



T.C.  
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI  
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA AMALGAM DİŞ  
DOLGUSU VE HASTALIK AĞIRLIĞI İLİŞKİSİ**

**Merve GÜLKAN**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Sultan TARLACI**

**İSTANBUL-2020**

T.C.  
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI  
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA AMALGAM DIŞ  
DOLGUSU VE HASTALIK AĞIRLIĞI İLİŞKİSİ

Merve GÜLKAN

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Sultan TARLACI

İSTANBUL-2020

**T.C.**  
**ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Anabilim Dalı : Nörobilim  
Program : Nörobilim  
Öğrenci No : 174202056  
Öğrenci Adı Soyadı : Merve Gülkan

Multipl Skleroz Hastalarında Amalgam Diş Dolgusu ve Hastalık Ağırılığı İle İlişkisi isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından 24/01/2020 tarihinde yapılan sınavda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı : Doç. Dr. Cemal Onur NOYAN  
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza



Danışman : Prof. Dr. Sultan TARLACI  
(Üsküdar Üniversitesi)

İmza



Üye : Doç. Dr. Korkut ULUCAN  
(Marmara Üniversitesi)

İmza



**ONAY**

Bu tez, yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ..... tarih ve ..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

**Doç. Dr. Türker Tekin ERGÜZEL**  
**Enstitü Müdürü V.**

## ÖZET

### MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA AMALGAM DIŞ DOLGUSU VE HASTALIK AĞIRLIĞI İLİŞKİSİ

Araştırmada, amalgam diş dolguları ile atak sayısının ilişkisi, ataklarda uygulanan kortizon tedavisi, sekeli gösteren EDSS durumu, MFIS yorgunluk ve yorgunluk puanları, immünmodulator (koruyucu) tedavi durumları araştırılmıştır. Araştırmaya 233 kadın ve 115 erkek olmak üzere toplam 348 kişi katılmıştır. Verilerin toplanmasında demografik ve kontrol değişkenleri soru formu, EDSS (Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi) ölçeği, FSS (Yorgunluk Değerlendirmesi), Modifiye Yorgunluk Etki Ölçeği (MFIS) ölçeği kullanılmıştır. Çalışmada anket yöntemi ve belirlenmiş ölçekler ile elde edilecek veriler istatistiksel analiz yöntemlerine tabi tutularak, bu yolla hipotez testleri gerçekleştirilmiştir. Güvenirlik istenilen düzeyde sağlandıktan sonra elde edilen verilerin frekans ve ortalamalarına bağlı olarak betimsel analizler gerçekleştirilmiş sonrasında ise Bağımsız Örneklem T – Testi ve Tek Yönlü Anova Testleri ile değişkenlerin ortalamaları arasındaki farklılıklar incelenmiştir. Son olarak da pearson korelasyon analizi ile değişkenler arası ilişki yönü ve şiddeti belirlenmiştir. Örnekleme bulunan 348 katılımcının 249’unda amalgam diş dolgu bulunduğunu tespit edilmiştir. Katılımcıların %64’ü multipl skleroz ve amalgam ilişkisi hakkında bilgi sahibi değildir. Örnekleme, amalgamın multipl skleroz hastalığına neden olup olamayacağı hakkında fikirleri olan soruya katılımcıların %63 gibi bir çoğunluğun, amalgamın hastalık nedeni olabileceğini düşündüğü belirlenmiştir. Araştırmanın sonucuna göre amalgam dolgu veya farklı dolgu sahipliği ile dolgunun ağızda bulunduğu yıl arasında ilişki bulunmuştur. ( $F = 10,033$ ,  $p < 0,05$ ). Ağızdaki dolgu sayısı multipl skleroz atak sayısını belli bir oranda arttırdığı tespit edilmiştir ( $r = 0,111$ ,  $p = 0,038$ ). Amalgam dolgu sahiplerinde interferon kullanımının 1,25 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir ( $F = 1,258$ , Güven Aralığı 1,082 - 1,462).

**Anahtar Kelimeler:** Amalgam Diş Dolgusu, Cıva, Multipl Skleroz, EDSS

## ABSTRACT

### AMALGAM DENTAL FILLING AND IT'S RELATIONSHIP WITH DISEASE SEVERITY IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

The relationship between multiple sclerosis patients who are having a dental filling, having amalgam dental filling, and their severity of the disease, frequency of attack, cortisone treatment indicating the frequency of attack, use of prophylaxis and the use of the patient's Tysabri, Avonex, Betaseron, interferon and mitoxantron have been examined. A total of 348 people, 233 women and 115 men, participated in the study. In collecting data, demographic and control variables questionnaire, EDSS (Extended Disability Status Scale), FSS (Fatigue Evaluation), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) were used. In this study, the data to be obtained with the survey and determined scales were subjected to statistical analysis methods, in this way, hypothesis tests were carried out. Depending on the frequency and averages of the data obtained after the reliability was achieved at the desired level, descriptive analyses were performed, and then the differences between the averages of the variables were analyzed with the Independent Sample T-Test and One Way Anova Tests. Finally, the relationship and direction and severity of the relationship between variables were determined by Pearson correlation analysis. It was determined that 249 out of 348 participants in the sample had amalgam tooth filling. 64% of the participants are not aware of the relationship between multiple sclerosis and amalgam. Sampling, it was determined that a majority of 63% of the respondents who were asked about whether amalgam could cause multiple sclerosis disease, thought that amalgam might be the cause of the disease. According to the results of the research, a relation was found between amalgam filling or different filling ownership and the year in which the filling was in the mouth. ( $F = 10.033$ ,  $p < 0.05$ ). It was determined that the number of fillings in the mouth increased the number of multiple sclerosis attacks ( $r = 0,111$ ,  $p = 0,038$ ). It has been determined that the use of interferon is 1.25 times higher in amalgam fillers ( $F = 1,258$ ,  $1,082 - 1,462$ ).

**Keywords:** Multiple Sclerosis, Amalgam Dental Filling, mercury, EDSS

## TEŞEKKÜR

Bu süreçte yoluma ışık tutan, sadece bilimi değil, aynı zamanda ilimi de öğreten, desteğini hiçbir zaman esirgemeyerek güven veren, bu yolda beraber yürüdüğüm için kendimi çok şanslı hissettiren, çok değerli sayın hocam Prof. Dr. Sultan Tarlacı'ya, kendisi de benim gibi Nörobilim yolunda ilerleyen, çalışmalarına katkısı çok büyük olan Çocuk, Ergen ve Aile Danışmanı Melike Gülkan'a, en zor anlarımda çözüm odaklı yaklaşımı ile sihirli değnek dokunmuş gibi her problemimi çözen açık fikirli babam Ahmet Gülkan'a, tüm iniş çıkışlarımda sevgisini eksik etmeyen ve hayatımda yeri çok büyük olan annem Ülkü Gülkan'a ve hayattaki mutluluğum olarak nitelendirdiğim canım kardeşim Melissu'ma teşekkür ederim.

Tüm desteklerinden dolayı Uzm. Psikolog Furkan Timur Gökmen'e teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve desteklerini her fırsatta hissettiren tüm ailem ve arkadaşlarıma gönülden teşekkür ederim.

## BEYAN FORMU

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, tarafımdan üretildiğini ve Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim

**Tarih**  
**Merve GÜLKAN**  
**İmzası**

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET .....</b>	<b>i</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>iii</b>
<b>BEYAN FORMU .....</b>	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>v</b>
<b>TABLolar DİZİNİ.....</b>	<b>vii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....</b>	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. TANIM VE ÖNEM.....</b>	<b>3</b>
2.2. AMAÇ .....	6
2.3 GENEL BİLGİLER .....	7
2.3.1 Multipl Skleroz .....	7
2.3.2. Epidemiyoloji.....	10
2.3.3. Patofizyoloji.....	13
2.3.4. Etiyoloji .....	15
2.3.5. Klinik Seyir ve Semptomlar .....	17
2.3.6. MS Tipleri.....	20
2.4. Amalgam ve Cıva .....	22
2.4.1. Amalgam, Genel Bakış .....	23
2.4.2. Cıva.....	24
2.5. Multipl Skleroz ve Amalgam.....	26
<b>3. YÖNTEM VE METOT .....</b>	<b>29</b>
3.1. Araştırmanın Tipi ve Modeli .....	29
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı .....	29
3.3. Araştırmanın Evren ve Örneklemi .....	29



3.4. Veri Toplama Araçları .....	29
3.5. Verilerin Analizi .....	30
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>32</b>
<b>4.1. Betimsel Analizler .....</b>	<b>32</b>
4.2. Güvenilirlik Testleri.....	36
4.3. Hipotez Testleri.....	36
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>46</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>51</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>52</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>61</b>
Ek 1 .....	61

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Örneklemin Cinsiyet Dağılımı .....	32
Tablo 2. Örneklemin MS ile Yaşadıkları Yılın Ortalaması .....	32
Tablo 3. Örneklemin Dolgu Sahiplik Durumları.....	33
Tablo 4. Ortalama Dolgu Yılı .....	33
Tablo 5. Örneklemin Ortalama Dolgu Sayısı.....	33
Tablo 6. Örneklemin Ortalama MS Atak Sayısı ve Kortizon Sayısı.....	34
Tablo 7.Örneklemin Proflaksi Durumu.....	34
Tablo 8. Katılımcıların Doktora Danışma Durumu .....	34
Tablo 9. Katılımcıların MS ile Amalgam İlişkisi Bilgi Sahipliği .....	35
Tablo 10. Örneklemin MS Tanısı Sonrası Dolgu Yaptırma Durumu.....	35
Tablo 11. Örneklemin Amalgam ve MS İlişkisine Dair Düşünceleri.....	35
Tablo 12. FSS Ölçeği Güvenilirlik Skoru .....	36
Tablo 13. Cinsiyet ile Amalgam Dolgu Sahipliği Ki-Kare Testi.....	38
Tablo 14. Amalgam Dolgu Sahipliği ile Dolgu Yılı Bağımsız Örneklem T-Testi....	38
Tablo 15. Amalgam Dolgu Sahipliği ve MS Atak Sayısı Bağımsız Örneklem T Testi Sonuçları.....	39
Tablo 16. Kortizon ve Amalgam Dolgu Sahipliği Bağımsız Örneklem T - Testi ....	39
Tablo 17. Amalgam Dolgu Sahipliği ve Yorgunluk Puanları Bağımsız Örneklem T - Testi.....	40
Tablo 18. EDSS Grup Dağılımları.....	40
Tablo 19. EDSS Ki - Kare Test Sonucu .....	40
Tablo 20. Proflaksi ve Amalgam Dolgu Sahipliği Ki - Kare Test Sonucu.....	41
Tablo 21. Tysabri ve Amalgam Dolgu Sahipliği Ki - Kare Test Sonucu .....	41
Tablo 22. Mitoxantron ve Amalgam Dolgu Sahipliği Ki - Kare Test Sonucu.....	42
Tablo 23. İnterferon Kullanımı ve Amalgam Dolgu Sahipliği Ki - Kare Testi.....	42
Tablo 24. Avonex Kullanımı ile Amalgam Dolgu Sahipliği Ki - Kare Testi.....	43
Tablo 25. Betaferon Kullanımı ve Amalgam Sahipliği Ki - Kare Testi.....	43
Tablo 26. Dolgu Sayısı ve MS Atak Sayısı Korelasyon Testi .....	43
Tablo 27. Atak Sayısı ile Dolgunun Bulunma Yılı Korelasyon Testi .....	44
Tablo 28. Amalgam Dolgu Sayısı ve Kortizon Sayısı Korelasyon Testi .....	44
Tablo 29. Dolgu Sayısı ve Yorgunluk Korelasyon Testi.....	45

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

**ADA:** Amerikan Dişhekimleri Birliği

**ADEM:** Akut Dissemine ensefalomyelit

**CDMS:** Klinik olarak genç yaşta tanımlanmış Multipl Skleroz

**CIS:** Klinik İzole Sendrom

**DMSA:** Di-merkaptosüksinik asit

**EBV:** Epstein Barr Virüsü

**EDSS:** Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği

**HSV:** Herpes Simplex Virüs

**IAMOMT:** The International Academy of Oral Medicine and Toxicology

**ICAM-1:** Hücre İçi Adhezyon Molekülü 1

**KBB:** Kan Beyin Bariyeri

**MOBİD:** Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**MS:** Multipl Skleroz

**MSS:** Merkezi Sinir Sistemi

**PPMS:** Primer Progresif Multipl Skleroz

**RRMS:** Relapsing Remitting Multipl Skleroz

**SPMS:** Sekonder Progresif Multipl Skleroz

**VCAM-1:** Vasküler Hücre Adezyon Molekül

## 1. GİRİŞ

Dental amalgam yaklaşık bir asrı aşan süredir diş hekimleri tarafından başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Amalgam dolgular yapı itibariyle incelendiğinde genellikle %50 oranında cıva ve buna eklenmiş belirli miktardaki bakır, kalay, çinko ve gümüş içermektedir. Dolgu bünyesinde bulunan bu karışım çiğneme, yemek yeme, diş fırçalama ve sıcak içecek veya yiyecek tüketimi ile kolay bir şekilde ve zaman içerisinde artan oranda cıva buharı yaymaktadır. Tıp literatüründe ise bu buharın inhale edildiği ve vücuda alındığı çalışmalarla kanıtlanmış bir olgudur. Özellikle inorganik cıva bireylerde boşaltım ve sinir sisteminde problem ortaya çıkartabilmekte, beyindeki nörotransmitter (dopamin, serotonin, asetilkolin ve norepinefrin) miktarında azalmaya ve sonucunda nörolojik problemlere neden olabilmektedir. Bu çerçeveden ele alınınca dental amalgamların restoratif materyal olarak kullanımları içerdikleri cıva nedeniyle araştırmacılar tarafından sıklıkla tartışılan bir konu olmuştur. Amalgamlardan cıva mikrosızıntıları olduğu bilinmekle beraber son 30 yıl içinde yapılan çalışmalarda bu durumun ciddi sağlık sorunlarına neden olduğu gösterilememiştir. Bundan dolayı bu durum, diş hekimleri, halk sağlığı uzmanları ve epidemiyologlar tarafından üzerinde uzun süredir tartışılan bir konudur.

Cıva içeren dental amalgamlar 1818 yılından itibaren kullanıma girmiş olup, 1830 yılından itibaren kullanımına bağlı olarak çeşitli hastalıkların gelişiminden sorumlu tutulmaya başlanmıştır. Özellikle nöroepidemioloji alanında çalışan araştırmacılar uzun yıllar boyunca bu konuya açıklık kazandırmaya çalışmıştır. Özellikle 1920'li yıllardan itibaren kullanım ile sistemik cıva emiliminin arttığı bilinmektedir. Günümüzde kullanılan amalgam diş dolgu materyalleri yüksek miktarda cıva içermekte olup, taşınan cıva kan-beyin bariyerinden geçebilmektedir. Cıvanın nörotoksitesisi konusunda pek çok yayın olsa da az miktarda-tekrarlayıcı cıva karşılaşımının sinir sistemi üzerindeki etkileri netlik kazanmamıştır. Bazı çalışmalarda, kullanılan miktarla ağız içinde saptanan serbest cıva ile kan-idrar cıva miktarları arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Diğer metaller gibi cıvanın da düşük seviyelerde tolere edilebildiğini savunanlara karşı bazı araştırmacılar solunum ya da oral yol ile alınan cıvanın asla tolere edilemeyeceğini

belirtmektedir. Aynı yazarlar, kronik yorgunluk sendromu, multipl skleroz ve Alzheimer hastalığı gibi bazı nörolojik hastalıkların etyolojisinde dental amalgamı suçlamaktadır.

Günümüzde literatür incelendiğinde amalgam dolguların MS hastalığına etkileri konusunda bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bu çalışmada ise Türkiye özelinde amalgam dolgu sahipleri ve diğer dolguları olan MS hastalarının atak sıklıkları atak şiddetleri incelenecek ve çeşitli hastalık ağırlıklı ölçütleri ile ilişkisi incelenecektir. Bu çalışma sonucunda amalgam dolgu ve MS ilişkisi bakımından Türkiye literatürüne katkı sağlanacak ve gelecek araştırmalar için bir kaynak ortaya konulacaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TANIM VE ÖNEM

Multipl skleroz (MS), özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika'da görece yaşamlarının başlarında bulunan erkekleri ve kadınları etkileyen, genellikle ilerleyici ve nadiren de ölümcül olan bilinmeyen bir nedenden dolayı ortaya çıkan ciddi bir nörolojik hastalıktır. Patolojik olarak merkezi sinir sisteminin (MSS) giderek artan bir hasarından (demyelinizasyon) meydana gelmektedir. Günümüzde, proflaksi, destekleyici, fiziksel ve duygusal terapiden başka, MS için bilinen ve etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Etiyolojisi ortaya çıkartılmadığından pek çok araştırmacı araştırmalarında hastalığın epidemiyolojisini ele almış ve literatür de bu yönde ilerlemiştir. Nitekim epidemiyolojik araştırmalar MS hastalığının muhtemel doğası ile ilgili önemli bilgiler vermekte ve farklı bakış açıları ortaya koymaktadır. Örneğin literatür incelediğinde, en yeni açıklamalardan biri, bu hastalığın nasıl başlayabileceğini gösteren viral bir etiyoloji ile ilgilidir ve tıbbi alanda bir virüsün varlığını destekleyen en güçlü kanıtlar öncelikle epidemiyolojik düşüncelere dayanmaktadır (Poskanzer, 1968; Leibowitz ve Alter, 1973; Johnson, 1975; Cook ve Dowling, 1980; Nathanson, 1980).

Multipl skleroz (MS) santral sinir sistemi kaynaklı süregelen, sürekli ilerleme eğilimi gösteren bir hastalıktır. Hastalığın yapısı gereği öncelikle ilk yılları olmak üzere dinamik bir yapıda ilerlediği görülmektedir. Bundan dolayı hastalığın nicel yöntemler ile ele alınması hem hasta hem de araştırmacılar ve sağlık profesyonelleri açısından bir güçlük olmakta ve önem arz etmektedir. Öncelikle bu dinamik yapıdan dolayı her hastanın durumu farklı olabilmekte ve hastanın belirli bir andaki mevcut durumu tedaviyi ve tedavi şekillerini etkilemektedir. Daha önce de belirtildiği üzere genel kabul görmüş bir tedavi yöntemi bulunmadığından uygulanan tedaviler deneysel nitelikte olmakta ve bundan dolayı MS için tek bir ideal ölçek bulunamamıştır. Diğer taraftan ise MS hastalığı klinik olarak ortaya çıkış özellikleri bakımından heterojen bir hastalık olduğundan geliştirilecek tedavi ve ölçeklerin hastalığın bütün klinik görünümünü ortaya koyacak ve bunlarla baş edecek ölçüde olması gerekmektedir (Özakbaş, 2008).

Multipl sklerozun (MS) rastgele olmayan coğrafik dağılımı, epidemiyolojik incelemeler için kurulan modellerin altında yatan nedenleri yansıttığı varsayıldığında önemli ölçüde caziplik sağlamıştır. Bu tür çalışmalar geleneksel olarak coğrafi dağılıma (prevalans verilerini karşılaştırarak) veya varsayılan nedensel çevresel faktörlerle korelasyon kurmaya çalışan vaka kontrol çalışmalarına odaklanmıştır. Genel olarak bakıldığında dünya çapında prevalans ve insidans hakkında bu kadar detaylı bilgi ile nedeni bilinmeyen hastalıkların sayısı oldukça azdır. Bu veri zenginliğine rağmen, epidemiyolojik çalışmaların sonuçları genellikle belirli çevresel hipotezleri destekleyen kesin korelasyonlardan ziyade belirsiz yorumlara yol açmıştır.

Özetle Multiple Skleroz için literatürde yapılan ortak tanım ele alındığında bu tanımın en basit hali ile miyelin kılıfların, oligodendrositler ile daha az oranda bağlandığı, akson ve sinir hücrelerinin hasarlandığı, demiyelinizasyon ve enflamasyon ile ayırt edilen, otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığı olduğu görülmektedir (Ünal ve ark, 2018). Yapılan araştırmalar sonucunda hastalığın, genç yetişkinlik döneminde başladığı, başlangıç yaşı olarak 29 ile 32 olduğu ve kadınlarda erkeklere oranla daha erken yaşta ve sık olarak görüldüğü sonucu elde edilmiştir (Tarlacı, 2010). Hastalığın göstergeleri incelendiğinde ise bazı hastalarda santral sinir sistemi zararına bağlı olan tüm bulgu ve belirtilerin ortaya çıktığı görülürken, bu göstergeler bazı hastalarda nadiren, bazı hastalarda ise hiç gözlemlenmemektedir. MS, her hastada farklı belirtiler göstermekle birlikte, kol ve bacaklarda güçsüzlük, mesane sorunları, görme bulanıklığı veya çift görme, yorgunluk gibi görsel belirtiler, konuşma bozukluğu, bellek, dikkat ve odaklanma problemleri gibi kognitif şikâyetler ile ortaya çıkmaktadır (Ünal ve ark, 2018).

MS hastalığı, yaşam boyu devam etmek ile birlikte, bir ölüm sebebi olmamaktadır. Hastalığın en temel sonucu yaşam kalitesindeki belirgin düşüştür. MS tanısı koyulmuş hastaların, kendilerini günün her saatinde yorgun hissetmeleri, bu nedenle yaşam kalitelerinin sağlıklı bireylere göre düşük olması göze çarpan bir durum olmaktadır. Araştırmalar sonucunda elde edilen bulgulara göre MS hastalarının üçte ikisinin, hastalığın en kötü üç belirtisinden biri olarak gösterilen, yorgunluğu gösterdiği belirlenmiştir. Literatürdeki araştırmalar derlendiğinde MS'li bireylerin %75-87'sinin bu yorgunluk durumunu yaşadığı kaydedilmiştir (Kaya Aygünoğlu ve ark, 2015).

MS hastalığının nedenleri incelendiğinde ise nedenlerin tam olarak net olmamakla birlikte birkaç faktör ile tanımlanmaktadır. MS hastalığı neden olur sorusuna cevap olarak araştırmacılar; cıva, organik çözücüler ve bazı kimyasal maddeleri içeren çevresel faktörleri, etnik kökeni, viral enfeksiyonları, kalıtım ve genetik faktörleri göstermektedirler (Kurne ve Karabudak, 2004).

Amalgam diş dolgusunun kullanılması, beraberinde uzun yıllardır tartışmaları getirmiştir. 2008 yılında Avrupa Komisyonu'nun Sağlık ve Çevresel Riskler Bilim Komitesi, dental amalgamın restoratif diş hekimliğinde hastalar açısından kullanım için güvenli bir materyal olduğu sonucuna vardığını, diş hekimliği personeli söz konusu olduğunda, bildirilen advers etkilerin görülme sıklığı çok düşük olmakla birlikte, genel popülasyona göre cıva maruziyeti konusunda daha büyük risk altında olduklarını belirtmiştir (Ahlbom ve ark, 2008). Ancak; yapılan bazı araştırmalarda, amalgam diş dolgusunun, canlı organizmasını etkilediği yönünde bulgular mevcuttur (Hahn ve ark, 1989).

Bu konuya netlik kazandırmaya çalışan, nöroepidemioloji ile ilgilenenler, diş dolgu materyallerinin yüksek miktarda cıva içerdiğini ve taşınan cıvanın kan-beyin bariyerinden geçebilmesinden dolayı; ağız içinde bulunan serbest cıva ile kan-idrar cıva miktarı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Karabudak ve Kurne, 2004).



IAMOMT tarafından desteklenen bir deneyde, Lorscheider ve grubu, amalgam dolgunun cıva doku tutmasını incelemek için, Calgary Tıp Fakültesinin yardımı ile çiğneme makinesi olarak nitelendirdikleri, koyunun ağzına radyoaktif on iki okluzal dolgu yerleştirildi. Dolgular yerleştirildikten sonra, hayvanın ağzının temizlenmesi amacıyla, durulanmasına özen gösterilmiştir. Yirmi dokuz gün sonra koyun uyutulup, radyoaktif dolguları içeren dişlerin koronal kısımları çıkarılmıştır. Koyun, tam vücut gama ışını tarayıcısına yerleştirilmiştir. Grafik sonuçlarına göre; en fazla cıva biriktiren organ, doku başına 7438 nanogram ile böbreklerdi (Hahn ve ark, 1989). Diş hekimliği kurumu, çalışmanın ‘‘Koyun Deneyi ‘’ olduğunu ve insanlardan çok farklı şekilde yiyip, çiğneyen deneysel bir hayvanın kullanımı ve çevresel faktörlerin kontrol edilmediğini ileri sürerek sert bir şekilde eleştirdi. Ancak; doğada hiçbir radyoaktif cıva bulunmuyor, bu yüzden cıva sadece dolgulardan gelebilirdi (Vimy ve ark, 1997). Kanada Sağlık Bakanlığı amalgam kullanımının tamamen yasaklanmasını desteklemiyordu ancak 1996 yılında çocuklara, hamile kadınlara, böbrek rahatsızlığından muzdarip hastalara, aşırı duyarlılıktan muzdarip alerjik olma riski taşıyan hastalara amalgam kullanmaktan kaçınmaları ve hastaların risk ve faydaları konusunda tam olarak bilgilendirilmeleri konusunda öneriler yayınladı (Health Canada, 1996).

Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda, amalgam diş dolgusunun olumlu ve olumsuz etkileri belirtilmiştir. Farklı görüşlerin belirtildiği bu konu hakkında, literatüre katkı sağlamak amacıyla, bu çalışmada; MS’li bireylerin, amalgam diş dolgusuna sahip olup olmamaları incelenmiş ve diş dolgusunda kullanılan amalgam içeriğindeki cıvanın insan sağlığı açısından etkileri araştırmak amaçlanmıştır ve bu konuda bilgi sunmak amaçlanmıştır.

## **2.2. AMAÇ**

Bu çalışma ile nöroloji Bölümünden MS tanısı almış hastaların, amalgam diş dolgusu olup olmamaları sonucunda, yaşam kalitesinde ne gibi değişikliklere yol açığının belirlenmesi hedeflenmiştir.

Araştırma örnekleme uygulanacak, ölçekler ile bulgulanacaktır. Çalışma ile var olan literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

## 2.3 GENEL BİLGİLER

### 2.3.1 Multipl Skleroz

Multipl skleroz (MS) diğeri bir adıyla yayılmış skleroz, ilk olarak 1868'de Jean Martin-Charcot tarafından beyin ve omurilikte görülen klinik semptomlar ve gri plakların farklılaşması ile tanımlanmaktadır (Charcot, 1868). Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyen, inflamasyon, kronik otoimmün demiyelinizasyon ve aksonlarda primer veya sekonder zarar görme ile karakterize edilen dejeneratif bir hastalıktır (Hoffjan ve Akkad, 2010). Genellikle 20 ile 40 yaşları arasındaki bireylerde ve çoğunlukla farklı etkin ve demografik özellikleri olan kadınlarda görülen bu nörolojik hastalık, klinik olarak görme ve işitme organlarında değişken nörolojik bozukluklar, el, kol ve ayaklarda görülen uzuv güçsüzlüğü ve genel bir yorgunluk hali, yürüyüş anormallikleri, denge bozuklukları ve mesane fonksiyon bozukluğu belirtilerini göstermektedir (Goodin, 2014).

Multipl skleroz atak ve remisyon dönemleriyle süregelen veya semptomları bakımından ilerleyici bir seyir gösterebilen, temelinde merkezi sinir sistemi miyelin kılıf hasarı ile tanımlanan inflamatuvar bir hastalıktır (Rowland, 1999). MS hastalarında merkezi sinir sisteminin hasarlı bölgesine ve demiyelinizasyon odağının büyüklüğüne bağlı olarak motor, somatosensoriyal, görsel, kognitif ve psikiyatrik problemler olmak üzere birçok farklı ve değişken belirtiler görülebilmektedir. MS hastalığı günümüzde genç yetişkin bireylerde görülen yeti kayıplarının en başta gelen nedeni olmaktadır (Bradly vd., 2008).

MS hastalığı literatür ve vakalar incelendiğinde en çok 20 ile 40 yaşları arasında görülmektedir. Hastalığın insidansının yaklaşık olarak 12/100.000 etrafında olduğu belirtilmektedir. Multipl skleroz'un insidansı ve prevalans rakamları birçok araştırmacı tarafından farklı coğrafi bölge ve etnik gruplar göz önüne alınarak değerlendirilerek bir çıkarım yapmak amacıyla araştırılmıştır. Bu çerçevede gerçekleştirilen çalışmaların değerlendirildiği bir çalışmada MS görülme sıklığına göre yüksek prevalans olarak (>30/100000, Kuzey Amerika, Kanada, Kuzey ve Merkez Avrupa, İtalya), orta prevalans olarak (5-20/100000, Doğu Avrupa, Güney Amerika, Kuzey Avustralya, Kuzey Akdeniz bölgesi) ve düşük prevalans olarak (<5/100000, Afrika, Asya ve Meksika) olmak üzere üç grupta toplanmış ve değerlendirilmiştir (Krutzke, 2005). Elde edilen araştırma

bulgularına göre MS hastalığının prevalansının dünya üzerinde kuzeye, kuzey yarım kürede de kuzeye gidildikçe arttığı net bir şekilde görülmektedir. Ek olarak Batı Avrupa'da yaşayan yetişkinlerde MS riski artmışken, Amerika yerlilerinde ve Afrika kıtasının yerli popülasyonunda MS hastalığının prevalansının ve görülme riskinin düşük olduğu görülmektedir. Araştırmalardan elde edilen diğer bir şaşırtıcı sonuç ise 15 yaşından önce düşük riskli bölgeler olarak tabir edilen güney bölgelerinden yüksek riskli bölgeler olarak kabul edilen kuzey bölgelerine göç etmenin MS hastalığına yakalanma riskini arttırdığı görülmüştür (Hawker ve Frohman, 2004).

Hastalık Türkiye çevresinde incelendiğinde ise, Türkiye' de hastalık prevalansı ve insidansı net olarak bilinmemekte ve örnek olarak alınan iki farklı araştırmada MS prevalansı Edirne kent merkezinde %0034, İstanbul ili Maltepe ilçesinde %0101 olarak elde edilmiştir. Bu iki araştırma arasındaki farkın belirgin bir şekilde farklı olması MS hastalığının prevalansına dair ülke çapında bir genelleme yapılmasının zor olduğunu ortaya koymaktadır. Bu duruma rağmen yapılan tahminlere göre Türkiye genelinde yaklaşık 45000 civarında MS hastası olduğu kabul edilmektedir (Türk-Börü vd., 2006; Güler ve Ersin, 2018).

Literatürde yer alan prevalans araştırmaları incelendiğinde hastalığın kadınlardaki görülme oranının erkeklerde görülme oranından 2 ya da 3 kat fazla olduğu görülmekte ve 16 yaşından önce hastalığın başlaması erken başlangıçlı MS olarak isimlendirilmektedir (Compston ve Coles, 2008). Diğer bir taraftan hastalığın elli yaşından sonra insidansı azalmaktayken bazı durumlarda altmışlı yaşlardan sonra bile hastalığın görülmeye başlandığı vakalara rastlanmaktadır (Polliack, Barak ve Achiron, 2001).

MS hastalığı, bugünkü anlamında, klinik ve patolojik belirtileriyle ilk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından literatüre kazandırılmıştır. Charcot, MS hastalığının klinik ve patolojik özelliklerinin dönemde görülen ve tanımlanmış olan nörolojik hastalıklardan farklı olduğunu belirtmiş ve yeni bir hastalık olarak literatüre kazandırılmasına çalışmıştır. Ayrıca, Charcot, MS hastalığının klinik spektrumunu ve histolojik görüntüsünü de tanımlamış, inflamasyon ve miyelin kılıf hasarlarının temel bir histopatolojik görünüm olduğunu belirtmiştir. 1868'de Amerika'da J. C. Morris ilk vakayı tanımlamış ve S. Weir Mitchell de MS hastalığının modern patolojik tanımını yapmıştır (Miller, Lublin ve Koyle, 2003; Hickey, 1999).

İlk vakaların tanımlanmasından uzun bir zaman sonra 1946 yılında McAlpine, MS hastalığının bir enfeksiyon sonrası ortaya çıkabilen immün bir reaksiyon olduğu düşüncesini ortaya atmıştır. Daha sonrasında, 1960-70'li yıllarda gerçekleştirilen epidemiyolojik araştırmalar MS hastalığının ılıman, tropik ve sıcak bölgelerde görülme sıklığının daha yüksek olduğunu belirtmiştir. 1965 yılında Schumacher literatürde yer alan ilk MS hastalığını tanı kriterlerini sunmuştur. 1970 yılına gelindiğinde MS hastalığı tedavi yöntemlerinden Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) tedavisinin hastalığın semptomlarından olan akut atakta iyileşme sağladığı görülmüştür ve son olarak da 1980'li yıllarda da immünosupresif ajanlar hastalık tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Miller, Lublin ve Koyle, 2003).

Çok sayıda MS hastası çoğunlukla nüksedeni remisyona uğramış ataklarla veya yeni, muhtemel nörolojik sorunlarla karşı karşıya kalmaktadır. Literatür ve vakalar incelendiğinde MS tipleri hastalığın belirtileri ve seyri açısından dört ana gruba ayrılmaktadır (Tatlı ve Yavuz, 2016).

Belirleyici klinik özellikleri ışığında, MS hastalığının, hastalık evreleri dört ana gruba ayrılmıştır. Bu farklı fazların belirli bir hastalığın karakteristik özelliklerini ifade edip etmediği veya bazı boyutlarının farklı hastalıkların farklı patofizyolojik mekanizmalarını ifade edip etmediği konusunda halen net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Günümüzde, MS hastalığına dair sınıflandırmalar fikir birliğine ve hastalığın klinik seyrine dayanmaktadır (Tatlı ve Yavuz, 2016).

Bazı MS formları, bağımsız ataklarda (tekrarlayan form şeklinde) ortaya çıkan veya zamanla biriken (ilerleyici formlar) yeni semptomlarla görülebilmektedir. Bazı durumlar ise, MS semptomları remisyon döneminden sonra tamamen kaybolabilir ve bununla birlikte, özellikle hastalığın ilerleyici formlarında kalıcı nörolojik problemler sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Günümüzde, MS hastalığının kesin nedeni hala net olarak belirlenememiştir ve önerilen birçok etiyolojik mekanizma arasında sinir hücrelerinin bağışıklık hücreleri tarafından tahrip edilmesi ve / veya miyelin üreten hücrelerin başarısızlığı en çok kabul edilen önermeler olarak görülmektedir. Bununla birlikte, tüm faktörler hem genetik hem de çevresel faktörler ve etkileşimleri ile bağlantılı durumdadır (Tatlı ve Yavuz, 2016).

Araştırmalara göre, MS hastalarının yaşam kalitesinin kronik hastalığı olan diğer hastalardan daha düşük olduğu görülmektedir. MS hastalığının tedavisinin eksikliği,

tedavi yöntemlerinin eksikliği, yoğun fiziksel etkiler ve sakatlık, hastaların yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri konusunda ikna edici nitelikte olmaktadır. MS hastalığı günden güne ilerledikçe, hastalar hareket etme güçlükleri ve günlük aktivitelerinde kısıtlamalar ile hastalığın yeni semptomlarını yaşamakta ve bu semptomlar arttıkça günlük aktivitelerini gerçekleştirmek için ailelerine bağımlı kalmaktadırlar. Bu durumlar sonuç olarak hasta bireyleri ve hayatlarını olumsuz yönde etkilemektedir (Rezapour vd., 2017).

### **2.3.2. Epidemiyoloji**

Daha önce de tanımlandığı üzere, MS; bağışıklık sistemi hücrelerinin, sinir sistemindeki miyelin kılıfları hedef alması ile ortaya çıkan ve ataklarla ilerleyen kronik nörolojik bir hastalıktır. Otoimmün bir hastalık olmasından dolayı diğer bağışıklık sistemi hastalıkları ile beraber seyredebilir. Hastalığın görülme yaşı genelde 29-32 arasında değişmekte ve hastaların sadece yirmide biri, 8-70 yaş aralığının dışında ilk belirtileri göstermektedir. Hastalık, 1.77/1.00 oranı ile kadınlarda erkeklerden neredeyse 2 kat fazla oranda görülmektedir. Dünya genelinde bakıldığında ise, sosyo-ekonomik düzeyi yüksek kesimlerde daha çok rastlanmaktadır (Tarlacı, 2010).

Tek başına MS hastalığı, hasta bireyi ölüme götüren bir süreç oluşturmamaktadır. Süreç esnasında meydana gelen komplikasyonlara bağlı olarak ölümler gerçekleşebilmektedir ancak bu oran oldukça düşüktür (Akkuş ve Kapucu, 2006). Ek olarak, hastalığın seyri kişiden kişiye bağlı olarak değişmekte, nörolojik açıdan ani iyileşme ve kötüleşmeler gözlenebilirken semptomlar bütün semptomlar vakadan vakaya değişiklik göstermektedir (Kurt vd., 2009).

MS hastalığının görülme sıklığı, çevresel ve genetik faktörlere bağlı olarak popülasyonlar ve coğrafi dağılımlar çerçevesinde değişmektedir. Multipl Skleroz Vakfı, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 400.000'den fazla kişiye MS tanısı konduğunu ve şu anda dünya çapında 2,5 milyondan fazla MS insanının bulunduğunu bildirmektedir. Yapılan araştırmalara göre, ABD'de her hafta ortalama 200 yeni MS vakası teşhis edilmektedir (Higuera, 2015). Genel olarak, MS hastalığının popülasyon prevalansı ekvatorundan uzaklaştıkça artmaktadır (Simpson vd., 2011). Dünyanın güney kesiminde, MS hastalığının görülme sıklığının oranının 100.000 kişi başına 57-78 vaka arasında olduğu tahmin edilmektedir. Kuzey bölgelerinde ise bu oranın 100.000'de 110 ila 140

vaka arasında olduğu tahmin edilmektedir (Tullman, 2013). MS hastalığının görülmesinde etkili olan diğer bir faktörün ise iklim olduğu düşünülmektedir, yapılan araştırmaların sonucunda Kuzey Avrupa kökenli insanların MS gelişme riski en yüksek olduğu görülmüştür. Nüfus temelli bu araştırmalar, nerede yaşarlarsa yaşasın insanların soylarının daha fazla kırılabilirliğe sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Simpson vd., 2011). Bu görüşe göre; Amerikan yerlilerinin, Afrikalıların ve Asyalıların, MS prevalans çalışmalarına dayanarak en düşük MS gelişme riskine sahip olduğu görülmektedir (Tullman, 2013). Ek olarak MS hastalığı kadınlarda erkeklerden iki ila üç kat daha fazla oranda görülmektedir. Hastalığın başlangıçta geniş bir yaş aralığına sahip olmasına rağmen (vakaların yaklaşık %85'i 14-55 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır), ilk belirtiler tipik olarak erken yetişkinlikte (20 ila 40 yaşları arasında) görülmektedir. Son olarak, MS insidansının zamanla arttığı görülmüştür ki bu daha ileri tanı şemaları veya diğer bilinmeyen etiyolojilerle ilişkili olabilmektedir (Kenealy vd. 2003).

Literatür incelendiğinde, Türkiye'de MS hastalığı için güncel bir prevalans ve insidans raporunun bulunmadığı görülmektedir. Çelik ve ark. (2011) tarafından yapılan bir araştırmaya göre, MS prevalansının Türkiye'de yaklaşık 34/100000 olduğunu belirtilmiştir. Yıllık ortalama insidans 3.48 / 100000 (Çelik vd., 2011). İncelenen araştırmalara göre ise, diğer Avrupa ülkeleri değişken MS prevalansı göstermiştir: İrlanda'da 290/100000 (Lonergan vd., 2011), İsveç'te 173/100000 (Ahlgren, Oden ve Lyeke, 2011), Fransa'da 8/100000 (Fromont vd., 2012), 95/100000 İtalya'da (Millefiorini vd., 2010), 182/100000 Danimarka'da (Eaton vd., 2007), 148/100000 Norveç'te (Smestad vd., 2008) ve 53/100000 İspanya'da (Fernandez vd., 2008). Bu veriler ve sayılar, popülasyonlardaki bölgesel farklılıklara ve pediatrik vakalara bağlı olarak farklı çalışmalarda değişebilmektedir; ancak MS Atlası, 2013 yılında ortalama medyan yaygınlığının 33/100000 olduğunu ortaya koymuştur (Federation, 2013).

Genetik faktörlerin yanı sıra, MS hastalığının görülme sıklığı; değişken dağılım, çevresel faktörler ve nüfusa özgü genetik faktörlerinden dolayı kısmen açıklanabilmektedir. Diğer bir yandan diğer çevresel faktörler olarak nitelendirilen diyet, D vitamini düzeyleri, bulaşıcı maddeler ve sigara kullanımı da MS hastalığının tetikleyicileri olarak görülmektedir. D vitamini serum düzeyleri üzerine yapılan çalışmalar sonucunda, yüksek D vitamini seviyelerinin RRMS'de alevlenme riskinin azalması ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte bu durumda, ters nedenselliğin olasılığı tamamen göz ardı edilememektedir (Runia vd., 2012). Başka bir

çalışmada ise, düşük serum D vitamini seviyesinin uzun süreli MS aktivitesi ve ilerlemesi için güçlü bir risk faktörü olduğu bulgusu elde edilmiştir (Ascherio vd., 2014).

Diğer bir MS faktörü ise, MS'in yüksek MS yaygınlık bölgelerinde yaygın olan bir patojenden (viral veya mikrop) kaynaklandığını varsayan yaygınlık hipotezidir (Kurtzke, 1993). MS hastalığının bulaşıcı nedenleri üzerine yapılan çalışmalar çoğunlukla klinik ve patolojik kanıtlara dayanmaktadır. MS'in bulaşıcı nedenleri hakkında temelde iki yaygın hipotez bulunmaktadır. Bu hipotezlerden birincisi, çocukluk veya yetişkinlikte edinilmiş bir virüsün varlığının MS riskini arttırdığını gösteren poliomyelitis hipotezidir, oysa bebeklik döneminde edinilmişse potansiyel bir koruyucu faktör olarak da işlev görebilmektedir ve bundan dolayı bu hipotezin geçerliliğine şüphe ile yaklaşılmaktadır (Poskanzer vd., 1976 ). Literatür incelendiğinde, ilk hipotez ikinci hipotezden daha fazla popülarite kazanmış gibi görünmektedir ve gerçekleştirilen tekrarlı araştırmalar sonrasında bu hipotez hijyen hipotezine everilmiştir. Hijyen hipotezi bulaşıcı ajanların erken yaşta maruz kalmasının MS'e karşı koruyucu olduğunu savunmaktadır. Bu hipotez daha sonra yükseköğrenim ve yüksek gelir popülasyonlarında yüksek MS yaygınlığını gösteren birçok çalışma tarafından desteklenmiştir (Ascherio ve Munger, 2007a). Literatürde yer alan diğer çalışmalarda, Epstein Barr Virüsü'nün (EBV) daha yüksek MS riski ile ilişkili olduğu görülmektedir. EBV enfeksiyonu olan kişilerin MS hastalığına yakalanma eğiliminde olduğu bulgusu elde edilmiştir (Levin vd., 2010), ancak EBV enfeksiyonunun patolojik kanıtları hala eksiktir (Willis vd. 2009). Bununla birlikte, yapılan başka araştırmalara göre daha önce, EBV antijenleri (EBNA-1, EBNA-2 veya EA-2) için taşıyıcı olmanın, MS gelişme riskini 1.6 ila 2.5 kat arttırdığı gözlemlenmiştir (Ascherio ve Munger, 2007a). Ayrıca MS hastalığı ile ilgili olarak Herpes Human Virus 6 (HHV6) (Álvarez-Lafuente vd., 2006), Herpes Simplex Virus (HSV) (Hawkes vd., 2006), kızamık (Krakowka vd., 1986) gibi farklı virüslerin potansiyel ilişkisini gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır. Varicella zoster (Sotelo vd., 2008) ve rubella da (Brettschneider vd., 2009) MS ile ilişkili olduğu düşünülen başka patajonler olmaktadır. Bununla birlikte, bugüne kadar bu alanda gerçekleştirilen çalışmaların hiçbiri hastalık mekanizmalarına en iyi şekilde uyan güçlü bir korelasyon ilişkisi gösterememiştir.

Araştırmalara göre diğer bir önemli risk faktörü ise sigara kullanımı olmaktadır (Ascherio ve Munger, 2007b). Bazı biyolojik modellere göre, sigaranın bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri, merkezi sinir sistemi üzerindeki toksik etkileri MS riskini arttırıcı yönde rol oynayabilmektedir (Hernan vd., 2001). Birkaç çalışma relapsing remitting

multipl skleroz (RRMS)'den sekonder progresif multipl skleroz (SPMS)'a ve klinik izole sendrom (CIS)'dan klinik olarak genç yaşta tanımlanmış multipl skleroz (CDMS)'a dönüşümün sigara içmeyle de ilişkili olduğunu göstermektedir (Hernán vd., 2005; Di Pauli vd. 2008). Gençlerde, ebeveynlerin sigara içilmesinin bile erken başlangıçlı MS gelişimi ile ilişkili olduğu sonucu elde edilmiştir (Mikaeloff vd. 2007). Sigaranın metabolik etkileri ile ilgili olarak, sigaranın hem MS hem de progresif hastalık riski ile ilişkili olduğu sonucuna varılabilmektedir.

### **2.3.3. Patofizyoloji**

Çevresel ve genetik etkilerle aşırı aktivite gösteren immün hücreler, sonuç olarak vücudun kendine saldırmaya başlamaktadırlar. Bu süreç esnasında kan beyin bariyerini oluşturan yapılar hasar görmekte, bariyerler bozulmakta ve CD8+ T hücreleri, beynin iç kısımlarında oligodentrositler tarafından oluşturulmuş miyelin kılıflara saldırmaktadırlar. CD4+ T hücreleri ise hasar merkezinin daha dışındaki miyelin kılıflarda hasara sebep olmaktadır. Bu durum aksonlarda etkili işlev görmeyi sağlayan salta torik iletimi sekteye uğratmakta ve MS hastalığının ilk belirtilerinin görülmesine sebep olmaktadır. MS hastalığının her bireyde farklı semptomlarla seyretmesi, zarar gören nöronların normalde etki etkileri bölgeye bağlı olmasından dolayıdır. Soyulan miyelin kılıfların artıklarını temizlemek ve dokuyu düzeltmek için kimyasallar tarafından bölgeye çağrılan diğer hücreler yetersiz kaldığında ise hasar giderek artmakta ve santral sinir sisteminde sklerozlar (plak) görülmeye başlamaktadır. Sonuç olarak plaklar, beyin ve omuriliğin çok sayıda (“multipl”) yerinde tespit edilebilmekte ve birçok fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (Tarlacı, 2010).

Merkezi sinir sistemi immünolojik olarak korunan bir bölge olarak kabul edilmektedir, ancak herhangi bir aktif veya devam eden enfeksiyonun varlığında oldukça az immünolojik hücre içerdiği de bilinmektedir. Bununla birlikte, alanda gerçekleştirilen birçok çalışma, birkaç T hücresinin merkezi sinir sisteminden kan-beyin bariyerine (KBB) nüfuz ederek, sinir sistemi üzerinde enfeksiyon veya yaralanma arayarak geçebileceğini kanıtlamıştır (Hafler ve Weiner, 1987). Temel olarak, oto-reaktif T ve B hücreleri bağışıklık sisteminin düzenli elementleri olmaktadır. Gerçekleştirilen çalışmalar, miyelin bileşenlerinin veya diğer yapısal proteinlerin sağlıklı bir vücuttaki bu oto-reaktif hücrelerin bazılarını uyarabildiğini göstermiştir, ancak bu durum, bağışıklık sisteminin toleransının bozulmadığı ve hücrelerin otomatik olarak aktifleştirilmediği



durumlarda otoimmün bir süreç anlamına gelmemektedir (Sakaguchi, 2000). Merkezi sinir sistemindeki miyelin bileşenlerine karşı otoimmün bir reaksiyon gösterilmesinin nedeni ise, moleküler taklit veya aktivasyon ve epitop yayılması olmak üzere iki farklı mekanizmadan biriyle ortaya çıkmasıdır (McFarland ve Martin, 2007). Miyeline özgü olan T hücrelerinin aktivasyonu, Merkezi sinir sistemin çoğalma ve sekretin enflamatuar sitokinler ile mikroglia, makrofajlar, astrositler ve B hücrelerinin indüksiyonuna yol açmaktadır (Peterson ve Fujinami, 2007).

Kan beyin bariyeri yabancı ajan girişini kısıtlayarak merkezi sinir sistemini bağışıklık hücrelerinden ve istenmeyen moleküllerden korumak için bir bariyer görevi görmektedir. Ayrıca, merkezi sinir sistemi antijenlerinin vücut sistemik dolaşımına transferini de önlemektedir. Kan beyin bariyerinin geçirgenliği, viral veya bakteriyel enfeksiyonlar gibi içsel (genetik) ve dışsal (çevresel) faktörlere bağlı olarak durumdan duruma göre değişebilmektedir (Obermeier vd., 2013). Geçirgenliğin artışı ICAM-1 (Hücre İçi Adhezyon Molekülü-1), VCAM-1 (Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1) ve E Selectin gibi maddelerin artması ile başlamaktadır. Matrix metallo – proteazlar ise, kan beyin bariyerinin yok edilmesini başlatmaktadır (Minagar ve Alexander, 2003).

Literatür incelendiğinde, 40 yılı aşkın bir süredir immünologlar T- hücrelerini Th1 ve Th2 alt kümelerine ayırmışlardır. Th17 hücrelerinin tanımlanması, MS'in immünopatogenezinde ve deneysel modellerinde Th1-TH2 aracılı inflamasyon anlayışının tekelinin kırılmasına yol açmıştır (Steinman, 2007). Otoreaktif Th17 hücreleri, merkezi sinir sistemine ve merkezi sinir sistemindeki sıkı bağlantı proteinlerini bozan IL-17 ve IL-22 sitokinlerinin üretilmesiyle nüfuz edebilmektedir. Sonuç olarak, Th17 aracılı inflamasyon, merkezi sinir sistemine nötrofil alımı ve nöronların ölümüne yol açan oligodendrosit yıkımı ile karakterize edilmektedir (Jadidi Niaragh ve Mirshafiey, 2011).

Araştırmacılar tarafından enflamasyonun uzun yıllar boyunca MS'nin birincil belirtisi olduğu düşünülmüştür. T hücrelerinin neden olduğu enflamatuar süreç, enfeksiyonun MS'deki ana zararlı süreç olduğu kavramının her zaman bir kanıtı olarak varsayılmıştır. Ancak ortaya çıkan genetik, patolojik ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) verileri, inflamasyonun MS patogenezinde hem yararlı hem de olumsuz özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (Martino vd. 2002). Enflamasyonun avantajı, patojenlerin yok edilmesi, sıkı bir şekilde düzenlenmiş olan bağışıklık sistemini aktive

etmenin temelde önemli olması ve enflamasyonu bastırmak için karşı reaktif mekanizmaları tetikleyebilmesidir. Bununla birlikte, enflamatuar süreçte kontrol kaybı, merkezi sinir sistemi de dâhil olmak üzere birçok sistemde kronik ve önlenemez inflamasyona yol açacaktır.

Diğer bir patolojik gösterge olan demiyelinizasyon, sinir hücrelerinin miyelin kılıfının kaybı veya yıkımı olarak tanımlanmaktadır ve birçok otoimmün nörodejeneratif hastalığın ayırt edici bir özelliği olmaktadır. Demiyelinizasyon, genellikle bu durumdan etkilenen sinir hücrelerinin işlevleri tarafından belirlenen çeşitli semptomlarla sonuçlanmaktadır. MS plaklarının en karakteristik özelliği demiyelinizasyondur (Lucchinetti vd, 2000). Birçok olası biyokimyasal ve hücrel mekanizma, miyelin ve oligodendrositlerin bağışıklık hücreleri ve elementleri yoluyla tahrip olmasına yol açabilmekte ve T veya B hücrelerinin miyelin epitoplarna doğrudan bağlanması makrofajların aktivasyonuna ayrıca yol açabilmektedir. Benzer şekilde, T hücrelerinden veya mikrogliya / makrofajlardan sitokinlerin salınması durumu da demiyelinizasyona neden olabilmektedir (Brück, 2005).

Tarif edildiği üzere, MS patogenezinin mimarisi oldukça karmaşık olmakta ve bağışıklık hücreleri, sinir hücreleri ve bunların destekleyici elemanları gibi birçok faktörü bünyesinde içermektedir. Genelde de tipik bir MS lezyonu bu elementleri içermektedir. Bununla birlikte, hastalık evresine bağlı olarak, etkileşimlerin ve semptomların hepsi değişebilmekte, erken aşamalarda, enflamatuar demiyelinizasyon “MS plakları” oluşumuna neden olmaktadır. Daha sonraki aşamalarda veya ilerleyen MS formlarında ise, serebral kortekste demiyelinizasyon yaygınlaşmakta ve dejeneratif değişiklikler tüm beyaz ve gri madde boyunca yayılmaktadır. Bu nedenle, PPMS ve SPMS'li hastalarda, yoğun sinir kaybı ve serebral ventriküllerin dilatasyonu ile beyin ve omurilik atrofisi görülmektedir. Bu nedenle, hastalık süreci inflamasyon odaklı fokal demiyelinizan lezyonlarla başlarken, daha sonra tüm merkezi sinir sistemini etkileyen yaygın nörodejenerasyon ortaya çıkartmaktadır (Lassmann ve Van Horssen, 2011).

#### **2.3.4. Etiyoloji**

Enflamasyon ve yıkım olarak iki faz ile karakterize edilen Multipl Skleroz hastalığı; genetik ve çevresel etmenlerin bir araya gelmesi ile meydana gelen, sebepleri açısından heterojen durumda bulunan bir hastalıktır. (Dyment vd., 2004) Tarihsel süreç içerisinde ilk defa 1890'larda ailesel agregasyonun fark edilmesi ile MS'de genetik

etmenlerin rol oynayabileceği düşünölmeye başlanmıştır (Mackay, 1950). Bu konuda yapılan çalışmalarda bir, iki ve üçüncü derece akrabalarında MS görölen bireylerin hasta olma ihtimalinin, popölasyonun kalanına göre daha yüksek olduğu bulgusuna ulaşılmıştır (Sadovnick vd, 1988). Buradan hareketle araştırmacılar, MS hastalığında multigenik bir kalıtımın olduğu düşünmektedirler. Yaklaşık 50 genin kümülatif etkisi, bireylerin hastalığa yakalanma riskini arttırmakta ve bu konudaki çalışmalar devam etmekle beraber, elde edilecek sonuçlar teşhis ve tedavi açısından büyük önem arz etmektedir. (Öge ve Baykan, 2011)

Tek ve çift yumurta ikizleri üzerinde yapılan araştırmalarda elde edilen verilere bakıldığında hastalığın genetik yanı bariz biçimde kendini göstermektedir. Yapılan bir araştırmaya göre 100 tek yumurta ikizi incelenmiş ve 24 ikiz MS hastalığına ilişkin genleri taşıırken bu sayının çift yumurta ikizlerinde sadece %2,4'ü gösterdiği görölmektedir (Tarlacı, 2010).

Ebers (2000), Kanada MS verileri üzerinde çalışarak tek veya iki ebeveyni MS taşıyan bireylerin hastalığa yakalanma oranlarını karşılaştırmıştır. Elde edilen bulgulara göre, iki ebeveyninde MS hastalığını bulunduran bireylerin MS hastalığını gösterme oranı %30,5 iken diğer gruptaki risk %2,49 bulunmuştur. Fakat literatürde önemli bir yer teşkil eden ikiz deneylerine bakıldığında; bazı ikizlerde konkordans görölrken kalan çoğunlukta diskordans verisi elde edilmesi, MS'te çevresel faktörlerin önemini de gözler önüne sermektedir (Willer ve ark, 2003).

Diğer bir önemli faktör ise Multipl Skleroz'un erken yaşta tütün kullanımı tarafından tetiklenmesidir. 30 bin MS hastasının yer aldığı bir çalışmada 87 hasta seçilerek bu kişiler 17 yaşından önce-sonra sigaraya başlayanlar ve hiç sigara kullanmayanlar olarak gruplandırılmıştır. Bu üç grup katılımcı, sağlıklı 435 kişi ile kıyaslandığında 17 yaşından önce sigaraya başlayanlarda 2.7 kat daha fazla MS riski olduğu gözlemlenmiştir. Ancak hastalık gelişimi değerlendirildiğinde geç yaşta sigaraya başlayanlarda herhangi bir anlamlı risk farklılığına rastlanılmamıştır (Tarlacı, 2010).

MS'in sıklığı, genetik yapının elverdiği ölçüde, coğrafik konum ile de değişmektedir. Otoimmün hastalıkların temel taşı olan bağışıklık sistemi, Güneş'ten gelen UV ışınlar ile baskılanmaktadır. UV ışınlar vücutta baskılayıcı rol oynayan T8 hücrelerini uyararak onların sayılarını artırırken T4 yardımcı hücreleri üzerinde ise tam zıt etkiye sebep olmaktadır. Öte yandan immünitinin araçlarından olan gama interferon

ve interlökin-2 düzeylerinin kanda artışı, vücutta immün cevapların değişimi konusunda hormonlara eşlik etmektedir. Tüm bu değişimleri doğrulamak amacıyla 79 ikiz kardeşi kapsayan bir araştırma sonuçlarına göre ve preadölesan dönemde güneş ışığına daha çok maruz kalanların MS hastasına dönüşme riskinin %57 daha az olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç, güneşin D vitamini üretimine olan etkisi ile bağdaştırılabilmektedir. Bu konuda gerçekleştirilen başka bir çalışma da D vitamini takviyesi gören kadınların MS riskinde %40 düşüş gözlemlenmiştir. Kümülatif olarak değerlendirildiğinde Multipl Skleroz düşük enlemlerde daha az görülmektedir (Tarlacı, 2010).

Alanda genel kabul görececek bir sonuca ulaşmak için yeterli veri bulunmamasına rağmen bazı gıda maddelerinin, infeksiyöz ajanların, toksinlerin, psikolojik stresin, anestezi maddelerinin ve son olarak da ameliyat ve travma dâhil olmak üzere birçok çevresel faktörün MS hastalığının ortaya çıkartıcı faktörü olduğu düşünülmektedir (Coo ve Aranson, 2004). İsrail ve İngiltere'de yapılan araştırma sonuçlarına göre MS hastalarının sosyokültürel düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır (Zilber ve Kahara, 1996).

### **2.3.5. Klinik Seyir ve Semptomlar**

Multipl Skleroz, ataklarla seyreden ve her defasında daha az remisyonla devam eden kronik bir hastalıktır. Duyusal bozukluk, nöral kayba bağlı sorunlar, motor kayıplar, bilişsel bozukluk, görme kaybı gibi semptomlar hastalığın seyri boyunca gözlemlenmektedir. Ayrıca, bu semptomlar kişiden kişiye göre değişmekte ve sinir sisteminde hasar gören bölgeye bağlı olarak değişim göstermektedir (Türkcuoğlu vd., 2008). Hastalığın genel seyri ele alındığında ise bir çok etki eden faktör bulunduğu ve bir çok semptom gözlemlendiğinden dolayı tek bir hasta için dahi tahmin edilemez olabilmektedir (Kurt vd, 2009).

Literatürdeki araştırmalar ve geçmiş vakalar ele alındığında üç semptomun genelde birbiri ardında geldiği görülmüştür (Tarlacı, 2010). Bu semptomlar; duyusal belirtiler, motor kayıplar ve görme hasarları olmaktadır.

Duyusal belirtiler, hastaların %50-70'inde karıncalanma, uyuşma, kum üzerinde yürüme hissi şeklinde görülmektedir. Motor kayıplar ise, genelde bacaklarda başlayan güç kaybı, ağrı şeklinde kendini göstermektedir. Görme hasarları ise özellikle tek gözde görme zayıflığı ile başlayan optik problemleri ifade etmektedir (Yip, Li ve Yau, 2003).

MS tek başına yüksek ölüm oranına sahip bir hastalık değildir ancak ilerleyen semptomlar ve komplikasyonlar yaşam kalitesini düşürerek sonuçta ölüme sebep olabilir. Hastaların yaklaşık %75'inde denge yetersizliği ve düşme vakaları görülmektedir (Luca vd, 2011). Bu durum ilerlediği takdirde hastalar baston ve tekerlekli sandalyeye muhtaç kalabilmekte, öte yandan iş yapamayacak duruma gelen MS hastalarının sadece %75'i, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği'ne (Extended Disability Status Scale (EDSS) göre engelli olarak kabul edilmektedir (Beyazova ve Kutsal, 2011).

Alğantekin (2013), MS hastalarında yaşam kalitesini bu denli etkileyen denge problemlerinin, bir diğer yaygın semptom olan yorgunluk ile ilişkisini araştırmış ve bu iki faktörü aralarında anlamlı fakat düşük bir ilişki bulmuştur. Öte yandan çalışması sayesinde EDSS ile ölçülen özürlülük değerleri ve yorgunluk arasındaki anlamlı ilişki de ortaya çıkmıştır.

Diyet ve vücuda farklı yollardan giren maddeler, MS'in seyrini önemli ölçüde etkileyen diğer faktörler olarak sınıflandırılmıştır. İmmün sistemi kendi hücrelerine saldırarak kadar gereksiz güçlendiren, kan beyin bariyerini bozarak santral sinir sistemini savunmasız bırakan ve toksik etkileriyle bu işleyişleri bozan maddelere melatonin, glukozamin, selenyum, çinko ve cıva örnek verilebilmektedir (Tarlacı, 2010).

Multipl sklerozda dissemine lezyonlar somatik sinir sisteminde serebral korteksten spinal korda kadar herhangi bir yerde olabileceğinden semptom ve bulgular aşırı derecede değişkenlik göstermektedir; diğer bir deyişle MS hastalığının klasik, genel kabul görmüş bir formu bulunmamaktadır. Klinik tablo akut olabileceği gibi hastalığın başlayacağını gösteren ön belirtilerle de ortaya çıkabilmektedir. Semptomlar sıklıkla %65-75 alevlenme ve remisyonlar şeklinde görülür ve semptomların süresi, birkaç dakika, birkaç saat, haftalar veya aylarca devam edip değişebilir. Multipl sklerozda bazen, halsizlik, baş ağrısı, depresyon, ekstremitelerde ağrılar gibi şüpheli semptomlar olabilir ve bu semptomlar psikonevroz tablosunu anımsatabilir. Ayrıca, hastalığın ilk evrelerinde geçici karakterli hemipleji, diplopi, parestezi ve serebellar bozukluklar görülebilmektedir (Bradly vd., 2008)

Hastalığın seyri boyunca kendini gösteren bulgu veya belirtilerin gerçek sıklığını saptamak inanılmaz derecede güç olmaktadır. literatürde yer alan araştırmalara göre MS hastalığının öncül konumundaki semptomları; bir veya birden fazla aşırı güçsüzlük atakları %40 oranında, optik bozukluklar %22 oranında, çift görme %12 oranında, baş

dönmesi, vertigo %5 oranında, idrar yapmada güçlük %5 oranında ve diğer semptomlar da %5 oranında bildirilmektedir. Ek olarak, hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan bulgularla ilgili üç ayrı çalışmanın değerlendirilmesi ile yapılan bir derlemede çalışmasında; hastalarda kas güçsüzlüğü %80 oranında, optik atrofi %44-70 oranlarında, sfinkter bozukluğu %56-74 oranlarında ve mental bulgular da %30 oranında semptom olarak bildirilmektedir (McDonald ve Compston, 2006).

MS hastalığında görülen motor güçsüzlük semptomları MS'in en sık görülen belirtisi olarak kabul edilmektedir. Sıklıkla paraparezi ya da monoparezi şeklinde başlayan bu semptomlarda hemiparezi ve tetraparezi durumları daha seyrek olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalığın ileri aşamalarında ve süreçlerinde ise motor güçsüzlüğe hiperrefleksi, klonus, spastisite, patolojik refleksler, yüzeysel reflekslerin kaybı da eşlik etmektedir (Gilroy, 2002).

Duyusal bulgular kapsamında ise MS hastalığında; uyuşukluk, parestezi, dizestezi gibi duysal yakınmalar sık bir şekilde görülmektedir. Bulgular spinotalamik trakt, posterior funnikulus ya da dorsal kök giriş bölgesi yerleşimli olabilmektedir. MS hastalarında, servikal spinal kordun posterior kolonunu tutan lezyonlarda boynun fleksiyonu ile sırt, kol ve bacaklara yayılan bir karıncalanma hissi sıklıkla rapor edilmektedir. Lhermitte belirtisi denilen bu bulgu, demiyelinizan liflerin mekanik deformasyonu sonucu hastaların 1/3'ünde görülmekte ve genç bir hastada tespit edildiğinde, ayırıcı tanıda hastalığın MS olarak mutlaka düşünülmesini gerektirmektedir (Bradley vd., 2008).

Hastalığın görsel bulguları ise, tüm hastaların yaklaşık %25'inde görülen optik nörit ya da retrobulber nörit olmaktadır. Bu semptom kararsız bir gelişim göstermekte, hastalarda dakikalar, saatler ya da günler içinde gelişip aniden kaybolabilmektedir. Tek gözde kısmi ya da tam görme kaybı oluşturabilmekte ve genellikle baş ağrısı ve göz küresi hareketleriyle ortaya çıkan ağrı ile eşlik etmektedir. Ayrıca, görme keskinliğinde ve netliğinde azalmanın yanı sıra, sıklıkla santral skotom bu semptomla eşlik etmektedir. Tipik olarak sadece bir göz tutulsa da bazen her iki göz aynı anda ya da ard arda tutulabilmekte ve semptomları gösterebilmektedir. Lezyon genellikle optik sinirin orta ya da arka bölümünde olduğundan fundoskopik muayene normaldir. Hastaların büyük kısmı bir kaç hafta içinde iyileşmektedir (Saud ve Miller, 1995).

Nistagmus, trigeminal nevralji, fasiyal paralizi ve Medial Longitudinal Fasciculus tutulumuna bağlı internükleer oftalmopleji en sık görülen beyin sapı bulgusu olmaktadır. Bilateral internükleer oftalmopleji, özellikle genç bireyler MS hastalığı açısından tipik bir bulgu konumundadır (Okuyucu, 2008).

MS hastalığının serebellar bulguları ise başlangıçta göre seyrek bir şekilde görülmekle birlikte, hastalığın süreci ilerledikçe sıklıkla ve artan bir şekilde gözlemlenmektedir. MS hastalığının karakteristik konuşma şekli olan patlayıcı tarzda konuşma "scanning speech" palatal ve labiyal kasların inkoordinasyonu ve kortikobulber yolların tutulumuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Saud ve Miller, 1995).

MS hastalığının diğer bir semptom grubu da otonomik fonksiyon bozukluklarıdır. Bu semptomlardan üriner sistem bozukluğu, hastaların %80'in de hastalığın herhangi bir döneminde ortaya kendini gösterebilmektedir. Üriner semptomların nedeni, spinal korddaki lezyon sonucu pontin miksiyon merkezi ile sakral spinal kordu bağlayan nöronal yolun kesintiye uğramasıdır. En sık görülen semptomlar, idrara yetişme güçlüğü (urgency), sık idrara çıkma, üriner inkontinans ve tam olmayan mesane boşalmasıdır. Akut relaps esnasında ya da sakral segmentleri tutan lezyonlarda idrar retansiyonu olabilir. Konstipasyon siktir. Erkeklerde tüm bu bulgular impotansla birlikte dir (Okuyucu, 2008).

MS'te kognitif fonksiyon bozuklukları sık bir şekilde görülmektedir. Hastalar daha çok hafıza, dikkat ve yoğunlaşma bozukluğundan sıklıkla yakınmaktadır. Depresyon, öfori, demans, psikotik durumlar, bipolar affektif bozukluk olabilir. MS'li hastalarda normal popülasyondan daha sık epilepsiye rastlanır. Yorgunluk, MS olgularında en sık görülen semptomlardandır. Özellikle sıcakla provoke olur, hasta en basit işleri bile yapamaz duruma gelebilmektedir (Saud ve Miller, 1995).

### **2.3.6. MS Tipleri**

MS tiplerini tanımlamak ve belirlemek için kullanılan standart terminoloji, hastalığı doğru bir şekilde sınıflandırabilme açısından oldukça önemlidir. MS hastalığı tek bir hastalık olmadığından, bir hastalık spektrumu olarak kabul edilmekte, ilerleme modellerine ve hastalık semptomlarının sıklığına bağlı olarak farklı alt tiplere ve varyantlarına ayrılmaktadır. Klinik olarak izole sendromlar (CIS), relapsing-remitting MS (RRMS), primer progresif (PPMS) ve sekonder progresif MS (SPMS) farklı MS

linik fenotipleridir. Semptomların ve radyolojik bulguların MS hastalığına benzediği MS varyantları da bulunmaktadır, fakat bu varyantlar kesin MS'den farklı olmaktadır (Simon ve Kleinschmidt-DeMasters, 2008). Opikospinal MS, Balo ve Marburg hastalıkları, akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) heterojen klinik, görüntüleme ve patolojik özellikleri nedeniyle farklı MS formları olarak kabul edilmektedir (Siva, 2006). Multipl Skleroz'un temelde sayılan bu dört tipi bulunmaktadır (Alğantekin, 2013).

Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS): Prevalansı en yüksek tiptir. İyileşme ile sonuçlanan ataklar olarak gözlenir. Duyusal, motor ve optik semptomların haricinde denge bozukluğu, bilişsel bozukluk, depresyon, mesane ve bağırsak işlev kayıpları görülebilir. Çoğu hastada ilk başvuru (tüm yeni teşhis edilen MS'lerde sıklık% 85'tir) merkezi sinir sisteminde zamanla ve belirli bir yerde yayılan inflamatuvar demiyelinizasyonun kendi kendini sınırlayan plaklarından dolayı relaps ve remisyonlu RRMS'dir. (Siva, 2006).

Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS): Tekrar eden ataklar, RRMS'ye kıyasla düzensizleşir ve daha çok hasar bırakır. Hastaların %80'inin ilk teşhis döneminde düzgün bir atak-iyileşme döngüsü vardır ve bu bireylerin yarısı 10-15 yılın ardından sekonder progresif hale gelir. Kalanın %15'lik diliminde ise bu durum ilk zamandan itibaren gözlemlenmektedir. Hastalığın diğer bir ilerici formu, RRMS olarak başlayan ve daha sonra yaklaşık 5 ila 6 yıl olarak belirlenen ve klinik relapslarla veya klinik ataklarla birlikte sürekli ilerleme durumunda ortaya çıkmaktadır. Her nöksediş ile birlikte bireyin engellilik düzeyi artmaktadır. RRMS'den SPMS'ye dönüşüm sıklığı takip çalışmalarının süresine bağlı olmaktadır. Daha uzun takiplerde, daha yüksek (% 90'a kadar) dönüşüm gözlemlenmektedir (Vukusic ve Confavreux, 2003).

Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS): Yaşlı popülasyon için prevalansı en yüksek formdur. RRMS'ye kıyasla daha ileri yaşlarda başlar. MS vakalarının 10'da 1'ini oluşturur. PPMS hastalığın sürekli bir şeklidir. Hastalığın seyri, en baştan net nöks edişler olmadan devam etmektedir. Hastaların stabilizasyon süreleri diğer bir deyişle zaman aralıkları olabilmektedir. Hastalığın bu formu, nörolojik fonksiyonların sürekli kötüleşmesi ile bilinmektedir ve tüm MS hastalarının yaklaşık %10-15'i bu grupta bulunmaktadır (Miller ve Leary, 2007). PPMS'nin klinik seyri değişkendir, ancak çoğu hasta başlangıçtan 15 ila 30 yıl sonra önemli motor sakatlık geliştirir. RRMS ile



karşılaştırıldığında, PPMS'li kişiler başlangıçta daha yaşlıdır ve etkilenenlerin daha büyük bir kısmı erkeklerdir (Miller ve Leary, 2007)

Progresif Relapsing Multipl Skleroz (PRMS): Prevalansı en düşük MS formudur. Akut karakterle sık sık tekrar eden ataklar görülür. Bu hastalık türünde iyileşme çok nadir bir şekilde görülmektedir.

#### **2.4. Amalgam ve Cıva**

Çalışmanın bu bölümünde, MS hastalığının çevresel faktörlerinden biri olarak cıva ve amalgamın kaynağı, kullanım alanları ve tanımı hakkında bilgilendirme yapılacak ve bunun MS ile olan ilişkisi daha derinlemesine bir şekilde aktarılacaktır.

Günümüzde, sadece Amerika Birleşik Devletleri genelinde, birçok Devlet ve belediye atık su arıtma tesisleri olan (kamuya ait arıtma çalışmaları diğer bir adıyla, POTW), POTW'lara cıva deşarjlarını azaltmak amacıyla çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Otoriteler tarafından, bu POTW'lara giren cıva kaynaklarını belirlemek amacıyla birçok araştırma gerçekleştirilmiştir. Ulusal Temiz Su Ajansları Birliği (NACWA) için hazırlanan 2002 Merkür Kaynak Kontrolü ve Kirliliğin Önlenmesi Programı Nihai Raporuna göre, diş klinikleri POTW'lara cıva deşarjlarının ana kaynağı olmaktadır. Amerikan Dişhekimleri Birliği (ADA) tarafından finanse edilen bir çalışmaya göre ise, 2003 yılında POTW'lara giren cıvaların yüzde 50'sinin diş hekimleri tarafından gerçekleştirildiği belirtilmektedir (Vandeven ve McGinnis, 2005). EPA, diş hekimlerinin her yıl POTW'lara yaklaşık 3.7 ton cıva attığını tahmin etmektedir.

Dental atık sulara amalgam kaynakları, amalgam dolgularının restorasyonlarını, yerleştirilmesi ve çıkarılmasını içermektedir. Dental amalgam bileşenlerinden cıva, insan sağlığı için en büyük endişe kaynağı olmaktadır, çünkü kalıcı bir biyolojik cıva birikmesi toksik bir kimyasal olay olarak görülmektedir. Cıva, besin zincirinin her bir trofik seviyesinde üç ila on kez biyolojik olarak birikebilmekte ve seviyeden seviye transfer edilmektedir. Atık su deşarjlarında insanların cıvaya maruz kalmasının en önemli yolu cıva ile kirlenmiş balıkların tüketilmesi olmaktadır.

Sonuç olarak özellikle diş hekimler tarafından kullanılan Dental amalgam içerdiği cıvadan dolayı toksik bir özellik göstermekte ve bireyde MS hastalığının tetikleyicisi olabilmektedir.

### 2.4.1. Amalgam, Genel Bakış

Amalgam, diş hekimleri tarafından Dental restorasyonlarda sıklıkla kullanılan dolgu materyallerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Maliyetinin az olması, uzun süre ağızda kalabilmesi ve kısa zamanda kolay bir biçimde uygulanabilmesi sebebiyle 19. yüzyılın sonlarına kadar, Dental restorasyonlarda %75 dolaylarında bir kullanım oranına ulaşmış ve (Çolak, 1989), 21. yüzyılın başlarında ise en çok kullanılan restorasyon malzemesi haline gelmiştir (Kılıç, 2014). Dental amalgam; gümüş (Ag), kalay (Sn), çinko (Zn), bakır (Cu) ve başka metal tozlarının farklı oranlarda sıvı cıva (Hg) ile karıştırılmasından elde edilen bir alaşımdır. Bu işleme amalgamasyon adı verilmektedir (Zaimoğlu, 1993). Amalgamasyon sonucunda iki çeşit dolgu elde edilir: içeriğinin %65'inden fazlası gümüşten oluşan klasik gümüş amalgamı ve içerisinde %50'den fazla bakır içeren yüksek bakır içerikli amalgamlar. Yüksek bakır içerikli amalgamlar da daha derinlemesine incelendiğinde geleneksel amalgama göre daha üstün özellikli “karıştırılmış amalgam” ve her zerreciği yaklaşık %60 Ag içeren “tek bileşenli amalgam” olarak iki kategoriye ayrılmaktadır. (Bayırlı ve Şirin, 1982). Ancak tüm bu alt kategoriler, muhteviyatındaki cıva ve diğer ağır metaller sebebiyle son yıllarda büyük tartışma konusu olmuş ve araştırmacılar tarafından eleştirici bir şekilde ele alınmıştır.

Ek olarak, ağız içindeki amalgam ve benzeri dental dolgular, S. Mutans gibi bazı bakterilerin yaşamasına ve üremeleri için müsait zeminler haline gelmektedir. Bu canlılar tarafından salınan laktik asit, dolgu yapısında korozyona yol açarak ağır metallerin ağız boşluğuna salınmasına sebep olabilmekte ve bu durum sonuç itibarıyla bireyin sağlığı için bir risk faktörü oluşturmaktadır (Sutow vd, 2004).

Sağlık risklerinin yanında çevre için de bir risk faktörü olan dental amalgam kullanımı bir çok otoritenin dikkatini çekmiş ve yoğun inceleme altına alınmıştır. Günümüzde, cıva ile ilgili artan endişe nedeniyle, birkaç ABD endüstrisi 1980'lerden beri cıva kullanımını önemli ölçüde azaltmıştır (Vandeven ve McGinnis, 2005). Bununla beraber, diş hekimleri de cıva kullanımlarını da azaltmış olsalar da, 1999 itibarıyla amalgam hala restorasyonlar için yaygın olarak kullanılmaktadır örnek olarak Amerika Birleşik Devletlerinde 1999'da 66 milyon amalgam restorasyonu gerçekleştirilmiştir (Stone, 2004). Amerikan Diş Derneği (ADA), amalgam kullanımının, gelişmiş dolgu malzemesinin eklenmesi, diş çürümesinde genel azalma ve diş çürümesinin erken tespiti

gibi çeşitli faktörler nedeniyle azalmaya devam edebileceğini öngörmektedir (EPA, 2007a).

Türkiye de ise Ege Üniversitesi'nden Prof. Dr. Celal Artunç tarafında amalgam dolguların vücuda zararlarının açıklanmasından bir süre sonra üniversite yönetimi, amalgamı kullanımdan tamamen çıkarmak için işe koyuldu. Öte yandan Sosyal Sağlık ve Aile İlişkileri Komitesi de 11 Nisan 2011'te kabul ettiği taslak aracılığıyla amalgam restorasyonlarını yasaklama kararını duyuran bir diğer kurum oldu (Kılıç, 2014).

Ağız içerisinde çözünmesinin yanı sıra, dental atık sularındaki amalgam kaynakları, dolgulardan kaynaklanan atık amalgamı ve restorasyonlar sırasında çıkarılan amalgamı içermektedir. Dişte yer alan bir boşluğu doldururken, diş hekimleri diş boşluğunu her zaman aşırı bir şekilde doldururlar, böylece dolguyu uygun şekle getirilebilmektedir (Columbia, 2005). Fazla amalgam ise tipik olarak operasyon sırasında en yakın drenaja aktarılmaktadır. Diş hekimleri, yeni boşlukları doldurmanın yanı sıra, aşınmış veya hasar görmüş eski restorasyonları da kaldırır ve bütün atıklar drenaj yardımı ile temizlenmektedir. Bu atıkların doğaya karışması besin zincirine etki edebilmekte ve besin zincirinin en son seviyesinde bulunan insana aktarılarak dolaylı yoldan da birikmeye neden olabilmektedir (Vandewall, 2007).

#### **2.4.2. Cıva**

Cıva; insan vücudunda element olarak (metalik), organik ve inorganik formlarda bulunabilmektedir. HgS, HgO, HgCl<sub>2</sub> gibi bileşikler inorganik; metil, etil ve fenil cıva ise organik cıva çeşitleri olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak bu iki çeşit, boşaltım ile yüksek oranda vücuttan uzaklaştırılmakla beraber Dental restorasyon esnasında hekimin, sonrasında ise hastanın vücuduna cıva buharı olarak karışan ve bu çalışmanın konusu olan form, temelde elemental form olarak sınıflandırılmaktadır (Eley ve Cox, 1987).

İnsan vücudunda, gastrointestinal kanal aracılığıyla bağırsaklara gelen cıvanın emilimi gerçekleşmez, direkt olarak atılır. Bu sebeple bu şekilde bir giriş risk teşkil etmemektedir (Kılıç, 2014). Diğer bir taraftan, akciğerlerden kana emilen cıva için ise tolere edilebilir en yüksek düzey 4 ng/ml iken 200 ng/ml toksik doz olarak nitelendirilmekte ve kanda 600 ng/ml'yi aşan cıva ölümcül etki göstermektedir (Skoner vd, 1996). Cıvanın vücuda alımı sonrasında özellikle beyin ve böbreklerde biriken cıva; böbrekte işlev kayıpları, santral sinir sisteminde toksik etki ve titreme hastalığına sebep

olmaktadır (Clarkson, 2002). Anne karnındaki çocuklara geçtiğinde ise otizm gibi gelişimsel bozukluklar görülebilmektedir. (Kılıç, 2014)

Cıvanın insan vücuduna zararlı etkileri, Japonya'daki Minomata'da gerçekleşen doğal felaket ile daha net bir şekilde anlaşılmıştır. Şehir halkında görülen çok sayıda felç ve 100'den fazla ölümün sebebi, nehirdeki cıva birikimi tespit edildikten sonra ancak anlamlandırılabilmiştir (Tsubaktı ve Irukayamka, 1997).

Amalgam dolgunun kullanımı esnasında - diş fırçalama, sakız çiğneme, sıcak gıda tüketimi sonrasında - ağız boşluğuna cıva buharı ve mikroskobik parçalar salınmaktadır. Özellikle kalitesiz polisaj uygulanmış işlemlerde, vücuda olağandışı kalay oksit ve sülfür sızmaktadır (Bayırlı ve Şirin, 1982). Öte yandan parçalanmış dolgu parçaları diş kökünü, eti ve mukoza zarlarından vücuda alınırken cıva buharı da akciğerlerden kana geçmektedir. Kan-beyin bariyerini kolaylıkla aşabilen cıvanın ise bir kısmı beyin, böbrek ve diğer dokularda birikirken diğer kısmı idrar yoluyla atılmaktadır (Kurne ve Karabudak, 2004).

Otopsilerden elde edilen veriler beyin ve böbrekte biriken cıva düzeyi ile dolgu sayısı arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisine işaret etmektedir (Nlander vd, 1997). Buna karşılık gerçekleştirilen bazı çalışmalarda ise amalgam dolguluların bireylerin kanlarındaki cıva miktarının hala normal değerlerin altında olduğu (Olstad, 1897) ve dolgunsuz bireylerle aralarında anlamlı bir fark olmadığı ortaya konulmuştur (Abraham vd., 1984).

Belirli bir zamanda ortamda bulunan cıva buharı miktarı ile kandaki cıva arasında bulunan korelasyon Eley (1997) tarafından gösterilmiştir. Bu korelasyon, yaptığı her restorasyonda cıva buharına maruz kalan diş hekimleri açısından oldukça önemlidir. Diş hekimi kadavralarında yapılan incelemelerde, hipofiz bezinde cıva birikimi araştırıldığında bu miktarın diğer kadavralara nazaran daha yüksek olduğu bulunmuştur (Sandborgh-Englund vd., 1998).

Vücuttan cıva atımını görmek amacıyla, ağızdaki amalgam dolgu ve idrardaki cıvanın varlığının incelendiği çalışmalarda pozitif bir ilişki elde edilmiştir. (Mortado vd., 2002). Benzer biçimde ağız boşluğundaki serbest cıva ile kan-idrar cıva düzeyi arasında da anlamlı bir korelasyon ilişkisi bulunmuştur (Kurne ve Karabudak, 2004). Ancak bu iki çıktı, Fung ve arkadaşlarının (1997) bulguları ile çelişmektedir. Onların yaptığı çalışmada

katılımcıların ağızlarındaki amalgam dolgular uzaklaştırılmış ve 2 günün sonunda kan- idrar cıva ölçümü yapıldığında kayda değer bir farklılık tespit edilememiştir.

Alanda gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise, Fung ve arkadaşlarının çıktılarına benzer biçimde, dolgu sayısı ile idrar cıva konsantrasyonu arasındaki ilişki incelenmiş ve anlamlı olmadığı görülmüştür. (Khordi Mood vd., 2001). İdrardaki cıva miktarı, dolgulardan salınan cıvanın bir skalası olarak kullanılır. Bu sebeple elde edilen sonuçlar birtakim bilim topluluklarının, restorasyonlarda amalgam kullanmakta bir tehlike olmadığı görüşünü gündemde tutmaktadır.

Hayvanları içeren çalışmalarda, cıvanın anneden bebeğe geçtiği görüşü hâkimdir. Fare kobaylı deneylerinde cıvanın plasentadan geçiş kabiliyeti incelenmiş ve annesi amalgam dolgu taşıyan fetüslerin dokularında cıva ile karşılaşmıştır. (Morgan vd, 2002) Ancak sonrasında yapılan çalışmalara göre insanlarda annenin dolgulu olup olmaması, bebek kanındaki cıva düzeyini belirgin bir biçimde etkilememiştir. Ayrıca dolgu sayısının, bebek kanındaki cıva seviyesi ile anlamlı ölçüde ilişkili olmadığı anlaşılmıştır (Luglie ve ark, 2005).

## **2.5. Multipl Skleroz ve Amalgam**

Multipl Skleroz'a dair ilk klinik tanının yapıldığı dönem, cıvanın dental dolgularda kullanılmaya başladığı zamana denk gelmektedir. Bu çakışma, amalgam dolguların bir MS tetikleyicisi olma ihtimalini akıllara getirmekte akabinde, bunu araştırmak için Kopenhag'ta kalp krizi ve pnömoniden ölen 8 MS hastasının frontal lobu ile yine kalp krizinden ölen 8 kontrol grubu bireyin frontal lobu karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, hipotez ile şaşırtıcı bir biçimde çelişmekte ve dna başına düşen total cıva miktarları arasında belirgin bir farklılığın bulunmadığını göstermektedir. Yağda çözünen cıva miktarı ise MS hastalarında daha az çıkmıştır. Bu sonuç 2 şekilde açıklanır: Yağda çözünme özelliği bulunan metil-cıva, hasta bireylerde kan-beyin bariyeri yıkıldığı için serum lipoproteinlerine geçer veya hastalardaki MS eğer B12 eksikliğinden kaynaklanmışsa bu vitaminin eksikliği metil-cıvanın demetilasyonuna sebep olarak cıva miktarını düşürür (Clausen, 1993).

Eley ve Cox (1993), kontrol grubu bireylerle MS hastası olanları karşılaştırarak anlamlı bir değişim aramış fakat bulamamıştır. Benzer biçimde yapılan bir diğer çalışmada da amalgam sayısı/maruziyet süresi ile multipl skleroz arasında korelasyon

elde edilememiştir. (Casetta ve ark, 2001) Aynı araştırmayı McGrother ve arkadaşları yaptıklarında ise bireylerin vücutlarındaki cıva miktarının, dental amalgam varlığı ile arttığını bulmakla kalmayıp MS hastalarındaki dolgu sayısının daha çok olduğunu fark etmişlerdir. (1999)

Cıva muhteviyatının, radyokimyasal nötron aktivasyon analizi ile incelendiği bir araştırmada Multipl Skleroz ve Alzheimer hastalarının beyinlerindeki oksipital korteks, frontal korteks, korona radiata ve 4 diğer bölge otopsilerle incelenmiş, kontrol grubu bireylere kıyasla anlamlı bir farklılığa ulaşılammıştır. (Fung ve ark., 1997)

Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde amalgam dolgunun MS hastalığı için temel sebep olduğu söylenemez fakat içeriğindeki cıva sebebiyle bir risk faktörü olduğu kabul edilmelidir. Bir diğer önemli nokta alerjilerdir. Ağır metal alerjisi olan bireylerde, amalgam içeriğindeki cıva, bağışıklık sisteminin yanlış biçimde aktive olmasına sebep olarak miyelin kılıfları hedef gösterebilir. Bu durumda dolgular değerştirilir veya ağır metalleri yakalayıp böbrekler aracılığıyla vücuttan atan DMSA (di-merkapto-süksinik-asit) gibi kimyasallar kullanılır (Tarlacı,2010).

Araştırmalarda cıvanın multipl skleroza etkisini ölçmek için fonksiyonel sistemlere bakılarak serebral, duysal, görsel, mental işlevler; EDSS ve DSS ölçeklerine bakarak özürlülük durumları (Kurtzke, 1983); MOBİD yardımı ile de bilişsel bozukluk (Selma ve ark, 2013) ölçülmüştür.

Bangsi ve arkadaşları, bireylerde cıva içeren dental dolguların sayısı ile ağız içerisinde buldukları süre ile Multipl skleroz arasında bir ilişki aradıkları araştırmalarında anlamlı bir korelasyon ilişkisi saptayamamışlardır (Bangsi, Ghadirian ve Ducic, 1998).

Casetta ve arkadaşları da 2001 yılında yaptıkları gerçekteşirdiği bir çalışmada, benzer olarak var olan dental amalgam sayısı-amalgam içeriğindeki cıvaya maruziyet süresi ve multipl skleroz arasında anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır (Casetta, Invernizzi ve Granier, 2001).

Fung ve arkadaşlarının postmortem doku örneklerinin incelendiği ve kontroller ile birlikte Alzheimer ve multipl skleroz hastalarının beyin dokusundaki yedi farklı alanda (frontal korteks, temporal korteks, oksipital korteks, putamen, hipokampus, korona radiata ve korpus kallozum) gerçekteşirdikleri bir araştırmada, radyokimyasal nötron

aktivasyon analizi ile cıva içeriği karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark saptanmamıştır (Fung vd., 1997).

Diğer bir taraftan, cıvanın belirtilen hastalık etyolojilerinde yerinin tartışmalı olduğu, ortak bir grl olmadığı araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır. Bazı araştırmacılar dental amalgam materyal sayısı ile ağız içinde salınmış bulunan cıva miktarı, kan ve idrar yerleşimli cıva arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisinin olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürdeki pek çok araştırmanın tersine McGrother ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları çalışmada, vücut cıva içeriği ile dental amalgam varlığı arasında pozitif bir korelasyon ilişkisi elde etmiş olup, multipl skleroz hastalarında ise dolgu miktarını kontrollere göre daha fazla bulmuşlardır (McGrother vd., 1999).

Ingalls ve arkadaşları, multipl skleroz sıklığının çok olduğu alanları incelemişler ve Multipl skleroz etyolojisinde dolguların yerini araştırmışlardır (Ingalls, 1986).

## 3. YÖNTEM VE METOT

### 3.1. Araştırmanın Tipi ve Modeli

Araştırma likert tipindedir. Ayrıca araştırma, Multipl Skleroz tanısı almış hastaların cinsiyeti, MS atak sıklığı, atak sıklığını gösteren kortizon tedavisi, diş dolgusuna sahip olma durumu, amalgam diş dolgusuna sahip olup olmama durumu, uygulanan tedavi yöntemi, hastanın amalgam hakkında bilgi sahipliği incelendiği için nedensel karşılaştırma modelini içermektedir. Ayrıca araştırma, hastaneye yatma ve koruyucu ilaç kullanımı arasında ilişki olup olmadığını incelemektedir.

### 3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma elektronik sistem olarak [www.ms-aktif.org](http://www.ms-aktif.org) üzerinden uygulanmıştır. Bu sitede kayıtlı 9600 kişi içinde, gönüllüler, elektronik anket üzerinden çalışmaya katıldılar.

### 3.3. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Bu çalışma ile multipl skleroz hastalarında amalgam diş dolgusu ve hastalık ağırlığı ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla araştırmaya 233 kadın, 115 erkek olmak üzere toplam 348 katılımcı bulunmaktadır. Çalışmaya sadece amalgam veya diğer diş dolguları olanlar alındı. Dolgusu olmayanlar dahil edilmedi. Bu şekilde hastalık şiddeti ile ilişkisi araştırıldı.

### 3.4. Veri Toplama Araçları

Araştırmada, multipl skleroz hastalarında amalgam diş dolgusu ve hastalık ağırlığı ile ilişkisi incelenmiştir. Verilerin toplanmasında demografik ve kontrol değişkenleri soru formu, EDSS (Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi) ölçeği, FSS (Yorgunluk Değerlendirmesi) ölçeği kullanılmıştır.

Demografik ve kontrol değişkenleri soru formunda örneklemin, cinsiyeti, yaşı, kaç yıldır MS ile yaşadıkları, ağızlarında dolgu bulunup bulunmadığı, bulunuyorsa dolgunun cinsi, dolgunun bulunma yılı, dolgu sayısı, MS atak sayıları, kullandıkları



kortizon sayısı ve MS tedavisinde kullandıkları ilaçları kullanma sayılarına ilişkin sorular sorulmuştur.

EDSS (Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi) ölçeği ise, çalışmadaki tüm hastaları değerlendirmek üzere kullanılan bir ölçektir. Engellilik Durumu ölçeği olarak bilinen bu ölçek, 1955 yılında, multipl sklerozda bireylerin fiziksel durum yeteneklerini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Önem bakımından ise bu ölçek MS'in ilk randomize ve plasebo kontrollü ölçeği konumundadır (Kurtzke, 1983).

Literatür incelendiğinde Genişletilmiş Durum Ölçeğinin (EDSS), multiple sklerozun ilerlemesini ve şiddetini sınıflandırmak için, nörolojik ve bedensel fonksiyonları kontrol eden merkezi sinir sisteminin alanları olan, fonksiyonel sistemlerin incelenmesini amaçladığı görülmektedir ve en sık kullanılan ölçek konumundadır. EDSS puanlarına göre 1 ile 10 arasında bağımsız, yardımcı yaşam, sandalyeye bağımlı olarak üç gruba ayrılmaktadır ve katılımcı basamak basamak ilerleyen şikâyetler arasında durumuna uygun olanı seçerek ilerlemektedir.

Yorgunluk Değerlendirme Skalası FSS ( The Fatigue Severity Scale ), benzer semptomları taşıyan yorgunluk ve klinik depresyonu birbirinden ayırmak için tasarlanan bir ölçek konumundadır. Ölçek, kişinin kendi yorgunluk seviyesini derecelendirmesini gerektiren, likert tipinde hazırlanmış maddelerden oluşmaktadır.

Anket, yorgunluk belirtilerinin ciddiyetini araştırmaya yönelik, dokuz cümle içermektedir. Katılımcılardan beklenen, her soruyu okuması ve 1 ile 7 arasında, kendine uygun olan derecelendirmeyi yapmasıdır. Ölçek puanlamasında toplama yöntemi kullanılmakta ve alınan puanın yüksek olması, yorgun olma, düşük olması yorgun olmama olarak değerlendirilmektedir.

### **3.5.Verilerin Analizi**

Çalışmada anket yöntemi ve belirlenmiş ölçekler ile elde edilecek veriler istatistiksel analiz yöntemlerine tabi tutularak, bu yolla hipotez testleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25 paket programı kullanılmış ve öncelikle verilerin güvenilirliğini ölçmek amacıyla Cronbach's Alpha güvenilirlik analizleri gerçekleştirilmiştir. Güvenirlik istenilen düzeyde sağlandıktan sonra elde edilen verilerin frekans ve ortalamalarına bağlı olarak betimsel analizler gerçekleştirilmiş sonrasında ise Bağımsız Örneklem T – Testi ve Tek Yönlü Anova

Testleri ile değişkenlerin ortalamaları arasındaki farklılıklar incelenmiştir. Son olarak da pearson korelasyon analizi ile değişkenler arası ilişki yönü ve şiddeti belirlenmiştir.

### **3.6 Verilerin Güvenirliği**

Örneklemedeki yanıtlar, MS cinsiyet sıklığının literatürdeki sıklığı ile aynıdır. ( Kadın/Erkek oranı )

Verilerimizde ortalama yaş MS ortalama yaşı ile uyumludur.

Verilerimizde, hastalık tanı yılı ile EDSS ve kortizon sayısı artmaktadır. Buda beyanların doğruluğunu ima eder.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Betimsel Analizler

Bu bölümde araştırma katılımcılarının anketin demografik değişkenlerine verdikleri cevaplar incelenmiştir.

Aşağıda yer alan Tablo 1’de örneklemin cinsiyet dağılımı görülmektedir. Elde edilen bulgulara göre örneklemin %67’sine denk gelen 233 katılımcının kadın, %33’üne denk gelen 115 katılımcının ise erkek olduğu görülmektedir.

**Tablo 1. Örneklemin Cinsiyet Dağılımı**

	Frekans	Yüzde
Kadın	233	67
Erkek	115	33
Toplam	348	100

Tablo 2 örneklemin ortalama MS tanısının kaç yıl önce konulduğu gösterilmektedir. Elde edilen bulgulara göre örneklemin MS tanısının koyulma yılının ortalaması 5,6 standart sapması ise 5,5 olmaktadır.

**Tablo 2. Örneklemin MS ile Yaşadıkları Yılın Ortalaması**

Ortalama	N	Standart Sapma
5,64	348	5,5

Tablo 3’te örneklemin amalgam, porselen ve altın dolguya sahip olup olmamalarının sorgulandığı soruların cevapları sunulmuştur. Elde edilen bulgulara göre örneklemin %28’ine denk gelen 99 katılımcının amalgam dolguya sahip olmadığı, %72’sine denk gelen 249’unun ise amalgam dolguya sahip olduğu görülmektedir. Diğer bir bulguya göre ise örneklemin %79’una denk gelen 275 bireyin porselen dolgusunun bulunmadığı, örneklemin %21’ine denk gelen 73 bireyin ise porselen dolgusunun bulunduğu tespit edilmiştir. Örneklemin altın dolgusunun sorgulandığı soruda ise sadece 1 bireyin altın dolguya sahip olduğu görülmektedir.

**Tablo 3. Örneklemin Dolgu Sahiplik Durumları**

Amalgam dolgu var mı?	Frekans	Yüzde
Hayır	99	28
Evet	249	72

  

Porselen dolgu var mı?	Frekans	Yüzde
Hayır	275	79
Evet	73	21

  

Altın dolgu var mı?	Frekans	Yüzde
Hayır	347	99
Evet	1	1

Aşağıda yer alan Tablo 4’te örneklemin ortalama dolgu yılı bulunmaktadır, elde edilen bulgulara göre 348 kişilik örneklemin dolgu bulundurma yıl ortalaması 10,82 ve standart sapması ise 8,154 olmaktadır.

**Tablo 4. Ortalama Dolgu Yılı**

Ortalama	N	Standart Sapma
10,82	348	8,154

Tablo 5, örneklemin ortalama dolgu sayısı yer almaktadır, elde edilen bulgulara göre örneklem ortalama olarak 3,6 dolgu bulundurmakta ve standart sapması 3,02 olmaktadır.

**Tablo 5. Örneklemin Ortalama Dolgu Sayısı**

Ortalama	N	Standart Sapma
3,6	348	3,02

Aşağıda yer alan Tablo 6 örneklemin ortalama MS atak sayısı ve ortalama kortizon sayısının bulgularını sunmaktadır, elde edilen bulgulara göre örneklemin ortalama MS atak sayısı 3,7 standart sapması ise 3,93 olmuştur. Ek olarak örneklem ortalama 2,97 kortizon sayısına sahip olmakta ve standart sapması ise 4 olmaktadır.

**Tablo 6. Örneklemin Ortalama MS Atak Sayısı ve Kortizon Sayısı**

MS Atak Sayısı		
Ortalama	N	Standart Sapma
3,77	348	3,93

  

Kortizon Sayısı		
Ortalama	N	Standart Sapma
2,97	348	4

Tablo 7 örneklemin Proflaksi durumu hakkında elde edilen bulguları sunmaktadır. Elde edilen bulgulara göre örneklemin %69'una denk gelen 241'inde proflaksi görülmediği, %31'ine denk gelen 107'sinde ise proflaksi görüldüğü bulgusuna ulaşılmıştır.

**Tablo 7. Örneklemin Proflaksi Durumu**

Proflaksi Durumu	Frekans	Yüzde
Hayır	241	69
Evet	107	31
Toplam	348	100

Tablo 8'de amalgam dolguya sahip olan katılımcıların doktora danışma istatistikleri sunulmuştur. Elde edilen bulgulara göre örneklemin %75'ine denk gelen 259'unun doktora danışmadığı, %16'sına denk gelen 56'sının doktora danıştığının ve son olarak da örneklemin %9'una denk gelen 32'sinin soruya cevap vermediği görülmektedir.

**Tablo 8. Katılımcıların Doktora Danışma Durumu**

Doktora Danışma	Frekans	Yüzde
Hayır	260	75
Evet	56	16
N/A	32	9
Toplam	348	100

Tablo 9, örneklemin amalgam ile MS hastalığı ilişkisi hakkında bilgi sahibi olup olmadığının sorgulandığı soruya verdiği cevapları sunmaktadır, elde edilen bulgulara göre; Örneklemin %64'üne denk gelen 226'sının MS ile amalgam ilişkisi hakkında bilgi

sahibi olmadığı, %35'ine denk gelen 121'inin ise MS ile amalgam ilişkisi hakkında bilgi sahibi olduğu görülmektedir. 1 katılımcının ise bu soruya cevap vermediği görülmektedir.

**Tablo 9. Katılımcıların MS ile Amalgam İlişkisi Bilgi Sahipliği**

MS ile Amalgam İlişkisi Hakkında Bilgi Sahipliği	Frekans	Yüzde
Hayır	226	64
Evet	121	35
N/A	1	1
Toplam	348	100

Aşağıda yer alan Tablo 10'a göre örneklemin MS tanısı konulduktan sonra dolgu yaptırap yaptırmama sorusuna verdiği cevaplar sunulmaktadır. Elde edilen bulgulara göre örneklemin %75'ine denk gelen 259'unun MS tanısı konulduktan sonra dolgu yaptırmadığı, %24'üne denk gelen 87'sinin MS tanısı konulduktan sonra dolgu yaptırdığı görülmektedir. Ayrıca 2 katılımcı ise bu soruya cevap vermemiştir.

**Tablo 10. Örneklemin MS Tanısı Sonrası Dolgu Yaptırma Durumu**

MS tanısı sonrası dolgu yaptırma	Frekans	Yüzde
Hayır	259	75
Evet	87	24
N/A	2	1
Toplam	348	100

Aşağıda yer alan Tablo 11'de örneklemin amalgam dış dolgularının MS hastalığının nedeni olup olamayacağına dair düşüncelerinin sorgulandığı soruya verdikleri cevaplar sunulmaktadır.

**Tablo 11. Örneklemin Amalgam ve MS İlişkisine Dair Düşünceleri**

Amalgam MS nedeni olabilir mi?	Frekans	Yüzde
Hayır	125	36
Evet	218	63
N/A	5	1
Toplam	348	100

## 4.2. Güvenilirlik Testleri

Çalışmanın bu bölümünde araştırmanın ölçeklerinden biri olan FSS Yorgunluk Değerlendirme Skalasının güvenilirlik skoru bulunmaktadır. Çalışmanın diğer ölçeği olan EDSS Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi bir tanı skalası olduğu için istatistiksel olarak güvenilirliği hesaplanamamaktadır. Güvenilirlik skoru Cronbach's Alpha yöntemi ile hesaplanmaktadır testin metodolojisine göre 0.70 ve üzeri skorlar güvenilir olarak kabul edilmekte ve çalışmakta rahatlıkla kullanılabilir.

Aşağıda yer alan Tablo 12'de araştırmanın ölçeklerinden olan FSS Yorgunluk Değerlendirme Skalasının güvenilirlik skoru bulunmaktadır, elde edilen bulgulara göre ölçeğin 28 maddesinin güvenilirlik skoru 0.91 gibi oldukça yüksek bir değer olarak elde edilmiştir. Bu yüksek güvenilirlik skoru ilave bir iyileştirme yapmayı gerektirmemektedir.

**Tablo 12. FSS Ölçeği Güvenilirlik Skoru**

Güvenilirlik Skoru	Madde Sayısı
0,91	28

## 4.3.Hipotez Testleri

Çalışmanın bu bölümünde araştırmanın amacına ulaşmak için oluşturulan hipotezlerin istatistiksel test yöntemleri ile sınanmasına yer verilmiştir. Aşağıda bu amaçla oluşturulan hipotezlere yer verilmektedir.

H1: Amalgam dolgu sahipliği ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır.

H2: Amalgam dolgu veya farklı dolgu sahipliği ile dolgunun ağızda bulunduğu yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

H3: Amalgam dolgu sahipliği ile MS atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır.

H4: Amalgam dolgu sahipliği ile kortizon sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır.

H5: Amalgam dolgu sahipliği ile örneklemin yorgunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır.

H6: Amalgam dolgu sahipliği ile EDSS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır.

H7: Proflaksi kullanımını ile amalgam dolgu sahipliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır.

H8: Tysabri kullanımını ile amalgam dolgu sahipliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır.

H9: İnterferon kullanımını ile amalgam dolgu sahipliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır.

H10: Avonex kullanımını ile amalgam dolgu sahipliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır.

H11: Betaferon kullanımını ile amalgam dolgu sahipliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır.

H12: Ağızdaki dolgu sayısı ile MS atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi bulunmaktadır.

H13: Ağızdaki dolgu sayısı ile akut MS ataklarında kullanılan kortizon sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi bulunmaktadır.

H14: MS atak sayısı ile dolgunun bulunma yılı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi bulunmaktadır.

H15: Dolgu sayısı ile yorgunluk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi bulunmaktadır.

Aşağıda yer alan Tablo 13'te örneklemin cinsiyeti ile amalgam dolgu sahipliği arasındaki ilişkiyi keşfetmek amacı ile Ki-Kare testi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre örneklemin cinsiyetleri ile amalgam dolguya sahip olma arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmemiştir.



**Tablo.13. Cinsiyet ile Amalgam Dolgu Sahipliği Ki-Kare Testi**

Amalgam Dolgu Sahipliği	Cinsiyet		Toplam
	Kadın	Erkek	
Evet	70	29	99
Hayır	163	86	249
Toplam	233	115	

  

	Değer	p
Pearson Ki-Kare	0,881	0,348

Tablo 14, örneklemin amalgam dolgu veya farklı dolgu sahipliği ile dolgunun ağızda bulunduğu ortalama yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığını keşfetmek amacıyla gerçekleştirilen Bağımsız Örneklem T – Testinin sonuçları yer almaktadır. Elde edilen sonuçlara göre örneklemin amalgam dolgu sahipliği veya sahip olmama ile dolgunun ağızda bulunma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ( $F = 10,033$ ,  $p < 0,05$ ), bu istatistiksel farklılığa göre amalgam dolgu sahipliğinin puan ortalamasının 13,27 yıl ile farklı dolgu sahipliğine göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

**Tablo 14. Amalgam Dolgu Sahipliği ile Dolgu Yılı Bağımsız Örneklem T-Testi**

Amalgam Dolgu Sahipliği	N	Dolgunun Ağızda Bulunma Yıl Ortalaması	Standart Sapma
Evet	249	13,27	7,57
Hayır	99	4,68	6,08
Toplam	348		

  

<i>F</i>	10,033
<i>p</i>	0,002

Tablo 15, örneklemin amalgam dolgusu sahipliği durumu ile ortalama MS atak sayısı arasındaki istatistiksel ilişkiyi keşfetmek amacı ile gerçekleştirilen Bağımsız Örneklem T – Testinin sonuçlarını sunmaktadır. Elde edilen bulgulara göre amalgam bulgu sahipliği ile ortalama MS atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $F=0,248$ ,  $p > 0,05$ ).

**Tablo 15. Amalgam Dolgu Sahipliği ve MS Atak Sayısı Bağımsız Örneklem T Testi Sonuçları**

Amalgam Dolgu Sahipliği	N	MS Atak Sayısı	Standart Sapma
Evet	249	3,68	3,82
Hayır	99	4	4,22
Toplam	348		

  

F	0,248
p	0,619

Tablo 16’da MS hastalığının şiddetinin en önemli göstergesi olarak kabul edilen ataklarda yüksek doz kortizon uygulanması açısından kortizon sayısı ortalamaları ile amalgam dolgu sahipliği arasında istatistiksel ilişkinin keşfedilmesi amacı ile Bağımsız Örneklem T – Testi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre örneklemin ortalama kortizon sayısı ile amalgam dolgu sahipliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (F= 4,611, p<0,05). Amalgam dolgusu bulunmayan grupta ortalama olarak kortizon uygulanması 3,55 iken, amalgam dolgusu olanlarda ortalama kortizon uygulanma ortalaması 2,74 olarak tespit edilmiştir.

**Tablo 16. Kortizon ve Amalgam Dolgu Sahipliği Bağımsız Örneklem T - Testi**

Amalgam Dolgu Sahipliği	N	Kortizon Ortalaması	Standart Sapma
Evet	249	2,74	2,99
Hayır	99	3,55	5,78
Toplam	348		

  

F	4,611
p	0,032

Tablo 17’de örneklemin yorgunluk ölçekleri puanları ile amalgam dolgu sahiplikleri arasındaki ilişkiyi keşfetmek amacı ile gerçekleştirilen Bağımsız Örneklem T – Testi sonucu sunulmaktadır. Elde edilen bulgulara göre örneklemin yorgunluk ölçekleri puanları ile amalgam dolgu sahiplikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (F = 0,009, p > 0,05).

**Tablo 17. Amalgam Dolgu Sahipliği ve Yorgunluk Puanları Bağımsız Örneklem T - Testi**

	Amalgam Dolgu Sahipliği		Ortalama	Standart Sapma
		N		
FSS9	Evet	158	5,01	1,13
	Hayır	67	5,03	1,19
Yorgunluk Ölçeği	Evet	158	3,34	0,75
	Hayır	67	3,35	0,79
	F	0,009		
	P	0,923		

Aşağıda yer alan Tablo 18, 19’da örneklemin Genişletilmiş Özgürlük Durum Derecesi Ölçeği (EDSS) sınıflandırmaları ve bulguları sunulmuştur. Elde edilen bulgulara göre EDSS sonuçları üç ana gruba ayrılmış ve örneklem dağılımları aşağıda yer alan Tablo 18’de sunulmuştur. Elde edilen bulgulara göre örneklemin çoğunun 1. EDSS grubunda bulunduğu ve 86 katılımcının amalgam dolguya sahip olduğu görülmektedir.

**Tablo.18. EDSS Grup Dağılımları**

EDSS Grupları	Amalgam Dolgu Sahipliği		Toplam
	Evet	Hayır	
1	86	218	304
2	7	20	27
3	6	11	17
Toplam	99	249	348

Tablo 19’da EDSS grupları arasındaki ilişkiyi keşfetmek amacı ile gerçekleştirilen Ki-Kare test sonucu yer almaktadır, elde edilen sonuçlara göre EDSS grupları amalgam dolgu sahipliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ).

**Tablo.19. EDSS Ki - Kare Test Sonucu**

	Değer	p
Pearson Ki - Kare	0,48	0,787

Aşağıda yer alan Tablo 20’de MS hastalığının şiddetinin bir göstergesi olan profilaksi ilacı kullanım oranı ile amalgam dolgu sahipliği arasında bir ilişki olup olmadığı anlamlandırmak amacı ile gerçekleştirilen Ki - Kare testinin sonucu sunulmuştur. Elde

edilen bulgulara göre proflaksi kullanımı ile amalgam dolgu sahipliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ )

**Tablo.20. Proflaksi ve Amalgam Dolgu Sahipliği Ki - Kare Test Sonucu**

Proflaksi Kullanımı	Amalgam Dolgu Sahipliği		Toplam
	Hayır	Evet	
Evet	76	165	241
Hayır	23	84	107
Toplam	99	249	348
	Değer	p	
Pearson Ki-Kare	3,67	0,055	

Tablo 21’de MS hastalığında kullanılan Tysabri ilacı ile amalgam dolgu sahipliği arasındaki ilişkinin keşfedilmesi amacı ile gerçekleştirilen Ki – Kare testisinin sonuçları yer almaktadır. Elde edilen bulgulara göre Tysabri kullanımı ile amalgam dolgu sahipliği arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Tablo. 21. Tysabri ve Amalgam Dolgu Sahipliği Ki - Kare Test Sonucu**

Amalgam Dolgu Sahipliği	Tysabri		Toplam
	Hayır	Evet	
Hayır	97	2	99
Evet	245	4	249
Toplam	342	6	348
	Değer	p	
Pearson Ki-Kare	0,072	0,789	

Tablo 22’de MS hastalığında kullanılan Mitoxantron ile amalgam dolgu sahipliği arasındaki ilişkinin keşfedilmesi amacıyla gerçekleştirilen Ki – Kare testinin sonuçları yer almaktadır. Elde edilen bulgulara göre örneklemin mitoxantron kullanımı ile amalgam dolgu sahipliği arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Tablo.22 Mitoxantron ve Amalgam Dolgu Sahipliği Ki - Kare Test Sonucu**

Amalgam Dolgu Sahipliği	Mitoxantron		Toplam
	Hayır	Evet	
Hayır	97	2	99
Evet	243	6	250
Toplam	340	8	348

  

	Değer	p
Pearson Ki-Kare	0,048	0,827

Aşağıda yer alan Tablo 23'te interferon kullanımı ile amalgam dolgu sahipliği arasındaki ilişkinin keşfedilmesi amacı ile gerçekleştirilen Ki – Kare testinin sonucu yer almaktadır. Elde edilen bulgulara göre örneklemin interferon kullanımı ile amalgam dolgu sahipliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (F = 7,463, p < 0,05). %95 güven aralığında gerçekleşme olasılıkları incelendiğinde ise örneklemin amalgam dolguya sahip olması durumunda interferon kullanımlarının 1,25 kat daha fazla olasılıkla görüldüğü tespit edilmiştir (F = 1,258, 1,082 - 1,462).

**Tablo. 23. İnterferon Kullamını ve Amalgam Dolgu Sahipliği Ki - Kare Testi**

Amalgam Dolgu Sahipliği	İnterferon		Toplam
	Hayır	Evet	
Hayır	24	75	99
Evet	99	150	249
Toplam	123	225	348

  

	Değer	p
Pearson Ki-Kare	7,463	0,006

Aşağıda yer alan Tablo 24'te örneklemin Avonex kullanımı ile amalgam dolgu sahipliği arasındaki ilişkinin keşfedilmesi amacı ile gerçekleştirilen Ki – Kare testinin sonuçları sunulmaktadır. Elde edilen bulgulara göre örneklemin avonex kullanımı ile amalgam dolgu sahipliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( p < 0,05).

**Tablo.24.. Avonex Kullanımı ile Amalgam Dolgu Sahipliği Ki - Kare Testi**

Amalgam Dolgu Sahipliği	Avonex		Toplam
	Hayır	Evet	
Hayır	66	33	99
Evet	193	56	249
Toplam	259	89	348
	Değer	p	
Pearson Ki-Kare	4,376	0,036	

Tablo 25 örneklemin Betaferon kullanımı ile amalgam sahipliği arasındaki ilişkinin keşfedilmesi amacıyla gerçekleştirilen Ki – Kare testinin sonuçlarını göstermektedir. Elde edilen bulgulara göre örneklemin Betaferon kullanımı ile amalgam sahipliği arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilmemiştir ( $p > 0,05$ ).

**Tablo.25. Betaferon Kullanımı ve Amalgam Sahipliği Ki - Kare Testi**

Amalgam Dolgu Sahipliği	Betaferon		Toplam
	Hayır	Evet	
Hayır	89	10	99
Evet	217	32	249
Toplam	306	42	348
	Değer	p	
Pearson Ki-Kare	0,505	0,477	

Tablo 26 ağızdaki amalgam dolgu sayısı ile atak sayısı arasındaki doğrusal ilişkinin niteliğini ölçmek amacı ile gerçekleştirilen korelasyon testinin sonuçlarını sunmaktadır, elde edilen bulgulara göre ağızdaki amalgam dolgu sayısı ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $r = 0,099$ ,  $p = 0,120$ )

**Tablo.26. Dolgu Sayısı ve MS Atak Sayısı Korelasyon Testi**

		Dolgu Sayısı	MS Atak Sayısı
Dolgu Sayısı	Pearson Correlation	1	,099
	Sig. (2-tailed)		,120
	N	249	249
MS Atak Sayısı	Pearson Correlation	,099	1
	Sig. (2-tailed)	,120	
	N	249	249

Aşağıda yer alan Tablo 27 örneklemin dolguya sahip olma yılı ile MS atak sayısı arasındaki ilişkinin doğrusallığının ölçülmesi amacıyla gerçekleştirilen korelasyon testinin sonuçları bulunmaktadır, elde edilen sonuçlara göre MS hastalarının dolguya sahip olma yılları ile MS atak sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $r = 0,091$ ,  $p = 0,089$ ).

**Tablo.27. Atak Sayısı ile Dolgunun Bulunma Yılı Korelasyon Testi**

		MS Atak Sayısı	Dolgunun Bulunma Yılı
MS Atak Sayısı	Pearson Correlation	1	0,091
	Sig. (2-tailed)		0,089
	N	348	348
Dolgunun Bulunma Yılı	Pearson Correlation	0,091	1
	Sig. (2-tailed)	0,089	
	N	348	348

Tablo 28’de MS hastalarının ağızlarındaki amalgam dolgu sayısı ile akut MS ataklarında kullandıkları kortizon sayıları arasındaki doğrusal ilişkinin varlığını keşfetmek amacı ile gerçekleştirilen korelasyon testinin sonuçları yer almaktadır. Elde edilen bulgulara göre örneklemin ağızlarındaki amalgam dolgu sayısı ile akut MS ataklarında kullandıkları kortizon sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ( $r = 0,035$ ,  $p = 0,587$ ).

**Tablo.28. Amalgam Dolgu Sayısı ve Kortizon Sayısı Korelasyon Testi**

		Dolgu Sayısı	Kortizon Sayısı
Dolgu Sayısı	Pearson Correlation	1	,035
	Sig. (2-tailed)		,587
	N	249	249
Kortizon Sayısı	Pearson Correlation	,035	1
	Sig. (2-tailed)	,587	
	N	249	249

Tablo 29 ise örneklemin ağızdaki dolgu sayısı ile yorgunluk ölçeğinden aldığı puanlar kapsamında gerçekleştirilen korelasyon analizi arasındaki ilişkiyi tespit etmek

amacı ile gerçekleştirilen korelasyon testinin sonuçları yer almaktadır. Elde edilen sonuçlara göre ağızdaki dolgu sayısı ile yorgunluk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $r = 0,031$ ,  $p = 0,701$ ).

**Tablo.29. Dolgu Sayısı ve Yorgunluk Korelasyon Testi**

		Dolgu Sayısı	Yorgunluk
Dolgu Sayısı	Pearson Correlation	1	0,031
	Sig. (2-tailed)		0,701
	N	249	158
Yorgunluk	Pearson Correlation	0,031	1
	Sig. (2-tailed)	0,701	
	N	158	158



## 5.TARTIŞMA

Çalışmanın bu bölümünde istatistik analizler sonucunda elde edilen bulgular literatürdeki benzer ve geçmiş araştırmaların sonuçları ile karşılaştırılmış ve elde edilen sonuçlar yorumlanmıştır. Bu sayede araştırmanın bulguları akademik bir zemine oturtulmuştur.

Çalışmanın hipotezleri gözden geçirildiğinde araştırma amaçları doğrultusunda oluşturulan ön dört hipotez belirlendiği yer almaktadır. Bu hipotezler amalgam dolgu sahipliği ile cinsiyet, dolgunun ağızda bulunduğu yıl, MS atak sayısı, kullanılan kortizon sayısı, katılımcının yorgunluğu, EDSS ölçeği puanı, proflaksi kullanımı, tysabri kullanımı, interferon kullanımı, avonex kullanımı, betaferon kullanımı, ağızdaki toplam dolgu sayısı arasındaki istatistiksel anlamlı ilişkiler olmuştur. Ek olarak ağızdaki dolgu sayısı ile akut MS atak sayısı, MS atak sayısı ile yorgunluk arasındaki istatistiksel anlamlı ilişki de incelenmiştir.

Araştırmada amalgam dolgu sahipliği ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanılmamıştır. Literatür incelendiğinde bu konu ile ilgili çok geniş bir sonuç yelpazesi bulunduğu görülmektedir. Bazı araştırmacılar cinsiyet ile amalgam dolgu sahipliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler tespit ederken (Bates vd., 2004), bazı araştırmacılar ise cinsiyet ile amalgam dolgu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edememiştir (Eyeson vd., 2010). Araştırmalar incelendiğinde bu farklılığın örneklemin boyutu, dağılımı gibi özelliklerden dolayı değişiklik gösterebileceği ve her araştırma için ayrı bir şekilde ele alınması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Örneklemin amalgam dolgu veya farklı dolgu sahipliği ile dolgunun ağızda bulunduğu ortalama yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığını keşfetmek amacıyla gerçekleştirilen istatistiksel yöntemler sonucunda, elde edilen bulgulara göre örneklemin amalgam dolgu sahipliği veya sahip olmama ile dolgunun ağızda bulunma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ( $F = 10,033$ ,  $p < 0,05$ ). Bu istatistiksel farklılığa göre amalgam dolgu sahipliğinin puan ortalamasının 13,27 yıl ile farklı dolgu sahipliğine göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu bulgu literatür çerçevesinde incelendiğinde farklı araştırmalarda benzer sonuçlara ulaşıldığı görülmüştür. Thornhill v.d. (2003) ve Raap v.d.

(2009) araştırmalarında farklı dolgu tipleri ve bu dolguların ağızda bulunduğu yıllar arasındaki ve sıklıklarını inceledikleri araştırmalarında en fazla amalgam dolgu türünün uygulandığı ve ağızda bulunma yılının da diğer dolgu türlerine göre ortalama olarak daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Daha önce de belirtildiği üzere bu bulgu amalgam dolgunun en fazla uygulanan dolgu türü olduğunu ve kullanım sıklığını doğrulamaktadır.

Örneklemin amalgam dolgu sahipliği durumu ile ortalama MS atak sayısı arasındaki istatistiksel ilişkiyi keşfetmek amacı ile gerçekleştirilen istatistiksel analize göre elde edilen bulgular amalgam bulgu sahipliği ile ortalama MS atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $F = 0,248, p > 0,05$ ). Bu bulgu literatürdeki diğer araştırmalar gözetilerek incelendiğinde, amalgam dolgu ile MS atakları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulan veya bulmayan araştırmalara rastlanılan karışık bir çerçeve ile karşılaşılmaktadır. Elley ve Cox (1993) amalgam dolgulardan dolayı vücuda alınan ile MS atak sayısı arasındaki ilişkiyi anlamlandırmak için gerçekleştirdiği çalışmasında amalgam dolgu sahibi bireyler ile MS atak sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Aynı şekilde Mitchell, Osborne ve Haubenreich (2005) tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise amalgam dolgu ile MS atak sayısı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Diğer bir taraftan McGrother ve arkadaşları 1999 yılında gerçekleştirdikleri araştırmada, vücut civa içeriği ile dental amalgam varlığı arasında pozitif ilişki saptamış olup, MS hastalarında dolgu miktarını kontrollere göre daha fazla bulmuşlardır. Ingalls ve arkadaşları, MS atak sıklığının çok olduğu alanları incelemişler ve multipl skleroz etiyolojisinde dolguların yerini araştırmışlardır ve elde ettikleri sonuçlara göre amalgam dolgu ile MS atak sayısı arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir. Bu araştırmada elde edilen bu bulgu literatürdeki bulguların çoğunluğu ile uyumu olmaktadır.

Çalışmanın diğer bulgusu ise MS hastalığının şiddetinin en önemli göstergesi olarak kabul edilen ataklarda yüksek doz kortizon uygulanması arasında keşfedilen istatistiksel anlamlı ilişki olmuştur. Elde edilen bulgulara göre örneklemin ortalama kortizon sayısı ile amalgam dolgu sahipliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $F = 4,611, p < 0,05$ ). Elde edilen bulgular amalgam dolgusu bulunmayan örneklemin puan ortalamasının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur ( $Ort = 3,55, Std = 5,79$ ). Bu bulgu literatür kapsamında incelendiğinde bu bulgu için karışık sonuçlara rastlanılmaktadır. Ingwersen, Aktaş ve Hartung (2015) ve Subei ve

Ontenada (2015) tarafından gerçekleştirilen bir araştırmaya göre MS hastalarına verilen yüksek dozlardaki kortizon ile amalgam dolgu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Araştırmanın diğer bir bulgusu olan yorgunluk ölçekleri puanları ile amalgam dolgu sahiplikleri arasındaki ilişkiyi keşfetmek amacı ile gerçekleştirilen istatistiksel analiz sonuçlarına göre örneklemin yorgunluk ölçekleri puanları ile amalgam dolgu sahiplikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $F = 0,009$ ,  $p > 0,05$ ). Literatür incelendiğinde pek çok araştırmada MS hastalığı ile yorgunluk arasında doğrudan bir ilişki tespit edilmiş olsa da amalgam dolgu ile olan ilişkide bir netlik görülmemektedir (zakbaş, 2008). Kurne ve Karabudak (2004) ise, amalgam dolgu ile yorgunluk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu tespit etmiştir.

Çalışmanın diğer bir bulgusu ise örneklemin amalgam dolgu sahipliği ile EDSS puan ortalamaları arasında tespit edilen istatistiksel anlamlı farklılık olmuştur. Bu bulgu literatür çerçevesinde incelendiğinde pek çok araştırmada bu bulguya paralel sonuçlara ulaşıldığı tespit edilmiştir. rnek olarak ölçeğin geliştiricisi olan Kurtzke (1983), Yceyar ve Uzman (2016), Kuşcu ve arkadaşları (2016) bu araştırma bulgusunu destekleyen benzer bulgulara ulaşmıştır.

Çalışmanın diğer bir bulgusunda ise örneklemin amalgam dolgu sahipliği ile tıyabri kullanımları arasındaki ilişki incelenmiş ve bu iki olgu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanılamamıştır. Literatür incelendiğinde Yceyar ve zman'ın (2016) MS hastalığı tedavi yöntemleri üzerine gerçekleştirdiği çalışmalarda benzer sonuçlara ulaşılmıştır.

Mitoxantron ile amalgam dolgu sahipliği arasındaki ilişkinin keşfedilmesi amacıyla gerçekleştirilen Ki – Kare testinin sonuçlarına göre örneklemin mitoxantron kullanımı ile amalgam dolgu sahipliği arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Avonex kullanımı ile amalgam dolgu sahipliği arasındaki ilişkinin keşfedilmesi amacı ile gerçekleştirilen Ki – Kare testinin sonuçlarına göre örneklemin avonex kullanımı ile amalgam dolgu sahipliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p < 0,05$ ). Literatür incelendiğinde bu bulgu özeline bir çalışmaya rastlanılmamaktadır. Buna göre immunmodülatör profilaksi alımı hastalık şiddetinin bir

göstergesidir. Dolaylı olarak MS şiddetini, amalgamın arttırdığını gösterebilir. Ancak diğer immunmodülatörlerde aynı durum izlemedi.

Betaferon kullanımı ile amalgam sahipliği arasındaki ilişkinin tespiti amacıyla gerçekleştirilen Ki – Kare testinin sonuçlarına göre örneklemin Betaferon kullanımı ile amalgam sahipliği arasında istatistiksel olarak bir fark tespit etmemiştir ( $p > 0,05$ ).

Çalışmanın diğer bir bulgusu ise ağızdaki dolgu sayısı ile atak sayısı arasındaki doğrusal ilişkinin niteliğini ölçmek amacı ile gerçekleştirilen korelasyon testinin sonuçları olmuştur. Elde edilen bulgulara göre ağızdaki dolgu sayısı ile atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf derecede pozitif bir korelasyon ilişkisi bulunmaktadır ( $r = 0,111$ ,  $p = 0,038$ ). Bu bulgu literatür çerçevesinde incelendiğinde her iki yönde bulguların varlığına rastlanılmıştır. Bangsi ve arkadaşları (1998), amalgam dolguların sayısı ve buldukları süre ile multipl skleroz arasında bir ilişkinin varlığını saptayamamıştır. Casetta ve arkadaşları da 2001 yılında yaptıkları çalışmada, benzer olarak var olan amalgam sayısı-amalgam içeriğindeki cıvaya maruziyet süresi ve MS hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır. Benzer bazı çalışmalarda ise, amalgam dolgu sayısı ile MS atak sayısı arasında pozitif korelasyona ulaşılmıştır (Langworth vd., 2002).

Diğer bir bulguya göre ise, örneklemin dolguya sahip olma yılı ile MS atak sayısı arasındaki ilişkinin doğrusallığının ölçülmesi korelasyon testi gerçekleştirilmiştir, elde edilen sonuçlara göre MS hastalarının dolguya sahip olma yılları ile MS atak sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $r = 0,091$ ,  $p = 0,089$ ). Literatür incelendiğinde Pizzini ve arkadaşlarının (2003), Mortada ve arkadaşlarının (2002) ve Bjönverg ve arkadaşları (2005) tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda bu çalışmanın bulgularından farklı olarak dolguya sahip olma ile MS atak sayısı arasında bir korelasyon ilişkisine rastlanılmıştır. Diğer bir taraftan Elley ve Cox (1993), Abraham, Svare ve Frank (1984) ve Snap ve arkadaşları (1989) tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda ise dolguya sahip olma ile MS atak sayısı arasında bir ilişki tespit edilememiş ve çalışmanın bu bulgusu desteklemiştir. Görüleceği üzere literatürde her iki farklı bulgu içinde destekleyici ve reddedici çalışmalar bulunmakta ve bu durumun sonuçları ele alınınca örneklemin, demografik özelliklerinin, yaşadığı yer ve iklim gibi farklı özelliklerinin bu farklılaşmanın nedeni olabileceği öne sürülmüştür.

MS hastalarının ağızlarındaki dolgu sayısı ile akut MS ataklarında kullandıkları kortizon sayıları arasındaki doğrusal ilişkinin varlığını keşfetmek amacı ile gerçekleştirilen korelasyon testinin sonuçlarına göre örneklemin ağızlarındaki dolgu sayısı ile akut MS ataklarında kullandıkları kortizon sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi tespit

edilememiştir ( $r = 0,004$ ,  $p = 0,938$ ). Literatür incelendiğinde bu bulguya paralel bir bulgu sadece Ünal, Mavioğlu ve Emre' nin (2016) araştırmasında rastlanılmıştır. Elde edilen bulgulara göre araştırmacılar MS atak sayısı ile uygulanan kortizon arasında istatistiksel bir ilişki tespit etmemiştir.

Örneklemin ağızdaki dolgu sayısı ile yorgunluk ölçeğinden aldığı puanlar kapsamında gerçekleştirilen korelasyon analizi sonuçlarına göre ağızdaki dolgu sayısı ile yorgunluk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi saptanmamıştır ( $r = 0,031$ ,  $p = 0,701$ ). Literatür incelendiğinde bu bulgu konusunda görüş birliğine rastlanılamamış dolgu sayısı ile yorgunluk arasında hem korelasyon ilişkisinin olduğu hem de olmadığı çalışmalara rastlanılmıştır. Özakbaş (2008) tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada bu araştırmanın bulgularına paralel olarak yorgunluk ile ağızdaki dolgu arasında istatistiksel bir korelasyon ilişkisine saptanmamıştır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bütün araştırmalar ve bulgular değerlendirildiğinde literatürde MS hastalığı ile dental amalgam arasında literatürde ve tıp dünyasında ortak görüş oluşturabilecek yönde bir bulguya ulaşılamamıştır. Çalışmaların bazıları bireylerde amalgam dolgu ve cıva birikmesiyle MS hastalığı görölme prelavansı arasında pozitif bir ilişki ortaya koyarken bazı araştırmalar ise bunun tam tersi bir sonuç ortaya koymakta ve amalgam dolgu ile MS hastalığı arasında anlamlı bir korelasyon ilişkisi ortaya koyamamıştır. Bunun nedenleri incelendiğinde ise MS'in çok değişkenlik gösteren bir hastalık olması birçok farklı genetik ve çevresel faktörden farklı şiddetlerden etkilendiği gösterilmektedir.

Dolgu bünyesinde bulunan bu karışım çiğneme, yemek yeme, diş fırçalama ve sıcak içecek veya yiyecek tüketimi ile kolay bir şekilde ve zaman içerisinde artan oranda olarak cıva buharı yaymaktadır. Tıp literatüründe ise bu buharın inhale edildiği ve vücuda alındığı çalışmalarla kanıtlanmış bir olgu konumundadır. Özellikle inorganik cıva bireylerde boşaltım ve sinir sisteminde problem ortaya ıkartabilmekte ve beyindeki nörotransmitter (dopamin, serotonin, asetilkolin ve norepinefrin) miktarında azalmaya ve sonucunda nörolojik problemlere neden olabilmektedir.

Bu araştırma sonucuna göre, MS hastalarının amalgam dolgu hakkında bilgi sahibi olmadıkları, ancak bu konu hakkında ilişkisinin olabileceğini düşündükleri belirlenmiştir. MS hastalığının tetileyen nedenler kesin olarak bilinmemekle birlikte MS hastası olan bireyler üzerinde yapılan bu çalışmaya göre, ağızında amalgam diş dolgusu bulunan bireylerde MS atak sayısını belli bir oranda arttırdığı tespit edilmiştir.

## KAYNAKLAR

- Abraham, J. E., Svare, C. W., & Frank, C. W. (1984). The effect of dental amalgam restorations on blood mercury levels. *Dent Res*, 71-73.
- Ahlgren, C., Odén, A., & Lycke, J. (2011). High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden. *Multiple Sclerosis Journal*, 901-908.
- Akkuş, Y., & Kapucu, S. (2006). Multipl Skleroz ve Hasta Eğitimi. . *Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 57-63.
- Álvarez-Lafuente, R., Heras, V. D., Bartolomé, M., García-Montojo, M., & Arroyo, R. (2006). Human Herpesvirus 6 and Multiple Sclerosis: A One-Year Follow-up Study. *Brain pathology*, 20-27.
- Ascherio, A., & Munger, K. L. (2007a). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Annals of neurology*, 288-299.
- Ascherio, A., & Munger, K. L. (2007b). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals of neurology*, 504-513.
- Ascherio, A., Munger, K. L., White, R., Köchert, K., Simon, K. C., & Polman, C. (2014). Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA neurology*, 306-314.
- Aygünoğlu, S. K., Çelebi, A., Vardar, N., & Gürsoy, E. (2015 ). Multipl Skleroz Hastalarında Yorgunluğun Depresyon, Özürlülük ve Yaşam Kalitesi ile İlişkisi. *Multipl Sekleroz Türkiye*, 6-17.
- Bangsi, D., Ghadirian, P., & Ducic, S. (1998). Dental amalgam and multiple sclerosis: a case-control study in Montreal. *Int J Epidemiol*, 667-671.
- Beyazova, M., & Kutsal, Y. G. (2011). *Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi.

- Bradley, W., Daroff, R., Fenichel, G., & Jankovic, J. (2004). Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnosis and Management. *Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnosis and Management*, 1631-1664.
- Bradly, W. G., Daroff, R. B., Fenichel, G. M., & Jankovic, J. (2008). *Neurology in Clinical Practice*. Ankara: Veri Medikal Yayıncılık.
- Brettschneider, J., Tumani, H., Kiechle, U., Mucbe, R., & Richards, G. (2009). IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. *e. PLoS One*, 4-24.
- Brück, W. (2005). The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *Journal of Neurology*, 3-9.
- Casetta, I., Invernizzi, M., & Granieri, E. (2001). Multiple sclerosis and dental amalgam: case-control study in Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology*, 134-137.
- Clarkson, T. W. (2002). The three modern faces of mercury. *Environmental Health Perspectives*, 110(1), 11-23.
- Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet*, 1502-1516.
- Compston, A., Barak, Y., & Achiron, A. (2001). Late-onset multiple sclerosis. *J Am Geriatr Soc*, 168-171.
- Coo, H., & Aronson, A. (2004). A systematic review of several potential non-genetic risk factors for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*, 23(1), 1-12.
- Cook, S., & Dowling, P. C. (1977). A possible association between house pets and multiple sclerosis. *Lancet*, 980-992.
- Çelik, Y., Birgili, Ö., Kiyat, A., Güldiken, B., & Özkan, H. (2011). Prevalence of multiple sclerosis in the metropolitan area of Edirne city Turkey. *Balkan Medical Journal*, 45-67.
- Di Pauli, F., Reindl, M., Ehling, R., Schautzer, F., & Gneiss, C. (2008). Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 19-23.



- Eaton, W. W., Rose, N. R., Kalaydjian, A., Pedersen, M. G., & Mortensen, P. B. (2007). Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *Journal of autoimmunity*, 1-19.
- Eley, B. M., & Cox, S. W. (1987). Mercury from dental amalgam fillings in patients. *Br Dent J*, 221-226.
- Ertan, S. (2017). *MS Hastalığı Neden Olur Belirtileri Tedavisi*. İstanbul: Nobel Yayınları.
- Federation, M. I. (2013, 06 01). *Atlas of MS*. Retrieved from Atlas of MS: <http://www.msif.org/aboutus/advocacy/atlas/>.
- Fernandez, O., Fernandez, V., Martinez-Cabrera, V., Mayorga, C., Alonso, A., & Leon, A. (2008). Multiple sclerosis in Gypsies from southern Spain: prevalence, mitochondrial DNA haplogroups and HLA class II association. *Tissue Antigens*, 426-433.
- Fromont, A., Biquet, C., Sauleau, E., Fournel, I., & Despalins, K. (2012). National estimate of multiple sclerosis incidence in France 2001-2007. *Multiple Sclerosis Journal*, 1108-1115.
- Fung, Y. K., Meade, A. G., Rack, E. P., & Blotcky, A. J. (1997). Brain mercury in neurodegenerative disorders. *Toxicol Clin Toxicol*, 49-54.
- Gilroy, J. (2002). *Basic Neurology*. Ankara: Güneş Yayınevi.
- Goodin, D. S. (2014). The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol*, 231-266.
- Hafler, D. A., & Weiner, H. L. (1987). In vivo labeling of blood T cells: rapid traffic into cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 89-93.
- Hawker, F., & Frohman, E. (2004). Multiple sclerosis. *Prim Care*, 31(3), 201-225.
- Hawkes, C., Giovannoni, G., Keir, G., Cunnington, M., & Thompson, E. (2006). Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 in multiple sclerosis. *Acta neurologica scandinavica*, 363-367.

- Hernán, M. A., Jick, S. S., Logroscino, G., Olek, M. J., & Ascherio, A. (2005). Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain*, 1461-1465.
- Hickey, W. F. (1999). The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. *Journal of Neuroimmunol*, 98(1), 37-44.
- Higuera, A. P. (2015). Multiple Sclerosis by the Numbers: Facts, Statistics, and You. *Healthline Journal*, 2-22.
- Hoffjan, S., & Akkad, D. A. (2010). The genetics of multiple sclerosis: an update 2010. *Mol Cell Probes*, 237-243.
- Jadidi-Niaragh, F., & Mirshafiey, A. (2011). Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scandinavian journal of immunology*, 1-13.
- Johnson, R. (1975). The possible viral etiology of multiple sclerosis. *Advances in Neurology*. Raven Press New York, 1-46.
- Kenealy, S. J., Pericak-Vance, M. A., & Haines, J. L. (2003). The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, 7-12.
- Khordi-Mood, M., Sarraf-Shirazi, A. R., & Balali-Mood, M. (2001). Urinary mercury excretion following amalgam filling in children. *Toxicol Clin Toxicol*, 90(7), 701-705.
- Krakovka, S., Miele, J. A., Mathes, L. E., & Metzler, A. E. (1983). Antibody responses to measles virus and canine distemper virus in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 533-538.
- Krutzke, J. F. (2005). Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 16(2), 327-349.
- Kurt, S., Karaer, H., & Kaplan, Y. (2009). İleri Yasta Multipl Skleroz Tanısı Alan Bir Olgu. *Firat Tıp Dergisi*, 293-296.
- Lassmann, H., & Van-Horssen, J. (2011). The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis. *FEBS letters*, 3715-3723.

- Leibowitz, U., & Alter, M. (1973). *Multiple Sclerosis: Clues to its Causes*. Amsterdam: North Holland.
- Levin, L. I., Munger, K. L., O'reilly, E. J., Falk, K. I., & Ascherio, A. (2010). Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 824-830.
- Lonergan, R., Kinsella, K., Fitzpatrick, P., Brady, J., & Murray, B. (2011). Multiple sclerosis prevalence in Ireland: relationship to vitamin D status and HLA genotype. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, , 220-229.
- Luca, P., Anna, K., Nikolaos, P., Laura, L., Francesca, T., Patrizia, P., & Carlo, P. (2011). The Relationship Between Infratentorial Lesions, Balance Deficit and Accidental Falls in Multiple Sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 55-60.
- Lucchinetti, C., Bruck, W., Parisi, J., Scheithauer, B., & Rodriguez, M. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of neurology*, 707-717.
- Mackay, R. (1950). The familial occurrence of multiple sclerosis and its implications. *Res Nerv Ment Dis*, 149-177.
- Martino, G., Adorini, L., Rieckmann, P., Hillert, J., & Kallmann, B. (2002). Inflammation in multiple sclerosis: the good, the bad, and the complex. *The Lancet Neurology*, 499-509.
- McDonald, I. R., & Compston, A. (2006). *The symptoms and signs of multiple sclerosis*. In: Compston . New York: Elsevier.
- Mcfarland, H. F., & Martin, R. (2007). Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nature immunology*, 913-919.
- McGrother, C. W., Dugmore, C., Phillips, M. J., Raymond, N. T., Garrick, P., & Baird, W. O. (1999). Multiple sclerosis, dental caries and fillings: a case-control study. *Dental Journal*, 261-264.

- Mikaeloff, Y., Caridade, G., Tardieu, M., & Suissa, S. (2007). Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*, 130-140.
- Millefiorini, E., Cortese, A., Di Rezze, S., Barletta, G., & Bellantonio, K. (2010). The prevalence of multiple sclerosis in central Italy. *Multiple Sclerosis*, 87-101.
- Miller, A., Lublin, F., & Coyle, P. (2003). *Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. London: Taylor & Francis.
- Miller, D. H., & Leary, S. M. (2007). Primary-progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 903-912.
- Minagar, A., & Alexander, J. S. (2003). Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 540-549.
- Mortada, W. I., Sobh, M. A., el-Defrawy, M. M., & Farahat, S. E. (2002). Reference intervals of cadmium, lead, and mercury in blood, urine, hair, and nails among resident in Mansoura city, Nile delta, Egypt. *Environ Res*, 90(2), 104-110.
- Nathanson, N. (1980). Slow viruses and chronic disease: The contribution of epidemiology. *Public Health Rep*, 439-443.
- Obermeier, B., Daneman, R., & Ransohoff, R. M. (2013). Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nature Magazine*, 1584-1596.
- Okuyucu, E. E. (2008). Acute 'upside-down' visual inversion due to multiple sclerosis. *Mult Scler*, 14(2), 266-270.
- Olstad, M. L., Holland, R. I., Wandel, N., Hensten, C., & Pettersen, A. (1987). A. Correlation between amalgam restorations and mercury concentrations in the urine. *J Dent Res*, 1179-1182.
- Özakbaş, 2. (2008). Multipl Sklerozda Özürlülüğün Değerlendirilmesi. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 6-9.

- Peterson, L. K., & Fujinami, R. S. (2007). Inflammation, demyelination, neurodegeneration and neuroprotection in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, 37-44.
- Poskanzer, D. (1968). *Etiology of multiple sclerosis: Analogy suggesting infection in early life*. New York: Thomas C.
- Poskanzer, D. C., Walker, A. M., Yonkondy, J., & Sheridan, J. L. (1976). Studies in the epidemiology of multiple sclerosis in the Orkney and Shetland Island. *Neurology*, 14-26.
- Rezapour, A., Abdollah, A., Kia, S., Goodarzi, M., & Hasoumi, S. (2017). The Impact of Disease Characteristics on Multiple Sclerosis Patients. *Epidemiology and Health*, 39-45.
- Rowland, L. P. (1999). *Meritt's neurology*. Lippincot: Williams & Williams.
- Sadovnick, A. D., & Baird, P. A. (1988). Multiple Sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet*, 533-541.
- Sakaguchi, S. (2000). Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell*, 455-458.
- Saud, A., & Miller, J. R. (1995). *Multiple Sclerosis*. New Jersey: Wilkins Co.
- Simpson, S., Blizzard, L., Otahal, P., Van Der Mei, I., & Taylor, B. (2011). Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 240- 243.
- Siva, A. (2006). The spectrum of multiple sclerosis and treatment decisions. *Clinical neurology and neurosurgery*, 333-338.
- Skoner, J. R., Wallace, J. A., Fochtman, F., Moore, P. A., Zullo, T., & Hoffman, D. (1996). Blood mercury levels with amalgam retroseals:. *Endod*, 140-141.
- Smestad, C., Sandvik, L., Holmoy, T., Harbo, H. F., & Celius, E. G. (2008). Marked differences in prevalence of multiple sclerosis between ethnic groups in Oslo. *Journal of neurology*, 49-55.

- Sotelo, J., Martínez-Palomo, A., Ordoñez, G., & Pineda, B. (2008). Varicella zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 303-311.
- Steinman, L. (2007). A brief history of TH17, the first major revision in the TH1/TH2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nature Medicine*, 139-145.
- Stone, M. E. (2004). The Effect of Amalgam Separators on Mercury Loading to Wastewater Treatment Plants. *Journal of the California Dental Association*, 32(7), 593-600.
- Tarlacı, S. (2010). *A'dan Z'ye MS*. İstanbul: Nobel Yayınları.
- Tullman, M. J. (2013). Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis. *Am J Manag Care*, 15-20.
- Turkcuoğlu, P., Turgut, B., Celker, U., & Yıldırım, H. (2008). Multipl Sklerozlu Olguda Çift Görme Olmadan Altıncı Sinir Tutulumu. *Fırat Tıp Dergisi*, 18(1), 53-55.
- Türk-Börü, U., Alp, R., Sur, H., & Gül, H. L. (2006). Prevalence of Multiple Sclerosis Door-to-Door Survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*, 17-21.
- Ünal, A. (2018). *Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. İstanbul: Güneş Yayınları.
- Vandeven, J., & McGinnis, S. (2005). An Assessment of Mercury in the Form of Amalgam in Dental Wastewater in the United States. *Water, Air and Soil Pollution*, 349-366.
- Vimy, M. J., Hooper, D. E., King, W. W., & Lorscheider, F. L. (1997). Mercury from maternal “silver” tooth fillings in sheep and human breast milk. *Biological Trace Element Research*, 56(2), 143-152.
- Vukusic, S., & Confavreux, C. (2006). Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 135-137.
- Willer, C. J., Dymont, D. A., Sadovnick, A. D., Risch, N. J., & Ebers, G. E. (2003). Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis: The Canadian Collaborative Study. *Proc Natl Acad Sci USA*, 77-82.

Willis, S. N., Stadelmann, C., Rodig, S. J., Caron, T., & Gattenloehner, S. (2009).

Epstein–Barr virus infection is not a characteristic feature of multiple sclerosis brain. *Brain*, 200-202.

Zilber, N., & Kahana, E. (1996). Risk factors for multiple sclerosis: a case-control study in Israel. *Acta Neurol Scand*, 395-403.



## EKLER

### Ek 1.

#### Yorgunluk

Yorgunluk, MS tanısı olanların %90'ında temel yakınmalardan biridir. Bazen yaşamı zorlaştıran en önemli yakınmalardan biri haline gelir. Genellikle başladığında ısrarlıdır. Sadece yorgunluk olarak, atak olmadan ortaya çıkabilir. Yorgunluk, birincil olarak, doğrudan MS hastalığı ile ilişkili olabileceği gibi, depresyon, aşırı çalışma (MS hastaları çabuk yorulur), kalitesiz uykuların bir sonucu olabilir.

Aşağıda yorgunluğu değerlendirmek için bir test göreceksiniz. Bu sorgulamadaki yorgunluk bitkinlik, enerji yokluğu, halsizlik ve fiziki tükenmişlik anlamında kullanılmaktadır. Cevap ölçeğinde size uygun dereceyi işaretleyiniz. Ölçekte "1" kendi durumunuzla tamamen uyumsuz, 7 rakamı ise "bu bana tam olarak uyuyor" anlamına gelmektedir. Şikayetinizin ağırlığını 1-7 arasında düşünerek her soruya uygun rakamı seçiniz. Bu sorulara geçmiş 2 haftayı dikkate alarak yanıt veriniz.

Kendinize yorgunluk testi yapın...

1. Yorgun olduğum zaman uykum geliyor 1 2 3 4 5 6 7
2. Yorgun olduğum zaman sabırsız oluyorum 1 2 3 4 5 6 7
3. Yorgun olduğum zaman isteklerim azalıyor 1 2 3 4 5 6 7
4. Yorgun olduğum zaman dikkatimi zor topluyorum 1 2 3 4 5 6 7
5. Fiziksel zorlama bende yorgunluğa yol açıyor 1 2 3 4 5 6 7
6. Aşırı sıcak bende yorgunluğa sebep oluyor 1 2 3 4 5 6 7
7. Uzun süre hareket etmemek bende yorgunluk yapıyor 1 2 3 4 5 6 7
8. Stres bende yorgunluk yaratıyor 1 2 3 4 5 6 7
9. Depresif duygu durum bende yorgunluk yaratıyor 1 2 3 4 5 6 7
10. Çalışmak bende yorgunluğa neden oluyor 1 2 3 4 5 6 7
11. Yorgunluğum öğleden sonra şiddetleniyor 1 2 3 4 5 6 7
12. Yorgunluğum sabahları daha fazla 1 2 3 4 5 6 7
13. Gündelik işler yapmak yorgunluğumu arttırıyor 1 2 3 4 5 6 7
14. Dinlendiğim zaman yorgunluğum azalıyor 1 2 3 4 5 6 7
15. Uyumak yorgunluğumu azaltıyor 1 2 3 4 5 6 7
16. Serin havalar yorgunluğumu azaltıyor 1 2 3 4 5 6 7



17. Mutlu edici işler yapmak yorgunluğumu azaltıyor 1 2 3 4 5 6 7
18. Ben kolay yoruluyorum 1 2 3 4 5 6 7
19. Yorgunluğum fiziksel kapasitemi sınırlıyor 1 2 3 4 5 6 7
20. Yorgunluk benim için sık problem oluşturuyor 1 2 3 4 5 6 7
21. Yorgunluk, uzun süreli fiziksel aktivitemi imkansız kılıyor 1 2 3 4 5 6 7
22. Yorgunluğum, temel görev ve sorumluluklarımı engelliyor 1 2 3 4 5 6 7
23. Yorgunluğum hastalığımdan önce çıktı 1 2 3 4 5 6 7
24. Yorgunluğum beni en fazla etkileyen sorundur 1 2 3 4 5 6 7
25. Yorgunluk, ilk üç sıkıntımdan biridir 1 2 3 4 5 6 7
26. Yorgunluk, aile-iş ve sosyal yaşantımı etkiliyor 1 2 3 4 5 6 7
27. Yorgunluk, bende diğer hastalık belirtilerini artırıyor 1 2 3 4 5 6 7
28. Şu anki yorgunluğum, daha önceleri hissettiğimden farklı 1 2 3 4 5 6 7
- TOPLAM /28 = 4 üstü yorgunluk sınırı