koroner Sendrom	• Vazovagal reaksiyon • Katater ilişkili komplikasyonlar ○ Enfeksiyon, ○ Sinir hasarı ○ Tromboz ○ Perforasyon ○ Hematom ○ Hava embolisi ○ Arteriovenöz fistüller
---	--

2.1.11.2 Koruyucu Tedavi

Günümüzde MS tedavisinde kullanılan ve hastalık seyrini değiştirebilen ajanlar 4 başlık altında sınıflanabilir:

- a) Enjeksiyon Tedavileri
- b) Oral tedaviler
- c) Monoklonal antikorlar
- d) Diğer İmmünsüpresif tedaviler

2.1.11.2.1 Enjeksiyon Tedavileri

İnterferonlar: (IFN- β) RRMS tedavisinde interferon betaların atak sıklık ve şiddetini azalttığı, radyolojik olarak yeni lezyon gelişimini ve lezyon yükünü azalttığı bilinmektedir. MS tedavisinde kullanılan interferonlar, uygulama şekilleri, yan etkiler ve izlem yöntemleri tablo 9'da verilmiştir. İntihar riski taşıyan ağır depresyonu olanlarda, karaciğer yetmezliğinde, gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir.

Tablo 9- İnterferon beta'lar : Uygulama, yan etkiler, izlem

Ürün	Uygulama	Sık yan etkiler	Tedavi öncesi	Tedavi sırasında
IFN- β 1b (Betaferon)	250 μ g Subkutan(SC)/ günaşırı	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme,enjeksiyon reaksiyonları	-Tam kan sayımı -KCFT,Tiroid Fonksiyon Testleri (TFT)	-Tam kan sayımı -KCFT(ilk yıl 1- 3-6 aylarda ardından 3-6 ay ara ile)
IFN- β 1a (Rebif)	22/44 μ g SC/ haftada üç kez	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme,enjeksiyon reaksiyonları	-Viral Seroloji -Psikiyatrik bakı -Beta-HCG -Enjeksiyon eğitimi	-TFT(yılda bir veya gerekirse 6 ayda bir)
IFN- β 1a (Avonex)	125 μ g intramuskuler(IM)/ Haftada bir kez	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme	-Kontrasepsiyon önerme	

Glatiramer Asetat: (GA) Glatiramer asetat MS tedavisinde kullanılan, uzun dönem kullanımında güvenliliği ve etkinliği bilinen ve dünya üzerinde çok sayıda hasta tarafından kullanılan hastalık modifiye edici ajandır. (84) 2015 yılına kadar

günlük 20 mgr sc uygulanırken, 40 mgr haftada 3 kez kullanımının daha az yan etki profiline ve benzer etkinliğe sahip olduğunun gösterilmesi üzerine daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. (85) Glatiramer asetat uygulama şekilleri, yan etkiler ve izlem yöntemleri tablo 10'da gösterilmiştir.

2.1.11.2.2 Oral Tedaviler

Teriflunamid: Mitokondriyal bir enzim olan dihidroorotat dehidrogenazı selektif ve reversible olarak inhibe eder. Bu sayede T ve B lenfositlerin deplesyonunu sağlar.(86)14 mg/gün dozunda ve günde bir tablet şeklinde kullanılır. 14mg olarak kullanılan dozun beyin atrofisi dahil tüm radyolojik bulgularda iyileşme yaptığı(87), plaseboya göre yıllık relaps hızını %31.5-36,3, özürlülük gelişen hasta yüzdesinde %29.8-31,5 azalma yaptığı gösterilmiştir. (88,89) Yüksek doz IFN(44 µg/haftada üç gün) ile yapılan karşılaştırmada ise anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir.(90) İlaçla ilgili en önemli kontrendikasyon gebeliktir. Bulantı-kusma, baş ağrısı, saçlarda dökülme ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma sık görülen yan etkilerdir.(87)

Tablo 10- Glatiramer asetat: Uygulama, yan etkiler , izlem

Ürün	Uygulama	Sık yan etkiler	Tedavi öncesi	Tedavi altında
Glatiramer asetat (Copaxone)	20 mg/SC/hergün veya 40 mg/SC/haftada üç kez	-Enjeksiyon yeri reaksiyonları, -Kronik kullanımda lipoatrofi, -Enjeksiyon sonrası sistemik reaksiyon, -Allerjik deri reaksiyonu, -Terlemede artış, -Nadiren KCFT bozukluğu	-Tam kan sayımı -KCFT -Psikiyatrik bakı -Beta-HCG -Enjeksiyon eğitimi -Kontrasepsiyon önerme	-Tam kan sayımı -KCFT (3-6 ay arayla) -Yan etki,tedavi uyumu ve tedavi yanıtı takibi

Fingolimod: Sfingozin 1 fosfat reseptör modülatörü olarak sınıflandırılan fingolimod, ülkemizde 1 yıllık düzenli olarak kullanılan 1.basamak tedavilere (IFN,GA,Teriflunomid,Dimetil Fumarat) rağmen progresyon gösteren hastalarda yada kötü prognostik göstergeleri olan hastalarda özel izin alınması şartıyla ilk seçenek olarak kullanılabilir. FREEDOMS I ve FREEDOMS II çalışmalarında 0.5 mg/gün fingolimod kullanımının atak hızını, özürlülük progresyonunu, MRG sonucunda T2 ağırlıklı görüntülemeye yeni lezyon oluşumunu ve MRG'de görülen lezyon boyutlarını azalttığı gösterilmiştir. (91,92) Fingolimod ile IFN (30µg/hafta) karşılaştırıldığında yıllık atak hızının daha düşük, ataksız hasta oranının ise daha yüksek olduğu görülmüştür. 2 grup arasında özürlülük progresyonunun önlenmesinde anlamlı fark görülmemiştir. Bir yıllık takip sonucunda yeni lezyon gelişiminde, kontrast tutan lezyon oranında ve beyin hacmindeki ortalama azalmanda fingolimod kullanan grupta anlamlı şekilde azalma olduğu görülmüştür. (93) Fingolimod tedavisi öncesinde yapılması gerekenler, izlem sırasında yapılacak testler ve kontrendikasyonlar tablo 11'de gösterilmiştir. Olası ilaç yan etkileri arasında bradikardi, KCFT bozuklukları, lenfopeni, artmış enfeksiyona yatkınlık, progresif multifokal lökoensefalopati lipid profilinde bozulma, maküla ödemi, hipertansiyon, diyare, sırt ağrısı ve dirençli öksürük mevcuttur. Tedavi altında olan hastalara canlı aşılar önerilmemektedir. (94)

Tablo 11-Fingolimod kullanımı öncesi ve sırasında yapılması gereken testler, kontrendikasyonlar

Tedavi öncesi yapılacaklar	Tedavi sırasında izlem	Kontrendikasyonlar
- Tam kan sayımı, - KCFT - Varisella zoster antikör testi (bağışıklık yok ise aşılama) - İlk doz öncesi ve 6.saatte EKG, - Oftalmolojik muayene - Gebelik testi - Kontrastlıbeyin MRG	- Tam kan sayımı(3 ayda) - KCFT (3 ayda) - Oftalmolojik muayene ve Optik koherens tomografi (3-4ayda bir) - Beyin MRG (6ay-1 yıl) - Kan basıncı takibi - Yakın enfeksiyon takibi	- Son 6 ayda geçirilmiş myokard infarktüsü, unstabil anjina,stroke, - Dekompanze kalp yetmezliği - Kardiyak ileti blokları - Kontrolsüz uyku apne sendromu, - Gebelik - Tekrarlayan senkop

Dimetilfumarat:(DMF) Nisan 2017'den beri ülkemizde ruhsat alan DMF, ilk hafta 120 mg 2x1 başlangıç dozunda daha sonra 240 mg 2x1 dozunda kullanılmaktadır. DMF 2X240 kullanımı ile plasebo kullanımın karşılaştırıldığı iki farklı çalışmada yıllık relaps oranlarında azalma %53 ve %44 olarak, engellilik progresyonunda azalma %38 ve %21 olarak gösterilmiştir. Yine plasebo ile karşılaştırıldığında yeni T2 lezyon sayısında %71-85, T1 hipointens lezyon sayısında %57-72, kontrast tutan lezyon sayısında %74-90 oranında azalma görülmüştür. (95,96) Hastalık relaps oranı, engellilik progresyonu ve MRG bulgusu değişikliklerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada teriflunomid ile etkinliği benzer, fingolimod'a göre etkinliği daha düşük bulunmuştur. (97) En sık yan etkileri ateş basması, karın ağrısı, diyare, bulantı, lenfopeni, KCFT bozulma olarak sıralanabilir. DMF kullanan hastalarda toplamda 4 PML vakası bildirilmiştir. (98)

2.1.11.2.3 Monoklonal antikörler

Natalizumab: MS tedavisinde ilk kullanılan monoklonal antikordur. Lökositlerin MSS'ne geçişinde rol oynayan vasküler endotele yapışma (adezyon) aşamasında temel görevi olan integrinlerin $\alpha 4$ alt ünitesine bağlanarak etki gösterir.(99) Plaseboya karşı yapılmış çalışmalarda 2 yıllık izlem sonucunda relaps oranını % 56, ortalama yıllık atak oranını %41, engellilik progresyonunu %64 azalttığı gösterilmiştir.(100,101) İnterferon ve glatiramer asetat arasında ilaç geçişi ile natalizumaba geçenler karşılaştırıldığında atağa ve engellilik progresyonuna kadar geçen sürenin %60 daha uzun olduğu, yıllık atak oranlarının natalizumab grubunda 0,2 glatiramer asetat grubunda 0.58 olduğu görülmüştür. (52) Natalizumab ile fingolimod karşılaştırıldığında relaps oranlarında ve beyin MRG aktivitelerinin karşılaştırılmasında natalizumab tedavisinin daha iyi olduğu ancak disabilite oranlarında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. (102) Ancak tüm bu etkinlikler beraber yüksek PML riski nedeniyle başka bir modifiye edici ajana yanıt vermeyen ve hızlı progresyon gösteren vakalarda kullanımı önerilmektedir. Dört haftada bir kez 300 mg/IV olarak kullanılmaktadır. Diğer hastalık modifiye edici ajanlar ile tedavi olan olgularda, immün sistemi baskılanmış hastalarda, aktif malignitesi olan hastalarda ve yüksek PML riski olan (Anti JCV antikör pozitifliği olan) kişilerde kontrendikedir.

Rituximab: İlkanti CD20 antikoru olan Rituximab, CD20 taşıyan B hücre alt tiplerini başlıca kompleman aracılı sitotoksiste ve daha az oranda antikor bağımlı sitotoksiste ile öldürmektedir.(103) MS tedavisinde resmi olarak endikasyonu yoktur ancak endikasyon dışı başvuru ile kullanılabilmektedir.Plaseboya göre yıllık relaps riskini %50, MRG kontrast tutan lezyon sayısını %91 azalttığı gösterilmiştir. 1-15.günlerde 1000 mg IV, idame olarak 6 ayda bir 1000 mg kullanılmaktadır. En sık yan etkileri infüzyon ilişkili reaksiyonlardır.(104) Tedavi öncesi ayrıntılı viral hepatit markerlarına bakılması gerekmektedir.

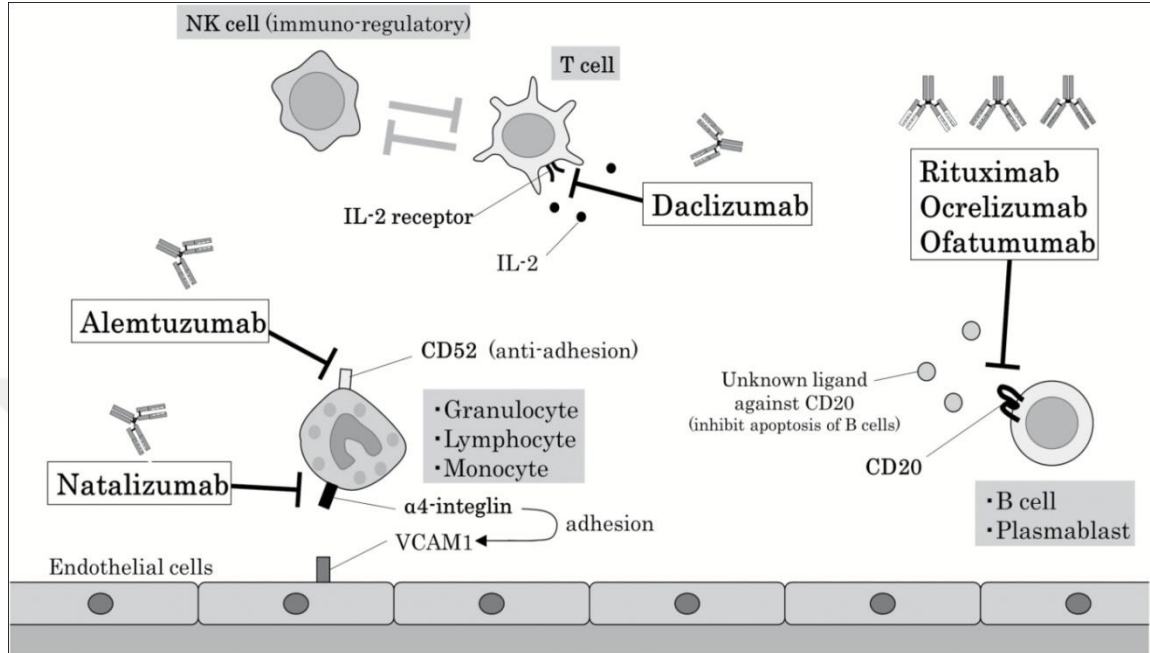
Ofatumumab: Tamamen insan anti CD20 antikoru olan ofatumumabMS tedavisinde subkutan uygulama ile etkinliği değerlendirilmektedir. Henüz MS'te kullanımı onay almamıştır. Ayda bir subkutan yolla uygulanması üzerine çalışmalar devam etmektedir.Plasebo ile yapılan bir Faz II çalışmasında yeni lezyon gelişimini % 65 civarında azalttığı görülmüştür. (105)

Alemtuzumab: Alemtuzumab lenfositlerin ve doğal immün sistem hücrelerinin yüzeyinde bulunan CD52 yüzey belirtecine bağlanarak bu hücrelerin yıkımına sebep olur. Bu hücrelerin yıkımı başlıca antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksiste ile olmaktadır. Geniş kapsamlı hücre yıkımı sonrasında 3-12 ay içerisinde hücrelerde farklı bir paternde repopulasyon izlenir ve bu durum yeni bir immün sistem davranışına sebep olur. Bu yeni immün sistem hücrelerinin ilaç sonrası gelişen otoimmüniteden sorumlu olduğu düşünülmektedir.(52,106) Yapılan çalışmalarda yıllık relaps oranını interferon beta 1a'ya göre %50-66, T2 lezyon birikimini %20, beyin volümünde azalmayı %42 oranında azalttığı ve hastaların 5 yıllık takipleri sonucunda %94'ünün yeniden tedaviye ihtiyaç duymadığı gösterilmiştir. İlaç ilk uygulamada 5 gün arka arkaya ve 1 yıl sonra 3 gün arka arkaya 12mg/gün IV infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. En sık görülen yan etkiler infüzyon ilişkili reaksiyonlar(%95) olup ayrıca enfeksiyon riskinde artış ve uygulama sonrasında otoimmün hastalıklar(en sıkotoimmün tiroidit) görülebilmektedir.(107)

Ocrelizumab(OCR):Humanize edilmiş bir anti-CD20 antikoru olan OCR rituximab'dan farklı bir CD20 epitopuna bağlanarak etki gösterir. Bu bağlanma sonrasında daha yüksek oranda antikor bağımlı hücresel sitotoksiste ile daha az

oranda ise kompleman bağımlıapoptoz ve antikor bağımlı fagositoz yollarını aktifleyerek hücre ölümünü sağlar.(108)

Monoklonal antikorlar ve etki mekanizmaları şekil 6'da gösterilmiştir.(109)



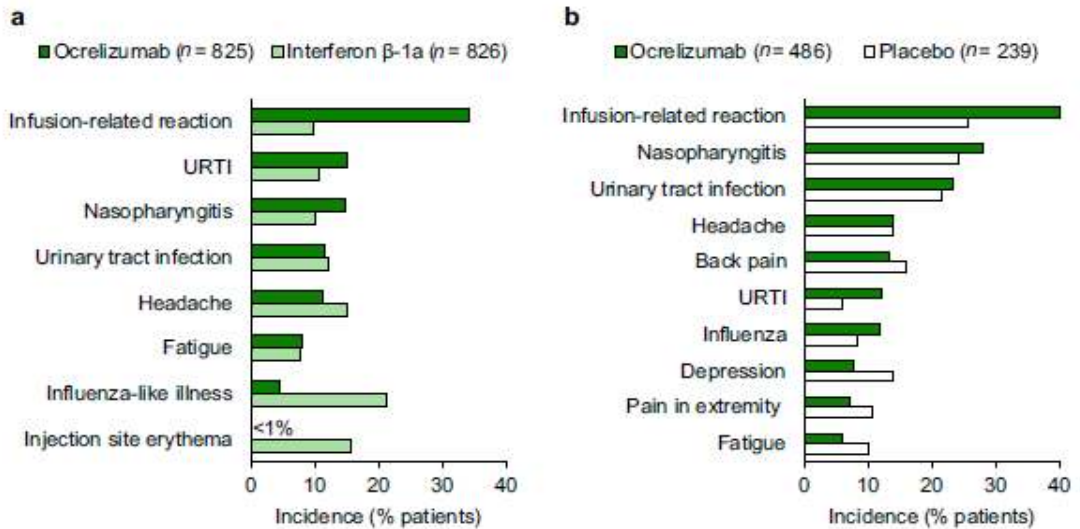
Şekil 6-Multipl Skleroz'da kullanılan monoklonal antikorların etki mekanizmaları

Ocrelizumab progresif MS hastalarında ve ataklarla seyreden ancak 1 yıllık süre ile enjeksiyon ve 1.basamak oral tabletlere (DMF, Teriflunomid) yanıt vermeyen olgularda kullanılabilir. 2 hafta arayla 300 mg başlangıç dozu uygulaması sonrasında 6 ayda bir 600 mg idame tedavisi şeklinde uygulanmaktadır.

Ocrelizumab ile interferon beta 1a 'nın karşılaştırıldığı iki kontrollü çalışmada(OPERA I ve OPERA II); hastaların 96 haftalık izlemleri sonrasında yıllık relaps oranlarının %46-47 oranında daha düşük olduğu görülmüştür. Her iki çalışmada da ocrelizumab kullanan grupta kontrast tutan lezyon gelişimi, yeni T2 ağırlıklı görüntülemelerde lezyon gelişimi ve T1 kesitlerde hipointens lezyon gelişim oranlarının anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. (110,111) Primer progresif MS hastalarında yapılan ve plasebo ile ocrelizumabın karşılaştırıldığı bir çalışmada (ORATORIO); ocrelizumab kullanan grupta total T2 ağırlıklı görüntülerdeki lezyon volümünün ve beyin hacim kaybı oranlarının plasebo grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada ocrelizumab grubunda fiziksel engellilik durumunun daha az olduğu ancak bu durumun 12 haftalık takipte quality of life

(QOL) sonuçları arasında anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür (112) Ocrelizumab plasebo ile karşılaştırıldığında engellilik progresyonu, tekerlekli sandalye gereksinim riski, üst ekstremité dizabilite progresyonu, mental iyilik hali ve yorgunluk konularında daha olumlu sonuçlar ile ilişkili görülmüştür. (111)

Ocrelizumab 24 haftada bir 600 mg kullanımı MS hastalarında iyi tolere edilmektedir. OPERA çalışmasında ocrelizumab interferon beta 1a ile karşılaştırıldığında benzer yan etki insidansı olduğu ve ciddi yan etki insidansının ve yan etki ilişkili ilaç kesilme oranlarının ocrelizumab alan grupta daha düşük olduğu gösterilmiştir.(110) ORATORIO çalışmasında ise yan etki insidansı ve ciddi yan etki insidansının ocrelizumab grubunda plasebodan daha yüksek olduğu raporlanmıştır.Ocrelizumab ile interferon beta 1a ve plasebo grubunun yan etki insidansları şekil 7'de gösterilmiştir.(111) Etken madde yada içeriğine allerjisi olanlarda, aktif enfeksiyonu olan hastalarda, immün sistemi baskılanmış hastalarda, malignitesi olan hastalarda kontrendikedir.



Şekil 7- Ocrelizumab interferon yan etki insidansı(a), ocrelizumab plasebo yan etki insidansı (b),(URT: üst solunum yolu enfeksiyonu)

2.1.11.2.4 Diğer İmmünsüpresif Tedaviler: Etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanmış birçok hastalık modifiye edici ajan kullanılmaya başlanması ile son yıllarda immünsüpresif ilaç kullanımı belirgin ölçüde azalmıştır. Siklofosfamid, metotreksat, azatiopürin, mitoksantron, mikofenolat mofetil MS tedavisinde kullanılabilen diğer immünsüpresif ajanlardır.

2.1.11.3 Semptomatik Tedavi

Spastisite: Medikal tedavide; baklofen, tizanidin, benzodiazepinler, botulinum toksini kullanılmaktadır.(113)

Tremor:En kısıtlayıcı ve en zor tedavi edilen belirtilerdendir. Medikal tedavi yöntemleri arasında primidon,karbamazepin, levetirasetam, klonazepam, propranolol vardır. Genellikle medikal tedaviye yanıtıdır.(113)

Mesane Disfonksiyonu:Mesane boşaltma sorunu olan hastalarda aralıklı kataterizasyon başarılı olabilir. Medikal tedavi olarak oksibutinin, imipramin, desmopressin kullanılabilir. Mesane egzersizleri ve pelvik taban kasları rehabilitasyonu önerilebilir.(113)

Yorgunluk: Amantadin, modafinil,selektif serotonin geri alım inhibitörleri kullanılabilir.

Paroksizmal belirtiler:Paresteziler, güçsüzlük, ağrılı spazmları içerir. Antikonvülsif ilaçlar, benzodiazepinler, baklofen, asetazolamid, ibuprofen etkili olduğu bildirilen ajanlardır.

2.2 Multipl Skleroz ve Yorgunluk

Yorgunluk; kas güçsüzlüğünden ilişkisiz olarak kişi tarafından tanımlanan fiziksel ve mental enerji eksikliğidir. (114,115) Hastalar tarafından yapılan aktivite şiddeti ile orantısız olarak fiziksel tükenme şeklinde tariflenir. Son 6 hafta içerisinde başlayan ve günlük yaşam aktivitelerini engelleyen yada zorlaştıran yorgunluk akut yorgunluk olarak tanımlanmaktadır. 6 haftadan uzun süren ve günün yarısından daha uzun süre devam eden yorgunluk ise kronik yorgunluk olarak tanımlanmaktadır.(116)

Yorgunluk MS hastalarında sık görülen semptomlardan biridir. Yapılan çalışmalarda yorgunluğun hastaların yaklaşık % 80 kadarını etkilediği ve bu hastaların %55'i tarafından hastalıklarının en kötü semptomlarından biri olarak görüldüğü gösterilmiştir. (117) Yorgunluk ile hasta yaşı, engellilik oranı, MRG'daki hastalık aktivite oranı ile ilişki bulunamamıştır. Hastanın genel sağlık durumu ve mental sağlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (118)Yorgunluk belirtilerinin günün ikinci yarısında ve sıcak havalarda arttığı belirtilmiştir. Ayrıca progresif MS hastalarında RRMS hastalarından daha sık ortaya çıktığı belirtilmiştir.(119) Depresyon ve anksiyete durumunun MS hastalarında yorgunluk için %80 pozitif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir.(118) Yorgunluğun yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada hastalar tarafından yaşam kalitesi üzerine en fazla olumsuz etkisi olan problemin yorgunluk olduğu ortaya konmuştur.(115)

2.2.1 Yorgunluk Patofizyolojisi

MS hastalarında yorgunluk bu kadar sık görülmesine rağmen yorgunluğun patofizyolojisi çok iyi anlaşılamamıştır. MS'deki yorgunluk primer ve sekonder olarak ikiye ayrılabilir. Primer yorgunluk hastalığa spesifik olarak ortaya çıkmış, MS lezyonlarına ve santral etkisine bağlı olarak ortaya çıkan yorgunluktur. Sekonder yorgunluk ise komorbid uyku ve duygudurum bozuklukları, ilaç yan etkileri, ek hastalıklar gibi durumlardan kaynaklanan yorgunluktur. (120) Primer yorgunluk patofizyolojisinde proinflatuar sitokinler, serebral aktivasyon paternleri, lezyon yerleşim yerleri, endokrin etkinlikler ve aksonal yaralanmalar rol almaktadır. (119)

Kronik yorgunluk sendromunda yapılan çalışmalarda IL-1,IL-6 ve TNF α düzeylerinin yorgunluk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. IFN beta kullanan hastalarda bu sitokinlerin artışı ile ilişkili olarak %41-76 oranında yorgunluk görüldüğü bildirilmiştir. (121) Bu durum ciddi yorgunluğu olan hastalarda hastalık modifiye edici ajan seçiminde yan etki profillerinin gözönünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

Premotor korteks, limbik sistem, bazal ganglionlar ve beyin sapı gibi yorgunluk ile ilişkilendirilmiş lokalizasyonlarda demyelinizasyon ve immun hasara bağlı olarak

nöronal disfonksiyon gelişebilmektedir. Sonuç olarak bu alanlardaki hipofonksiyon sonucunda motor yetenekte azalma ve yorgunluk gelişebilmektedir. (117)

Yorgunluk patofizyolojisinde öne sürülen bir başka mekanizma; hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aks etkilenimi ve endokrin sistem disfonksiyonu sonucunda yorgunluk gelişiminde rol oynayabileceği yönündedir. MS'te HPA aks etkileniminin aktif inflamasyona bağlı olarak geliştiğine ilişkin çalışmalar mevcuttur. (122,123)

Sekonder yorgunluk nedenleri arasında uyku bozuklukları (huzursuz bacaklar sendromu, uyku apne sendromu), depresyon, anksiyete (2,124), MS tedavisinde kullanılan ilaçlar (121), sigara kullanımı, d vitamin düzeyi düşüklükleri(127) sayılabilmektedir.

2.2.2 MS Yorgunluğunun Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçekler

MS yorgunluğunda kullanılan ölçekler;

a) Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) (Fatigue Severity Scale (FSS)):MS'te yorgunluğu değerlendiren çoğu çalışmada Yorgunluk Şiddet Ölçeği kullanılmaktadır.(Ek1) Ölçek 9 sorudan oluşmaktadır. Her soru 7 puandan oluşur. Yüksek skorlar yorgunluğu gösterir.Ölçeğin Türkiye için geçerlik ve güvenirlilik çalışmaları ise 2007 yılında Armutlu ve arkadaşları tarafından yapılmış ve Türkçe versiyonu da geçerli ve güvenilir bulunmuştur.(3) Ölçekler doldurulduğu günü de kapsayarak son 1 ay içerisindeki yorgunluk durumunu sorgulamaktadır. Yorgunluk Şiddet Ölçeği 1980'li yıllarda yorgunluğun araştırılmasını ve tedavisini kolaylaştırmak, yorgunluğun depresyon ve somatik bozukluklardan ayrıldığını ortaya koymak amacıyla geliştirilmiştir Anket tekrar edildiğinde ve hastalık yanıtlarına göre iyi bir iç tutarlılık göstermiştir. Anketin MS hastalarındaki geçerliği daha yüksek bulunmuştur. (126)

b) Neurological Fatigue Index-Multiple Sclerosis (NFI-MS): 2010 yılında Mills ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. 23 maddeden oluşan bir ankettir. İçerisinde dört adet alt skala vardır. Bunlar fiziksel (8 madde), kognitif (4 madde), diüurnal uyku veya dinlenme ile iyileşme (6 madde) ve anormal noktürnal uyku ve uykuluk halini (5 madde) değerlendirmektedir. Hastanın kendisi anketi uygulayabilir.

Katılımcı bu 23 maddede 0=kesinlikle katılmıyorum, 1=katılmıyorum, 2=katılıyorum, 3=kesinlikle katılıyorum şeklinde skorlamaktadır. Dört alt skalanın her biri total olarak skorlanır ve yüksek skor daha fazla yorgunluk olduğunu gösterir. Ancak hepsi toplanarak total bir skor hesaplanmaz. Bunun yanında 10 maddelik (7 fiziksel, 3 kognitif öge) içeren kısa bir NFI-MS skoru hesaplanabilir

c) Chalder Yorgunluk Ölçeği (The Chalder Fatigue Scale)

d) Yorgunluk Etki Ölçeği (YEÖ) (Fatigue Impact Scale (FIS))

e) Fatigue Assessment Instrument (FAI)

f) Multicomponent Fatigue Scale (MFS)

g) Fatigue Descriptive Scale (FDS)

h) Rochester Fatigue Diary (RFD)

2.2.3 MS'de Yorgunluğun Tedavisi

Amantadin:En sık kullanılan ve yorgunluk tedavisinde en etkin olduğu düşünülen medikal ajanlardır.(127) Dopamin mekanizması üzerinden etki ettiği düşünülmektedir. Günlük önerilen doz 200mg/gün'dür. Baş ağrısı, bulantı, kusma, uykusuzluk,halüsinasyon başlıca yan etkileri arasındadır.(128)

Modafinil:Narkolepsi ve dikkat eksikliği tedavisinde kullanılan modafinil'in yorgunluk üzerine etkisinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Dopamin geri alım inhibitörü olarak etki eden modafinilin yorgunluk üzerine etkisi net olarak gösterilememiştir. Günlük 200-400 mg kullanımın uyanıklığı arttırdığı düşünülmektedir.

Diğer İlaçlar: Fluoksetin, bupropion,fampiridin, L-karnitin,pemolin yorgunluk üzerinde etkinliği olduğu düşünülen diğer medikal tedaviler arasındadır.(113,117)

2.3 MS ile Anksiyete ve Depresyon

MS ilişkili psikiyatrik komorbiditeler, düşük yaşam kalitesi, yüksek yorgunluk seviyesi ve azalmış tedavi uyumu ile ilişkili görülmüştür.(129,130) Ancak bu durumların gelişmesi ile ilgili net bir risk faktörü ortaya konulamamıştır.(131) Depresyon ve daha az olarak anksiyetenin MS'li hasta grubunu genel popülasyondan daha fazla etkilediği bilinmektedir.(132)

Anksiyete tanımlanması zor bir korku ve endişe duygusudur. MS'li hastalarda yaygın görülmektedir ve MS'li popülasyonun %20'sinden fazlasını etkilediği gösterilmiştir.(129) Genel popülasyonda anksiyeteyi arttıran birkaç faktör tanımlanmıştır ancak MS hastalarında bu faktörler daha az anlaşılabilmiştir. (133) MS popülasyonu ile yürütülen çalışmalarda kadın cinsiyet, depresyon varlığı, sigara ve alkol kullanımının anksiyeteyi arttırdığı bulunmuştur. (134,135,136) Hastalık seyri ve engellilik durumunun anksiyeteyi arttıracak faktörler arasında olabileceği düşünülmektedir. Progresif MS hastalarında diğer MS tiplerine göre daha fazla psikolojik bozukluklar olduğu bilinmektedir. (137) Anksiyete ile ilgili yapılmış insidans çalışması bulunmamaktadır. Yapılan prevelans çalışmalarında ise MS hastalarının %31.7'sinin anksiyete tanısı aldığı, %63.4'ün anksiyete semptomları yaşadığı gösterilmiştir. (138,139) En sık görülen semptomlar ise olumsuz düşünceler olması, huzursuzluk ve kişinin korku hissetmesi olarak bildirilmiştir. (140)

Anksiyete değerlendirmesinde 1988 yılında Aaron Beck ve ark. tarafından geliştirilen ve 1993 yılında Türkçe'ye uyarlanan Beck Anksiyete Ölçeği(Ek-2) kullanılmaktadır. 21 sorudan oluşan bu testte son 1 haftada kişinin yaşadığı semptomlar üzerinden puanlama yapılmaktadır. (141)

Normal popülasyona göre MS hastalarında depresyon prevelansında bir artış olduğu raporlanmıştır.(142) Bu depresif durum MS hastalarının yaşam kalitesi, suicidal düşünceleri(143) ve ilaç uyumları(128) ile direkt ilgili bulunmuştur. MS ve depresyon birlikteliği ile ilgili yapılan iki insidans çalışmasında 1 yıllık depresyon insidansı %4, 5 yıllık takip sonucunda depresyon insidansı %34.7 bulunmuştur.(144,145) Yapılan prevelans çalışmalarında ise yaşam boyu MS ve depresyon prevelansının %59.6 seviyelerinde olduğu gösterilmiştir. (146) Kadınlarda, 45 yaşından küçük hastalarda progresif formda hastalığı olanlarda, hastalık süresi uzun olanlarda ve fiziksel engellilik durumu yüksek olan kişilerde depresyonun daha sık olduğu raporlanmıştır. (147)

MS depresyon birlikteliğine yol açan etyolojik sebep net olarak tanımlanamamıştır. Genetik faktörler, immun ve inflamatuvar faktörler, lezyon lokalizasyonu, psikososyal etmenler depresyon oluşumu ile ilgili görülmüştür.(148) Proinflamatuvar sitokinlerin MS ilişkili depresyonda rol oynadığı daha önceki

çalışmalarda gösterilmiştir.(140) Depresyonu olan MS hastalarında bakılan periferik kanda CD4 Thücrelerin CD8 sitotoksik T hücrelerine oranında artış görölmüştür.(149) Başka bir çalışmada yüksek depresyon skoru BOS incelemesinde gösterilen yüksek lenfosit oranı ile ilişkili bulunmuştur.(150)

MS hastalarında depresyon ile MSS' deki plak ve lezyonların direkt biyolojik bağlantılarının olduğu gösterilmiştir. (151) Depresif MS hastalarında özellikle beyaz cevherde arkuat fasikül tutulumu olduğu bildirilmiştir ayrıca sol frontal lob ve sağ temporal lob tutulumunun da depresyon ile ilişkili olduğunu gösteren görüntüleme çalışmaları mevcuttur.(152,153)

Kronik hastalıklarda depresif belirtilerin araştırılması planlandığında en uygun değerlendirme ölçeği olarak Beck Depresyon Ölçeği kullanılmaktadır. Aron Beck tarafından 1961 yılında geliştirilen kişinin karakteristik tutum ve depresyon belirtilerini ölçen 21 maddeden oluşan bir ölçektir. Ölçekte katılımcıların son 1 hafta içerisinde kendisini en iyi anlatan cümleyi seçmesi istenmektedir. Yüksek puanlar yüksek depresyon derecesi ile koreledir. (139,154) (Ek-3)

2.4 MS ve Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesi Dünya Sağlık Örgütünün tanımıyla kişinin kültürel ya da içinde bulunduğu çevrenin değer yargılarıyla kendi hedefleri, standartları çerçevesinde yaşamda kendi durumunu algılama biçimidir. Kişilik özellikleri ve çevresel faktörler yaşam kalitesini belirleyici bir öneme sahipken sağlık durumu ise kişilik özelliklerine ve çevresel faktörlere etkisinden dolayı önemlidir. (155)

MS ve yaşam kalitesi ile ilgili 1992 yılında yapılan ilk çalışmada enflamatuar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit gibi hastalıklara göre yaşam kalitesi etkileniminin MS tanılı kişilerde daha fazla olduğu gösterilmiştir. (156) MS hastaların duygusal iyilik halini bozarak, sosyal hayatını etkileyerek ve günlük aktivitelerinin gerçekteştirilmesine engel olarak yaşam kalitesini azaltmaktadır. (157) MS hastalarında düşük yaşam kalitesinin kognitif fonksiyonlardaki defisitlerle (158), depresif semptomlarla (159), engellilik artışıyla (160), hastalık progresyonu (161) ve süresi(162) ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

MS hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmek için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Kullanılabilirliği ve geçerliliği daha önce birçok kez test edilmiş olan SF-36'ya (Short form-36) 18 tane MS'e özgül madde eklenerek 54 sorudan oluşan ve çalışmamızda da kullandığımız multiple sclerosis quality of life-54 (MS-QOL-54) geliştirilmiştir. (163) MSQOL-54, bileşik fiziksel ve bileşik mental sağlık olmak üzere 2 ana grup, 13 alt grup ve 2 bağımsız maddeden oluşmaktadır. (Ek- 4)

Likert tipi sorulardan oluşan ölçeğin alt boyut puanlarının toplamı alınır ve puan artışı yaşam kalitesinin iyileştiğini gösterir.



3-GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğinde Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) tanısı ile takip edilen hastalarda öncelikle Ocrelizumab tedavisinin hastaların yaşam kalitesi, yorgunluk, anksiyete ve depresyon durumları üzerine olan etkisini araştırmak amaçlanmıştır. İkinci olarak hastaların yaşları, cinsiyetleri, engellilik durumları, hastalık tanısı aldıklarından beri geçen süre ve son kullanılan hastalık modifiye edici ajan ile yaşam kalitelerinin, yorgunluk, anksiyete ve depresyon durumlarının ilişkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya 2017 revize Mcdonald kriterlerine göre RRMS tanısı almış 43 hasta (26 kadın, 17 erkek) alınmıştır. Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Etik kurulundan **15.01.2020 tarih ve 2019/504 karar numaralı** etik kurul onayı alındı. Hastaların Ocrelizumab tedavisi öncesi ve tedavinin 3.dozunu aldıktan 1 ay sonrasındaki MSQOL-54, FSS, Beck anksiyete ölçeği ve Beck depresyon ölçeği puanları retrospektif olarak hasta dosyalarından elde edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm olguların yaş, cinsiyet, engellilik durumları, hastalık tanısı aldıklarından beri geçen süre ve son kullandıkları hastalık modifiye edici ajanlar kaydedilmiştir.

Primer Progresif Multipl Skleroz tanısı olan hastalar ve psikiyatrik tanısı olan veya psikiyatrik ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 45 yaş altı ve üstü olarak iki grupta sınıflandırılmıştır. Hastalık tanısı aldıkları tarihten beri geçen süre 0-4 yıl, 4-8 yıl ve >8 yıl olarak 3 gruba ayrılmıştır. Ayrıca son kullanılan tedavinin kullanım şekli, tedavi basamakları ve ilaçların her biri teker teker incelenmiştir.

Hastaların engellilik durumlarının tespiti Genişletilmiş Özürüllük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale-EDSS) kullanılarak yapılmıştır. Bu ölçek 10 basamaklı ve basamak arttıkça kötüleşmeyi gösteren bir ölçektir.(Ek-5) (164)

Çalışmamızda olgular EDSS puanlarına göre 0 normal, 1-3 arası hafif özürlülük, 3,5-5.5 arası orta engellilik olarak 3 gruba ayrılarak incelenmiştir. Katılımcıların yaşam kalitesi durumlarını standardize etmek için kullanılan MSQOL-54; fiziksel sağlık (BFS) ve bileşik mental sağlık (BMS) olmak üzere 2 ana grup, 13 alt grup ve 2 bağımsız maddeden oluşmaktadır. Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3.dozundan 1 ay sonrasındaki BFS ve BMS skorlarına bakılmıştır. Ölçek alt puan gruplarının toplamındaki artış hastaların yaşam kalitesindeki iyileşme olarak kabul edilmiştir.

Hastaların yorgunluk düzeylerini belirlemek için kullanılan ve 9 sorudan oluşan FSS ölçeğine göre hastalar iki grup halinde toplandı. Bu ölçeğe göre FSS değeri 36 ve üzeri olan hastalar yorgunluk olan grupta , < 36 olan hastalar ise yorgunluk olmayan grupta kabul edilmiştir.

Katılımcıların anksiyete durumlarının değerlendirmesinde Beck Anksiyete Ölçeği kullanılmıştır. 21 sorudan oluşan bu testte son 1 haftada kişinin yaşadığı semptomlar üzerinden puanlama yapılmaktadır. Bu puanlamaya göre; 0-7 puan minimal düzeyde, 8-15 puan hafif düzeyde, 16-25 puan orta düzeyde ve 26-63 puan şiddetli düzeyde anksiyete belirtilerini göstermektedir.

Beck depresyon ölçeği 21 maddeden oluşan bir ölçek olup her bir madde depresyona özgü davranışsal örüntüyü ifade eden cümlelerden oluşmaktadır. Ölçekteki en düşük puan 0, en yüksek puan 63'tür. (165) Çalışmamızda ölçek puanları ve davranışlara özgü depresyon belirtileri şu şekilde kabul edilmiştir;

- 0-9 puan: Minimal depresif belirtiler
- 10-16 puan: Hafif depresif belirtiler
- 17-29 puan: Orta düzeyde depresif belirtiler
- 30-63 puan: Şiddetli depresif belirtiler.

Elde edilen verilerin analizinde SPSS 22.0 Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu ShaphiroWilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılmayan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan iki bağımlı ölçümün karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır. Normal dağılan sayısal

değişkenlerin üç ve daha fazla grupta karşılaştırılmasında ANOVA ve LSD testleri, normal dağılmayan sayısal değişkenlerin üç ve daha fazla grupta karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır. Kategorik iki değişken arasındaki ilişki Ki kare testi ile, sayısal iki değişken arasındaki ilişki Spearman rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. $P<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.



4-BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 43 hastanın 26'sı kadın, 17'si erkekti. Kadın/ erkek oranı 1,53'tü. Hastaların yaşları minimum 18 maksimum 64 ortalama 41,67 idi. En düşük hastalık başlama yaşı 12, en yüksek hastalık başlama yaşı 59'du. Ortalama tanı yaşı 31,67 olarak görüldü. Hastaların %23,3'ünün EDSS puanı 0, %20,9'unun EDSS puanı 1-3, %55,8' inin EDSS puanı 3,5-5,5 arasındaydı. 7 hastanın (%16,3) tanı aldığından beri geçen süre 0-4 yıl, 12 hastanın (%27,9) tanı aldığından beri geçen süre 4-8 yıl ve 24 hastanın (%55,8) tanı aldığından beri geçen süre 8 yıldan fazlaydı. Ocrelizumab öncesi birinci basamak tedavi alan 20 hastanın (%46,5) 8 tanesi (%18,6) interferon tedavisi, 8 tanesi (%18,6) glatiramer asetat tedavisi, 2 tanesi (%4,7) teriflunomid tedavisi, 2 tanesi (%4,7) dimetil fumarat tedavisi almaktaydı. Çalışmaya alınan hastaların % 41,9'u (18 hasta) Ocrelizumab tedavisi öncesi tablet tedavisi almaktaydı. Bu hastaların %32,6'sı (14 hasta) Ocrelizumab tedavisi öncesi fingolimod kullanmaktaydı. 9 hasta (%20,9) Ocrelizumab tedavisi öncesi 3.basamak tedavi yöntemi olan aylık infüzyon tedavisi alıyordu ve bu hastaların tamamının kullandığı ajan Natalizumab idi.

Hastaların tedavi öncesi bakılan BFS değerleri minimum 7,07 maksimum 98,3 ortalama 43,48 olarak değerlendirildi. Tedavi öncesi bakılan BMS değerleri minimum 7,50 maksimum 92,02 ortalama 50,26 idi. Tedavi sonrasında bakılan BFS değerleri incelendiğinde minimum 5,96 maksimum 90,66 ortalama 49,18 olduğu görüldü. Tedavi sonrası bakılan BMS değerleri ise minimum 9,21 maksimum 87,99 ortalama 56,07 idi. Hastaların %67,4'ünde (29 hasta) tedavi öncesi yorgunluk varken; tedavi sonrasında hastaların %76,7'sinde (33 hasta) yorgunluk olduğu görüldü. Yorgunluk durumunda cinsiyetler arası ve yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.(p=0,722, p=0,570) Çalışmaya alınan hastaların 15'inde (%34,9) tedavi öncesi şiddetli depresyon bulguları görülürken tedavi sonrası bu oran %16,3 (7 hasta) idi. Tedavi öncesi 8 hastada (%18,6) minimal seviyede depresyon bulguları mevcutken tedavi sonrasında 13 hastada minimal seviyede bulgular olduğu görüldü.

Ocrelizumab tedavisi öncesi 43 hastanın 10'unda (%23,3) anksiyete semptomu yokken, 11'inde (%25,6) hafif, 11'inde (%25,6) orta, 11'inde (%25,6) şiddetli anksiyete semptomları mevcuttu. (Tablo 12,13) Hastaların tedavi öncesi anksiyete, depresyon durumları ile yaş grupları ve cinsiyetler arasında anlamlı fark izlenmedi. (p= 0,615 p=0,062, p=0,288 p=0,997)

Tablo 12- Genel tanımlayıcı özellikler -1, EDSS: Expanded Disability Status Scale

		n	%
Cinsiyet	kadın	26	60,5%
	erkek	17	39,5%
EDSS	EDDS-0	10	23,3%
	EDDS1-3	9	20,9%
	EDDS3,5-5,5	24	55,8%
Hastalık süresi	0-4 yıl	7	16,3%
	4-8 yıl	12	27,9%
	> yıl	24	55,8%
Son tedavi	enjeksiyon	16	37,2%
	tablet	18	41,9%
	infüzyon	9	20,9%
Son tedavi basamak	birinci basamak	20	46,5%
	ikinci basamak	14	32,6%
	üçüncü basamak	9	20,9%
Son tedavi	interferon	8	18,6%
	glatiramer asetat	8	18,6%
	teriflunomid	2	4,7%
	dimetilfumarat	2	4,7%
	fingolimod	14	32,6%
	natalizumab	9	20,9%
Bazal yorgunluk	yok	14	32,6%
	var	29	67,4%
Bazal anksiyete	yok	10	23,3%
	hafif	11	25,6%
	orta	11	25,6%
	şiddetli	11	25,6%
Bazal Depresyon	minimal	8	18,6%
	hafif	12	27,9%
	orta	8	18,6%
	şiddetli	15	34,9%
Tedavi sonrası yorgunluk	yok	10	23,3%
	var	33	76,7%

Tedavi sonrası Anksiyete	yok	11	25,6%
	hafif	10	23,3%
	orta	12	27,9%
	şiddetli	10	23,3%
Tedavi sonrası depresyon	minimal	13	30,2%
	hafif	11	25,6%
	orta	12	27,9%
	şiddetli	7	16,3%

Tablo 13- Genel tanımlayıcı özellikler-2, BFS: bileşik fiziksel skor, BMS: bileşik mental skor

	N	Ortalama
Yaş	43	41,67±10,75
BazalBFS	43	43,48±23,89
BazalBMS	43	50,26±24,54
TedavisonrasıBFS	43	49,18±24,73
TedavisonrasıBMS	43	56,07±21,39

Hastaların yaşları, EDSS puanları, tedavi öncesi BFS, BMS, FSS, anksiyete ve depresyon durumlarının tedavi sonrası yaşam kaliteleri, yorgunluk durumları, anksiyete ve depresyon durumları ile ilişkisi tablo 14' de gösterilmiştir.

Tablo 14-Yaş, EDSS, BFS, BMS, yorgunluk, anksiyete, depresyon arasındaki ilişki, EDSS: Expanded Disability Status Scale, BFS: bileşik fiziksel skor, BMS: bileşik mental skor , $r = 0-0,2$ çok zayıf , $r = 0,2-0,4$ zayıf, $r = 0,4-0,6$ orta, $r = 0,6-0,8$ yüksek, $r = 0,8-1$ çok yüksek korelasyon, $p < 0,05$

[illegible]

Baza	r	,057	,107	-,522	-,633	,287	1,000	,523	-,220	-,315	-,082	,472	,282
Anksiyete	P	,716	,494	,000	,000	,062	.	,000	,155	,040	,599	,001	,067
	N	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
Bazal	r	,179	,386	-,699	-,795	,520	,523	1,000	-,448	-,538	,194	,552	,687
Depresyon	P	,250	,010	,000	,000	,000	,000	.	,003	,000	,213	,000	,000
	N	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
Tedavi sonrası	r	-,465	-,580	,606	,439	-,282	-,220	-,448	1,000	,797	-,271	-,725	-,732
BFS	P	,002	,000	,000	,003	,067	,155	,003	.	,000	,079	,000	,000
	N	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
Tedavi sonrası	r	-,290	-,334	,509	,470	-,296	-,315	-,538	,797	1,000	-,080	-,727	-,818
BMS	P	,059	,029	,000	,001	,054	,040	,000	,000	.	,611	,000	,000
	N	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
Tedavi sonrası	r	,240	,255	-,222	-,164	,322	-,082	,194	-,271	-,080	1,000	,245	,255
yorgunluk	P	,121	,099	,153	,293	,035	,599	,213	,079	,611	.	,113	,099
	N	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
Tedavi sonrası	r	,179	,382	-,549	-,481	,308	,472	,552	-,725	-,727	,245	1,000	,739
Anksiyete	P	,251	,011	,000	,001	,045	,001	,000	,000	,000	,113	.	,000
	N	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
Tedavi sonrası	r	,248	,351	-,486	-,523	,390	,282	,687	-,732	-,818	,255	,739	1,000
depresyon	P	,109	,021	,001	,000	,010	,067	,000	,000	,000	,099	,000	.
	N	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43

Tabloda görüldüğü gibi hastaların yaşları ile EDSS skorları arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon mevcuttur. ($r = 0,552$, $p = < 0,001$) EDSS skorları ile tedavi öncesi BFS değerleri arasında negatif yönde yüksek bir korelasyon görülmüştür. ($r = -0,628$, $p = < 0,001$) Yine EDSS skorları ile tedavi sonrası BFS değerleri arasında negatif yönde bazal yorgunluk ile pozitif yönde orta derecede bir ilişki gösterilmiştir. ($r = -0,580$ $p = < 0,001$, $r = 0,497$ $p = 0,008$)

Tablo 14'de görüldüğü gibi; tedavi öncesi BFS ile tedavi öncesi BMS ve tedavi sonrası BFS değerleri arasında aynı yönde , tedavi öncesi depresyon ile ters yönde yüksek bir korelasyon olduğu bulunmuştur. ($r = 0,763$, $r = 0,606$, $r = -0,699$, $p < 0,001$) Hastaların tedavi öncesi BMS puanları ile tedavi öncesi anksiyete ve depresyon durumları arasında negatif yönde yüksek bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. ($r = -0,633$, $r = -0,795$, $p < 0,001$) Yine tedavi öncesi BMS puanları ile tedavi öncesi yorgunluk durumları ile negatif yönde orta derecede bir korelasyon saptanmıştır. ($r = -0,572$, $p < 0,001$) Tedavi öncesi yorgunluk varlığı ve anksiyete semptomlarının

varlığı ile tedavi öncesi depresyon bulguları arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon izlenmiştir. ($r=0,520$ $p<0,001$, $r=0,523$ $p<0,001$)

Tablo 14'de gösterildiği gibi tedavi sonrası bakılan BFS değerleri ile tedavi sonrası BMS değerleri arasında aynı yönde, tedavi sonrası anksiyete ve depresyon semptomlarının varlığı ile ters yönde yüksek bir korelasyon olduğu mevcuttur. ($r=0,797$ $p<0,001$, $r=-0,725$ $p<0,001$, $r=-0,732$ $p<0,001$) Tedavi sonrası bakılan BMS değerleri ile tedavi sonrası anksiyete değerleri arasında negatif yönde yüksek ve tedavi sonrası depresyon semptomları ile negatif yönde çok yüksek bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. ($r=-0,727$ $p<0,001$, $r=-0,818$, $p<0,001$) Son olarak tedavi sonrası anksiyete semptomlarının varlığı ile tedavi sonrasındaki depresyon bulgularının varlığı arasında aynı yönde yüksek bir korelasyon saptanmıştır. ($r=0,739$ $p<0,001$)

Hastalık başlangıcından beri geçen süre ile EDSS puanları karşılaştırıldığında; tanı aldığı zamandan beri geçen süre >8 yıl olan 24 hastanın 18'inin (%75) EDSS puanı 3,5-5,5 arasında olduğu görülmüş olup hastalık süresi ile EDSS puanları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. ($p=0,045$) (tablo-15)

Tablo 15-Hastalık başlangıcından beri geçen süre ile EDSS puanlarının karşılaştırılması

		EDSS						
		EDDS-0		EDDS1-3		EDDS3,5-5,5		
		Say1	%	Say1	%	Say1	%	
Hastalık süresi (yıl)	0-4	3	30,0%	2	22,2%	2	8,3%	0,045
	4-8	5	50,0%	3	33,3%	4	16,7%	
	> 8	2	20,0%	4	44,4%	18	75,0%	

EDSS: Expanded Disability Status Scale, $p<0,05$ anlamlı

Hastaların EDSS gruplarına göre yaş ortalamaları incelendiğinde EDSS-0 olan hastaların yaş ortalaması 30,8, EDSS 1-3 arasında olan hastaların yaş ortalaması 41,22, EDSS 3,5-5,5 arasında olan hastaların yaş ortalamasının 46,38 olduğu görülmüştür. Yaş bakımından EDSS grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. ($p=0,001$) (Tablo 16) Ayrıca EDSS 0 olan hastaların yaş ortalamalarının EDSS 1-3 ve EDSS 3,5-5,5 olan gruplardan anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. ($p=0,014$, $p=0,001$) (Tablo 17)

Tablo 16- EDSS gruplarına göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması -1

YAŞ	N	Ortalama	Std. Sapma	P
EDDS-0	10	30,80	8,90	0,001
EDDS1-3	9	41,22	6,96	
EDDS3,5-5,5	24	46,38	9,42	
Total	43	41,67	10,75	

EDSS: Expanded Disability Status Scale, $p < 0,05$ anlamlı

Tablo 17-EDSS gruplarına göre yaş ortalamalarının karşılaştırılması-2

		P
EDDS-0	EDDS1-3	0,014*
EDDS-0	EDDS3,5-5,5	0,001*
EDDS1-3	EDDS3,5-5,5	0,145

EDSS: Expanded Disability Status Scale, $p < 0,05$ anlamlı

Tüm hasta gruplarında diğer değişkenlere bakılmaksızın Ocrelizumab tedavisinin BFS, BMS üzerine olan etkisi tablo 18'de gösterilmiş olup, tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p = 0,104$ $p = 0,232$)

Tablo 18- Ocrelizumab tedavisi öncesi ve sonrası BMS-BFS değerlerinin karşılaştırılması

	Medyan	%25	% 75	P
BazalBFS	38,26	24,17	59,92	0,104
TedavisonrasıBFS	46,14	30,47	74,23	
BazalBMS	50,12	31,98	71,36	0,232
TedavisonrasıBMS	65,73	40,10	71,60	

BFS: Bileşik Fiziksel Skor, BMS: Bileşik Mental skor

Tedavi öncesi hastaların 29'unda yorgunluk var iken, 14 hastada yorgunluk yoktu. Tedavi sonrası 33 hastada yorgunluk varken 10 hastada yorgunluk yoktu. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası yorgunlukları karşılaştırıldığında ilaç kullanımı sonrasında hastalardaki yorgunluk artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p = 0,039$) (tablo-19)

Tablo 19- Tedavi öncesi ve sonrası yorgunluk durumunun karşılaştırılması

		Bazal yorgunluk				
		var		yok		
		Sayı	%	Sayı	%	
Tedavi sonrası yorgunluk	var	25	86,2%	8	57,1%	0,039
	yok	4	13,8%	6	42,9%	

Bu değişiklik yaş ($p=0,727$ - $p=0,625$), cinsiyet ($p=1,00$ - $p=0,250$) ve EDSS ($p=1,00$ - $p=0,250$ - $p=1,00$) gruplarına göre incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 20'de ocrelizumab tedavisi öncesi ve sonrası anksiyete durumunun karşılaştırılması mevcut olup tabloda da görüldüğü gibi ocrelizumab tedavisi öncesi ve sonrasında anksiyete semptomlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir. ($p=0,744$)

Tablo 20- Ocrelizumab tedavisi öncesi ve sonrası anksiyete durumunun karşılaştırılması

		Bazal Anksiyete								
		şiddetli		orta		hafif		yok		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Tedavi sonrası Anksiyete	şiddetli	7	63,6%	3	27,3%	0	0,0%	0	0,0%	0,744
	orta	2	18,2%	1	9,1%	7	63,6%	2	20,0%	
	hafif	1	9,1%	3	27,3%	3	27,3%	3	30,0%	
	yok	1	9,1%	4	36,4%	1	9,1%	5	50,0%	

Ocrelizumab tedavisi öncesi, çalışmaya alınan 43 hastanın 15'inde şiddetli, 8'inde orta, 12'sinde hafif depresyon bulguları mevcutken tedavi sonrası değerlendirildiğinde 7 hastada şiddetli, 12 hastada orta, 11 hastada hafif depresyon bulguları mevcuttu. Tedavi sonrasında depresif bulguları minimal olan hasta sayısı 13 iken tedavi öncesi bu sayı 8 idi. Bu veriler ışığında Ocrelizumab tedavisi öncesi ve sonrası arasında depresyon bulguları açısından anlamlı farklılık saptandı. ($p=0,006$) (Tablo 21)

Tablo 21- Ocrelizumab tedavisi öncesi ve sonrası depresyon şiddeti karşılaştırılması

		Bazal Depresyon								
		şiddetli		orta		hafif		minimal		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	P
Tedavi sonrası depresyon	şiddetli	6	40,0%	1	12,5%	0	0,0%	0	0,0%	0,006
	orta	6	40,0%	5	62,5%	1	8,3%	0	0,0%	
	hafif	1	6,7%	0	0,0%	10	83,3%	0	0,0%	
	minimal	2	13,3%	2	25,0%	1	8,3%	8	100,0%	

Yaş gruplarına göre incelendiğinde tedavi öncesi <45 yaş olan hastaların 5'inde minimal, 10'unda hafif, 2'sinde orta, 8'inde şiddetli düzeyde depresyon vardı. Tedavi sonrası 45 yaş altındaki hastalardan 6'sında minimal, 10'unda hafif, 8 hastada orta, 1 hastada şiddetli depresyon mevcuttu. Tedavi sonrası 45 yaş altındaki hastalarda depresif bulguların istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı görüldü. ($p=0,034$) 45 yaş üstü hastalar incelendiğinde ocrelizumab tedavisi öncesi ve sonrasında depresyon şiddetinde anlamlı değişiklik olmadı. ($p=0,071$) (Tablo 22)

Tablo 22- Ocrelizumab tedavisinin yaş gruplarına göre depresyon şiddeti üzerine etkisi

				Bazal Depresyon								
				minimal		hafif		orta		şiddetli		
				N	%	N	%	N	%	N	%	P
Yaş grup	<45yıl	Tedavi sonrası depresyon	minimal	5	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	12,5%	0,034
			hafif	0	0,0%	9	90,0%	0	0,0%	1	12,5%	
			orta	0	0,0%	1	10,0%	2	100,0%	5	62,5%	
			şiddetli	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	12,5%	
	>45yıl	Tedavi sonrası depresyon	minimal	3	100,0%	1	50,0%	2	33,3%	1	14,3%	0,071
			hafif	0	0,0%	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	
			orta	0	0,0%	0	0,0%	3	50,0%	1	14,3%	
			şiddetli	0	0,0%	0	0,0%	1	16,7%	5	71,4%	

Tablo 23- Ocrelizumab tedavisinin cinsiyetlere göre depresyon şiddeti üzerine etkisi

				Bazal Depresyon								
				minimal		hafif		orta		şiddetli		
				N	%	N	%	N	%	N	%	P
Cinsiyet	kadın	Tedavi sonrası depresyon	minimal	5	100,0%	1	14,3%	1	20,0%	2	22,2%	0,028
			hafif	0	0,0%	6	85,7%	0	0,0%	1	11,1%	
			orta	0	0,0%	0	0,0%	3	60,0%	2	22,2%	
			şiddetli	0	0,0%	0	0,0%	1	20,0%	4	44,4%	
	erkek	Tedavi sonrası depresyon	minimal	3	100,0%	0	0,0%	1	33,3%	0	0,0%	0,096
			hafif	0	0,0%	4	80,0%	0	0,0%	0	0,0%	
			orta	0	0,0%	1	20,0%	2	66,7%	4	66,7%	
			şiddetli	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	33,3%	

Cinsiyetlere göre ocrelizumab tedavisinin depresyon şiddeti üzerine etkisinde bakıldığında; tedavi öncesi kadınların 5'inde minimal, 7 tanesinde hafif, 5 tanesinde orta ve 9 tanesinde şiddetli düzeyde depresyon vardı. Tedavi sonrası 9 hastada minimal, 7 hastada hafif, 5 hastada orta ve 5 hastada şiddetli depresyon olduğu izlendi. Ocrelizumab tedavisi ile kadınlarda depresyon şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü. ($p=0,028$) Erkek hastaların tedavi öncesi ve sonrası verileri incelendiğinde erkeklerde ocrelizumab tedavisi sonrası depresyon durumunda istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,096$) (Tablo 23)

EDSS gruplarına göre Ocrelizumab tedavisinin depresyon üzerine etkisi incelendiğinde; EDSS 3,5- 5,5 arasında olan 24 hastanın tedavi öncesi; 3'ünde minimal, 4'ünde hafif, 5'inde orta, 12'sinde şiddetli depresyon bulguları mevcuttu. Tedavi sonrası 6 hastada minimal, 4 hastada hafif, 7 hastada orta, 7 hastada şiddetli depresyon olduğu görüldü. EDSS puanı 3,5-5,5 arası olan grupta tedavi öncesi ve sonrası depresyon şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p=0,020$) EDSS 0 ve EDSS 1-3 arası olan gruplarda tedavi öncesi ile sonrasındaki depresyon şiddeti arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,180$ $p=0,414$) (Tablo 24)

Tablo 24- Ocrelizumab tedavisinin EDSS gruplarına göre depresyon şiddeti üzerine etkisi

				Bazal Depresyon									
				minimal		hafif		orta		şiddetli			P
				N	%	N	%	N	%	N	%		
EDSS	EDDS-0	Tedavi sonrası depresyon	minimal	3	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%	0,180	
			hafif	0	0,0%	5	100,0%	0	0,0%	0	0,0%		
			orta	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%		
			şiddetli	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%		
	EDDS1-3	Tedavi sonrası depresyon	minimal	2	100,0%	0	0,0%	1	33,3%	0	0,0%	0,414	
			hafif	0	0,0%	2	66,7%	0	0,0%	0	0,0%		
			orta	0	0,0%	1	33,3%	2	66,7%	1	100,0%		
			şiddetli	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%		
	EDDS3,5-5,5	Tedavi sonrası depresyon	minimal	3	100,0%	1	25,0%	1	20,0%	1	8,3%	0,020*	
			hafif	0	0,0%	3	75,0%	0	0,0%	1	8,3%		
			orta	0	0,0%	0	0,0%	3	60,0%	4	33,3%		
			şiddetli	0	0,0%	0	0,0%	1	20,0%	6	50,0%		

Son olarak, son kullanılan koruyucu tedavinin basamağı, kullanım şekli ve ilaç alt gruplarının herbirine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde; tedavi sonrası BFS ($p=0,577$ - $p= 0,535$ - $p=0,639$) , BMS ($p= 0,674$ - $p=0,596$ - $p=0,384$) değerleri, yorgunluk durumu ($p=0,395$ - $p=0,140$ - $p=0,160$) anksiyete semptomları ($p=0,587$ - $p=0,723$ - $p=0,472$) ve depresyon şiddeti ($p=0,161$ - $p=0,570$ - $p=0,480$) ile son kullanılan tedavinin basamağı, kullanım şekli ve ilaç alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

5- TARTIŞMA

Bu çalışmada kronik seyirli, ilerleyici ve sık görülen bir hastalık olan Multipl Skleroz'un tedavisinde yakın zamanda kullanılmaya başlanan bir monoklonal antikor olan Ocrelizumab'ın , sık görülen ancak genellikle göz ardı edilen yorgunluk, anksiyete, depresyon gibi durumlar ve yaşam kalitesi üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışma 26'sı kadın 17'si erkek toplam 43 hastadan oluşmaktadır. Kadın / Erkek oranı 1,53 olarak bulunmuştur. Bir çok çalışmada belirtildiği gibi çalışmamıza alınan hastalar arasında da kadınların sayısı erkeklerden fazladır. (14,166,167) Hastaların yaşları minimum 18 maksimum 64 olup ortalama 41,67' dir. En erken tanı alan hasta 12 yaşında en geç tanı alan hasta 59 yaşındadır. Hastalık başlangıç yaşı ortalama 31,67'dir. Hastaların yaş ortalamaları ve hastalık başlangıç yaşları açısından Türkiye'de yapılan farklı bölgeleri içine alan prevelans çalışmalarına yakın oranlar elde edilmiştir. (11,21,168,169) Çalışmaya alınan hastaların % 55,8 'inin hastalık tanısı aldığından beri geçen süre 8 yıldan fazlaydı. EDSS skorlarına bakıldığında 24 hastanın EDSS puanının 3,5-5,5 arasında olduğu görüldü. Hastalık başlangıcından beri geçen sürenin ve EDSS puanlarının yüksek olmasının, Ocrelizumab tedavisinin ülkemizde son yıllarda kullanılmaya başlanması ve diğer tedavilere dirençli olgularda tercih edilebilmesi ile ilgili olduğu düşünüldü. Hastalık başlangıcından beri geçen süre ile EDSS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.(p: 0,045) EDSS puanı 0 olanların yaşının EDSS puanı 1-3 ve 3,5-5,5 olanlara göre daha düşük olduğu görülmüştür.(p=0,014 - p= 0,001) Bu durumun hastalığın kronik ve progresif seyirli doğası ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

MS'de yaşam kalitesi genel popülasyonla karşılaştırıldığında önemli oranda etkilenmiş görünmektedir. (115) Hatta MS hastalığının diğer bazı kronik hastalıklarla karşılaştırıldığında yaşam kalitesini daha fazla etkilediği gösterilmiştir. (156) MS hastalarında düşük yaşam kalitesinin kognitif fonksiyonlardaki defisitlerle, hastalık

progresyonu, hastalık süresi ve yorgunluk ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (115,158,160,162,) Çalışmamıza alınan 43 hastanın tedavi öncesi bileşik fiziksel skor ortalaması 43,48, bileşik mental skor ortalaması 50,26 olarak görüldü. EDSS ile BFS arasında negatif yönde yüksek bir korelasyon olduğu görüldü. ($r = -0,628$ $p < 0,001$) EDSS ile BMS arasında ise yine negatif yönde zayıf bir korelasyon olduğu görüldü. ($r = -0,365$ $p = 0,016$) Daha önce yapılan bazı çalışmalarda engellilik ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki güçlü olarak nitelendirilirken bazı çalışmalarda orta yada zayıf olarak değerlendirilmiştir.(160,170,171) MS hastalarında Mental skor ile EDSS arasındaki ilişkinin Fiziksel skorla EDSS arasında var olan ilişkiden daha zayıf olmasının EDSS puanlamasının mental engellilikten çok fiziksel engelliliği göstermek için kullanılması nedeniyle olabileceği düşünüldü. Bu sonucumuz; EDSS'nin yetersiz kaldığı yönlerinden birisi olarak “kognisyonun” değerlendirilememesi yönündeki eleştirileri doğrular niteliktedir. Ayrıca hastaların ocrelizumab tedavisi öncesi BFS ve BMS puanları ile yorgunluk arasında da zıt yönde orta derecede bir ilişki saptandı. ($r = -0,504$ $p = 0,001$, $r = -0,572$ $p < 0,001$) (tablo 14) Bu verilerimizin de literatür ile uyumlu olduğu görüldü. (115)

Hastaların Ocrelizumab tedavisi sonrası bakılan BFS değerlerinin ortalamasının 49,18, BMS değerlerinin ortalamasının 56,07 olduğu görüldü. Hastaların yaşam kalitesi puanlarında artış olduğu görüldü ancak tedavi öncesi değerler ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p = 0,104$, $p = 0,232$) Hastaların takip sürelerinin uzatılması yada katılımcı sayısının artırılması ile tedavi öncesi ve sonrasındaki yaşam kalitesi değişiminin istatistiksel açıdan da anlamlı olabilecek seviyeye geleceği düşünüldü. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, Ocrelizumab tedavisi öncesi kullanılan tedavinin basamağı, uygulanma şekli ve ilaç alt grupları ile yaşam kalitesi durumu ve yaşam kalitesi değişimi arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir. 2018 yılında 151 hasta ile yapılan D vitamini düzeyinin yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada yaşam kalitesi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmazken yaş ile yaşam kalitesi arasında ters yönde çok zayıf bir ilişki olduğu görülmüştür. (172)

Yorgunluk MS hastalarında en çok görülen semptomlardan biridir.(173) 2015 yılında 120 MS hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların %70'inde yorgunluk saptanmıştır.(2) 2015 yılında kliniğimizde yapılan bir çalışmada MS hastalarındaki yorgunluk prevalansı %48,1 bulunmuştur. (123) Yine yapılan bir başka çalışmada MS hastalarında yorgunluk prevalansı %80 olarak görülmüş ve hastaların %55'i tarafından yorgunluk hastalıklarının en kötü semptomlarından biri olarak gösterilmiştir. (117) Çalışmamıza alınan 43 hastanın 29'unda (%67,4) ocrelizumab tedavisi öncesi yorgunluk saptanmıştır. Çalışmamız da literatür ile uyumlu olarak yorgunluğun hastalarımızın çoğunluğu için sorun olduğunu göstermiştir.(174,175) Hastaların EDSS skorları ile bazal yorgunlukları arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon saptanmıştır. ($r = 0,497$ $p=0,008$) Daha önce yapılan bazı çalışmalarda benzer şekilde EDSS ile yorgunluk arasında güçlü ilişki saptanmıştır. (2,123,176) Ancak literatürde yorgunluk ile engellilik oranı arasında ilişki olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur.(118) Ocrelizumab tedavisi sonrasında hastaların %76,7'sinde yorgunluk olduğu görülmüştür.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası yorgunlukları karşılaştırıldığında ilaç kullanımı sonrasında hastalardaki yorgunluk artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p = 0,039$) Bu durum literatür verileri ile bazı açılardan çelişmektedir. Ocrelizumab tedavisinin interferon beta1a tedavisi ile karşılaştırıldığı bir yan etki insidans çalışmasında interferon kullanan gruptan daha yüksek yorgunluk insidansına sebep olduğu gösterilmiştir.(110) Hastalarımızın çoğunluğunun (%46) ocrelizumab öncesi oral preparat kullanıyor olması bu sonucu daha da destekler niteliktedir. Çünkü enjeksiyon olan Interferon beta-1a tedavisinin halihazırda yan etki olarak yorgunluk, halsizlik yaptığı bilinmektedir. Ancak hem bizim çalışmamızda (oral preparat kullanımının da yüksek olduğu) hem sadece Interferon kullananların olduğu çalışmada Ocrelizumab kullananların yorgunluk düzeyinde artış saptanmıştır. Ancak primer progresif MS hastaları ile yapılan ve plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada plasebodan daha düşük oranda yorgunluğa yol açtığı belirtilmiştir. (111,112) Ocrelizumab tedavisinin yorgunlukta artışa yol açmasının nazofarenjit, idrar yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu gibi olası diğer yan etkiler ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ocrelizumab tedavisi öncesi kullanılan tedavinin basamağı, uygulanma şekli ve ilaç alt grupları ile ocrelizumab tedavisi sonrası

yorgunluk durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda hasta yaşı, MRG aktivitesi ile yorgunluk arasında ilişki bulunamamıştır.(118) Çalışmamızda da hasta yaşı ve cinsiyete göre ocrelizumab tedavisinin yorgunluk durumu üzerine anlamlı etkisi gösterilememiştir.

MS'li hastaların yaklaşık %80'inde başta anksiyete ve depresyon olmak üzere en az bir ruhsal belirti mevcuttur. (68) 2017 yılında yayınlanan, MS hastalarında yapılan 15 farklı çalışmanın bulgularının incelendiği bir makalede depresyon prevalansının %30,5 anksiyete prevalansının %22 olduğu belirtilmiştir. (6) Bir başka çalışmada MS hastalarındaki anksiyete prevalansı %42,6 olarak belirtilmiştir. Çalışmamıza katılan hastaların ocrelizumab tedavisi öncesinde %51,2'sinde orta yada şiddetli derecede anksiyete mevcuttu. Hastaların tedavi öncesi anksiyete durumlarının BFS değerleri ile zıt yönde orta derecede ve BMS değerleri ile yüksek derecede korelasyonu olduğu görüldü. ($r = -0,522$ $p < 0,001$, $r = 0,633$ $p = < 0,001$) Yine hastaların tedavi öncesi anksiyete durumları ile depresyon durumları arasında aynı yönde orta derecede korelasyon olduğu görüldü. ($r = 0,523$ $p = < 0,001$) Hastaların yaşları, EDSS puanları, yorgunluk durumları ile anksiyete arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

Çalışmaya alınan hastaların da %51,2'sinde ocrelizumab tedavisi sonrası orta yada şiddetli anksiyete semptomları olduğu görüldü. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası veriler karşılaştırıldığında Ocrelizumab tedavisinin anksiyete üzerine etkisi olmadığı görüldü. ($p = 0,744$)

MS hastalarında hayat boyu yaklaşık olarak %50 oranında depresyon prevalansı tahmin edilmektedir. (178) Çalışmamıza katılan 43 hastanın %53,5'inde ocrelizumab tedavisi öncesi orta yada şiddetli düzeyde depresyon görülmüştür. Yaşam boyu bu kadar yüksek prevalansı olmasına rağmen depresif semptomların patofizyolojisi net değildir. 45 yaşından küçük hastalarda, progresif formda hastalığı olanlarda, hastalık süresi uzun olanlarda, engellilik durumu yüksek olan kişilerde, koruyucu tedavi olarak interferon grubu ile ilaç kullanan hastalarda depresyonun daha sık olduğu gösterilmiştir. (147,179) 2016 yılında kliniğimizde yapılan sigara kullanımının yorgunluk, depresyon üzerine etkisinin incelendiği 80 MS hastasından oluşan çalışmada kadın cinsiyette ve düşük eğitim düzeyi olanlarda depresyonun daha sık

görüldüğü gösterilmiştir.Yine aynı çalışmamızda yaş ile depresyon arasında ilişki bulunamamıştır.

Çalışmaya alınan hastalarımızda literatürle uyumlu olarak kişilerin yaşam kalitesi puanları ile depresyon durumları arasında negatif yönde yüksek oranda korelasyon görülmüştür. ($r = -0,795$, $p < 0,001$,) Hastaların yorgunluk durumu ve anksiyete durumları ile bazal depresyon durumları arasında ise orta derecede korelasyon saptanmıştır. EDSS gruplarına göre hastaların depresif semptomları incelendiğinde aynı yönde zayıf bir korelasyon olduğu görülmüştür. ($r = 0,389$ $p = 0,01$) (Tablo 14) Yorgunluk varlığı ile depresyon durumunun EDSS grupları ile depresyon durumunun ilişkisinden daha güçlü bir ilişkisi olması yorgunluğun EDSS'den bağımsız olarak fiziksel kısıtlılığa yol açması ile ilişkili olabilir. Katılımcı hastaların depresyon durumları ile yaş, cinsiyet, ocrelizumab tedavisinden önce kullanılan tedavinin basamağı, uygulanma yöntemi ve ilaç alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.($p=0,06$ $p=0,997$ $p= 0,161$ $p=0,570$)

Ocrelizumab tedavisi sonrası depresyon durumlarına bakılan hastaların 19' unda (%44,2) orta yada şiddetli derecede depresyon bulguları saptanmıştır. Hastaların tedavi sonrası mental skorları ile depresyon durumları arasında negatif yönde çok yüksek bir korelasyon saptanmıştır. ($r = - 0,818$ $p < 0,001$) 2018 yılında Kalron ve ark. tarafından yapılan 122 hastalık bir çalışmada kognitif skor ile depresyon arasında yüksek bir ilişki gösterilmiştir. (177) Yine aynı çalışmada depresyon ile anksiyete arasında yüksek ilişki saptanmış olup yaş, cinsiyet, hastalık süresi, engellilik düzeyi ile arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da tedavi sonrası depresyon durumları ile anksiyete arasında yüksek bir korelasyon saptanırken, engellilik düzeyi ile depresyon arasında zayıf bir korelasyon saptanmıştır. ($r=0,739$ $p < 0,001$, $r = 0,351$ $p = 0,021$)

Tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında Ocrelizumab tedavisinin depresyon üzerine olan iyileştirici etkisi istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. ($p=0,006$) Bu anlamlı istatistiksel verilerin <45 yaş hastalarda, kadın cinsiyette ve EDSS 3,5-5,5 arası olan grupta da belirgin olduğu görülmüştür.($p= 0,034$, $p= 0,028$, $p= 0,020$) Bu durumun iki sebebi olabilir. Bizim çalışmamızda gösterilememiş olsa da birçok çalışmada kadın cinsiyette, 45 yaş altında ve engellilik durumu yüksek olan

hastalarda depresyonun daha fazla görüldüğü belirtilmiştir. Katılımcı sayısının artırılması ile diğer çalışmalarda görülen anlamlı ilişkinin hasta popülasyonumuzda da görünmesi muhtemeldir. Diğer bir olası neden ise hastalarımızın büyük çoğunluğunu 45 yaş altı, kadın ve EDSS 3,5-5,5 arasında olan hasta grubunun oluşturması nedeniyle gerçekte olmayan bir ilişkinin anlamlı gibi görülmesidir.

Daha önce yapılan çalışmalarda interferon beta tedavisinin %40'a yakın oranlarda depresyon yapabildiği belirtilmiştir. (179) 2005 yılında interferon tedavisinin tolere edilebilirliğini ve 4 yıllık kullanımdaki güvenilirliğini ölçmeyi amaçlayan 560 RRMS hastası ile yapılan bir çalışmada interferon kullanan grup ile plasebo grubu arasında depresyon yönünden anlamlı fark görülmemiştir.(180) Primer progresif MS hastalarında ocrelizumab tedavisinin plasebo ile yan etki profilinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada Ocrelizumab kullanan 486 hastada plasebo kullanan 239 hastaya göre daha az depresyon geliştiği görülmüştür. (112) Farklı iki bilgi ışığında; özellikle daha sık ve daha zor bir uygulama yöntemi olan İnterferon grubundan, plaseboya göre iyileştirici etkisi olan Ocrelizumab tedavisine geçişte depresyon oranlarında anlamlı düşüş olması beklendi. Ancak istatistiksel olarak ilaç grupları arasında depresyon düzeyindeki azalma ile ilgili istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Bu durum interferon ile ilgili yapılan çalışmalarda engellilik düzeyi, yaş , cinsiyet gibi depresyon üzerine etkisi olan ikincil etkenlerin gözardı edilmesi ile ilgili olabileceği gibi çalışmamıza aldığımız interferon tedavisinden Ocrelizumab tedavisine geçen hasta sayısının düşük olması ile de ilgili olabilir. Çalışmamızda, Ocrelizumab ile depresyon oranlarının düşmesine rağmen yorgunluğun artmış olması, yorgunluk patogenezinin depresyondan bağımsız olduğunu ve farklı bir patofizyoloji ile geliştiğini birkez daha göstermektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; hasta sayılarımızın ve subgruplarının sayısını az olması ve takip sürelerinin kısa olması olarak belirtilebilir.

Çalışmamız Türkiye'de son yıllarda kullanılmaya başlanan Ocrelizumab tedavisinin yaşam kalitesi, yorgunluk, depresyon ve anksiyete durumu üzerine etkisinin araştırıldığı ilk çalışma olması açısından değerlidir. Sağlıklı hasta grupları ve diğer kronik hastalığı olan gruplarla yapılan literatür çalışmaları göstermektedir ki MS yaşam kalitesi düşüklüğüne , yorgunluğa ve psikiyatrik sorunlara sıkça yol

açmaktadır. Çok sık görülen semptom ve yandaş durumlar olmalarına rağmen tedavi seçiminde ve etkinlik takibinde çoğu zaman gözardı edilebilmektedir. Bu çalışma tedavi seçimi ve takibinde sık görülen, hastaların günlük yaşamlarında büyük etkisi olan durumların gözönünde bulunması gerektiğini gösterebilmek açısından önemlidir



6- SONUÇ ve ÖNERİLER

43 hastadan oluşan, Ocrelizumab tedavisinin RRMS hastalarında yaşam kalitesi, yorgunluk, depresyon ve anksiyete durumu üzerine etkisini incelemeyi amaçladığımız bu retrospektif çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara göre ; Ocrelizumab tedavisi RRMS hastalarında yaşam kalitesi ve anksiyete üzerine istatistiksel olarak anlamlı etki etmezken, hastaların yorgunluklarında artış ve depresyon durumlarında azalmaya yol açmaktadır.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı hasta sayımızın düşük olmasıdır. Daha büyük hasta sayıları ile daha uzun süren takiplerle prospektif çalışmalar yapılması bu konuda daha net bilgiler verecektir. Özellikle anksiyete semptomları için uygulanan anketteki soruların MS hastalığının duyuşal belirtileri ile karışabileceğı düşünöldüğünden ortaya çıkan anksiyete oranında yalancı bir yükseklik olabileceğı akılda tutulmalıdır.

MS hastalarında tedavi planlanma aşamasında yaşam kalitesi, yorgunluk ve psikiyatrik etkiler genellikle gözardı edilmektedir. Bu durumların MS hastalarında sıklıkla göröldüğü ve verilen tedavilerin olumlu yada olumsuz etkileri olabileceğini gösterdiğinden literatüre katkı sağlayacağı ve benzer araştırmalara yol gösterici olabileceğı düşünölmektedir.

7-KAYNAKLAR

- 1-Kingwell, Elaine, et al. "Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review." *BMC neurology* . 2013; 31: 128.
- 2- Aygünoğlu, Selma KAYA, et al. "Correlation of fatigue with depression, disability level and quality of life in patients with multiple sclerosis." *Nöro Psikiyatri Arşivi*. 2015; 52: 247.
- 3-Armutlu, K., Korkmaz, N. C., Keser, I., Sumbuloglu, V., Akbiyik, D. I., Guney, Z., &Karabudak, R. (2007). The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *International Journal of Rehabilitation Research* .2007; 30: 81-85.
- 4-Isuru, I., S. C. Cris, and G. Bruno. "Fatigue in Multiple Sclerosis." *Journal of the Neurological Science* .2012; 323: 9-15.
- 5-Marrie, RuthAnn, et al. "The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review." *Multiple Sclerosis Journal*. 2015; 21: 305-317.
- 6-Boeschoten, Rosa E., et al. "Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis." *Journal of the neurological sciences* . 2017; 372: 331-341.
- 7-Idiman, Egemen, et al. "Cross-cultural adaptation and validation of multiple sclerosis quality of life questionnaire (MSQOL-54) in a Turkish multiple sclerosis sample." *Journal of the neurological sciences* . 2006; 240: 77-80.
- 8-Hauser, Stephen L., et al. "Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis." *New England Journal of Medicine* . 2017; 376: 221-234.
- 9-Oksenberg, J. R., and S. L. Hauser. "The molecular pathogenesis of multiple sclerosis." *Molecular neurology*. New York: Scientific American . 1998: 205-221.
- 10-McFarland, Henry F., and Roland Martin. "Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity." *Nature immunology*. 2007; 8: 913-919.

- 11-Emre, Murat, ed. Nöroloji temel kitabı. Güneş Tıp Kitabevi, 2013.
- 12-Orrell, Richard W. "Multiple Sclerosis: TheHistory of a Disease." .2005: 289-289.
- 13-Dobson, Ruth, andGavinGiovannoni. "Multiple sclerosis—a review." European journal of neurology . 2019; 26: 27-40.
- 14-Samuels, Martin A., et al., eds. Manual of neurologic therapeutics. Lippincott Williams &Wilkins, 2004.
- 15-Bejar, Jose M., andDewey K. Ziegler. "Onset of multiple sclerosis in a 24-month-old child." Archives of neurology . 1984; 41: 881-882.
- 16-İdiman, E., et al. "Çocukluk Çağı Multipl Sklerozları Klinik ve Paraklinik Özellikleri."
- 17-Rosati, G. "The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update." Neurological sciences . 2001; 22: 117-139.
- 18-Akdemir, Neslihan, et al. "Prevalence of multiple sclerosis in the middle Black Sea region of Turkey and demographic characteristics of patients." Archives of Neuropsychiatry . 2017; 54: 11.
- 19-Börü, Ülkü Türk, et al. "Multiple sclerosis prevalence study: The comparison of 3 coastal cities, located in the black sea and mediterranean regions of Turkey." Medicine. 2018;47.
- 20-Mutlu, Nusret. "Multiple Sclerosis In Turkey: Etiologic and Symptomatologic Study of Four Hundred Ten Cases." AMA Archives of Neurology&Psychiatry. 1954; 71: 511-516.
- 21-Gökçe, Şeyda Figül, et al. "Prevalence of multiple sclerosis in an urban population of Sivas province in Turkey." Turkish journal of medical sciences . 2019; 49: 288-294.
- 22-Michel, L. "Environmental factors in the development of multiple sclerosis." Revueneurologique . 2018; 174: 372-377.
- 23-Kumar, Vinay, Abul K. Abbas, andJon C. Aster. Robbins basic pathology e-book. Elsevier Health Sciences, 2017.

- 24-Hohlfeld, Reinhard, andHartmutWekerle. "Immunological update on multiple sclerosis." *Current opinion in neurology* . 2001; 14: 299-304.
- 25-Traugott, Ute, Ellis L. Reinherz, andCedric S. Raine. "Multiple sclerosis: distribution of T cell subsets within active chronic lesions." *Science*. 1983; 219: 308-310.
- 26-Stinissen, Piet, JefRaus, and Jing wu Zhang. "Autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis: role of autoreactive T lymphocytes and new immunotherapeutic strategies." *Critical Reviews™ in Immunology* 1997: 17.
- 27-Wekerle, Hartmut. "B cells in multiple sclerosis." *Autoimmunity*. 2017; 50: 57-60.
- 28-Greenfield, Ariele L., andStephen L. Hauser. "B-cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an era." *Annals of neurology*. 2018; 83: 13-26.
- 29-Compston, Alastair. "Coles." *Multiple sclerosis. Lancet* . 2008; 372: 1502-1517.
- 30-Eraksoy, Mefkure, et al. "A whole genome screen for linkage in Turkish multiple sclerosis." *Journal of neuroimmunology*. 2003; 143: 17-24.
- 31-Weiner, Howard L., and James M. Stankiewicz, eds. *Multiple sclerosis: Diagnosis and therapy*. John Wiley&Sons, 2012.
- 32-Bray, Patrick F., et al. "Epstein-Barr virus infection and antibody synthesis in patients with multiple sclerosis." *Archives of neurology*. 1983; 40: 406-408.
- 33-Jaruvongvanich, Veeravich, et al. "Association between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis." *Multiple sclerosis and related disorders*. 2016; 7: 92-97.
- 34-Pedrini, Marzena J. Fabis, et al. "*Helicobacter pylori* infection as a protective factor against multiple sclerosis risk in females." *J NeurolNeurosurgPsychiatry*. 2015; 86: 603-607.
- 35-Koskderelioglu, Asli, et al. "Is *Toxoplasma gondii* infection protective against multiple sclerosis risk?." *Multiple sclerosis and related disorders* . 2017; 15: 7-10.

- 36-Saberi, Reza, et al. "Is *Toxoplasma gondii* playing a positive role in multiples clerosis risk? A systematic review and meta-analysis." *Journal of neuroimmunology*. 2018; 322: 57-62
- 37-Ascherio, Alberto, and Kassandra L. Munger. "Environmental risk factors fo rmultiple sclerosis. Part I: the role of infection." *Annals of neurology*. 2007; 61: 288-299.
- 38-Ascherio, Alberto, and Kassandra L. Munger. "Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Non infectious factors." *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2007; 61: 504-513.
- 39-Riise, Trond, Monica W. Nortvedt, andAlbertoAscherio. "Smoking is a risk factor for multiple sclerosis." *Neurology*. 2003; 61: 1122-1124.
- 40-Hernán, Miguel A., et al. "Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis." *Brain*. 2005; 128: 1461-1465.
- 41-Healy, Brian C., et al. "Smoking and disease progression in multiple sclerosis." *Archives of neurology*. 2009; 66: 858-864.
- 42-Courville, C. B., J. E. Maschmeyer, and C. P. Delay. "effects of smoking on the acute exacerbations of multiple sclerosis." *Bulletin of the Los Angeles Neurological Society*. 1964; 29: 1-6.
- 43-Börü, Ülkü Türk, et al. "Prevalence of multiple sclerosis in a Turkish city bordering an iron and steel factory." *Journal of Clinical Neurology*. 2018; 14: 234-241.
- 44-Whitacre, Caroline C. "Sex differences in autoimmune disease." *Nature immunology*. 2001; 2: 777-780.
- 45-Kasper, Lloyd H., and Jennifer Shoemaker. "Multiple sclerosis immunology: the healthy immune system vs the MS immunesystem." *Neurology* 74.1 Supplement 1 2010: 2-8.
- 46-Racke, Michael K. "Immunopathogenesis of multiple sclerosis." *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2009; 12: 215.

- 47-Fox, Edward J. "Immunopathology of multiple sclerosis." *Neurology* 63.12 suppl. 2004; 6: 3-7.
- 48-Altıntaş, Ayşe. "Multipl sklerozun immunopatogenezi ve patolojisi." *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics*. 2009; 2: 1-8.
- 49-Weber, Martin S., and Bernhard Hemmer. "Cooperation of B cells and T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis." *Molecular Basis of Multiple Sclerosis*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2009: 115-126.
- 50-Coyle, P. K., and M. A. Hammad. *Atlas of multiple sclerosis*. Science Press, 2003.
- 51-Lublin, Fred D., et al. "Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions." *Neurology*. 2014; 83: 278-286.
- 52-Efendi, Hüsnü. "Multipl Skleroz Tanı Ve Tedavi Kılavuzu."
- 53-Morrissey, S. P., et al. "The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis." *Brain* . 1993; 116: 135-146.
- 54-Fisniku, L. K., et al. "Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis." *Brain*. 2008; 131: 808-817.
- 55-Lebrun, C., et al. "Unexpected multiple sclerosis: follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008; 79: 195-198.
- 56-Lebrun, Christine, et al. "Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebro spinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients." *Archives of neurology*. 2009; 66: 841-846.
- 57-O'Connor, Paul. "Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: an overview." *Neurology*. 2002; 59: 1-3.
- 58-Fryze, W., J. Zaborski, and A. Członkowska. "Pain in the course of multiple sclerosis." *Neurologia i neuro chirurgia polska*. 2002; 36: 275-284.

59-Ramirez-Lassepas, Manuel, et al. "Acute radicular pain as a presenting symptom in multiple sclerosis." *Archives of neurology*. 1992; 49: 255-258.

60-Adnan Al-Araji, M. B., and Joel Oger. *Multiple sclerosis for the practicing neurologist*. Vol. 5. DemosMedical Publishing, 2006.

61-Walter G.Bradley, Robert B Daroff, Gerald M. Fenichel JJ. multipl skleroz ve santral sinir sisteminin demiyelinizan hastalıkları. *Neurology in Clinical practice Türkçe* 5. baskı. 2008. p. 1583-1613.

62-Öge AE (editor). *Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nöroloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004: p. 508-552.

63-Troost BT. Dizziness and Vertigo. In Bradley WG, Daroff R, Fenichel GM, and Marsden CD eds. *Neurology in Clinical Practise, Volume II*. Third edition, Butter worth Heineman. Boston 2000 p. 239-53.

64-Davis, Scott L., et al. "Thermoregulation in multiple sclerosis." *Journal of Applied Physiology* . 2010; 109: 1531-1537.

65-Bijvank, JA Nij, et al. "Diagnosing and quantifying a common deficit in multiple sclerosis: Internuclear ophthalmoplegia." *Neurology*. 2019; 92: 2299-2308.

66-Cerovski B, Vidovic T, Petricek I, Popovic-Suic S, Kordic R, Bojic L, Cerovski J, Kovacevic S. Multiple sclerosis and neuro-ophthalmologic manifestations. *Coll Antropol* 2005; 1: 153-158.

67-Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16: 315-320.

68-Figved N, Klevan G, Myhr KM, Glad S, Nyland H, Larsen JP, Harboe E, Omdal R, Aarsland D. Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2005; 112: 463-468.

69-Demirkıran M, Sarıca Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler*. 2006; 12: 209-214.

70-Victor M, Ropper H. A. Adams and Victor's Principles of Neurology. 9. Edition, McGraw-Hill, New York, 2009: p. 874-892.

71-Poser, Charles M., et al. "New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols." *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1983; 13: 227-231.

72-Schumacher, George A., et al. "Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis." *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1965; 122: 552-568.

73-Poser, Charles M., et al. "New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols." *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1983; 13: 227-231.

74-Thompson, Alan J., et al. "Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria." *The Lancet Neurology*. 2018; 17: 162-173.

75-Rotstein, Dalia, and Xavier Montalban. "Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis." *Nature Reviews Neurology*. 2019; 15: 287-300.

76-Nedir, atak-psödoatak? " multipl sklerozda atak tedavisi." yayınevi" : 20.

77-Tremlett, H. L., D. K. Luscombe, and C. M. Wiles. "Use of corticosteroids in multiple sclerosis by consultant neurologists in the United Kingdom." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998; 65: 362-365.

78-Becker, Daniel E. "Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids." *Anesthesia progress*. 2013; 60: 25-32.

79-Miller, Deborah M., et al. "A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations." *Multiple Sclerosis Journal*. 2000; 6: 267-273.

80-Oliveri, R. L., et al. "Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS A clinical and MRI study." *Neurology*. 1998; 50: 1833-1836.

81-Uğur, K. U. L. U., et al. "Efficacy of different durations of intravenous methylprednisolone treatment in relapses of multiples clerosis." *Archives of Neuropsychiatry*. 2017; 51: 57.

82-Citterio, Antonietta, et al. "Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis." *Cochrane database of systematic reviews* 4 (2000).

83-Correia, Inês, et al. "Plasma exchange in severe acute relapses of multiple sclerosis—Results from a Portuguese cohort." *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018; 19: 148-152.

84-Ziemssen, Tjalf, et al. "Long-term safety and tolerability of glatiramer acetate 20 mg/ml in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis." *Expert opinion on drug safety*. 2017; 16: 247-255.

85-Wolinsky, Jerry S., et al. "GLACIER: an open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis." *Multiple sclerosis and related disorders*. 2015; 4: 370-376.

86-Bar-Or, Amit, et al. "Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis." *Drugs*. 2014; 74: 659-674.

87-Miller, Aaron E., et al. "Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." *The Lancet Neurology*. 2014; 13: 977-986.

88-O'Connor, Paul, et al. "Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis." *New England Journal of Medicine*. 2011; 365: 1293-1303.

89-Confavreux, Christian, et al. "Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." *The Lancet Neurology*. 2014; 13: 247-256.

90-Vermersch, Patrick, et al. "Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial." *Multiple Sclerosis Journal*. 2014; 20: 705-716.

- 91-Kappos, Ludwig, et al. "Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial." *Neurology*. 2015; 84: 1582-1591.
- 92-Calabresi, Peter A., et al. "Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial." *The Lancet Neurology*. 2014; 13: 545-556.
- 93-Cohen, Jeffrey A., et al. "Long-term (upto 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study." *Journal of Neurology, Neurosurgery&Psychiatry*. 2016; 87: 468-475.
- 94-Kappos, Ludwig, et al. "Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis." *Neurology*. 2015; 84: 872-879.
- 95-Gold, Ralf, et al. "Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis." *New England Journal of Medicine*. 2012; 367: 1098-1107.
- 96-Miller, David H., et al. "Effects of delayed-release dimethylfumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study." *Neurology*. 2015; 84: 1145-1152.
- 97-Kalincik, Tomas, et al. "Comparison of fingolimod, dimethylfumarate and teriflunomide for multiple sclerosis." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019; 90: 458-468.
- 98-Tanaka, M., and Y. Shimizu. "DimethylFumarate in Multiple Sclerosis." *Brain and nerve= Shinkeikenkyunoshinpo*. 2017; 69: 1041-1046.
- 99-Engelhardt, Britta, and Ludwig Kppos. "Natalizumab: targeting α 4-integrins in multiple sclerosis." *Neurodegenerative diseases*. 2008; 5: 16-22.
- 100-Voloshyna, N., et al. "Natalizumab improves ambulation in relapsing– remitting multiple sclerosis: results from the prospective TIMER study and a retrospective analysis of AFFIRM." *European journal of neurology*. 2015; 22: 570-577.
- 101-Polman, Chris H., et al. "A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis." *New England Journal of Medicine*. 2006; 354: 899-910

102-Baroncini, Damiano, et al. "Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies." *Multiple Sclerosis Journal*. 2016; 22: 1315-1326.

103-Weiner, George J. "Rituximab: mechanism of action." *Seminars in hematology*. Vol. 47. No. 2. WB Saunders, 2010.

104-Alcalá, Carmen, et al. "Efficacy and safety of rituximab in relapsing and progressive multiple sclerosis: a hospital-based study." *Journal of neurology*. 2018; 265: 1690-1697

105-Bar-Or, Amit, et al. "Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the MIRROR study." *Neurology*. 2018; 90: 1805-1814

106-Ruck, Tobias, et al. "Alemtuzumab in multiple sclerosis: mechanism of action and beyond." *International journal of molecular sciences*. 2015; 16: 16414-16439

107-Frau, Jessica, et al. "Efficacy and safety of alemtuzumab in a real-life cohort of patients with multiple sclerosis." *Journal of neurology*. 2019; 266: 1405-1411

108-Klein, Christian, et al. "Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties." *MAbs*. Vol. 5. No. 1. Taylor & Francis, 2013.

109-Akaishi, Tetsuya, and Ichiro Nakashima. "Efficiency of antibodytherapy in demyelinating diseases." *International immunology*. 2017; 29: 327-335.

110-Hauser, Stephen L., et al. "Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis." *New England Journal of Medicine*. 2017; 376: 221-234.

111-Syed, Yahiya Y. "Ocrelizumab: a review in multiple sclerosis." *CNS drugs*. 2018; 32: 883-890.

112-Montalban, Xavier, et al. "Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis." *New England Journal of Medicine*. 2017; 376: 209-220.

113- Bradley W, Daroff R , Fenichel G, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnosis and Management*, Fourth Edition, 2004. Part III, 60: p. 1631- 1664.

- 114-Kumsar, K A, Olgun N, Kevser Ö. Multiple Sklerozlu Hastada Yorgunluğun Değerlendirilmesi. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Derg. 2009; 2: 2.
- 115-Soyuer F, Mirza M, Öztürk A. Multipl Skleroz' da Yaşam Kalitesi Üzerine Yorgunluk ve Yetersizliğin Etkisi. Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes MedicalJournal). 2005;27: 147-151.
- 116-Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis: Clinical Practice Guidelines. TheCouncil, 1998.
- 117-Rottoli, Mariarosa, et al. "Pathophysiology, assessment and management of multiple sclerosis fatigue: an update." Expert review of neurotherapeutics. 2017; 17: 373-379.
- 118-Krupp, Lauren B. Fatigue in multiple sclerosis: a guide to diagnosis and management. Demos Medical Publishing, 2004.
- 119-Isuru, I., S. C. Cris, and G. Bruno. "Fatigue in MultipleSclerosis." Journal of the Neurological Science. 2012; 323: 9-15.
- 120-Finlayson, Marcia, Katharine Preissner, and ChiCho. "Outcome moderators of a fatigue management program for people with multiple sclerosis. " American Journal of Occupational Therapy. 2012; 66: 187-197.
- 121-Goebel, M. U., et al. "Acute interferon β -1b administration alters hypothalamic-pituitary-adrenal axisactivity, plasma cytokines and leukocyte distribution in healthy subjects. " Psychoneuroendocrinology. 2002; 27: 881-892.
- 122-Swain, Mark G. "Fatigue in chronic disease." Clinical science. 2000; 99: 1-8.
- 123- Akcali, Aylin, et al. "Fatigue in Multiple Sclerosis: Is it related to cytokines and hypothalamic-pituitary-adrenal axis?." Multiple sclerosis and related disorders. 2017; 15: 37-41.
- 124-Khan, Fary, BhaskerAmatya, and Mary Galea. "Management of fatigue in persons with multiple sclerosis." Frontiers in neurology. 2014; 5: 177.
- 125-Knippenberg S, Vitamin D and Multiple Sclerosis :immunological and clinical outcome. (Doktora Tezi),MaastrichtUniversity ;2013.

126- Haselkorn, J. K., C. Balsdon Richer, and D. Fry Welch. "Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Overview of spasticity management in multiple sclerosis. Evidence-based management strategies for spasticity treatment in multiple sclerosis." *J Spinal Cord Med.* 2005; 28: 167-199.

127-Yang, Ting-ting, et al. "Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis." *Journal of the neurological sciences* 2017; 380: 256-261.

128-Tur, Carmen. "Fatigue management in multiple sclerosis." *Current treatment options in neurology.* 2016; 18: 26.

129-Marrie, RuthAnn, et al. "Cumulative impact of comorbidity on quality of life in MS." *Acta neurologic ascandinavica.* 2012; 125: 180-186.

130-Mohr, David C., et al. "Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis." *Archives of neurology.* 1997; 54: 531-533.

131-Marrie, RuthAnn, et al. "The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review." *Multiple Sclerosis Journal.* 2015; 21: 305-317.

132-Marrie, RuthAnn, et al. "Mental comorbidity and multiple sclerosis: validating administrative data to support population-based surveillance." *BMC neurology.* 2013; 13: 16.

133-Patti, F., et al. "Effects of education level and employment status on HRQoL in early relapsing-remitting multiple sclerosis." *Multiple Sclerosis Journal.* 2007; 13: 783-791.

134-Giordano, Andrea, et al. "Anxiety and depression in multiple sclerosis patients around diagnosis." *Journal of the neurological sciences.* 2011; 307: 86-91.

135-Handel, Adam E., et al. "Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis." *PloSone* 6.1 (2011).

136-Théaudin, Marie, KristofferRomero, andAnthonyFeinstein. "In multiple sclerosis anxiety, not depression, is related to gender." *Multiple Sclerosis Journal.* 2016; 22: 239-244.

- 137-Jones, Kerina H., et al. "A large-scale study of anxiety and depression in people with Multiple Sclerosis: a survey via the web portal of the UK MS Register." *PLoS One* 7.7 (2012).
- 138-Buchanan, Robert J., et al. "A pilot study of Latinos with multiple sclerosis: Demographic, disease, mental health, and psychosocial characteristics." *Journal of social work in disability & rehabilitation*. 2011; 10: 211-231.
- 139-Goretti, B., et al. "Psychosocial issue in children and adolescents with multiple sclerosis." *Neurological sciences*. 2010; 31: 467-470.
- 140-Pham, Tram, et al. "The prevalence of anxiety and associated factors in persons with multiple sclerosis." *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018; 19: 35-39.
- 141-Ulusoy, Mustafa, Nesrin H. Sahin, and Hiisnii Erkmén. "The Beck anxiety inventory: psychometric properties." *Journal of cognitive psychotherapy*. 1998; 12: 163-172.
- 142-Feinstein, Anthony, et al. "The link between multiple sclerosis and depression." *Nature Reviews Neurology*. 2014; 10: 507.
- 143-Feinstein, Anthony. "Multiple sclerosis, depression, and suicide: clinicians should pay more attention to psychopathology." . 1997: 691-692.
- 144-Patten, Scott B., Sandy Berzins and Luanne M. Metz. "Challenges in screening for depression in multiple sclerosis." *Multiple Sclerosis Journal*. 2010; 16: 1406-1411.
- 145-Thielscher, C., S. Thielscher, and K. Kostev. "The risk of developing depression when suffering from neurological diseases." *GMS German Medical Science* 11 (2013).
- 146-Pandya, Rupang, Luanne Metz, and Scott B. Patten. "Predictive value of the CES-D in detecting depression among candidates for disease-modifying multiple sclerosis treatment." *Psychosomatics*. 2005; 46: 131-134.
- 147-Solaro, Claudio, et al. "Depressive symptoms correlate with disability and disease course in multiple sclerosis patients: an Italian multi-center study using the Beck Depression Inventory." *PloS one*. 2019; 11.

148-Solaro, Claudio, Giulia Gamberini and FabioGiuseppeMasuccio. "Depression in multiple sclerosis: epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment." *CNS drugs*. 2018; 32: 117-133.

149-Foley, Frederick W., et al. "Psychoimmunological dysregulation in multiple sclerosis." *Psychosomatics*. 1988; 29: 398-403.

150-Fassbender, Klaus, et al. "Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis: association with cerebral inflammation." *Archives of Neurology*. 1998; 55: 66-72.

151- Dalton, E. Jane, and R. Walter Heinrichs. "Depression in multiple sclerosis: a quantitative review of the evidence." *Neuropsychology*. 2005; 19: 152.

152- Verhaak, Peter FM. "Somatic disease and psychological disorder." *Journal of psychosomatic research*. 1997; 42: 261-273.

153- Pujol, Jesús, et al. "Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis." *Neurology*. 1997; 49: 1105-1110.

154-Skegg, Keren, Paul A. Corwin, and David CG Skegg. "How often is multiple sclerosis mistaken for a psychiatric disorder?." *Psychological medicine*. 1988; 18: 733-736.

155-Tulsky, D., and N. Chiaravalloti. "Measuring quality of life in rehabilitation medicine." *Physical medicine and rehabilitation: principles and practices*. 2005; 2: 1193-204.

156- Rudick, Richard A., et al. "Quality of life in multiple sclerosis: comparison with inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis." *Archives of Neurology*. 1992; 49: 1237-1242.

157-D'Alisa, Simonetta, et al. "Depression is the main determinant of quality of life in multiple sclerosis: a classification-regression (CART) study." *Disability and rehabilitation*. 2006; 28: 307-314.

158-Cutajar, Roberto, et al. "Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients." *Journal of neurovirology*. 2000; 6: 186.

- 159-Jönsson, A., J. Dock, and M. H. Ravnborg. "Quality of life as a measure of rehabilitation outcome in patients with multiple sclerosis." *Acta Neurologica Scandinavica*. 1996; 93: 229-235.
- 160-Henriksson, Freddie, et al. "Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden." *European journal of neurology*. 2001; 8: 27-35.
- 161-Nortvedt, Monica W., et al. "Quality of life as a predictor for change in disability in MS." *Neurology*. 2000; 55: 51-54.
- 162-Pfennings, L. E. M. A., et al. "Exploring differences between subgroups of multiple sclerosis patients in health-related quality of life." *Journal of neurology*. 1999; 246: 587-591.
- 163-Vickrey, BG1, et al. "A health-related quality of life measure for multiple sclerosis." *Quality of life research*. 1995; 4: 187-206.
- 164- Kurtzke, John F. "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)." *Neurology*. 1983; 33: 1444.
- 165- Arkar, H., and Cennet Şafak. "Klinik bir örneklemede Beck depresyon envanterinin boyutlarının araştırılması." *Türk Psikoloji Dergisi*. 2004; 19: 117-123.
- 166-Alp, Recep, et al. "The Prevalence of Multiple Sclerosis in the North Caucasus Region of Turkey: Door-to-Door Epidemiological Field Study." *Archives of Neuropsychiatry*. 2012; 49.
- 167- Akdemir, Neslihan, et al. "Prevalence of Multiple Sclerosis in the Middle Black Sea Region of Turkey and Demographic Characteristics of Patients Türkiye’de Orta Karadeniz Bölgesindeki Multipl Skleroz Prevelansı ve Hastaların Demografik Özellikleri." 2017.
- 168-Börü, Ülkü Türk, et al. "Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey." *Neuroepidemiology*. 2006; 27: 17-21.
- 169-Çelik, Yahya, et al. "Prevalence of Multiple Sclerosis in the Metropolitan Area of Edirne City, Turkey." *Balkan Medical Journal*. 2011; 28.

- 170- Janardhan, Vallabh, and Rohit Bakshi. "Quality of life and its relationship to brain lesions and atrophy on magnetic resonance images in 60 patients with multiple sclerosis." *Archives of Neurology*. 2000; 57: 1485-1491.
- 171-O'Connor, P., et al. "Determinants of overall quality of life in secondary progressive MS: a longitudinal study." *Neurology*. 2001; 57: 889-891.
- 172- Beckmann, Yesim, Sabiha Türe, and Sule Uysal Duman. "Vitamin D deficiency and its association with fatigue and quality of life in multiple sclerosis patients." *EPMA Journal*. 2020; 11: 65-72.
- 173- Manjaly, Zina-Mary, et al. "Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2019; 90: 642-651.
- 174-Lerdal, A., E. G. Celius, and T. Moum. "Fatigue and its association with sociodemographic variables among multiple sclerosis patients." *Multiple Sclerosis Journal*. 2003; 9: 509-514.
- 175- Fisk, John D., et al. "The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis." *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1994; 21: 9-14.
- 176-Türkbay, T. G., et al. "Multiple sklerozlu hastalarda yorgunluk ve yorgunluğun etkisinin değerlendirilmesi." *Arch Neuropsychiatr*. 2004; 10: 515-520.
- 177- Kalron, Alon, Roy Aloni, and Gilles Allali. "The relationship between depression, anxiety and cognition and its paradoxical impact on falls in multiple sclerosis patients." *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018; 25: 167-172.
- 178- Feinstein, Anthony. "The neuropsychiatry of multiple sclerosis." *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2004; 49: 157-163.
- 179-Lana-Peixoto, Marco Aurélio, Antônio Lúcio Teixeira Jr, and Vitor Geraldi Haase. "Interferon beta-1a-induced depression and suicidal ideation in multiple sclerosis." *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2002; 60: 721-724.

180- Gold, R., et al. "The long-term safety and tolerability of high-dose interferon β -1a in relapsing–remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study." *European journal of neurology*. 2005; 12: 649-656.



8-EKLER

EK-1: Fatigue Severity Scale (FSS)-YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ

Hastanın adı- soyadı:

Test tarihi:

FSS, yorgunluk semptomlarının ciddiyetini derecelendiren dokuz adet farklı durumu ifade eden kısa sorulardan oluşur. Her şıktaki durumu okuyunuz ve geçen ay içerisindeki durumu tam yansıtan, bu durumlara katılıp yada katılmamayı değerlendiren 1'den 7'ye kadar olan sayılardan biri işaretleyiniz. İşaretleyeceğiniz düşük bir değer (örn:1) bu duruma kesinlikle katılmadığınızı , yüksek bir değer ise (örn: 7) kesinlikle katıldığınızı ifade etmektedir.

Her soru için sadece bir sayıyı (1 ile 7 arasında) işaretlemeniz gerekmektedir.

Gecen hafta boyunca gördüm ki;

- 1) Yorulduğum zaman motivasyonum azalmakta:.....1 2 3 4 5 6 7
- 2) Egzersiz beni yoruyor:.....1 2 3 4 5 6 7
- 3) Çok kolay yoruluyorum:.....1 2 3 4 5 6 7
- 4) Yorgunluk fiziksel fonksiyonuma mani oluyor:.....1 2 3 4 5 6 7
- 5) Yorgunluk bana çok sık problem yaratmakta:.....1 2 3 4 5 6 7
- 6) Yorgunluğum sürekli fiziksel fonksiyon yapmamı engellemekte:.....1 2 3 4 5 6 7
- 7) Yorgunluk belli görevlerimi ve sorumluluklarımı yerine getirmeme mani olmakta:
.....1 2 3 4 5 6 7
- 8) Yorgunluk beni engelleyen 3 şikayetimden biri halinde:.....1 2 3 4 5 6 7
- 9) Yorgunluk işimi yapmama, aile ve sosyal hayatıma mani olmakta:
.....1 2 3 4 5 6 7

EK-2-BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

İsim: _____ Tarih: _____

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra her maddedeki **bugün dahil son bir haftadır** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandaki uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

		Hiç	Hafif Düzeyde <i>Beni pek etkilemedi</i>	Orta Düzeyde <i>Hoş değildi ama katlandım</i>	Ciddi Düzeyde <i>Dayanmakta çok zorlandım</i>
1	Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma	①	②	③	④
2	Sıcak/ ateş basmaları	①	②	③	④
3	Bacaklarda halsizlik, titreme	①	②	③	④
4	Gevşeyememe	①	②	③	④
5	Çok kötü şeyler olacak korkusu	①	②	③	④
6	Başdönmesi veya sersemlik	①	②	③	④
7	Kalp çarpıntısı	①	②	③	④
8	Dengenizi kaybedeceğiniz duygusu	①	②	③	④
9	Dehşete kapılma	①	②	③	④
10	Sinirlilik	①	②	③	④

11	Boğuluyormuş gibi olma hissi	①	①	②	③
12	Ellerde titreme	①	①	②	③
13	Titreklik	①	①	②	③
14	Kontrolü kaybetme duygusu	①	①	②	③
15	Nefes almada güçlük	①	①	②	③
16	Ölüm korkusu	①	①	②	③
17	Korkuya kapılma	①	①	②	③
18	Midede hazımsızlık veya rahatsızlık hissi	①	①	②	③
19	Baygınlık	①	①	②	③
20	Yüzün kızarması	①	①	②	③
21	Terleme (sıcağa bağlı olmayan)	①	①	②	③

TOPLAM İŞARET SAYISI

Ek-3: BECK Depresyon Ölçeği

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.

- (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
- (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
- (3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.

2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.

- (1) Gelecek için karamsarım.
- (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
- (3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.

- (1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
- (2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
- (3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

- (1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
- (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
- (3) Herşeyden sıkılıyorum.

5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.

- (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
- (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
- (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6 (0) Kendimden memnunum.

- (1) Kendimden pek memnun değilim.
- (2) Kendime kızgınlım.
- (3) Kendimden nefrete ediyorum.

7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

- (1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
- (2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
- (3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.

8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.

- (1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
- (2) Kendimi öldürmek isterdim.
- (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.

- (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
- (2) Çoğu zaman ağlıyorum.
- (3) Eskiden ağlayabiliyordum ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.

zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.

- (1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
- (2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
- (3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.

11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.

- (1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
- (2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
- (3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.

12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.

- (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
- (2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
- (3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.

13 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.

- (1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
- (2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
- (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.

- (1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
- (2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
- (3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.

15 (0) Uykum her zamanki gibi.

- (1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
- (2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
- (3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.

16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.

- (1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
- (2) Her şey beni yoruyor.
- (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.

17 (0) İştahım her zamanki gibi.

- (1) Eskisinden daha iştahsızım.
- (2) İştahım çok azaldı.
- (3) Hiçbir şey yiyemiyorum.

18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.

- (1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
- (2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
- (3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.

19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.

- (1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
- (2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
- (3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.

20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.

- (1) Eskisine oranla sekse ilgim az.
- (2) Cinsel isteğim çok azaldı.
- (3) Hiç cinsel istek duymuyorum.

21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yaptığımı sanmıyorum.

- (1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilceğimi düşünüyorum.
- (2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
- (3) Sanki cezalandırılmışım gibi geliyor.



EK-4 MULTİPL SKLEROZ YAŞAM KALİTESİ (MSYK)-54 ENSTRÜMANI

Bu sorular, sizin sağlığını ve aktivitelerinizi sorgulamaktadır.Her bir soruya aşağıdaki rakamlardan (1,2,3,...) birini işaretleyerek cevap veriniz.

Eğer soruların cevabından emin değilseniz, lütfen verebileceğiniz en iyi cevabı verin ve cevaba ait açıklamayı köşesine yazınız.

Formun okunması veya işaretlenmesinde yardıma ihtiyacınız olduğunda, lütfen yardım istemekten çekinmeyin.

1. Genel olarak sağlığınız hakkında ne söyleyebilirsiniz? (bir rakamı işaretleyiniz)

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Biraz iyi	4
Kötü	5

2.**Bir yıl öncesine kıyasladığınızda şimdiki** sağlık durumunuzu genel olarak nasıl değerlendirirsiniz? (bir rakamı işaretleyiniz)

Bir yıl öncesine göre şimdi çok daha iyi	1
Bir yıl öncesine göre şimdi biraz daha iyi	2
Hemen hemen aynı	3
Bir yıl öncesine göre şimdi biraz daha kötü	4
Bir yıl öncesine göre şimdi çok daha kötü	5

3.-12. Aşağıdaki sorular tipik olarak gün içinde yapabileceğiniz aktivitelerle ilgilidir. **Sağlığınız** bu aktiviteleri yapmanızı kısıtlıyor mu? Eğer öyleyse, ne kadar?

(Her satırda 1,2 veya 3 rakamlarından birini işaretleyiniz)

	Evet, Çok kısıtlı	Evet , Biraz kısıtlı	Hayır, Kısıtlı değil
3.Koşma, ağır eşyaları kaldırma, ağır sporlara katılma gibi <u>ağır aktiviteler</u>	1	2	3
4.Masayı hareket ettirme, elektrik süpürmesini itme, bowling veya golf oynama gibi <u>orta şiddetli aktiviteler</u>	1	2	3
5.Alışveriş torbalarını kaldırma veya taşıma	1	2	3
6. <u>Birkaç kat</u> merdiven çıkma	1	2	3
7. <u>Bir kat</u> merdiven çıkma	1	2	3
8.Eğilme, çömelme veya diz üstüne gelme	1	2	3
9. <u>1600 metreden fazla</u> yürüme	1	2	3

10. <u>Birkaç sokak yürüme (500-1000m)</u>	1	2	3
11. <u>Bir sokak yürüme (200m)</u>	1	2	3
12. <u>Banyo yapma veya giyinme</u>	1	2	3

13-16. **Son 4 hafta içinde fiziksel sağlığınızın sonucu olarak** işinizde veya diğer düzenli günlük aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerden birini yaşadınız mı?

	EVET	HAYIR
13. İşyerinde veya diğer aktivitelerimde <u>harcadığım zamanı</u> azalttım	1	2
14. İstedğimden daha <u>az başarılıyım</u>	1	2
15. İşim veya diğer aktivitelerimin çeşidinde kısıtlanma oldu	1	2
16. İşimi veya diğer aktivitelerimi yerine getirmede <u>zorluk</u> çektim (örneğin fazladan çaba harcıyordum)	1	2

17-19. **Son 4 hafta içinde ruhsal problemlerinizin** (depresyon veya anksiyete gibi) **sonucu olarak** işinizde veya diğer düzenli günlük aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerden birini yaşadınız mı?

	EVET	HAYIR
17. İşyerinde veya diğer aktivitelerimde <u>harcadığım zamanı</u> azalttım?	1	2
18. İstedğimden daha <u>az başarılıydım</u>	1	2
19. İşimi veya diğer aktivitelerimi her zamanki gibi <u>dikkatli</u> yapmadım	1	2

20. **Son 4 hafta içinde** fiziksel sağlığınız veya ruhsal problemleriniz sizin ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla veya katıldığınız gruplarla yaptığınız sosyal aktivitelerinizi ne kadar etkiledi? (bir rakamı işaretleyiniz)

Hiç etkilemedi	1
Hafif etkiledi	2
Orta derecede etkiledi	3
Oldukça etkiledi	4
Aşırı derecede etkiledi	5

21. **Son 4 hafta içinde** ne kadar **viücut** ağrınız vardı? (bir rakamı işaretleyiniz)

Hiç yok	1
Çok hafif	2
Hafif	3
Orta şiddette	4
Şiddetli	5
Çok şiddetli	6

22. **Son 4 hafta içinde ağırlı** sizin normal işlerinizi (hem sizin dışındaki hem de evin içindeki) ne kadar etkiledi? (bir rakamı işaretleyiniz)

Hiç etkilemedi	1
Hafif etkiledi	2
Orta derecede etkiledi	3
Oldukça etkiledi	4
Aşırı derecede etkiledi	5

23-32. Bu sorular **son 4 hafta içinde** kendinizi nasıl hissettiğiniz ve olayların sizinle nasıl ilgili olduğuna dairdir. Her bir soru için lütfen kendinize en yakın olan cevabı işaretleyin (her satırda bir rakam işaretleyiniz)

	Her zaman	Hemen hemen her zaman	Genellikle	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
23. Son 4 hafta içinde ne kadar süre tamamen enerji doluydunuz?	1	2	3	4	5	6
24. Son 4 hafta içinde ne kadar süre çok sinirli bir kişiydiniz?	1	2	3	4	5	6
25. Son 4 hafta içinde ne kadar süre hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar kendinizi çöküntü içinde hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
26. Son 4 hafta içinde ne kadar süre sakin ve barışıldınız?	1	2	3	4	5	6
27. Son 4 hafta içinde ne kadar süre çok enerjiniz vardı?	1	2	3	4	5	6
28. Son 4 hafta içinde ne kadar süre umutsuz ve cesaretsizdiniz?	1	2	3	4	5	6
29. Son 4 hafta içinde ne kadar süre kendinizi yıpranmış hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
30. Son 4 hafta içinde ne kadar süre mutlu bir kişi oldunuz?	1	2	3	4	5	6
31. Son 4 hafta içinde ne kadar süre kendinizi yorgun hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
32. Son 4 hafta içinde ne kadar süre sabahları uyandığınızda kendinizi dinlenmiş hissettiniz?	1	2	3	4	5	6

33. **Son 4 hafta içinde fiziksel sağlığınız veya ruhsal problemleriniz** sosyal aktivitelerinizi (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar etkiledi? (bir rakamı işaretleyiniz)

Her zaman	1
Çoğu zaman	2
Bazı zamanlar	3
Biraz	4
Hiçbir zaman	5

GENEL SAĞLIK

34-37. Aşağıdaki ifadelerden hangisi sizin için DOĞRU veya YANLIŞ? (Her satırda bir rakam işaretleyiniz)

	Kesinlikle doğru	Genellikle doğru	Emin değilim	Genellikle yanlış	Kesinlikle yanlış
34. Diğer insanlardan daha kolay hasta olurum	1	2	3	4	5
35. Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
36. Sağlığımın daha kötüye gideceğini beklerim	1	2	3	4	5
37. Sağlığım mükemmel	1	2	3	4	5

SAĞLIKLA İLGİLİ ENDİŞE

(Her satırda bir rakam isaretleyiniz)

	Her zaman	Hemen hemen her zaman	Genellikle	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
38. Son 4 hafta içinde ne kadar süre sağlık problemlerinizi nedeniyle cesaretinizi kaybettiniz?	1	2	3	4	5	6
39. Son 4 hafta içinde ne kadar süre sağlığınıza ilgili endişe duydunuz?	1	2	3	4	5	6
40. Son 4 hafta içinde ne kadar süre sağlığınıza yaşamınızda bir üzüntü kaynağı oldu?	1	2	3	4	5	6
41. Son 4 hafta içinde ne kadar sağlık problemlerinizi nedeniyle zayıfladığınızı hissettiniz?	1	2	3	4	5	6

Bilişsel Fonksiyon

Son 4 hafta içinde ne kadar süre...
(Her satırda bir rakam işaretleyiniz)

	Her zaman	Hemen hemen her zaman	Genellikle	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
42. Dikkatinizi vermede veya düşünmede zorluk çektiniz?	1	2	3	4	5	6
43. Bir aktivite üzerinde uzun süreli dikkatinizi vermede zorluk çektiniz?	1	2	3	4	5	6
44. Hafızanızla ilgili sorunlarınız oldu?	1	2	3	4	5	6
45. Aile üyeleri veya arkadaşlarınız sizin hafızanızda veya dikkatinizi vermede problemlerinizi olduğunu fark ettiler?	1	2	3	4	5	6

Cinsel Yaşam

46-50. Bu sorular sizin cinsel yaşamınız ve cinsel yaşamınızdan ne kadar memnun olduğunuzla ilgilidir. Lütfen **sadece son 4 hafta içindeki** yaşamınızla ilgili mümkün olduğu kadar doğru cevabı işaretleyiniz. **Son 4 hafta içindeki** aşağıdaki sorular sizin için ne kadar problem olmuştu? (Her satırda bir rakam işaretleyiniz)

ERKEK	Problem değildi	Çok az problem oldu	Biraz problem oldu	Çok fazla problem oldu
46. Cinsel ilgi azlığı	1	2	3	4
47. Sertleşme veya sertleşmeyi sürdürmede zorluk	1	2	3	4
48. Cinsel doyuma ulaşma güçlüğü	1	2	3	4
49. Cinsel eşi memnun etme yeteneği	1	2	3	4

KADIN	Problem değildi	Çok az problem oldu	Biraz problem oldu	Çok fazla problem oldu
46. Cinsel ilgi kaybı	1	2	3	4
47. Yetersiz vajinal ıslanma (haznede ıslanma)	1	2	3	4
48. Cinsel doyuma ulaşma güçlüğü	1	2	3	4
49. Cinsel eşi memnun etme yeteneği	1	2	3	4

50. Genel olarak **son 4 hafta içinde** cinsel yaşamınızdan ne kadar memnun oldunuz?

Çok memnun	1
Biraz memnun	2
Ne memnun ne de memnuniyetsiz	3
Biraz memnuniyetsiz	4
Çok memnuniyetsiz	5

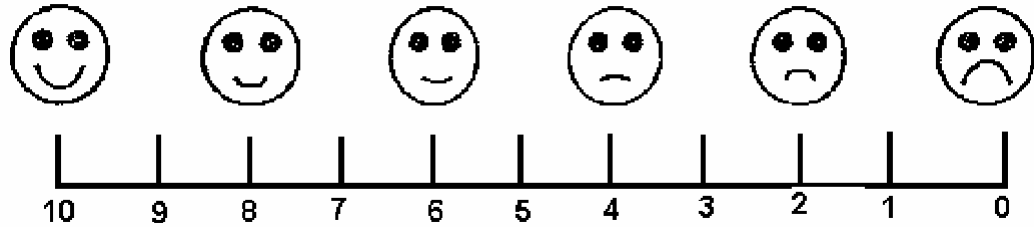
51. **Son 4 hafta içinde** barsak veya mesane problemlerinizi aileniz, arkadaşlarınız veya katıldığınız grup içindeki sosyal aktivitelerinizi ne kadar etkiledi?

Hiç etkilemedi	1
Hafif etkiledi	2
Orta derecede etkiledi	3
Oldukça etkiledi	4
Aşırı derecede etkiledi	5

52. **Son 4 hafta içinde** ağrınız yaşamdan zevk almanızı ne kadar etkiledi?

Hiç etkilemedi	1
Hafif etkiledi	2
Orta derecede etkiledi	3
Oldukça etkiledi	4
Aşırı derecede etkiledi	5

53. Genel olarak yaşam kalitenizi nasıl değerlendirirsiniz? Aşağıdaki ölçekten bir rakamı işaretleyiniz.



Mümkün Olan

En İyi Yaşam Kalitesi

Mümkün Olan

En Kötü Yaşam Kalitesi

(Ölmek kadar kötü ya da ölmekten biraz daha kötü)

54. Yaşamınızla ilgili neler hissettiğinizi aşağıdakilerden hangisi en iyi tanımlar?

Korkunç	1
Mutsuz	2
Çoğunlukla memnun değil	3
Karışık-eşit derecede memnun ve memnun değil	4
Çoğunlukla memnun	5
Çok memnun	6
Harika	7



EK-5-Genişletilmiş zrllk Durum leği (Expanded Disability Status Scale -EDSS) :

Fonksiyonel sistemler

Piramidal fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Minimal zrllk
3. Hafif ya da orta derecede paraparezi ya da hemiparezi veya şiddetli monoparezi
4. Belirgin paraparezi ya da hemiparezi; orta derecede kuadriparezi veya monopleji
5. Parapleji, hemipleji veya belirgin kuadriparezi
6. Kuadripleji
- V. Bilinmeyen

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Hafif ataksi
3. Orta derecede gövde ya da ekstremite ataksisi
4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi
5. Ataksi nedeniyle koordine hareketleri yapmada yetersizlik
- V. Bilinmeyen

Beyinsapı Fonksiyonları

0. Normal
1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif zrllkler
3. şiddetli nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı ya da diğer kraniyal sinirlerde orta derecede yetersizliği
4. Belirgin dizatri ya da belirgin diğer zrllkler
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı
- V. Bilinmeyen

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal
1. Bir ya da iki ekstremitede vibrasyon ya da şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı ya da pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyon duyusunda orta derecede azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru.
3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya da pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da üç-dört ekstremitede hafif derecede dokunma ağrı ve/veya orta derecede tüm duyu testlerinde bozukluk.
4. Bir ya da iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı veya ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma ağrı ve/veya ağır derin duyu kaybı.

5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı.
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

V. Bilinmeyen

Bağırsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi, idrar yapamama
2. Orta derecede idrar duraklaması idrara sıkışma, barsak ve mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma
3. Sık idrar kaçırma
4. Neredeyse devamlı olarak kateterizasyon gereği
5. Mesane işlevlerinin kaybı
6. Barsak ve mesane işlevlerinin kaybı

V. Bilinmeyen

Görsel (optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan daha iyi olduğu skotom
2. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arasında
3. Daha kötü gözde geniş skotom ya da görme alanlarında orta derecede azalma, fakat en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası
4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/100 ile 20/200 arasında; üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/200 den az: dördüncü dereceye ek olarak daha iyi gözde en fazla görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

V. Bilinmeyen

Serebral (mental) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Sadece duygulanımda değişiklik(EDSS skorunu etkilemez)
2. Zihinsel aktivitede hafif azalma
3. Zihinsel aktivitede orta derecede azalma
4. Zihinsel aktivitede belirgin azalma (orta derecede kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu

V. Bilinmeyen

Diğer:

1. Yok
 2. MS'e bağlanabilen diğer nörolojik bulgulardan herhangi biri
- V. Bilinmeyen

0.0 Normal nörolojik muayene fonksiyonel sistemlerin (FS) tümünde 0 derece

0.5 Özürlülük yok, bir FS' de minimal bulgu

1.0 Özürlülük durumu yok birden fazla FS' de minimal bulgu (birden fazla FS'de 1. derece)

2.0 Bir FS' de minimal özürlülük (Bir FS de 2, diğerleri 0 veya 1. derece)

2.5 İki FS' de minimal özürlülük (İki FS 2 diğerleri 0 veya 1. derece)

3.0 Bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece diğerleri 0 veya 1) ya da üç veya dört FS' de hafif özürlülük (üç/dört FS 2. derece, diğerleri 0 veya 1) hasta tamamen ambulatuvar

3.5 Tam ambulatuvar hasta, ancak bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS'de 3. derece) ve bir veya iki FS'de 2. derece veya beş FS'de 2. Derece (diğerleri 0 veya 1)

4.0 Yardımsız tam ambulatuvar hasta. Bir FS'de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.

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

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

0.0 Normal nörolojik muayene fonksiyonel sistemlerin(FS) tümünde 0 derece

0.5 Özürlülük yok, bir FS' de minimal bulgu

1.0 Özürlülük durumu yok birden fazla FS' de minimal bulgu (birden fazla FS'de 1. derece)

2.0 Bir FS' de minimal özürlülük (Bir FS de 2, diğerleri 0 veya 1. derece)

2.5 İki FS' de minimal özürlülük (İki FS 2 diğerleri 0 veya 1. derece)

3.0 Bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece diğerleri 0 veya 1) ya da üç veya dört FS' de hafif özürlülük (üç/dört FS 2. derece, diğerleri 0 veya 1) hasta tamamen ambulatuvar

3.5 Tam ambulatuvar hasta, ancak bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS'de 3. derece) ve bir veya iki FS'de 2. derece veya beş FS'de 2. Derece (diğerleri 0 veya 1)

4.0 Yardımsız tam ambulatuvar hasta. Bir FS'de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.

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

- 5.0** Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürüllüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak bir FS' de 5. derece, diğerleri O veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- 5.5** Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürüllük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak bir FS'de 5. derece, diğerleri O veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)
- 6.0** Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- 6.5** Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği. Baston v.b.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- 7.0** Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir: yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)
- 7.5** Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm gününü geçiremez, motor tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS ve eşdeğerleri 4. derece bozukluk veren birden fazla FS)
- 8.0** Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalye hareket edebilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
- 8.5** Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir. Bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde ve üstü dereceleri içerir)
- 9.0** Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir (genel FS Eşdeğerlerinin çoğu grade 4+ kombinasyonları).
- 9.5** Tamamen çaresiz yatalak; etkin iletişim kurulamaz ya da yiyemez, yutamaz (genel FS eşdeğerleri hemen hepsi grade 4+ kombinasyonları).
- 10.0** MS' e bağlı ölüm.