

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA CİNSEL  
İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Elif TUNCAY**

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Canan YÜCESAN**

**ANKARA  
2014**

# KABUL VE ONAY

## ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Dr.Elif Tuncay
Anabilim Dalı	: Nöroloji
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Canan Yücesan
Tarih: 30... / 6 / 201...1	

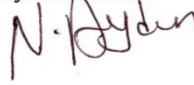
II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Multipl Skleroz Hastalarında Cinsel işlevlerin Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

### Jüri Başkanı

Prof.Dr.Nursel AYDIN  
Nöroloji Anabilim Dalı



### Jüri Üyesi

Prof.Dr.Canan YÜCESAN  
Nöroloji Anabilim Dalı



### Jüri Üyesi

Prof.Dr.Nezih YÜCEMEN  
Nöroloji Anabilim Dalı



## TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunmaktayım. Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerini her zaman bizlerle paylaşmaktan mutluluk duyan, desteğini ve şefkatini her zaman hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nursel AYDIN'a, hekimlik mesleğine ve hayata yaklaşımıyla bizlere örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini her zaman cömertçe bizlerle paylaşan, tezimin her aşamasında sabırla, hoşgörüyle bilgisini ve yardımını esirgemeyerek yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Canan YÜCESAN'a, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm hocalarıma, birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili uzmanımıza ve çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma, klinik ve polikliniğimizizin değerli hemşire, sağlık memuru ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca manevi desteklerini her zaman hissettiğim canım anne ve babama, sevgili eşime ve oğlum Rüzgar'a teşekkür ederim.

Dr. Elif TUNCAY

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY .....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR .....	v
GRAFİKLER DİZİNİ .....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Multipl Skleroz'un Tanımı.....	3
2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyoloji ve İmmünpatogenez .....	4
2.1.2.1. Genetik Yatkınlık .....	4
2.1.2.2. İmmünoloji.....	5
2.1.2.3. Virüsler.....	6
2.1.2.4. Diğer Faktörler .....	6
2.1.3. Histopatoloji.....	6
2.1.4. Klinik .....	9
2.1.4.1. Semptom ve Bulgular.....	11
2.1.4.2. Paroksizmal Semptomlar.....	13
2.1.5. Laboratuvar Bulguları .....	14
2.1.5.1. BOS .....	14
2.1.5.2. MRG.....	15
2.1.5.3. Uyarılmış Potansiyeller .....	16
2.1.5.4. Diğer Testler.....	17
2.1.6. Klinik Gidiş ve Prognoz.....	17
2.1.7. Tanı .....	18
2.1.8. Ayırıcı Tanı .....	18
2.1.9. MS Tedavisi .....	19
2.1.9.1. Akut Atak Tedavisi .....	20

2.1.9.2. Profilaktik Tedavi .....	20
2.1.9.3. Diğer Tedaviler .....	25
2.1.9.4. Genel Önlemler .....	26
2.2. MS Hastalarında Cinsel İşlev Bozukluğu .....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	29
3.1. İstatistiksel Analiz .....	30
4. BULGULAR .....	32
5. TARTIŞMA .....	52
6. SONUÇLAR .....	65
ÖZET.....	68
SUMMARY .....	71
KAYNAKLAR .....	73
EKLER.....	93
EK-1. Mc Donald Tanı Kriterleri.....	93
EK 2. Multipl Skleroz Hasta Bilgi Formu .....	95
EK 3. EDSS .....	96
EK 4. MMSE (Eğitilmişler için) .....	99
EK 5. MMSE (Eğitimsizler için).....	101
EK 6. Multipl Skleroz Hasta Değerlendirme Anketi.....	103
EK 7. Beck Depresyon Envanteri.....	104
EK 8. Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ASEX).....	107
EK 9. Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ASEX).....	108
EK 10. Sürekli Kaygı Ölçeği STAI Form TX-2.....	109
EK 11. Multipl Skleroz Hastalarında Cinsel İşlevlerin Değerlendirilmesi Çalışmasının Kontrol Grubu Bilgi Formu.....	111

## KISALTMALAR

ALT	: Alanin aminotransferaz
ASEX	: Arizona Sexual Experiences Scale (Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği)
AST	: Aspartat aminotransferaz
AÜTF	: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
BDE	: Beck Depresyon Envanteri
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CİB	: Cinsel İşlev Bozukluğu
EDSS	: Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği)
GA	: Glatiramer asetat
IFN	: İnterferon
IgG	: İmmünglobulin G
IV	: İntravenöz
MBP	: Miyelin Bazik Protein
MMSE	: Mini Mental Status Examination (Mini Mental Durum Değerlendirme)
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
PDE-5	: Fosfodiesteraz-5
PML	: Progresif Multifokal Lökensefalopati
PPMS	: Primer Progresif Multipl Skleroz
PRMS	: Progresif Relapsing Multipl Skleroz
RRMS	: Relapsing Remitting Multipl Skleroz

SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPMS	: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
STAI-TX-2	: Sürekli Kaygı Ölçeği
S1PR	: Sfingozin 1 fosfat reseptörü
Th	: T helper
TNF	: Tümör Nekroz Faktör

## GRAFİKLER DİZİNİ

**Sayfa No:**

<b>Grafik 1.</b> Kadın MS hastalarında cinsel işlev bozukluklarının sıklığına göre sıralaması.....	38
<b>Grafik 2.</b> Kadın kontrol grubunda cinsel işlev bozukluklarının sıklığına göre sıralaması.....	38
<b>Grafik 3.</b> Erkek MS hastalarında cinsel işlev bozuklukların sıklığına göre sıralaması.....	39
<b>Grafik 4.</b> Erkek kontrol grubunda cinsel işlev bozukluklarının sıklığına göre sıralaması.....	39



## TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

<b>Tablo 1.</b>	MS’de Sık Görülen Semptom ve Bulgular .....	9
<b>Tablo 2.</b>	MS’de Nadir Görülen Semptom ve Bulgular.....	10
<b>Tablo 3.</b>	MS ayırıcı tanısı .....	19
<b>Tablo 4.</b>	Hasta ve kontrol grubunun özellikleri.....	33
<b>Tablo 5.</b>	MS hastalarının özellikleri .....	34
<b>Tablo 6.</b>	Hasta ve kontrol grubunda cinsel isteğin değerlendirilmesi .....	35
<b>Tablo 7.</b>	Hasta ve kontrol grubunda orgazmın değerlendirilmesi .....	36
<b>Tablo 8.</b>	MS hastalarında ve kontrol grubunda cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan hastaların kadın ve erkekteki dağılımı.....	37
<b>Tablo 9.</b>	Fiziksel değişiklikler (sorun yok/hafif/orta/şiddetli) ve cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki.....	40
<b>Tablo 10.</b>	Fiziksel değişiklikler (sorun yok/sorun var) ve cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki .....	43
<b>Tablo 11.</b>	Hastaların MS’in cinsel hayatlarını nasıl etkilediğiyle ilgili düşünceleri ve cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki .....	45
<b>Tablo 12.</b>	Fonksiyonel sistem skoru ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki.....	45
<b>Tablo 13.</b>	Fonksiyonel sistem tutulumu ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki .....	47
<b>Tablo 14.</b>	EDSS değeri ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki.....	48
<b>Tablo 15.</b>	MS klinik seyri ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki.....	48
<b>Tablo 16.</b>	Ataklarla cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki.....	49
<b>Tablo 17.</b>	Toplam ASEX skoru ile fiziksel değişiklikler arasındaki ilişki.....	50
<b>Tablo 18.</b>	Total ASEX skoru ile fonksiyonel sistem skoru ve EDSS değeri arasındaki ilişki .....	51

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin (SSS) beyaz cevherinde inflamasyon, demiyelinizasyon ve glial skarlaşma ile seyreden kronik bir hastalıktır. Genellikle genç erişkinlerde ortaya çıkar. Hastalığın seyrinde çok çeşitli klinik tablolar oraya çıkabilir.

Cinsel işlev bozukluğu (CİB); önemli, ancak sıkça gözden kaçırılan bir MS semptomudur (Zorzon ve ark. 1999). Bu konu ile ilgili ayrıntılı ilk çalışma Lundberg tarafından 1981 yılında 25 hafif form MS'li kadın hasta ile yapılmıştır (Lundberg ve ark. 1981). İngilizce literatürde MS'te CİB ile ilgili 100'ün üzerinde hasta grubu ile yapılmış yalnızca dört çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda hastanın yaşı, semptomların başlangıç yaşı, hastalık süresi, MS klinik seyri, son bir yılda geçirilen atak sayısı, son atak üzerinden geçen süre, fiziksel değişiklikler (kas güçsüzlüğü, kas spazmı, dizestezi gibi), yorgunluk, nörolojik muayene bulguları, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale - EDSS), Mini Mental Durum Değerlendirme (Mini Mental Status Examination - MMSE) gibi değişkenlerle CİB'nin ilişkisi arasında çelişkili sonuçlar bulunmuştur. (Zorzon ve ark. 1999, Zivadinov ve ark.1999, Demirkıran ve ark. 2006, Çelik ve ark. 2013).

Zorzon ve ark. tarafından yapılan birbirinin devamı niteliğindeki iki çalışmada MS hastalarında CİB'nin erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğu, relapsing remitting seyir ile negatif, primer progresif seyir ve yorgunluk başta olmak üzere fiziksel değişikliklerle (kas güçsüzlüğü, kas spazmı, dizestezi gibi) pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalarda ek olarak CİB'nin yaş, hastalık semptomlarının başlama yaşı, sfinkterik bozukluk, EDSS ve kognitif bozukluk ile pozitif ilişkili olduğu ileri sürülmüştür; hastalık süresi ve kadınlarda son atak üzerinden geçen süre ile ise ilişkisiz bulunmuştur (Zorzon ve ark. 1999, Zivadinov ve ark.1999).

McCabe tarafından yapılan bir çalışmada CİB, semptomların başlangıç yaşı, son altı ay ve son iki yıl içinde geçirilen atak sayısı ile ilişkisiz bulunmuştur. Yine aynı çalışmada MS hastalarındaki CİB'nin kadınlarda daha fazla olduğu bulunmuştur (McCabe 2004).

Mattson ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise MS hastalarındaki yorgunluğun cinsel hayatı kötüleştirmede bulunmuştur (Mattson ve ark. 1995).

Bu tez çalışmasının amacı:

MS hastalarında cinsel işlevleri değerlendirmek ve CİB'nin sıklığını belirlemektir. Cinsel işlevlerin yaş, cinsiyet, eğitim durumu, hastaların kullandıkları ilaçlar, sigara kullanımı ve miktarı, alkol kullanımı, fonksiyonel sistemlerdeki tutulum ve EDSS, güçsüzlük, duyu değişiklikleri, yorgunluk gibi fiziksel değişiklikler, kognitif kapasite, hastalık süresi, MS klinik seyri, atak sıklığı, toplam atak sayısı, son atak üzerinden geçen süre, depresyon ve anksiyete ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Multipl Skleroz'un Tanımı

MS; SSS'nin etyolojisi bilinmeyen, inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalıdır (Stuve ve ark. 2006). Hastalık kroniktir ve genellikle genç erişkinlikte başlar (Sadiq 2010). Patolojik olarak, SSS beyaz cevherinde, multipl alanlarda inflamasyon, demiyelinizasyon ve glial skarlaşma görülür (Sadiq 2010). Klinik seyri, benign ve büyük oranda asemptomatik hastalıktan, hızlı progresif ve özürleyici bozukluğa kadar değişir (Sadiq 2010). Hastalığın erken döneminde etkin tedavi başlanırsa, hastalığın doğal seyri olumlu yönde değişebilir (Sadiq 2010).

#### 2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Hastalık 20-40 yaşları arasında başlar (Kurtzke ve ark. 1992, Liguori ve ark. 2000). Nadiren çocuklarda da görülebilir (Ghezzi ve ark. 1997). MS, daha yaşlı kişilerde de (örn:60 yaş üstü) tanımlanmıştır; ancak bunun kişilerdeki semptom ve bulguların önceden beri olup olmadığının belirlenmesindeki zorluktan kaynaklandığı düşünülmüştür (Martinelli ve ark. 2004). Bu kişilerde MS patofizyolojisinin yıllar önce başladığı; ama klinik bulguların ortaya çıkmasının geciktiği zannedilmektedir (Stuve ve ark. 2006). Bauer ve Hanefeld'in 660 hastalık serilerinde semptomu olan en küçük hasta 3 yaşında ve en yaşlı hasta ise 67 yaşında olarak bildirilmiştir (Sadiq 2010).

MS, kadınlarda erkeklere göre iki kat sık görülür (Sadovnick ve ark.1982, Wallin ve ark. 2004). Yeni epidemiyolojik çalışmalarda, özellikle kadınlarda hastalığın insidansında artış olduğu ve kadın erkek oranının arttığı belirlenmiştir (Orton ve ark. 2006, Debouverie 2009, Ramagopalan ve ark. 2009).

Hastalığın coğrafi dağılımı dengeli değildir. Her iki yarım kürede, hastalık sıklığı enlem derecesi arttıkça artmakla birlikte 65. enlemin üzerinde hastalık sıklığı azalır. Kuzey Avrupa'nın çoğu, kuzey Amerika, güney Kanada, güney Avustralya ve Yeni Zelanda MS prevelansının yüksek olduğu yerlerdir ve buralardaki hastalık prevalansı 30/100000 ve üstü değerlerdir. Kuzey Avrupa, güney Amerika, Anadolu,

Orta Doğu, Hindistan, kuzey Afrika bölgeleri ve Güney Afrika'da hastalığın prevalansı 5-30/100000'dir. Düşük prevalans alanları Japonya, Çin, Latin Amerika ve Güney Amerika'dır ve prevalansı 5/100000'in altındaki değerlerdir (Sadiq 2010).

MS'in prevalans hızı ırksal farklılık da göstermektedir. Prevalans; beyaz ırkta yüksek, Asyalı ve siyah ırkta ise düşüktür (Sadiq 2010).

Göç eden toplumlarla yapılan çalışmalar, MS riski açısından genetik faktörler sabit kalırken çevresel değişikliklerin önemli olduğunu göstermiştir. On beş yaşından önce kendi ülkesinden başka bir yere göç edenlerde hastalık prevalansı göç ettikleri ülkedeki gibi, on beş yaşından sonra göç edenlerde ise hastalık prevalansı kendi ülkelerindeki gibi bulunmuştur. Bu verilerle de puberte sırasında kazanılan uzun latanslı bir enfeksiyöz ajanın varlığı düşünülmüştür. MS epidemilerinin görülmesi, çevresel etkenlerle ilgili başka kanıtlar sağlamıştır (Sadiq 2010).

### **2.1.2. Etyoloji ve İmmünpatogenez**

MS etyolojisi bilinmemektedir. Genetik olarak yatkın kişilerde, yaşamın erken dönemlerinde karşılaşılan tetikleyici bir faktörün otoimmün mekanizmayı zaman içerisinde uyararak demiyelinizasyona neden olduğu düşünülmektedir (Sadiq 2010).

#### **2.1.2.1. Genetik Yatkınlık**

Yapılan çalışmalar MS'te genetik yatkınlık olduğunu ortaya koymuştur. Beyaz ırkta MS riski daha yüksektir. MS'li hastaların yaklaşık %15'inin etkilenmiş bir akrabası vardır. MS hastalarının kardeşlerinde risk yaklaşık %2.6, ebeveynlerinde yaklaşık %1.8 ve çocuklarında yaklaşık %1.5'tir. Monozigotik ikizlerde konkordans oranı yaklaşık %25 ve aynı cinsiyete sahip dizigotik ikizlerde konkordans oranı %2.4'tür. Kromozom 6 üzerinde bulunan majör histokompatibilite kompleksi, MS'te önemi olan genetik belirleyicilerden biri olarak saptanmıştır. Beyazlarda, sınıf II haplotip DR15, DQ6, Dw2, artmış MS riski ile ilişkilidir (Sadiq 2010).

### 2.1.2.2. İmmünoloji

MS ve demiyelinizasyonun hayvan modellerinde periferik kan, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve SSS patolojisi ile ilgili bulgular, MS patogenezinde otoimmün mekanizmaların rolü olduğunu düşündürmektedir. Supresör CD8+ T hücrelerinin ve otolog mikst lenfosit reaksiyon aktivitesinde azalma olur. Otoimmün bir hastalık olan Sistemik Lupus Eritematozus'dakine (SLE) benzer şekilde MS'de de periferik kandaki CD4+CD45RA+ supresör-indükleyici T hücrelerinin sayısında azalma görülür (Sadiq 2010).

Özellikle MS'in akut fazında BOS pleositozu sık görülür. Yardımcı-indükleyici (CD4+CDw29+ hücreler) T hücreleri, hücrelerin büyük kısmını oluşturur ve periferik dolaşımdan çok BOS'da daha yüksek oranlarda bulunur. Aksine, supresör hücreleri indükleyen CD4+CD45RA+ T hücrelerinin sayısı azalır. MS hastalarının BOS'unda bazı T lenfositler aktif olarak bulunur; ancak antijenik uyarın tam olarak bilinmemektedir. T hücrelerinin, miyelin bazik protein (MBP) ve proteolipid proteinin çeşitli epitoplarna karşı reaktivite gösterdiği belirlenmiştir. Herbir T hücre klonu için özel olan T hücre reseptör geni analizi sonucuna göre immün yanıt poliklonaldır ve bu nedenle multipl antijenik spesifiteye sahip olma olasılığı yüksektir (Sadiq 2010).

Antikor salgılayan B hücreleri de MS'de aktive olur. BOS'daki immünglobulin G (IgG) miktarı ve IgG sentez hızı da artar. BOS hücrelerinin sadece az sayıda klonu aktive olduğundan, yanıt oligoklonaldır. Benzer oligoklonal IgG'ler serumda ya hiç bulunmaz ya da BOS'a kıyasla daha düşük konsantrasyonda bulunur (Sadiq 2010).

Perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu, SSS immünpatolojisi için tipiktir. MS lezyonlarındaki baskın lenfositler yardımcı-indükleyici hücrelerdir (CD4+CDw29+). Birçok T hücrelerinde interlökin-2 reseptörleri gösterilebilir, bu da bu hücrelerin immünolojik olarak aktive olduklarını gösterir. Kronik lezyonlarda, plak kenarlarının çevresinde gama/delta T hücreleri görülür. Oligoklonal IgG de MS plaklarında saptanır (Sadiq 2010).

Aktif T hücreleri ve makrofajlardan tümör nekroz faktör (TNF) salınır. TNF, oligodendroglial hücrelere ve miyeline toksiktir ve MS plaklarında bulunabilir.

BOS'daki TNF düzeyi, MS hastalık aktivitesiyle korelasyon gösterebilir (Sadiq 2010).

### **2.1.2.3. Virüsler**

Hayvan çalışmalarında virüsle indüklenmiş demiyelinizan hastalık modelleri oluşturulmuştur. Genetik faktörler demiyelinizasyon gelişimine yatkınlığı ve klinik hastalık gelişimini etkiler; bu yatkınlık, viral belirleyicilere yönelik olarak hayvanlarda gelişen immün yanıtla bağlantılıdır. Bu nedenle, MS'te demiyelinizasyon viral enfeksiyonla tetiklenebilir. MS patogenezinde en sık suçlanan virüsler Epstein-Barr virüsü, insan herpes virüsü 6 ve clamidya pneumonia'dır. Erken enfeksiyon sonrası virüsün latent kaldığı ve klinik relapsların viral reaktivasyon periyodundan kaynaklandığı düşünülmektedir (Sadiq 2010).

### **2.1.2.4. Diğer Faktörler**

Yapılan çalışmalarda travma ve MS arasında ilişki bulunamamıştır (Siva ve ark. 1993, Sadiq 2010). Gebelik suçlanan diğer faktörler arasındadır. Ataklar daha çok gebelik dönemi yerine postpartum dönemde yığılma göstermektedir. Bu durumun hormonal nedenlerle ilişkili olup olmadığı aydınlatılamamıştır. Gebeliğin MS'i kötüleştirdiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır (Sadiq 2010). Aşılama, anestezi, cerrahi ve lomber ponksiyon da tetikleyen faktör olarak suçlanmış; ancak yapılan çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (Sadiq 2010).

### **2.1.3. Histopatoloji**

Klinik hastalığın histopatolojik karşılığının, plaktaki miyelinin kaybına bağlı olarak aksonun demiyelinizan kısmında aksiyon potansiyelinin bozuk bir şekilde iletilmesi ve iyon kanallarının açığa çıkması olduğu düşünülüyordu. MS hakkındaki yeni çalışmalar aktif demiyelinizan lezyonlardaki akson hasarını ortaya koymuştur. Bu sürecin bağımsız mı olduğu ya da demiyelinizasyonun bir sonucu mu olduğu henüz bilinmiyor; fakat yeni yeni araştırılmaya başlanan MS patolojisinde dikkate değer bir şekilde bu hastalığın nörodejeneratif kısmına odaklanılmaya başlanmıştır

(Stuve ve ark. 2006). Kısmi veya total aksonal hasarın, hastalığın erken dönemlerinde başladığını ve kümülatif aksonal kaybın en sonunda nörolojik bulgulara neden olabileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır (Ferguson ve ark. 1997, van Waesberghe ve ark. 1999). Histopatolojik çalışmalar aktif inflamasyon ve demiyelinizasyon alanında çok sayıda hasarlanmış ve distrofik nöron olduğunu ortaya çıkarmıştır (Trapp ve ark. 1998). Demiyelinizasyon aynı zamanda doku hacmini düşürüyor olsa da SSS atrofisi ve klinik hastalığa esas katkıda bulunan şeyin MS'deki aksonal kaybın olduğu düşünülmektedir (Stuve ve ark. 2006).

Relapsing-remitting MS (RRMS), Primer Progresif MS (PPMS) ve Sekonder Progresif MS (SPMS) patolojisini karşılaştıran birkaç histolojik çalışma bulunmaktadır. Bulguların çoğu yapılan biyopsi ve otopsi materyallerinin histolojik analizine dayanmaktadır (Antel ve ark. 2012). Otopsi ile MS lezyonlarından alınan biyopsilerde dört farklı demiyelinizasyon paterni tanımlanmıştır (Lucchinetti ve ark. 1998). Bu değişik paternlerden patern 1: %15, patern 2: %58, patern 3: %26 ve patern 4: %1 oranında tespit edilmiştir. Bu dört patern tüm MS alt tiplerinde tespit edilmiştir. Bu çalışma temporal ve patojenik heterojenite nedeniyle spekülasyona yol açabilecekken, daha yeni bir histopatolojik çalışma MS tanılı kişilerdeki aktif lezyonların oldukça homojen, T ve B hücre infiltrasyonu ile karakterize olduğunu öne sürmüştür (Breij ve ark. 2008). İlerideki çalışmalar MS lezyonlarındaki histopatolojik heterojenitenin doğru bir fenomen olup olmadığını veya bir lezyon evrimini gösterip göstermediğini ortaya koyacaktır (Stuve ve ark. 2006).

Lezyonda ya da lezyon sınırında, makrofajlardan zengin sitoplazmik erken miyelin yıkım ürünleri ile karakterize aktif demiyelinizan beyaz cevher lezyonları SPMS ve PPMS'den ziyade sıklıkla RRMS'lerde görülür. Sitoplazmik miyelin yıkım ürünlerinin olmadığı, mikroglia ve/veya makrofajlarla çevrelenmiş inaktif ya da kronik aktif MS lezyonları SPMS ve PPMS hastalarında benzer oranlarda bulunur (Kutzelnigg ve ark. 2005). SPMS'de perivasküler birikim ve lezyon sahasında hücresel elemanların fazlalığı PPMS'den daha fazladır (Revesz ve ark. 1994). Hastalık kronikleştikçe MS lezyonlarındaki aktivasyon azalır. Beyaz cevher normal görünse de mikroglial aktivasyon, mikroglial nodüller ve diffüz düşük seviye T-hücre aktivasyonu ile seyreden hafif global inflamasyon daha belirginleşir (Antel ve ark. 2012). SPMS ve PPMS'de normal görünen beyaz cevherde, RRMS'tekinden daha belirgin diffüz inflamatuvar değişiklikler olur (Kutzelnigg ve ark. 2005).



SPMS’de meningeal folikül benzeri B-hücreleri ve CD21+ CD35+ foliküler dentritik hücreler içeren yapılar bulunmuştur (Serafini ve ark. 2004, Magliozzi ve ark. 2007). Folikül benzeri yapılar bulunan hastalarda hastalık daha erken yaşta başlamaktadır ve geri dönüşümsüz özürlülük ve ölüm, folikül olmayan hastalara göre daha erken gerçekleşmektedir (Magliozzi ve ark. 2007). Demiyelinizasyonun yayılımı hastalık süresince artmaktadır (Antel ve ark. 2012). Relapsing-remitting hastalığı olan (ortalama hastalık süresi 120 ay) hastalarda ön beyindeki beyaz cevherin %10.3’ü demiyelinize olurken, sekonder progresif hastalığı olanlarda (ortalama hastalık süresi 192 ay) %24.3’ü demiyelinize olmaktadır. PPMS’de ise (ortalama hastalık süresi 198 ay) bu oran sadece %6.54 olarak bulunmuştur (Kutzelnigg ve ark. 2005). SPMS’li hastalarda serebellumdaki demiyelinizan yük de PPMS ve RRMS’in 3-4 katı daha fazla bulunmuştur (Kutzelnigg ve ark. 2007). SPMS ve PPMS’te spinal kord ve korteksteki lezyon yükü karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur (Kutzelnigg ve ark. 2005, Bramow ve ark. 2010). Yapılan bir çalışmada spinal kord lezyon yükünün, SPMS’te PPMS’e göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (Tallantyre ve ark. 2009). Gri madde demiyelinizasyonunun sadece korteks ve spinal korda sınırlı olmayıp, derin gri cevherde de olabileceği gösterilmiştir (Gilmore ve ark. 2009).

MS’deki nöronal hasar nöron hücre gövdesi, dentrit ya da sinapslarla sınırlı değildir, aksonlar da etkilenir. Histopatolojik çalışmalarda aksonal hasar farklı tekniklerle derecelendirilmiştir (Antel ve ark. 2012). Progresif hastalık seyrinde daha diffüz inflamatuvar reaksiyon görülmektedir. PPMS ve SPMS’te, RRMS’e göre normal görünen beyaz cevherde akut aksonal hasar daha fazla olmaktadır (Kutzelnigg ve ark. 2005).

Erken MS lezyonlarında demiyelinizasyon sık görülen bir fenomendir (Tallantyre ve ark. 2009, Gilmore ve ark. 2009). Kronik MS lezyonlarında demiyelinize alanlar normal miyelinli alanlara göre daha soluk görülür; çünkü aksonların azalması ve miyelin kılıf daha incedir (Antel ve ark. 2012). Kronik MS’te gölge plaklar denen tamamen demiyelinize alanlar göreceli olarak daha nadirdir ve bunların oranı %20 kadardır (Barkhof ve ark. 2003, Patani ve ark. 2007, Tallantyre ve ark. 2009). Demiyelinizasyon derecesi lezyon yeri, lezyon büyüklüğü ve hastalık seyri gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. Kortikal ve subkortikal lezyonların periventriküler lezyonlara göre ve küçük lezyonların büyük lezyonlara göre daha fazla demiyelinizasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Patani ve ark. 2007, Albert ve ark.

2007, Tallantyre ve ark. 2009). RRMS, SPMS'e göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla remiyelinizasyon göstermektedir (Patrikios ve ark. 2006). Remiyelinizasyon ne zaman ve ne kadar oluyor ve kliniğe yansımaları nasıl oluyor gibi sorunların çözülmesi için remiyelinizasyonu ölçen görüntüleme tekniklerine ihtiyaç vardır (Patani ve ark. 2007).

#### 2.1.4. Klinik

MS'de semptom ve bulgular çeşitlidir. Omurilikten serebral kortekse kadar SSS'nin herhangi bir yerinin hasar görmesinden kaynaklanan tüm semptomlar saptanabilir (Tablo 1 ve 2) (Sadiq 2010).

**Tablo 1.** MS'de Sık Görülen Semptom ve Bulgular

Fonksiyonel Sistem		%Sıklık (min)	%Sıklık (maks)
Motor	Kas güçsüzlüğü	65	100
	Spastisite	73	100
	Refleksler (hiperrefleksi, Babinski, karın cildi refleksinin yokluğu)	62	98
Duyu	Vibrasyon/pozisyon duyusunda bozulma	48	82
	Ağrı, ısı veya dokunma duyusunda bozulma	16	72
	Lhermitte bulgusu	1	42
Serebellar	Ataksi (ekstremiteler/yürüme/trunkal)	37	78
	Tremor	36	81
	Nistagmus (beyin sapı veya serebellar)	54	73
	Dizartri (beyin sapı veya serebellar)	29	62
Kraniyal sinir/beyin sapı	Görmede etkilenme	27	55
	Oküler bozukluklar (nistagmus dışında)	18	39
	Kraniyal sinir V, VII, VIII	5	52
	Bulber bulgular	9	49
	Vertigo	7	27
Otonom	Mesane işlev bozukluğu	49	93
	Barsak işlev bozukluğu	39	64
	Cinsel işlev bozukluğu	33	59
	Diğerleri (terleme ve vasküler anormallikler)	38	43
Psikiyatrik	Depresyon	8	55
	Öfori	4	18
	Bilişsel anormallikler	11	59
Diğer	Yorgunluk	59	85

**Tablo 2.** MS’de Nadir Görülen Semptom ve Bulgular

<b>İyi Bilinenler</b>	<b>Nadir Görülenler</b>
Jeneralize nöbet	Afazi
Tonik nöbet	Anosmi
Baş ağrısı	Hıçkırık
Trigeminal nevralsi	İşitme azlığı
Paroksizmal dizatri/ataksi	Horner sendromu
Paroksizmal kaşıntı	Kardiyak aritmi
Kore/atetoz	Akut pulmoner ödem
Miyoklonus	Hipotalamik işlev bozukluğu
Fasiyal hemispazm	Narkolepsi
Miyokimi	
Spazmodik tortikollis/fokal distoni	
Alt motor nöron bulguları-kas erimesi, tonusta azalma, arefleksi	
Huzursuz bacak	
Histeri	

Nörolojik belirtiler etkilenen bölgeye ve demiyelinizasyon odağının büyüklüğüne göre çok çeşitlilik gösterir. Lezyonlar SSS’nin belirli bölgelerini tutmaya daha fazla eğilim gösterdiğinden MS için tipik olarak tanımlanan belirli semptom ve bulgu grupları ile radyolojik görünümler ortaya çıkabilir (Ropper ve Samuels 2009).

Hastalığın en sık başlangıç bulgu ve semptomları bacaklarda duyu bozuklukları (%30), kısmi ya da tam görme kaybı (%16), bacaklarda akut-subakut motor işlev bozukluğu (%13), çift görme (%7) ve yürüyüş bozuklukları (%5) olarak sayılabilir (Stuve ve ark. 2006). Bu semptom ve bulgular izole ya da kombinasyon olarak görülebilirler ve “klinik atak” olarak değerlendirilebilmeleri için en az 24 saat devam etmeleri gerekir (Stuve ve ark. 2006). SSS’de etkilenen bölgeye göre hastalardaki klinik prezentasyon çok değişkenlik gösterir (Stuve ve ark. 2006).

İlk semptomların tam remisyonu sık olur; ancak izleyen ataklarda tam olmayan remisyonlar görülür (Sadiq 2010).

Gebelikte, hastalıkta klinik stabilizasyon ve hatta düzelme eğilimi görülür (Ropper ve Samuels 2009). Doğum sonrası ilk birkaç ayda ise atak sıklığında iki kata kadar artış görülür (Birk ve ark. 1986). Her trimesterde ortalama atak sıklığı giderek azalır. Üçüncü trimesterde beklenen oranın üçte biri kadardır (Ropper ve Samuels 2009).

#### **2.1.4.1. Semptom ve Bulgular**

Hastaların yaklaşık yarısında ilk semptom bir ya da daha fazla ekstremitede güçsüzlük ve/veya uyuşmadır. Gövdede bant tarzında sıkışma hissi sıklıkla omurilik arka kordon tutulumu ile ilişkilidir. Belirtiler nadiren akut olarak ortaya çıkar, genellikle saatler-günler içerisinde ortaya çıkar. Bulgular önemsenmeyecek kadar hafif bir tablodan, spastik veya ataksik parapareziye kadar değişebilir. Derin tendon refleksleri korunur ve zamanla hiperaktif hale gelebilir, taban derisi refleksi ekstansör olabilir, karın cildi refleksi kaybolabilir, çeşitli derecelerde yüzeysel ve derin duyu kusuru eşlik edebilir (Ropper ve Samuels 2009).

Boyun fleksiyonu ile omuzlardan sırtta, bazen de uyluk ön kısmına yayılabilen iğnelenme-elektriklenme hissi olabilir ve buna “Lhermitte bulgusu” denilmektedir. Demiyelinize aksonların boyun fleksiyonu ile servikal omurilikte ortaya çıkan gerilim ya da basınca duyarlılığının artmasına bağlıdır (Ropper ve Samuels 2009). Yapılan bir çalışmada, Lhermitte bulgusu olan hastaların %94’ünde servikal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) demiyelinizan lezyonlar tespit edilmiştir (Heidi ve ark. 2006). Hastalar sıcağa maruz kaldığında belirtilerde geçici kötüleşme yaşarlar; buna da “Uhthoff fenomeni” adı verilmektedir (Bot ve ark. 2004).

Hastaların yaklaşık %25’inde başlangıç belirtisi optik nörit atağı şeklindedir. Tipik olarak bir gözde birkaç gün içinde ortaya çıkan total veya parsiyel bir görme kaybı olur. Çoğu hastada görme kaybından bir iki gün önce göz hareketleri ile veya göz küresinin palpasyonu ile artan ağrı görülür (Ropper ve Samuels 2009). Nadiren görme kaybı birkaç hafta süre ile ilerleyen bir seyir gösterir (Ormerod ve ark. 1986). Görme alanı defektleri çok çeşitlidir ve nadiren homonim hemianopsi şeklindedir. Hastaların %10’unda papillit saptanır. Sıklıkla, optik sinir tutulumu retrobulber nörit şeklindedir. Görme ile ilgili şikayeti olmayan ve MS olabileceği düşünülen bir

hastada göz tutulumunun daha geri planda kalabilecek bulguları (aferent pupil defekti, retinal sinir liflerinde atrofi, retinal venlerde kılıflanma (sheathing) ve görsel uyarılmış potansiyel bozuklukları) araştırılmalıdır (Ropper ve Samuels 2009).

Optik nöritli hastaların yaklaşık yarısı tamamen iyileşir, geri kalan hastaların büyük bir kısmı, ciddi görme kaybı ve optik atrofi gelişse bile büyük oranda düzelme gösterir (Slamovitis ve ark. 1991). Genellikle renklerin desaturasyonu şeklini alan diskromatopsi ise sıklıkla kalıcı olmaktadır. Düzelme birkaç ay devam edebilir (Ropper ve Samuels 2009).

Akut transvers miyelit MS belirtisi olarak karşımıza çıkabilir. MS'te omurilik bulguları asimetrik ve inkomplettir. İnen ve çıkan traktusların yalnızca bir kısmı tutulur; parapleji ve tam duyu kaybının birlikte olması beklenmez. Klinik olarak hastalık saatler veya günler içerisinde ilerleyen simetrik veya asimetrik paraparezi veya parapleji, asendan parestezi, ayaklarda derin duyu kaybı, seviye veren duyu kaybı, sfinkter işlev bozukluğu ve bilateral Babinski ile karakterizedir. Genellikle MRG'de omurilikte uygun bir seviyede fokal demiyelinizasyon görülür. Serebral hemisferlerde de daha önceden belirti vermemiş bile olsa demiyelinizasyonla uyumlu lezyonlar görülmesi beklenir (Ropper ve Samuels 2009).

Yürümede dengesizlik, diplopi, vertigo, kusma gibi beyin sapı bulguları, bütün bir kolda ya da bacakta parestezi veya uyuşukluk, nevralji benzeri yüz ağrısı ve idrar yapma güçlükleri gibi bulgular da özellikle erken MS bulguları olarak karşımıza çıkar. Hemipleji, trigeminal nevralji, fasial paralizi, sağırılık, nöbet şeklindeki belirtiler de daha nadir olmak üzere görülebilir. Sıklıkla bu belirtilerden birkaçı bir arada ya da ardı sıra ortaya çıkar (Ropper ve Samuels 2009).

MS hastalarında ataksi ve nistagmus sık olarak görülen bulgulardandır. Bu bulgulara parezi ve spastisite de eşlik edebilir. Uzun süreli hastalık olgularında, hastanın ekstremitelerini veya gövdesini hareket ettirmeye yönelik en ufak bir girişimde şiddetli ataksi formları görülebilir. Serebellar ataksinin yanı sıra, arka kordon veya beyin sapı medial lemniskuslarının tutulumuna bağlı sensoriyel ataksi de olabilir (Ropper ve Samuels 2009).

Diplopi, sık görülen belirtilerdendir. Sıklıkla medial longitudinal fasikulusların tutulumuna bağlı ortaya çıkan internükleer oftalmopleji tablosu

nedeniyedir ve sıklıkla bilateralidir. Seyrek olarak supranükleer bağlantıların tutulmasına ve oküler motor sinirlerin beyin sapındaki seyirleri sırasında tutulmalarına bağlı bakış parezileri de olabilir.

Fasial miyokimi, fasial paralizi, tinnitus, işitme kaybı, şekillenmemiş işitsel halüsinasyonlar, vertigo, kusma ve nadiren stupor ve koma görülebilecek seyrek beyin sapı belirtileri arasındadır (Ropper ve Samuels 2009).

Uzun süreli MS hastalarının yaklaşık yarısında kognitif kötüleşme ve ilerleyici bir gerileme bulunur. Dil işlevleri ve diğer entellektüel işlevler korunurken; dikkatte azalma, işleme hızında yavaşlama ve yürütücü işlevlerde azalma olur. Bu özellikler “subkortikal demans” olarak adlandırılan durum ile uyumludur (Ropper ve Samuels 2009).

İdrar tutukluğu, yetiştirememe, sık idrara gitme, idrar kaçırmaya gibi mesane işlev bozuklukları sıklıkla omurilik tutulumu sonucu karşımıza çıkar. Daha nadir olarak da sakral omurilik segmentlerinin tutulumuna bağlı idrar retansiyonu olabilir (Ropper ve Samuels 2009).

Fekal inkontinans daha az sıklıkta görülür. Konstipasyon ise sık karşılaşılan bir semptomdur (Sadiq 2010).

Erkeklerde libido kaybı ve erektil disfonksiyon sık karşılaşılan problemlerdendir. Bunların sfinkterik bozukluklar ile birlikte olma olasılığı yüksektir. Psikolojik problemler durumu daha da ağırlaştırabilir. Kadınlarda da CİB siktir. Vajinal ıslanmada azalma ve orgazma ulaşamama majör problemlerdendir (Sadiq 2010).

Duygudurum bozukluğu sık görülür. MS’lilerde depresyon sık görülür (Sadiq 2010).

#### **2.1.4.2. Paroksizmal Semptomlar**

Genellikle birkaç saniye ile birkaç dakika arasında süren, gün içinde pek çok kez tekrarlayabilen ani nörolojik defisit ataklarıdır (Ostermann ve ark. 1975). Bu ataklar bazen hastalığın ilk belirtisi olarak karşımıza çıksa da daha sık olarak hastalığın yineleyici fazında görülür. En sık görülen fenomenler arasında dizartri ve

ataksi, bir ekstremitede paroksizmal ağrı ve dizestezi, ışık çakmaları, paroksizmal kaşıntı, tonik kasılmalar (elde, bilekte, dirsekte distonik fleksiyon spazmı ile bacakta ekstansiyon) yer alır. Bu belirtiler duysal uyararla veya hiperventilasyonla tetiklenebilir. Bu paroksizmal fenomenlerin nedeni belli değildir. Lezyon içinde yer alan bitişik demiyelinize aksonlarla efaptik iletiye bağlı olduğu ileri sürülmüştür (Ropper ve Samuels 2009).

MS'de görülen bir diğer belirti aşırı yorgunluktur. Genellikle geçicidir, ateş veya diğer hastalık aktivitesi bulguları varken görülür; ancak bazen kalıcıdır (Ropper ve Samuels 2009).

### **2.1.5. Laboratuvar Bulguları**

#### **2.1.5.1. BOS**

MS hastalarının yaklaşık 1/3'ünde (özellikle akut başlangıç ve alevlenme sırasında), hafif derecede mononükleer bir pleositoz görülebilir (6-20 hücre/mm<sup>3</sup>). Hücre sayısı her durumda 50'nin altındadır (Ropper ve Samuels 2009).

MS hastalarında BOS'ta, SSS'de üretilen gama globulin yapısında protein sentezi bulunduğu ve bunların agaroz jel elektroforezinde belirgin bantlar halinde göç ettikleri gösterilmiştir (Tourtellotte ve ark. 1978). Bunlara "oligoklonal bant" denmektedir. MS tanısının doğrulanması için yapılan en yaygın BOS testidir. Hastaların %90'ından fazlasında BOS'da birkaç adet bant gösterilebilir. BOS'ta oligoklonal bantlar varken serumda bulunmaması MS tanısı için önemlidir (Ropper ve Samuels 2009). İlk atakta oligoklonal bantların tespit edilmesi, kronik yineleyici MS gelişme olasılığını öngörebilir diyen araştırmalar bulunmaktadır (Moulin ve ark. 1983).

Hastaların yaklaşık %40'ında BOS'ta total protein miktarı artmış olabilir. Bu artış genellikle 100mg/dl'nin altındadır. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde gama globulin (özellikle IgG) oranı artar. Tanıda IgG indeksi de kullanılır. BOS ve serumda, IgG ve albumin düzeyleri ölçülerek hesaplanır (Ropper ve Samuels 2009).

Duyarlı radyoimmünoassay yöntemi kullanıldığında akut MS atağı sırasında çoğu hastanın BOS'unda yüksek miktarlarda MBP konsantrasyonunda artış

bulunduđu, bu deęerlerin yavař progresif MS'te daha dűřűk veya normal bulunduđu, atak dűzeldięinde de normale dűndűęű gűsterilmiřtir (Cohen ve ark. 1976). Miyelin hasarına yol açan dięer bazı hastalıklarda da BOS'ta MBP artıřı olabilir, bu nedenle bu test tanı amaçlı olarak çok yararlı deęildir (Ropper ve Samuels 2009).

### **2.1.5.2. MRG**

Serebrum, beyin sapı, optik sinirler ve omurilikteki asemptomatik plakları gűsterebilmesi nedeniyle MS tanısında artık MRG'nin en yararlı laboratuvar inceleme yűntemi olduđu kabul edilmektedir. Serebral lezyonlar sayıca çok olsa bile, çoęu asemptomatik olma eęilimindedir ancak; omurilik lezyonları hemen daima belirti verir (Ropper ve Samuels 2009). Omurilik lezyonları gűsterilerek, sinir sisteminde ikinci bir tutulum bűlgesi ortaya konarak tanının doęrulanmasına katkıda bulunulur (Bot ve ark. 2004).

Kronik MS lezyonlarının bazı tipik MRG gűrűntűleri vardır. Genellikle, kronik MS plakları T2 aęırlıklı gűrűntűlerde hiperintens, FLAIR gűrűntűlerde ise daha da belirgin olabilir. Bazı arka fossa lezyonlarında tersi durum sűz konusu olabilir (Ropper ve Samuels 2009). MS lezyonlarında kavitasyon geliřebilir ve T1 aęırlıklı gűrűntűlerde hipointens gűrűnűr. Zaman içerisinde toplam T1 hipointens gűrűntűleri (kara delikler) lezyon yűkűnűn yavař yavař arttıęını gűsterir (Ropper ve Samuels 2009). Bir çalıřmada bu kara deliklerin sayısının tedavi gűrmeyen hastalarda kontrast tutan lezyonların sayısı ile baęlantılı olarak arttıęı gűsterilmiřtir (Simon ve ark. 2000).

Ventrikűle dik yerleřimli, oval veya lineer demiyelinizasyon alanları tanı koydurucudur; bunlar ak maddenin radyal yerleřimli lif demetlerine ve periventrikűler venlere karřılık gelir. Sagittal gűrűntűlerde korpus kallozumdan ıřınsal olarak dıřa yayılır gibi gűrűnűrler ve ‘‘Dawson parmakları’’ olarak adlandırılırlar. Bu alanlar sentrum semiovaleye uzanabilir ve ak maddenin dıř kıvrımlarına ulařabilirler (Ropper ve Samuels 2009).

Bir MS lezyonunu evriminin erken evresinde, inflamasyonun sonucu olarak kan beyin bariyeri yıkılır. Bunun MRG karřılıęı, gadolinyum verildikten sonra gűrűlen kontrast tutulumudur. Kontrast tutulumu akut bir lezyonun ortaya çıkıřından



itibaren 3-4 aya kadar varabilen sürelerde devam edebilir. Tipik kontrast tutulum paternlerinden biri ‘‘C harfi’’ veya ‘‘yarım ay’’ şeklindeki tutulumdur (Ropper ve Samuels 2009).

İlerlemiş MS’li olgularda lezyonlar özellikle ventrikül boynuzları çevresinde birleşme eğilimindedir. Bazen geniş akut oluşan bir lezyon kitle etkisi ve halka şeklinde kontrast tutulumu gösterebilir ve ‘‘tümeaktif’’ lezyon olarak adlandırılır. Klinik özelliklerin hızlı bir şekilde ortaya çıkması veya diğer tipik demiyelinize alanların varlığı tanıyı düşündürür; fakat tanının kesinleştirilebilmesi için biyopsi gerekebilir (Ropper ve Samuels 2009).

MRG incelemeleri kullanılarak plaklarda remiyelinizasyon, akson dejenerasyonu ve atrofi gibi diğer özellikleri hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Hem otopsi hem MRG ile yapılan bir çalışmada, remiyelinize olmuş odakların oldukça sık görüldüğü ve T2 hiperintensitesinin sebat etmesi ile kuvvetli bir ilişki gösterdiği, buna karşın T1 hipointensitelerinin remiyelinizasyonla ters orantılı olduğu ortaya konulmuştur (Barkhof ve ark. 2003). Volümetrik MRG çalışmaları ile yavaş progresif beyin atrofisinin, MS hastalığının bir özelliği olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu durum hastalık seyrinde hem erken dönemde, hem geç dönemde ortaya konmuştur ve özürülük gelişimi ile zayıf bir korelasyon göstermiştir (Ropper ve Samuels 2009). Atrofinin sebebi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hem glia hücre kaybını, hem de akut olarak inflamasyonun ve kronik olarak diğer nörodejeneratif faktörlerin tetiklemesi ile gerçekleşen akson kaybına sekonder wallerian dejenerasyonu yansıtır olabileceği düşünülmüştür (Miller ve ark. 2002).

Periventriküler hiperintens odaklar pek çok patolojik süreçte ve hatta özellikle biraz yaşlı normal kişilerde de görülebilir. Yaşlılarda görülen periventriküler hiperintens lezyonlar, MS lezyonlarına göre genellikle daha az sayıda, daha az yoğun görünüşlü ve sınırları daha belirsizdir (Ropper ve Samuels 2009).

### **2.1.5.3. Uyarılmış Potansiyeller**

Hastalığın erken döneminde veya spinal formunda olduğu gibi, eğer klinik veriler SSS’de tek bir lezyona işaret ediyorsa, diğer birkaç duyarlı fizyolojik veya radyolojik inceleme ile başka bölgelerdeki asemptomatik lezyonların varlığı

gösterilebilir. Bunlar; görsel, işitsel ve somatosensöriyel uyarılmış potansiyellerdir (Ropper ve Samuels 2009).

#### **2.1.5.4. Diğer Testler**

Oligodendrositlere ve miyeline karşı gelişen antikorları saptamada kullanılan testlerin herhangi bir öngörü değerinin olup olmadığı henüz kesin değildir (Ropper ve Samuels 2009).

#### **2.1.6. Klinik Gidiş ve Prognoz**

Hastalık atak ve remisyonlarla ya da progresif olarak, hafif ya da ciddi şekilde seyredebilir (Stuve ve ark. 2006).

MS'in dört klinik seyri bulunmaktadır (Stuve ve ark. 2006).

1) RRMS: Hastaların %80'i, nörolojik semptomlarda alevlenme ve sonrasında kısmi ya da tam düzelme ile seyreden relaps ve remisyonlarla seyreder (Lublin ve ark. 1997).

2) PPMS: Hastaların %10-20'si, hastalığın başlangıcından beri atak ve remisyonların olmadığı, progresif seyirli bu formdadır (Lublin ve ark. 1997). Bu form tipik olarak hastalığın 40 yaş civarında başladığı kişilerde görülür ve bu formda hastalık başlangıç yaşı RRMS'e göre belirgin olarak geçtir (Confavreux ve ark. 1980, Weinshenker ve ark. 1989, Andersson ve ark. 1999, Bashir ve ark. 1999).

Pek çok çalışmada, RRMS'in tersine PPMS'te cinsiyet tercihinin olmadığı gösterilmiştir (Weinshenker ve ark. 1989).

3) Progresif-relapsing MS (PRMS): MS'in çok nadir olan bu formu başlangıçta PPMS gibidir ve zaman içerisinde hastalıkta alevlenmeler görülür (Tullman ve ark. 2004).

4) SPMS: RRMS'li hastaların yaklaşık %50'si, hastalık başlangıcından yaklaşık 10 yıl sonra, artık atak ve remisyonların görülmediği ve klinik semptomların sinsice progresyon gösterdiği SPMS formuna dönüşür (Confavreux ve ark. 1980, Lublin ve ark. 1997).

Düzelme göstermeyen kronik ilerleyici klinik seyir gösterenlerin, yineleyici seyir gösterenlere oranla daha farklı bir patogeneze sahip olabileceğine dair veriler birikmektedir (Ropper ve Samuels 2009).

Klinik seyir çoğu olguda bir ya da çok daha fazla dekada yayılım gösterir. Nadir sayıda hastada ise, hastalığın başlamasından sonraki birkaç ay içinde hasta yaşamını kaybeder (Sadiq 2010).

### **2.1.7. Tanı**

MS tanısı; anamnez, nörolojik muayene ve laboratuvar testleriyle SSS'nin farklı kesimlerinde lezyonların olduğunun kanıtlanmasıyla konur (Sadiq 2010).

Başlangıçta ve hastalığın erken yıllarında, henüz belirti ve bulgular sinir sisteminde tek bir bölgeyi gösterdiği dönemde kesin tanı konamayabilir. Daha sonra hastalık tekrarladıkça ve serebrospinal aks boyunca yayılım gösterdikçe tanısallık doğruluk %100'e yaklaşabilir. Bazen tıbbi olarak dikkati bile çekmeyen küçük bir başlangıç bulgusundan sonra tipik belirti ve bulguların ortaya çıkmasına kadar geçebilen uzun bir latent dönem (1-10 yıl veya daha uzun) tanıyı geciktirebilir (Ropper ve Samuels 2009).

Mc Alpine ve arkadaşlarının 1972 yılında önerdiği eski ve halen geçerli olan tanı kriterlerine göre “zamansal” ve “mekansal” olarak birbirinden ayrı lezyonlar gerekmektedir (Ropper ve Samuels 2009).

Mc Donald ve arkadaşları 2001 yılında MRG değişikliklerini tanı kriterleri içine alan bir tanı şeması önermiştir (McDonald ve ark. 2001) ve bu kriterler 2005 yılında revize edilmiştir (Polman ve ark. 2005) (EK-1).

### **2.1.8. Ayırıcı Tanı**

Alışılmış MS formlarında; yani atak-remisyonlarla giden bir seyir ve SSS'de dağılmış lezyonlara dair klinik kanıtların bulunduğu durumda tanıdan nadiren kuşulanılır. MS tanısı için gerekli standart klinik kriterlerin tamamlanmadığı durumlarda; örneğin hastalığın ilk akut atağı sırasında veya başlangıcın belirsiz

olduğu yavaş ilerleyici seyir gösteren hastalarda tanı koymak daha zordur (Ropper ve Samuels 2009).

MS tanısı koyarken kuşku duymamız gereken durumlar şöyledir: optik nörite ait belirti ve bulguların bulunmaması, yaygın kas atrofilerinin bulunması, göz hareketlerinin tamamen normal olması, hemianopik görme alanı defekti, ağrının ön planda olması, genç yaşta başlayan ancak düzelmeler olmaksızın ilerleyici seyreden hastalık tipi, ateş, eklem ağrısı, cilt döküntüsü, Sicca sendromu gibi sistemik bulguların veya periferik nöropatinin olmasıdır. Hastanın belirti ve bulgularının tamamı SSS'nin tek bir bölgesine işaret ediyorsa MS tanısına kuşkuyla yaklaşılmalıdır (Ropper ve Samuels 2009).

MS tanısı bu tabloyu taklit edebilecek diğer tüm nedenler dışlandıktan sonra konabilir (McDonald ve ark. 2001). MS ayırıcı tanısı Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** MS ayırıcı tanısı

İNFLAMATUVAR HASTALIKLAR	İNFEKSİYÖZ HASTALIKLAR	GRANÜLOMATÖZ HASTALIKLAR	GENETİK MİYELİN HASTALIKLARI	DiĞER
<ul style="list-style-type: none"><li>• Granülatöz anjiit</li><li>• Sistemik lupus eritematozus</li><li>• Antifosfolipid antikor sendromu</li><li>• Sjögren hastalığı</li><li>• Behçet hastalığı</li><li>• Poliarteritis nodoza</li><li>• Paraneoplastik ensefalomyelopatiler</li><li>• Akut dissemine ensefalomyelopati</li><li>• Postenfeksiyöz ensefalomyelitler</li><li>• İzole SSS vaskülit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lyme hastalığı</li><li>• İnsan T-hücre lenfotrofik virus tip 1 enfeksiyonu (HTLV-1)</li><li>• HIV enfeksiyonu</li><li>• Progresif multifokal lökoensefalopati</li><li>• Nörosifiliz</li><li>• Kronik bruselloz</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sarkoidoz</li><li>• Wegener granülatozu</li><li>• Lenfomatoid granülatozis</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Metakromatik lökodistrofi</li><li>• Adrenolökodistrofi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tümörler</li><li>• Arteriovenöz malformasyonlar</li><li>• Embolik enfarktler</li><li>• Spinoserebellar bozukluklar</li><li>• Kraniovertebral anomaliler</li><li>• Vitamin B12 eksikliği</li><li>• SSS lenfoması</li><li>• Polisitemia vera</li></ul>

### 2.1.9. MS Tedavisi

MS tedavisi için yıllar içinde pek çok tedavi seçeneği öne sürülmüştür. Hastalığın kendiliğinden düzelebileme özelliği nedeni ile bu tedavilerin pek çoğunun işe yaradığı düşünülmüştür. Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda antiinflamatuvar ve immünsüpresif ilaçlar incelenmiştir. Günümüzde, tedavi seçiminde öncelikle

hastadaki MS klinik alt tipinin belirlenmesi ile başlanmaktadır (Ropper ve Samuels 2009).

### **2.1.9.1. Akut Atak Tedavisi**

Kortikosteroidler, potent antiinflamatuvar ve immünsüpresan ilaçlar arasında kullanıma en uygun ilaçlardır (Heidi ve ark. 2006). Kan beyin bariyerinin bütünlüğünü sağlar ve T hücre apoptozisine neden olur (Leussink ve ark. 2001). İntravenöz (IV) 1000 mg/gün metil prednizolon infüzyonu, 3-10 gün süre ile uygulanır (Losy ve ark. 1994). Bazı hekimler, IV tedaviyi takiben azalan dozlarda oral tedavi verirler, ancak bunun gerekli olmadığı ileri sürülmüştür (Kieseier ve ark. 2003). Bu tedaviye yanıt alınamayan agresif seyirli hastalarda plazmaferez yapılabilir.

### **2.1.9.2. Profilaktik Tedavi**

Profilaktik tedavi ile atakların sıklık ve şiddetinin azaltılması, kronik progresif MS'e dönüşümü engelleme ve özür lülüğün ilerlemesini durdurma gibi hastalığın doğal seyrinin değiştirilmesi hedeflenir. İkinci bir hedef de MRG'de görülen hastalık aktivitesini değiştirmektir (Calabresi ve ark. 2007).

**İmmünmodülatör Tedavi:** Günümüzde MS tedavisinde hastalığı modifiye edici beş farklı ilaç bulunmaktadır. Bunlar; glatiramer asetat (GA), interferon beta (IFN  $\beta$ ), mitoksantron, natalizumab ve fingolimoddur (Luessi ve ark. 2012).

GA ve IFN  $\beta$ , atak sıklığını ve şiddetini azaltmada kullanılan birinci basamak hastalık modifiye edici ilaçlar olmuşlardır (Aharoni ve ark. 1997). Her ikisi de nöroprotektif etkiye sahiptirler (Luessi ve ark. 2012). Bu ilaçların RRMS hastalarında hastalığın ilerleyişini yavaşlattıkları da gösterilmiştir (Johnson ve ark. 1995, Trojano ve ark. 2007).

**İnterferonlar (IFN):** İnterferonların  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere iki tipi vardır. MS'de IFN  $\beta$  kullanılmaktadır. IFN- $\beta$ 'nin de iki tipi vardır; bunlar IFN- $\beta$  1a ve IFN- $\beta$  1b'dir.

IFN- $\beta$ ; spesifik reseptörüne bağlanır ve pek çok immünolojik etkiler ortaya çıkarır (Luessi ve ark. 2012). T hücrelerinin aktivasyon ve kostimülasyonunu inhibe eder, antiinflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinleri düzenler ve T hücre migrasyonunu baskılar (Aharoni ve ark. 1997, Yong 2002). Th17 hücre farklılaşmasını baskılar (Luessi ve ark. 2012). IFN- $\beta$ 'nın, hastalığın erken dönemlerinde nöronal büyüme faktörünün üretimini uyardığı ve mikroglia ile gliozisi inhibe ettiği gösterilmiştir (Malik ve ark. 1998, Sättele ve ark. 2006). Hastalardaki atak oranını azaltır ve SPMS'e ilerleme hızını azaltır (Luessi ve ark. 2012). MRG bazlı çalışmalarda, IFN- $\beta$  tedavisi ile beyin atrofisinde görülen azalma gibi kalıcı kara deliklerin oluşumunda da azalma görülmüştür (Bagnato ve ark. 2005). T2'de görülen lezyon sayısında ve gadolinyum tutan lezyon sayısında azalmaya neden olur (Luessi ve ark. 2012).

Başlıca yan etkileri; grip benzeri belirtiler, terleme, kırıklık hissi, yatkınlığı olan kişilerde depresyon gelişimi, karaciğer enzimlerinde yükselme ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonu olarak sayılabilir (Ropper ve Samuels 2009).

**1. IFN- $\beta$  1b:** Gün aşırı 8 milyon ünite subkutan yapılır. RRMS formu dışında SPMS formunda da etkili olduğu bildirilmektedir (Calabresi ve ark. 2007).

**2. IFN- $\beta$  1a:** Sadece RRMS'de kullanılır. Haftada 3 gün subkutan 6 milyon ünite (22  $\mu$ g) veya 12 milyon ünite (44  $\mu$ g) uygulanır.

**3. IFN- $\beta$  1a:** Sadece RRMS'de kullanılır. Haftada bir gün 30  $\mu$ g ya da 6.6 milyon ünite intramüsküler uygulanır.

**Glatiramer Asetat - Kopolimer 1 (GA):** Alanin, glutamin, lizin ve tirozin aminoasitlerinin rastgele karışımından oluşmuş, MBP'in yapısını taklit eden sentetik bir kopolimerdir. İmmün yanıtın, Th1 yerine daha çok antiinflamatuvar özelliği olan Th2 yönüne kaymasına neden olur (Neuhaus ve ark. 2000). Ayrıca; çoğalma, aktive olma ve apoptozis indüklenmesini baskılayarak T hücrelerini sınırlandırarak etki gösterir (Aharoni ve ark. 1997, Arnon ve ark. 2004). GA reaktif T hücrelerinin, nöronların yaşam süresini uzatan "beyin kaynaklı nörotrofik faktör"ün üretimini arttırdığı gösterilmiştir (Ziemssen ve ark. 2002). GA'nın MR spektroskopide T1'de hipointens görünen kalıcı kara deliklerde azalma (Filippi ve ark. 2001) ve N-asetil

aspartat konsantrasyonunda artma (Khan ve ark. 2008) etkileri de görülmüştür. Bu da, bu tedavinin gelişen lezyonlardaki aksonal hasarı azalttığı ve aksondaki metabolik fonksiyonların devam ettiği anlamına gelmektedir (Luessi ve ark. 2012). GA, özellikle IFN  $\beta$ 'ya dirençli hale gelen, örneğin serum antikorları geliştiren hastalarda yararlı olmaktadır (Rudick ve ark. 1997). GA' ya karşı bilinen bir antikör gelişimi söz konusu değildir.

Başlıca yan etkileri; yüzde kızarma, göğüste sıkışma hissi, dispne, çarpıntı ve aşırı kaygı hissi ve injeksiyon bölgesi reaksiyonudur (Ropper ve Samuels 2009).

Günlük 20 mg subkutan olarak uygulanır (Ropper ve Samuels 2009).

**Fingolimod (FTY720):** MS tedavisinde yeni onay almış bir immünmodülatör ilaçtır. Nöroprotektif özelliklerinin olduğu düşünülmektedir (Luessi ve ark. 2012). Sfingozin 1 fosfat reseptör (S1PR) aktivitesini düzenleyerek lenfositlerin sekonder lenfatik organlardan çıkışını ve inflamasyon sahasına göçüne engel olarak etkisini gösterir (Rosen ve ark. 2005). Astrosit ve oligodendrositler üzerindeki S1PR'leri ile astrogliazisi azaltır ve remiyelinizasyonu sağlar (Miron ve ark. 2010). Efektör hafıza hücreleri ve Th17 hücrelerini tutar (Luessi ve ark. 2012). Hastalığın relapsını ve özürüllüğün ilerleme riskini azaltır. MRG'de görülen beyin atrofi oranını, gadolinyum tutan lezyon sayısını azaltır. T2'de yeni veya genişlemiş lezyon sayısında azalma sağladığı gösterilmiştir (Luessi ve ark. 2012). IFN- $\beta$  tedavisinden fayda göremeyenlerde ya da çok hızlı ilerleyen hastalıkta kullanılabilir (Mary ve ark. 2013).

Başlıca yan etkileri; ilk doz bradikardisi ya da atriyoventriküler iletim yavaşlaması, kan basıncı değişiklikleri, maküler ödem, artmış enfeksiyon riski, öksürük, dispne, sırt ağrısı, baş ağrısı, grip ve diyaredir (Mary ve ark. 2013).

Günlük 0,5 mg tabletler halinde oral olarak kullanılmaktadır (Mary ve ark. 2013).

**Natalizumab (anti VLA-4):**  $\alpha 4\beta 1$  integrinin  $\alpha 4$  zincirine karşı (VLA-4) geliştirilmiş bir monoklonal antikördür. Lenfosit ve monositlerin endotel hücrelerine adezyonunu engelleyerek damar duvarından migrasyonunu önler (Ropper ve Samuels 2009). Atak sıklığını %68 ve özürüllük progresyonunu %42'lere varan

oranda azalttığı bildirilmiştir (Hutchinson 2007). Gadolinyum tutan lezyon sayısını azaltır (Polman ve ark. 2006).

En sık görülen yan etki allerjik reaksiyonlardır (Wingerchuk 2008). Yüzde 2 oranında anaflaktik reaksiyona sebep olur. Progresif multifokal lökoensefalopati (PML) olguları da görülmüştür (Ropper ve Samuels 2009).

Dört haftada bir 300 mg IV infüzyon şeklinde verilir.

**Mitoksantron:** Geniş spektrumlu immünsupresif ve sitotoksik etkiye sahip bir ilaçtır (Ropper ve Samuels 2009). Hastalık modifiye edici etkisi bulunmaktadır (Luessi ve ark. 2012). Etkisini; B ve T hücrelerini baskılayarak, T hücre migrasyonunu baskılayarak ve monosit ile makrofajları elimine ederek gösterir. Aktif RRMS ve SPMS’de kullanılır. Atak oranını ve özürülüğün ilerlemesini azaltır. MRG’de gadolinyum tutan lezyon sayısını azaltır (Hartung ve ark. 2002, Edan ve ark. 2002).

IV infüzyon şeklinde 5-12 mg/m<sup>2</sup> olarak uygulanır. Her üç ayda bir tekrarlanır. Kümülatif kardiyotoksisite nedeni ile bu tedavi yaşam boyu yaklaşık olarak en fazla 8-10 siklusta verilebilir. Tedaviye başlamadan önce, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %50’nin üstünde olduğunu göstermek için ekokardiyografi yapılmalıdır (Sadiq 2010).

Akut fatal lösemi en ciddi komplikasyonudur ve tedaviden sonraki 5 yıl içinde hastaların yaklaşık %1’inde gelişir (Sadiq 2010).

**Alemtuzumab / CAMPATH-1H (anti-CD-52):** Lenfosit, monosit ve makrofajların yüzeyinde bulunan CD-52 antijenlerini hedefleyen monoklonal antikordur. Yapılan bir çalışmada, erken evre RRMS’te alemtuzumabın 12 mg/gün ve 24 mg/gün uygulanması ile haftada üç kez 44 µg IFN-β1a karşılaştırılmıştır. Alemtuzumabın her iki dozunda da IFN-β1a’ya göre atak sayısında ve T2’de lezyon volümünde azalma saptanmıştır (Coles ve ark. 2008).

Başlıca yan etkileri; hipertiroidi başta olmak üzere tiroid fonksiyon bozukluğu, idyopatik trombositopenik purpura, infüzyon yeri reaksiyonu, özellikle solunum yollarında ortaya çıkan hafif-orta dereceli enfeksiyon, karaciğer fonksiyon bozukluğudur (Coles ve ark. 2008). Bir çalışmada SPMS’te alemtuzumabın



kullanılmasının atakları engellemede etkili olduğu; ancak özür lülüğün ilerlemesinden korumadığı görülmüştür (Moreau ve ark. 1994).

**BG-12 (dimetil fumarat):** Nöroinflamasyon, nörodejenerasyon ve toksik oksidatif stres üzerine yararlı etkileri prelinik modellerle gösterilmiş bir moleküldür. Bu etkisini esas olarak bir antioksidan yolak mediatörü olan nüklear 1 faktör -like 2 aracılığı ile bu yolu aktive ederek gösterir. Oksidatif stresin tekrarlayan sitotoksik etkisine karşı primer hücre sel savunmada etkilidir (Linker ve ark. 2011, Scannevin ve ark. 2012). Dendritik hücre farklılaşmasını baskılar, proinflamatuvar sitokinlerin yapımını engeller ve proinflamatuvar yolu direkt inhibe eder (Loewe ve ark. 2002, Ghoreschi ve ark. 2011). RRMS hastalarında oral BG-12 ile yapılan plasebo kontrollü faz 3 çalışmada; BG-12'nin 240 mg'lık oral formunun günde iki veya üç sefer kullanımının ilk iki yıldaki atak sayısını ve özür lülük progresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada MRG'de T1'de gadolinyum tutan lezyon sayısında, T2'de yeni veya genişlemiş lezyon sayısında azalma olduğu gösterilmiştir (Gold ve ark. 2012).

Başlıca yan etkileri genellikle hafif ya da orta şiddetli olarak bildirilmiştir. Bu yan etkiler; yüzde kızarıklık, diyare, karın ağrısı, lenfositopeni, ALT/AST yüksekliğidir (Gold ve ark. 2012).

**Laquinimod:** Oral quinoline-3-karboksamid molekülüdür (Jönsson ve ark. 2004). Yapılan prelinik çalışmalarda laquinimodun, SSS'ye inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azalttığı, demiyelinizasyonu azalttığı ve aksonal kaybı önlediği gösterilmiştir (Brück ve ark. 2011). Yapılan bir randomize, plasebo kontrollü, çift kör, faz 3 çalışmada 1106 RRMS hastası 24 ay boyunca takip edilmiştir (Comi ve ark. 2012). Laquinimod 0,6 mg'lık oral form şeklinde günde tek doz olarak verilmiştir. Laquinimod verilen grupta; atak oranı, ilk 6 aydaki özür lülük progresyonu, MRG'de gadolinyum tutan lezyon sayısı plasebo grubundan daha düşük bulunmuştur. T2'de yeni ya da genişleyen lezyon sayısı 12. ve 24. aylarda laquinimod verilenlerde plasebo verilenlere göre daha düşük bulunmuştur. Yirmidördüncü ayda beyin volüm kaybı laquinimod verilenlerde plasebo verilenlere göre daha düşük bulunmuştur (Comi ve ark. 2012).

Aynı çalışmada laquinimodun yan etkileri; geçici karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, karın ağrısı, sırt ağrısı, öksürük olarak belirtilmiştir (Comi ve ark. 2012).

**Teriflunomid:** Leflunomidin aktif metabolitidir (O'Connor ve ark. 2011). De novo pirimidin sentezinde görev yapan bir enzim olan dihidroorotat dehidrogenazın seçici ve geri dönüşümlü inhibitörüdür (Warnke ve ark. 2009). Uyarılmış T ve B hücrelerinin aktivasyonunu, SSS'ye göç edebilen lenfosit sayısını azaltır (Freedman 2013). RRMS'li hastalarla yapılmış olan randomize, çift kör, faz 3 çalışmada teriflunomidin oral 7 mg ve 14 mg'lık günlük tek dozları ile plasebo ile karşılaştırılmıştır (O'Connor ve ark. 2011). Teriflunomid verilen gruplarda yıllık atak oranı anlamlı olarak daha az, ilk atağa kadar geçen süre daha uzun bulunmuştur. Özürlülük ilerlemesindeki azalma teriflunomidin 14 mg olarak verildiği grupta anlamlı bulunmuştur. MRG'de lezyon yükü, T1'de gadolinyum tutan lezyon sayısı teriflunomid alan gruplarda daha düşük bulunmuş. Çalışma süresince gelişen beyin atrofisi açısından plasebo ile teriflunomid verilen gruplarda anlamlı fark saptanmamıştır.

Teriflunomidin yan etkileri; diyare, bulantı, saçlarda incelme ya da dökülme, ALT yükselmesi, nötropeni ve kan basıncı yükselmesi olarak belirtilmiştir. Ciddi fırsatçı enfeksiyonlarda artış ya da ölüm bildirilmemiştir (O'Connor ve ark. 2011). Teriflunomidin bir ön ilaç formu olan leflunomid uzun yıllardan beri romatoid artrit hastalarında kullanılmaktadır. Bu hastalarda bugüne kadar iki PML olgusu bildirilmiştir (Rahmlow ve ark. 2008).

### 2.1.9.3. Diğer Tedaviler

**IV İmmünglobulin:** RRMS'de 2 yıl boyunca her ay 150-200 mg/kg uygulanmış ve relaps hızını %42-59 oranında azalttığı görülmüştür. Ancak bu konuda yapılan araştırmaların metodolojik problemleri vardır (Rodriguez ve ark. 1996).

**İmmünsüpresif tedavi:** İmmün cevabı sınırlayan birçok ilaç MS tedavisinde denenmiştir; ancak elde edilen başarı sınırlıdır. Uzun süreli kullanımlarında neoplazi gelişme riski olduğundan kullanımları sınırlıdır.

Azatiopürin, metotreksat, siklofosfamid, cladribine immunsüpresif tedavi seçenekleridir. Siklofosfamidin immünmodülatuar etkisi de vardır (Calabresi ve ark. 2007).

MS tedavisinde kullanılan ve klinik çalışmaları halen devam eden ilaçlar daclizumab ve rituximab olarak sayılabilir (Luessi ve ark. 2012).

MS tedavisinde; nöroprotektif etkilerinin olduğu düşünülen umut vadeden ilaçlar amiloride, kanabinoidler, eritropoetin ve flupirtin olarak sayılabilir (Luessi ve ark. 2012).

#### **2.1.9.4. Genel Önlemler**

MS hastalarında sıkça karşımıza çıkan yorgunluk için amantadin, modafinil ve pemolin kullanılabilir. Demiyelinize santral lifler yoluyla iletimi iyileştiren bir takım ajanlar mevcuttur, bunların yorgunluğa iyi geldiği ve yürümeyi bir miktar düzelttikleri öne sürülmüştür, bu ajanlara 4-aminopiridin örnek olarak verilebilir (Ropper ve Samuels 2009).

Mesane işlev bozuklukları mümkünse tedavi edilmelidir. Betanekol, propantelin, oksibutin kullanılabilir (Ropper ve Samuels 2009).

Erkeklerde görülen CİB'nin tedavisinde oral fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörü olan sildenafil kullanılabilir (Ropper ve Samuels 2009).

MS'de görülen paroksizmal semptomlarda karbamazepin, gabapentin kullanılabilir (Ropper ve Samuels 2009).

#### **2.2. MS Hastalarında Cinsel İşlev Bozukluğu**

MS, genellikle cinsel olarak aktif olan genç erişkinleri etkileyen kronik bir hastalıktır. MS'li kişilerde CİB, kişilere ciddi sıkıntılar yaşatan önemli semptomlardandır. Ancak; bu bozukluğa genellikle fazla dikkat edilmez ve "otonomik bozukluklar" başlığı altında yüzeysel olarak bahsedilir (Zorzon ve ark. 1999).

Cinsellik, kişinin kendini nasıl gördüğü, kişinin kendine duyduğu saygı, kişiler arası ilişkiler ve uyumlu evlilik gibi yaşamın önemli alanlarında önemli rol oynar (Dupont 1995). CİB, MS'e sıklıkla eşlik eder ve hastaların sosyal yaşantılarını belirgin bir şekilde etkileyerek yaşam kalitelerini bozar (Zorzon ve ark. 1999). MS hastalarının cinsel problemleri çok az araştırılmıştır (Dupont 1995). Bu konunun, hasta ve yakınları ile konuşulması sağlık çalışanları için de zordur (Zorzon ve ark. 1999).

CİB, MS seyri sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir (Stenager ve ark. 1990) ve prevalansı %50-90 arasında değişmektedir (Zorzon ve ark. 1999). En sık CİB; erkeklerde ereksiyon ve ejakulasyon bozuklukları, kadınlarda genital bölge ve uyluklardaki duyu değişiklikleri, vajinal ıslanmada azalma, her iki cinsiyette azalmış libido ve orgasm olma güçlükleri olarak bulunmuştur (Vas 1969, Lundberg 1981, Valleroy ve ark. 1984, Barak ve ark.1996).

MS'de CİB etyolojisi halen tartışma konusudur (Zorzon ve ark. 1999). Duysal anormallikler, barsak ve mesane işlev bozukluğu gibi ilişkili semptomlar MS lezyonları ile direkt ilişkiyi akla getirmektedir (Vas 1969, Lundberg 1981). CİB'de diğer faktörlere ek olarak psikolojik faktörler de rol oynamaktadır (Valleroy ve ark. 1984). Yorgunluk ya da depresyon tedavisi için kullanılan ilaçların yan etkisi olarak da CİB ortaya çıkabilir (Heidi ve ark. 2006).

Foley ve Iverson tarafından CİB'nin primer, sekonder ve tersiyer şeklinde kavramsal modülleri oluşturulmuştur (Foley ve ark. 1992). Primer CİB; MS nedeni ile spinal korddaki ya da beyindeki lezyonlara bağlı gelişen fiziksel bozukluklarla direkt ilişkili olarak tanımlanmıştır (Foley ve ark. 2001). Bu nörolojik değişikliklerin sonucu olarak, hastada azalmış libido, genital bölgelerde hissizlik ya da uyuşma, uyarılma ve orgazm problemleri, vajinal ıslanmada azalma ve erektil disfonksiyon olmaktadır. Sekonder CİB; cinselliği indirekt olarak etkileyen cinsel olmayan fiziksel değişiklikler olarak tanımlanmıştır. Bu sekonder CİB; sinir sisteminin genital sistemi etkileyen yolları ile direkt ilişkili olmayan ama MS semptomlarının sonucu olarak ortaya çıkan CİB olarak tanımlanmıştır (Foley ve ark. 2001). Bu semptomlar yorgunluk, güçsüzlük, spastisite, dengesizlik, hareket güçlüğü, mesane ve barsak işlev bozukluğu, MS tedavisine bağlı yan etkiler, hissizlik, ağrı, yanma ya da genital

bölgeler dışındaki vücut kısımlarında rahatsızlık ve kognitif zorluklardır. Tersiyer CİB; psikolojik, sosyal ve kültürel konuların etkileri nedeni ile ortaya çıkan bozukluklardır. Bunlar kendini beğenmeme, daha az çekici olduğunu düşünme, daha az kendine güvenme, cinsel anlamda reddedilme korkusu, bağımlılık hissi, partneri ile iletişim zorlukları, depresyon ve öfkedir (Sanders ve ark. 2000, Foley ve ark. 2001).

CİB, her iki partnere danışmanlık verilerek tedavi edilmelidir. Tedavi ile sorunlar hafifletilebilir (Sadiq 2010). Erkeklerde görülen ereksiyon ve ejakülasyon bozuklukları oral sildenafil ve vardenafil ile tedavi edilebilir (Padma-Nathan ve ark. 1998, Hellstrom ve ark. 2003). Alprostadil veya papaverinin intraüretral ya da penil enjeksiyonları gibi lokal tedaviler ya da vakum gibi araçlar da tedavide kullanılabilir (Heidi ve ark. 2006). Bazı antidepresan ilaçların yan etkisine bağlı gelişen CİB'nin tedavisinde de PDE-5 inhibitörlerinin ek fayda sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Angulo ve ark. 2003).

MS'li kadınlarda görülen anorgazmi, libidoda azalma, vajinal histe azalma, vajinal ıslanmada azalmada; ilişkili faktörlere dikkat etmek, vajinal kayganlaştırıcı, vibratör ile uyarı, intravajinal östrojen kullanımı gibi bazı semptomatik önlemlerle bazı cinsel problemler düzeltilebilmektedir (Zorzon ve ark. 1999, Krupp ve ark. 2002, DasGupta ve ark. 2003).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 02 Kasım 2010 – 26 Aralık 2013 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Nöroloji Anabilim Dalı MS Polikliniğine ayaktan başvuran, Nöroloji ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğinde MS tanısı ile yatan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar alındı. Kontrol grubu ise hastalarla benzer yaş ve eğitim seviyesinde olan sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Çalışmaya AÜTF Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Hastaların ve kontrol grubunun tümünden bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; MS tanısının kesin olması, 18-55 yaş arasında olmak, çalışmaya katılmayı kabul etmek ve anketleri doldurabilecek durumda olmak olarak belirlendi. Çalışmadan dışlanma kriterleri; MS'le karışabilecek SLE, Behçet hastalığı gibi başka hastalığı olmak, anket formlarını dolduramayacak durumda olmak ve 18-55 yaşları arasında olmamak olarak belirlendi.

Çalışma hakkında hastalara bilgi verilip çalışmaya katılmaları teklif edildi. Hastaların 12 tanesi vakitlerinin olmaması, cinsel hayatlarının olmaması, böyle şeylerden hoşlanmamaları gibi sebeplerle çalışmaya katılmak istemedi. Bu hastalardan iki tanesi daha sonra kendi istekleri ile çalışmaya katıldılar. Çalışmaya toplam 115 hasta alınmıştır. Anket formlarını eksik dolduran dört hasta ile eşlik eden nörobeçet hastalığı tespit edilen bir hasta çalışmadan çıkarıldı ve çalışmaya katılan hasta sayısı sonuç olarak 110 oldu. Kontrol grubu da yaş ve eğitim durumları hastalarla bire bir eşleştirilerek aynı sayıda alındı.

Hastalara ve kontrol grubuna öncelikle çalışma hakkında bilgi verildi. Dolduracakları anketlerde isim yazılmayacağı, anketleri doldurduktan sonra zarfa konarak zarfın ağzı kapatılacağı ve bu zarflardaki bilgilerin bilgisayara aktarılana kadar hiç kimse tarafından görülmeyeceği belirtildi.

Hastalarla önce yüzyüze görüşme yapıldı. Bu görüşme ile MS hasta bilgi formu dolduruldu (EK 2). Form doldurulurken hastalara yaşları, MS ile ilgili semptomlarının ilk ne zaman başladığı, MS tanısını ne zaman aldıkları, toplam kaç atak geçirdikleri, son bir yılda kaç atak geçirdikleri, son atak üzerinden ne kadar süre geçtiği, hangi ilaçları kullandıkları, alkol ve sigara kullanım durumları ve

kullanıyorlarsa miktarları soruldu. Hastaların ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapıldı. Herbir fonksiyonel sistem tutulumu Kurtzke fonksiyonel sistem skor skalasına göre değerlendirilerek EDSS'leri hesaplandı (EK 3). Ayrıca tüm hastalara eğitim durumlarına uygun olan MMSE (EK 4 ve 5) yapıldı. Hastaların eğitim durumlarını, dizestezi, yorgunluk gibi fiziksel değişikliklerini, cinsel partner varlığını ve MS'in cinsel hayatlarını etkileyip etkilemediğine yönelik değerlendirme için MS hasta değerlendirme anketi (EK 6), depresyon durumlarını değerlendirmek için Beck Depresyon Envanteri (BDE) (EK 7), cinsel işlevlerini değerlendirmek için Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ASEX) kadın veya erkek formu (EK 8 ve 9) ve anksiyete durumlarını değerlendirmek için de sürekli kaygı ölçeği STAI Form TX-2 (EK 10) verildi. Hastalar ayrı bir odada anketleri doldurdular. Doldurulan anketler hastaların kendileri tarafından zarfa konarak ağızları kapatıldı.

Kontrol grubuna alınan sağlıklı gönüllüler ile de önce yüz yüze görüşüldü. Yaşın, eğitim durumunun, cinsiyetin, kronik hastalıkların, kullandıkları ilaçların, cinsel partner varlığının, sigara ve alkol kullanım durumlarının sorulduğu kontrol grubu bilgi formu (EK 11) dolduruldu. Eğitim seviyelerine uygun MMSE yapıldı. Daha sonra verilen BDE, STAI Form TX-2 ve ASEX formları kendileri tarafından dolduruldu. Doldurulan anketler kontrol grubunun kendileri tarafından zarfa konarak ağızları kapatıldı.

ASEX; toplam 5 sorudan oluşan, her soruda 6 yanıtın olduğu bir ankettir. Minimum puan 5 ve maksimum puan 30'dur. Cinsel işlevler ASEX skoru arttıkça kötüleşmektedir. ASEX değerlendirilirken; toplam skorun 19 ve üzerinde olması, herhangi üç yanıtın 4 olması ve herhangi bir soruya 5 ya da 6 numaralı seçenekleri işaretlemek CİB olarak kabul edildi (McGahuey ve ark. 2000).

BDE toplam puanı 17 ve üzerindeki değerler "depresyon var", 17'nin altındaki değerler "depresyon yok" olarak değerlendirildi.

MMSE skorunda, 24 ve üstü değerler normal olarak değerlendirildi.

### **3.1. İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows 15) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, dağılımı normal olmayan

değişkenler için median (minimum – maksimum), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher Exact testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında Spearman korelasyon testi ile normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Bu çalışmaya 110 MS hastası ve 110 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hastaların ve kontrol grubunun 65'i (%59,1) kadın ve 45'i (%40,9) erkekti. İki grup arasında cinsiyet açısından fark yoktu. MS hastalarının yaş ortalaması 37 (19-55); kontrol grubunun yaş ortalaması 37 (21-55) idi; iki grup arasında yaş ortalaması açısından fark yoktu (p:0,930) (Tablo 4).

Eğitim durumuna bakıldığında; hastaların ve kontrol grubunun 1'i (%0,9) eğitimsiz, 26'sı (%23,6) ilkokul, 14'ü ortaokul (%12,7), 27'si lise (%24,5) ve 42'si (%38,2) üniversite mezunuydu. Her iki grup eğitim açısından benzerdi (Tablo 4).

Sigara kullanımına bakıldığında hastaların 49'u (%45) ve kontrol grubunun 59'u (%53,6) hiç sigara kullanmamıştı. Hastaların 15'i (%13,8) ve kontrol grubunun 13'ü (%11,8) sigarayı bırakmıştı. Sigarayı halen kullananlar ise hastaların 45'i (%41,3) ve kontrol grubunun 38'i (%34,5) idi. Sigara kullanımı açısından iki grup arasında fark yoktu (p:0,437). İki grubun hesaplanan sigara/paket/yıl miktarları arasında fark saptanmadı (p:0,402) (Tablo 4).

Alkol kullanımına bakıldığında hastaların 81'i (%73,6) ve kontrol grubunun 77'si (%70) hiç alkol kullanmamıştı. Hastaların 6'sı (%5,5) ve kontrol grubunun 3'ü (%2,7) alkölü bırakmıştı. Alkölü halen kullananlar ise hastaların 23'ü (%20,9) ve kontrol grubunun 30'u (%27,3) idi. Alkol kullanımı açısından iki grup arasında fark yoktu (p:0,363) (Tablo 4).

İlaç kullanımlarına bakıldığında; hastaların 43'ü (%39,1) hiç ilaç kullanmıyordu. Hastaların 12'si (%10,9) antidepresan, 35'i (%31,8) immünmodölatör ilaç ve 20'si (%18,2) antidepresan ve immünmodölatör ilacı birlikte kullanmaktaydı. Kontrol grubunun ise 104'ü (%94,5) hiç ilaç kullanmıyordu ve 6'sı (%5,5) antidepresan ilaç kullanıyordu. Antidepresan ilaç kullanımı hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulundu (p<0,001). Ancak hasta grubunda CİB ile ilaç kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,855).

Her iki gruba uygulanan BDE skoru hasta grubunda ortalama 11 (0-49) ve kontrol grubunda ortalama 9 (0-40) olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,208). Hastaların 34'ünde (%30,9) ve kontrol grubunun 24'ünde

(%21,8) BDE puanı 17 ve üstü saptanarak “depresyon var” olarak değerlendirildi (Tablo 4).

Her iki gruba uygulanan sürekli kaygı ölçeği STAI Form TX-2 skoru hasta grubta ortalama 50 (39-74) ve kontrol grubunda ortalama 50 (31-76) olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,492) (Tablo 4).

Hastalarda ortalama MMSE skoru 27,4 (20-30) ve kontrol grubunda ortalama MMSE skoru 28,5 (25-30) bulundu. Gruplar arasında fark yoktu (p:0,192) (Tablo 4).

Hastaların 86’sının (%78,2) ve kontrol grubunun 97’sinin (%88,2) yatak eşi bulunmaktaydı. İki grup arasında yatak eşi varlığı açısından anlamlı fark saptandı (p:0,047) (Tablo 4).

Özetle; antidepresan kullanımı ve yatak eşi varlığı dışındaki tüm parametreler açısından hasta ve kontrol grubu benzerdi.

**Tablo 4.** Hasta ve kontrol grubunun özellikleri

		MS grubu	Kontrol grubu	P değeri
<b>Katılımcı sayısı</b>		110	110	1
<b>Yaş</b>	ortalama	37	37	0.930
	min-maks	19-55	21-55	
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	65 (%59.1)	65 (%59.1)	1
	Erkek	45 (%40.9)	45 (%40.9)	
<b>Eğitim</b>	Eğitimsiz	1 (%0.9)	1 (%0.9)	1
	İlkokul	26 (%23.6)	26 (%23.6)	
	Ortaokul	14 (%12.7)	14 (%12.7)	
	Lise	27 (%24.5)	27 (%24.5)	
	Üniversite	42 (%38.2)	42 (%38.2)	
<b>Sigara</b>	Kullanıyor	45 (41.3)	38 (%34.5)	0.437
	Kullanmıyor	49 (%45)	59 (%53.6)	
	Bıraktı	15 (%13.8)	13 (%11.8)	
<b>Sigara paket/yıl</b>	ortalama	2	0	0.402
	(min-maks)	(0-37)	(0-42)	
<b>Alkol</b>	Kullanıyor	23 (%20.9)	30 (%27.3)	0.363
	Kullanmıyor	81 (%73.6)	77 (%70)	
	Bıraktı	6 (%5.5)	3 (%2.7)	
<b>BDE</b>	ortalama	11	9	0.208
	min-maks	(0-49)	(0-40)	
<b>Depresyon</b>	Var	34 (%30.9)	24 (%21.8)	0.126
	Yok	76 (%69.1)	86 (%78.2)	
<b>Antidepresan</b>	Kullanıyor	32 (%29.1)	6 (%5)	<0.001
	Kullanmıyor	78 (70,9)	104 (%94.5)	
<b>STAI-TX-2</b>	ortalama	50	50	0.492
	min-maks	(39-74)	(31-76)	
<b>MMSE</b>	ortalama	27.4	28.5	0.192
	min-maks	(20-30)	(25-30)	
<b>Yatak eşi</b>	Var	86 (%78.2)	97 (%88.2)	0.047
	Yok	24 (%21.8)	13 (%11.8)	

MS grubunun klinik özellikleri Tablo 5’te verilmiştir.

**Tablo 5.** MS hastalarının özellikleri

<b>MS klinik seyri</b>	RRMS	92 (%83,6)
	SPMS	9 (%8,2)
	PPMS	7 (%6,4)
	PRMS	2 (%1,8)
<b>Hastalık süresi (ay)</b>	Ortalama	53
	min-maks	1-261
<b>Toplam atak sayısı</b>	Ortalama	3
	min-maks	1-28
<b>Son bir yılda geçirilen atak sayısı</b>	Ortalama	1
	min-maks	0-4
<b>Son atak üzerinden geçen süre (ay)</b>	Ortalama	7
	min-maks	0,3-192
<b>İlaç kullanımı</b>	Yok	43 (%39.1)
	Antidepresan	12 (%10.9)
	İmmünmodülatör	35 (%31.8)
	Antidepresan ve immünmodülatör	20 (%18.2)

Her iki gruba sorulan “cinsel açıdan ne derecede isteklisiniz?” sorusuna hastaların 14’ü (%12,7) ve kontrol grubunun 24’ü (%21,8) “1: oldukça istekli”, hastaların 18’i (%16,4) ve kontrol grubunun 32’si (%29,1) “2: çok istekli”, hastaların 43’ü (%39,1) ve kontrol grubunun 29’u (%26,4) “3: biraz istekli”, hastaların 24’ü (%21,8) ve kontrol grubunun 10’u (%9,1) “4: biraz isteksiz”, hastaların 5’i (%4,5) ve kontrol grubunun 11’i (%10) “5: çok isteksiz”, hastaların 6’sı (%5,5) ve kontrol grubunun 4’ü (%3,6) “6: tamamen isteksiz” yanıtını verdi. Her iki grupta sorulara verilen cevaplar arasındaki fark anlamlıydı (p:0,003). Hastalar, kontrol grubuna göre cinsel açıdan daha isteksiz bulundu (Tablo 6).

**Tablo 6.** Hasta ve kontrol grubunda cinsel isteğin değerlendirilmesi

Cinsel açıdan ne derece isteklisiniz?	Hasta	Kontrol	P değeri
Oldukça istekli	14 (%12.7)	24 (%21.8)	<b>0,003</b>
Çok istekli	18 (%16.4)	32 (%29,1)	
Biraz istekli	43 (%39.1)	29 (%26.4)	
Biraz isteksiz	24 (%21.8)	10 (%9.1)	
Çok isteksiz	5 (%4.5)	11 (%10)	
Tamamen isteksiz	6 (%5.5)	4 (%3.6)	
<b>TOPLAM</b>	110 (%100)	110 (%100)	

Her iki gruba sorulan “cinsel açıdan ne kadar kolay uyarılırsınız (tahrik olursunuz)?” sorusuna hastaların 16’sı (%14,5) ve kontrol grubunun 17’si (%15,5) “1: oldukça kolay”, hastaların 24’ü (%21,8) ve kontrol grubunun 29’u (%26,4) “2: çok kolay”, hastaların 26’sı (%23,6) ve kontrol grubunun 24’ü (%21,8) “3: biraz kolay”, hastaların 29’u (%26,4) ve kontrol grubunun 26’sı (%23,6) “4: biraz zor”, hastaların 7’si (%6,4) ve kontrol grubunun 8’i (%7,3) “5: çok zor”, hastaların 8’i (%7,3) ve kontrol grubunun 6’sı (%5,5) “6: oldukça zor” yanıtını verdi. Her iki grupta sorulara verilen cevaplar arasında anlamlı fark yoktu (p:0,954).

Her iki gruba sorulan “Vajinanız/cinsel organınız ilişki sırasında ne kadar kolay ıslanır veya nemlenir ? / Penisiniz/cinsel organınız kolayca sertleşir ve bu sertliğini sürdürür mü ? ” sorusuna hastaların 15’i (%13,6) ve kontrol grubunun 21’i (%19,1) “1: oldukça kolay”, hastaların 27’si (%25,5) ve kontrol grubunun 32’si (%29,1) “2: çok kolay”, hastaların 27’si (%24,5) ve kontrol grubunun 31’i (%28,2) “3: biraz kolay”, hastaların 30’u (%27,3) ve kontrol grubunun 13’ü (%11,8) “4: biraz zor”, hastaların 8’i (%7,3) ve kontrol grubunun 10’u (%9,1) “5: çok zor”, hastaların 3’ü (%2,7) ve kontrol grubunun 3’ü (%2,7) “6: asla olmaz” yanıtını verdi. Her iki grupta sorulara verilen cevaplar arasında anlamlı fark yoktu (p:0,124).

Her iki gruba sorulan “ Ne kadar kolay orgazm olursunuz (doyuma ulaşırsınız) ? / Ne kadar kolay boşalırsınız? ” sorusuna hastaların 11’i (%10) ve kontrol grubunun 14’i (%12,7) “1: oldukça kolay”, hastaların 23’ü (%20,9) ve

kontrol grubunun 19'u (%17,3) "2: çok kolay", hastaların 31'i (%28,2) ve kontrol grubunun 31'i (%28,2) "3: biraz kolay", hastaların 25'i (%22,7) ve kontrol grubunun 26'sı (%23,6) "4: biraz zor", hastaların 14'ü (%12,7) ve kontrol grubunun 14'ü (%12,7) "5: çok zor", hastaların 6'sı (%5,5) ve kontrol grubunun 6'sı (%5,5) "6: asla boşalamam" yanıtını verdi. Her iki grupta sorulara verilen cevaplar arasında anlamlı fark yoktu (p:0,979).

Her iki gruba sorulan "Orgazmınız/boşalmanız tatmin edici midir?" sorusuna hastaların 26'sı (%23,6) ve kontrol grubunun 27'si (%24,5) "1: oldukça tatmin edici", hastaların 18'i (%16,4) ve kontrol grubunun 36'sı (%32,7) "2: çok tatmin edici", hastaların 34'ü (%30,9) ve kontrol grubunun 31'i (%28,2) "3: biraz tatmin edici", hastaların 11'i (%10) ve kontrol grubunun 5'i (%4,5) "4: pek tatmin etmiyor", hastaların 10'u (%9,1) ve kontrol grubunun 6'sı (%5,5) "5: çok tatmin etmiyor", hastaların 11'i (%10) ve kontrol grubunun 5'i (%4,5) "6: doyuma ulaşamam" yanıtını verdi. Her iki grupta sorulara verilen cevaplar arasında anlamlı fark vardı (p:0,040). Hastalar kontrol grubuna göre orgazmın tatmin ediciliği açısından daha kötü bulundu (Tablo 7).

**Tablo 7.** Hasta ve kontrol grubunda orgazmın değerlendirilmesi

<b>Orgazmınız/boşalmanız tatmin edici midir?</b>	<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>	<b>P değeri</b>
<b>Oldukça tatmin edici</b>	26 (%23.6)	27 (%24.5)	<b>0,040</b>
<b>Çok tatmin edici</b>	18 (%16.4)	36 (%32,7)	
<b>Biraz tatmin edici</b>	34 (%30.9)	31 (%28.2)	
<b>Biraz tatmin etmiyor</b>	11 (%10)	5 (%4.5)	
<b>Çok tatmin etmiyor</b>	10 (%9.1)	6 (%5.5)	
<b>Doyuma ulaşamam</b>	11 (%10)	5 (%4.5)	
<b>TOPLAM</b>	110 (%100)	110 (%100)	

Hastaların 46'sında (%41,8) ve kontrol grubunun 33'ünde (%30) CİB saptandı. Her iki grup arasında CİB'nin sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0,068). CİB saptanan hastaların 36'sı (%78,3) kadın ve 10'u (%21,7) erkek olarak bulundu. Kontrol grubunda ise CİB saptananların 30'u kadın (%90,9) ve 3'ü erkek

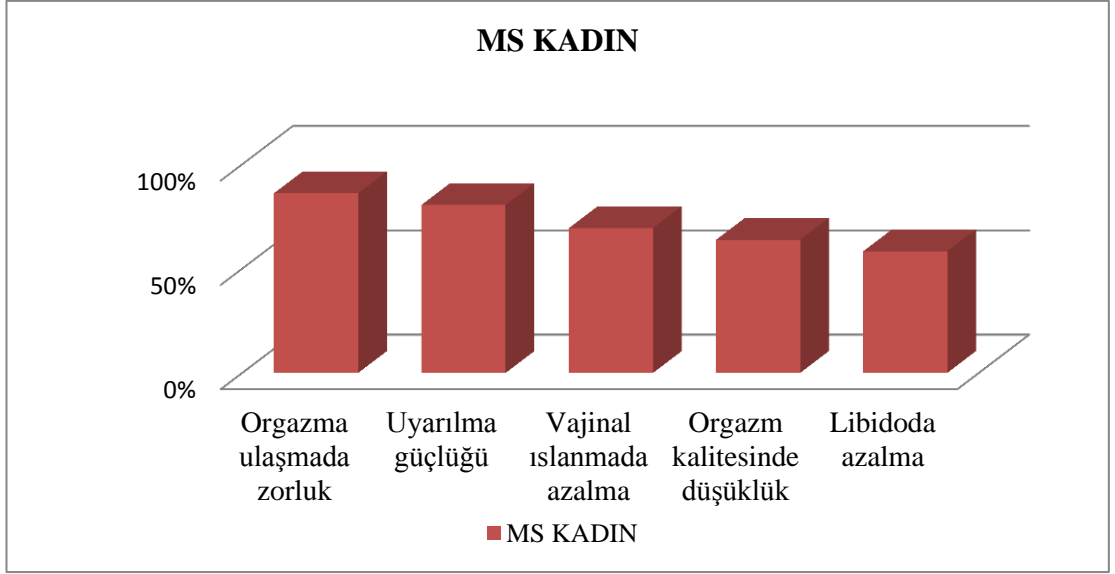
(%9,1) olarak bulundu. Her iki grupta da kadınlarda erkeklere göre CİB anlamlı olarak daha fazla bulundu (p:0,001) (Tablo 8).

**Tablo 8.** MS hastalarında ve kontrol grubunda cinsel işlev bozukluğu olan ve olmayan hastaların kadın ve erkekteki dağılımı

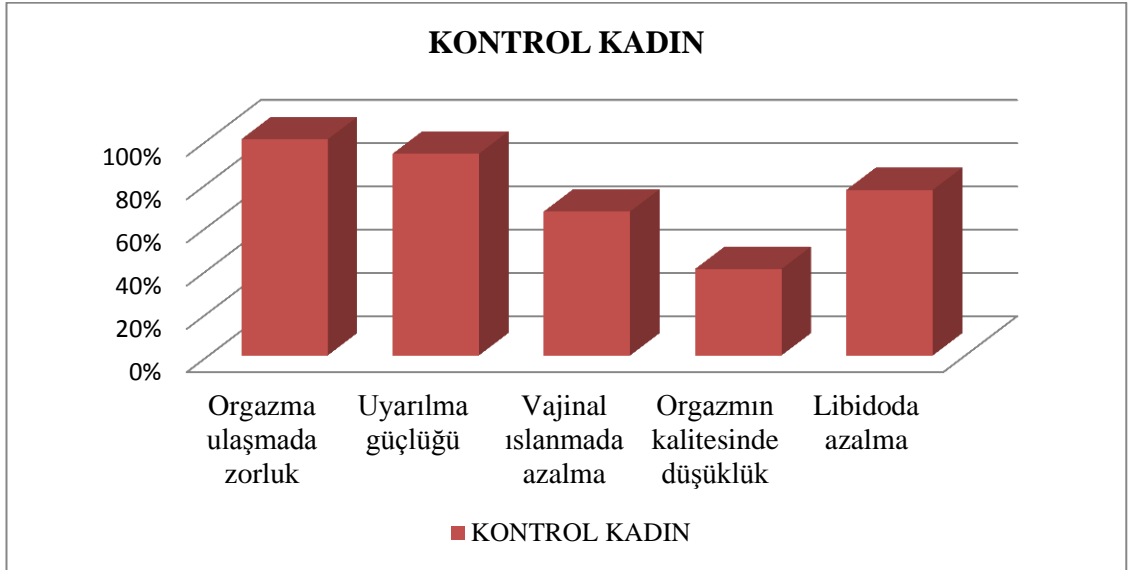
<b>MS</b>	<b>K</b>	<b>E</b>	<b>P değeri</b>
CİB var	36 (%32,7)	10 (%9,1)	<b>&lt;0 001</b>
CİB yok	29 (%26,3)	35 (%31,8)	
<b>Kontrol</b>	<b>K</b>	<b>E</b>	<b>P değeri</b>
CİB var	30 (%27,2)	3 (%2,7)	<b>&lt;0.001</b>
CİB yok	35 (%31,8)	42 (%38,1)	
<b>TOPLAM</b>	130 (59,1)	90 (%40,9)	

CİB olan hastaların yaş ortalaması 41,5 ve olmayanların yaş ortalaması 35 olarak bulundu. Kontrol grubunda ise CİB olanların yaş ortalaması 43 iken, CİB olmayanların yaş ortalaması 36 bulundu. Her iki grupta da yaş ile CİB arasında anlamlı ilişki saptandı, (sırasıyla p:0,004, p:0,005). CİB yaşı daha büyük olanlarda daha fazla bulundu.

Hasta grubunda CİB, kadınlarda orgazma ulaşmada zorluk (%86,1), uyarılma güçlüğü (%80,5), vajinal ıslanmada azalma (%69,4), orgazm kalitesinde düşüklük (%63,8) ve libidoda azalma (%58,3) şeklindeyken; kontrol grubunda kadınlarda orgazma ulaşmada zorluk (%100), uyarılma güçlüğü (%93,3), libidoda azalma (%76,6), vajinal ıslanmada azalma (%66,6) ve orgazmın kalitesinde düşüklük (%40) olarak bulundu (Grafik 1 ve 2). İki grup arasında uyarılma güçlüğü kontrol grubunda anlamlı olarak fazla bulundu (p:0,001), diğer CİB açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,005).

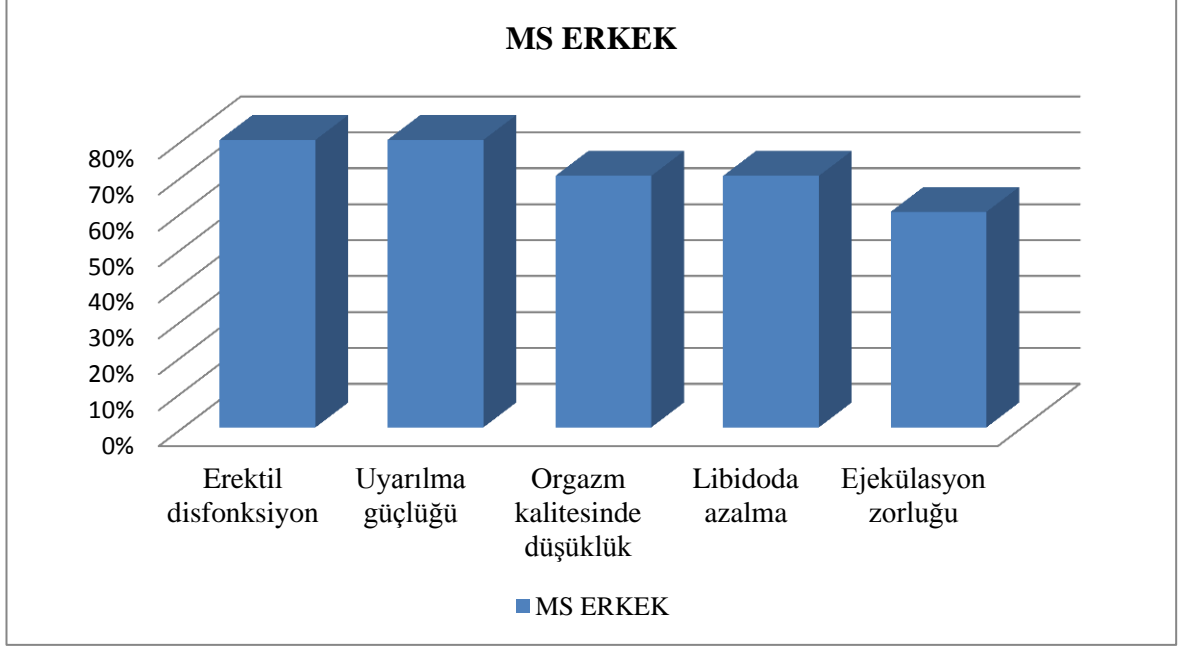


**Grafik 1.** Kadın MS hastalarında cinsel işlev bozukluklarının sıklığına göre sıralaması

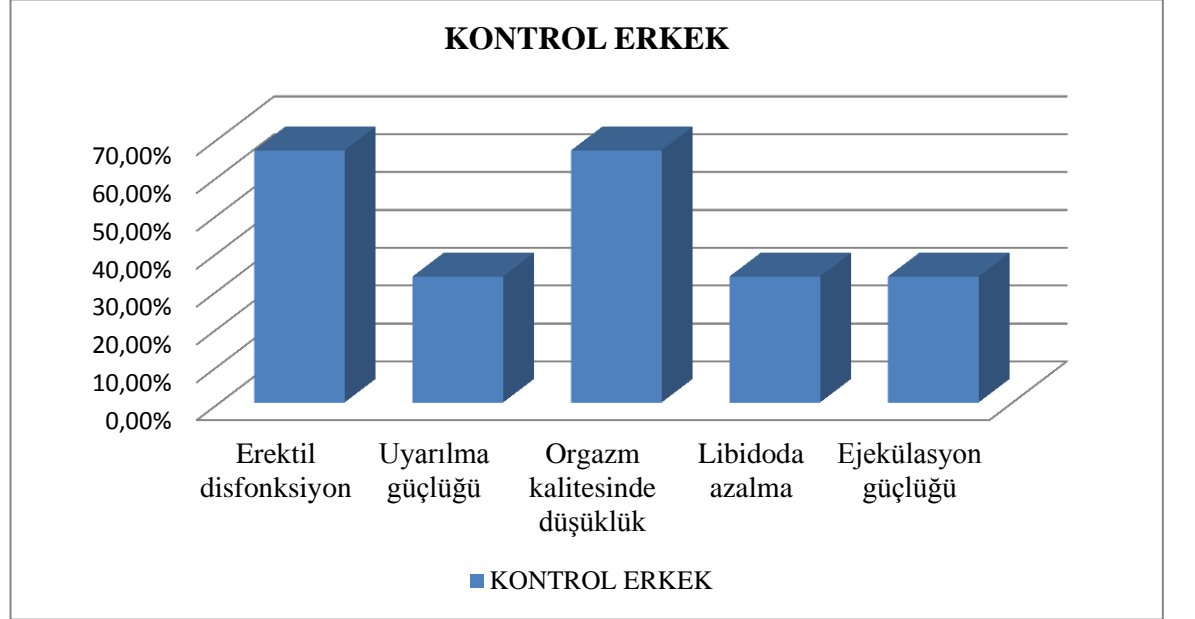


**Grafik 2.** Kadın kontrol grubunda cinsel işlev bozukluklarının sıklığına göre sıralaması

Hasta grubunda CİB, erkeklerde erektil disfonksiyon (%80), uyarılma güçlüğü (%80), orgazm kalitesinde düşüklük (%70), libidoda azalma (%70) ve ejakülasyon zorluğu (%60), şeklindeyken; kontrol grubunda erkeklerde, orgazm kalitesinde düşüklük (%66,6), erektil disfonksiyon (%66,6), libidoda azalma (%33,3), ejakülasyon zorluğu (%33,3) ve uyarılma güçlüğü (%33,3) olarak bulundu (Grafik 3 ve 4). İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,005$ ).



**Grafik 3.** Erkek MS hastalarında cinsel işlev bozuklukların sıklığına göre sıralaması



**Grafik 4.** Erkek kontrol grubunda cinsel işlev bozukluklarının sıklığına göre sıralaması



Hastalarda CİB ile fiziksel değişiklikler arasındaki ilişkiye bakıldı. Fiziksel değişiklikler sorun yok, hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirildi. Görme, konuşma, kol-bacak kuvveti, kol-bacak kasılması, denge, titreme, idrar yapma, kabızlık derecesi ile CİB arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Beklenene uygun olarak fiziksel değişikliklerden cinsel işlevlerde “sorun var” maddesi ile uygulanan testler sonucunda “CİB var” sonucu arasında anlamlı ilişki saptandı (p:0,002). Kasık-cinsel organlarda hissizlik sorunu olduğunu belirten hastalarda CİB anlamlı olarak fazla bulundu (p:0,010). Hafıza-düşünmede sorunu olduğunu belirten hastalarda CİB anlamlı olarak fazla bulundu (p:0,030). Yorgunluğu olduğunu belirten hastalarda CİB anlamlı olarak fazla bulundu (p:0,006) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Fiziksel değişiklikler (sorun yok/hafif/orta/şiddetli) ve cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki

Görme	CİB yok	CİB var	P değeri
Sorun yok	34 (%30,9)	20 (%18,1)	0,530
Hafif	20 (%18,1)	17 (%15,4)	
Orta	10 (%9,1)	8 (%7,2)	
Şiddetli	0 (%0)	1 (%0,9)	
TOPLAM	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Konuşma	CİB yok	CİB var	P değeri
Sorun yok	51 (%46,3)	31 (%28,1)	0,327
Hafif	11 (%10)	12 (%10,9)	
Orta	2 (%1,8)	3 (%2,7)	
Şiddetli	0 (%0)	0 (%0)	
TOPLAM	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Kol / bacak kuvveti	CİB yok	CİB var	P değeri
Sorun yok	25 (%22,7)	12 (%10,9)	0,502
Hafif	19 (%17,2)	18 (%16,3)	
Orta	15 (%13,6)	13 (%11,8)	
Şiddetli	5 (%4,5)	3 (%2,7)	
TOPLAM	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Kol / bacak kasılması	CİB yok	CİB var	P değeri
Sorun yok	37 (%33,6)	22 (%20)	0,461
Hafif	14 (%12,7)	10 (%9,09)	
Orta	8 (%7,2)	6 (%5,5)	
Şiddetli	5 (%4,5)	8 (%7,2)	
TOPLAM	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Denge	CİB yok	CİB var	P değeri
Sorun yok	26 (%23,6)	14 (%12,7)	0,742
Hafif	16 (%14,5)	14 (%12,7)	
Orta	14 (%12,7)	11 (%10)	
Şiddetli	8 (%7,2)	7 (%6,3)	
TOPLAM	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Titreme	CİB yok	CİB var	P değeri
Sorun yok	42 (%38,1)	29 (%26,3)	0,983
Hafif	15 (%13,6)	11 (%10)	
Orta	5 (%4,5)	4 (%3,6)	
Şiddetli	2 (%1,8)	2 (%1,8)	
TOPLAM	64 (58,1)	46 (%41,8)	

İdrar yapma	CİB yok	CİB var	P değeri
Sorun yok	41 (%37,2)	20 (%18,1)	0,174
Hafif	11 (%10)	11 (%10)	
Orta	9 (%8,1)	10 (%9,1)	
Şiddetli	3 (%2,7)	5 (%4,5)	
TOPLAM	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Kabızlık	CİB yok	CİB var	P değeri
Sorun yok	36 (%32,7)	21 (%19,09)	0,141
Hafif	17 (%15,4)	10 (%9,1)	
Orta	6 (%5,5)	12 (%10,9)	
Şiddetli	5 (%4,5)	3 (%2,7)	
TOPLAM	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Cinsel işlevler	CİB yok	CİB var	P değeri
Sorun yok	41 (%37,2)	14 (%12,7)	<b>0,002</b>
Hafif	13 (%11,8)	12 (%10,9)	
Orta	9 (%8,1)	15 (%13,6)	
Şiddetli	1 (%0,9)	5 (%4,5)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Kasık / cinsel organlarda hissizlik	CİB yok	CİB var	P değeri
Sorun yok	48 (%43,6)	23 (%20,9)	<b>0,010</b>
Hafif	11 (%10)	9 (%8,1)	
Orta	5 (%4,5)	12 (%10,9)	
Şiddetli	0 (%0)	2 (%1,8)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Hafıza / Düşünme	CİB yok	CİB var	P değeri
Sorun yok	37 (%33,6)	14 (%12,7)	<b>0,030</b>
Hafif	14 (%12,7)	17 (%15,4)	
Orta	12 (%10,9)	12 (%10,9)	
Şiddetli	1 (%0,9)	3 (%2,7)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Yorgunluk	CİB yok	CİB var	P değeri
Sorun yok	15 (%13,6)	0 (%0)	<b>0,006</b>
Hafif	19 (%17,2)	18 (%16,3)	
Orta	17 (%15,4)	15 (%13,6)	
Şiddetli	13 (%11,8)	13 (%11,8)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Bundan sonraki aşamada fiziksel değişiklikler derecelendirilmeden sadece “sorun yok” ve “sorun var” olarak sınıflandırıldı ve her bir fiziksel değişiklik ile CİB ilişkisine yeniden bakıldı; konuşma, kol-bacak kuvveti, kol-bacak kasılması, denge, titreme, kabızlık ile CİB arasında ilişki saptanmazken; idrar yapma (p: 0,032), cinsel işlevlerde bozukluk (p:0,001), kasık-cinsel organlarda hissizlik (p:0,007), hafıza-düşünme (p:0,005), yorgunluk (p:0,001) ile CİB arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 10).

**Tablo 10.** Fiziksel değişiklikler (sorun yok/sorun var) ve cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki

Görme	CİB yok	CİB var	P değeri
sorun yok	34 (%30,9)	20 (%18,2)	0,457
sorun var	30 (%27,2)	26 (%23,6)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Konuşma	CİB yok	CİB var	P değeri
sorun yok	51 (%46,3)	31 (%28,2)	0,144
sorun var	13 (%11,8)	15 (%13,6)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Kol / bacak kuvveti	CİB yok	CİB var	P değeri
sorun yok	25 (%22,7)	12 (%10,9)	0,155
sorun var	39 (%35,4)	34 (%30,9)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Kol / bacak kasılması	CİB yok	CİB var	P değeri
sorun yok	37 (%33,6)	22 (%20)	0,300
sorun var	27 (%24,5)	24 (%21,8)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Denge	CİB yok	CİB var	P değeri
sorun yok	26 (%23,6)	14 (%12,7)	0,273
sorun var	38 (%34,5)	32 (%29,1)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Titreme	CİB yok	CİB var	P değeri
sorun yok	42 (%38,1)	29 (%26,3)	0,780
sorun var	22 (%20)	17 (%15,4)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

İdrar yapma	CİB yok	CİB var	P değeri
sorun yok	41 (%37,2)	20 (%18,1)	0,032
sorun var	23 (%20,9)	26 (%18,1)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Kabızlık	CİB yok	CİB var	P değeri
sorun yok	36 (%32,7)	21 (%19,1)	0,273
sorun var	28 (%25,4)	25 (%22,7)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Cinsel işlevler	CİB yok	CİB var	P değeri
sorun yok	41 (%37,2)	14 (%12,7)	0,001
sorun var	23 (%20,9)	32 (%29,1)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Kasık / cinsel organlarda hissizlik	CİB yok	CİB var	P değeri
sorun yok	48 (%43,6)	23 (%20,9)	0,007
sorun var	16 (%14,5)	23 (%20,9)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Hafıza /Düşünme	CİB yok	CİB var	P değeri
sorun yok	37 (%33,6)	14 (%12,7)	0,005
sorun var	27 (%24,5)	32 (%29,1)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Yorgunluk	CİB yok	CİB var	P değeri
sorun yok	15 (%13,6)	0 (%0)	0,001
sorun var	49 (%44,5)	46 (%41,8)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

MS'in cinsel hayatlarını kesinlikle olumsuz etkilemediğini düşünen 42 hastanın 9'unda (%21,4) CİB saptandı. MS'in cinsel hayatlarını kesinlikle olumsuz yönde etkilediğini düşünen 21 hastanın 14'ünde (%66,7) CİB saptandı ve beklenildiği üzere aradaki fark anlamlı bulundu (p:0,004) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Hastaların MS'in cinsel hayatlarını nasıl etkilediğiyle ilgili düşünceleri ve cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki

	<b>CİB yok</b>	<b>CİB var</b>	<b>P değeri</b>
<b>Kesinlikle hayır</b>	33 (%30)	9 (%8,1)	<b>0,004</b>
<b>Bazen</b>	20 (%18,1)	19 (%17,2)	
<b>Sıklıkla</b>	4 (%3,6)	4 (%3,6)	
<b>Kesinlikle evet</b>	7 (%6,3)	14 (%12,7)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Hastalarda herbir fonksiyonel sistem skoru ile (görsel, beyin sapı, piramidal, serebellar, duysal, barsak-masane, serebral) CİB arasındaki ilişkiye bakıldı ve anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 12). Bundan sonraki aşamada fonksiyonel sistem tutulumlarında derecelendirme yapılmadan sadece “tutulum var” ve “tutulum yok” şeklinde sınıflandırıldı; yine CİB ile ilişkisine bakıldı ve bu şekliyle de fonksiyonel sistem tutulumu ile CİB arasında ilişki saptanmadı (Tablo 13). EDSS değeri ile CİB arasında ilişki bulunmadı (Tablo 14).

**Tablo 12.** Fonksiyonel sistem skoru ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki

<b>Görsel</b>	<b>CİB yok</b>	<b>CİB var</b>	<b>P değeri</b>
<b>0</b>	53 (%48,1)	35 (%31,8)	<b>0,173</b>
<b>1</b>	4 (%3,6)	1 (%0,9)	
<b>2</b>	5 (%4,5)	10 (%9,1)	
<b>3</b>	1 (%0,9)	0 (%0)	
<b>4</b>	1 (%0,9)	0 (%0)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

<b>Beyin sapı</b>	<b>CİB yok</b>	<b>CİB var</b>	<b>P değeri</b>
<b>0</b>	45 (%40,9)	33 (%30)	<b>0,786</b>
<b>1</b>	4 (%3,6)	5 (%4,5)	
<b>2</b>	10 (%9,1)	6 (%5,5)	
<b>3</b>	4 (%3,6)	2 (%1,8)	
<b>4</b>	1 (%0,9)	0 (%0)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Piramidal	CİB yok	CİB var	P değeri
0	23 (%20,9)	18 (%16,3)	0,431
1	17 (%15,4)	12 (%10,9)	
2	10 (%9,1)	8 (%7,2)	
3	12 (%10,9)	4 (%3,6)	
4	2 (%1,8)	2 (%1,8)	
5	0 (%0)	2 (%1,8)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Serebellar	CİB yok	CİB var	P değeri
0	37 (%33,6)	30 (%27,2)	0,192
1	7 (%6,3)	0 (%0)	
2	13 (%11,8)	9 (%8,1)	
3	6 (%5,5)	4 (%3,6)	
4	0 (%0)	1 (%0,9)	
5	1 (%0,9)	0 (%0)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Duysal	CİB yok	CİB var	P değeri
0	23 (%20,9)	18 (%16,3)	0,793
1	4 (%3,6)	5 (%4,5)	
2	23 (%20,9)	14 (%12,7)	
3	7 (%6,3)	6 (%5,5)	
4	7 (%6,3)	3 (%2,7)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Barsak/Mesane	CİB yok	CİB var	P değeri
0	38 (%34,5)	24 (%21,8)	0,795
1	15 (%13,6)	12 (%10,9)	
2	9 (%8,1)	7 (%6,3)	
3	2 (%1,8)	3 (%2,7)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Serebral	CİB yok	CİB var	P değeri
0	55 (%50)	40 (%36,3)	0,967
1	5 (%4,5)	4 (%3,6)	
2	1 (%0,9)	2 (%1,8)	
3	2 (%1,8)	0 (%0)	
4	1 (%0,9)	0 (%0)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

**Tablo 13.** Fonksiyonel sistem tutulumu ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki

Görsel	CİB yok	CİB var	P değeri
Tutulum yok	53 (%48,1)	35 (%31,8)	0,384
Tutulum var	11 (%10)	11 (%10)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Beyin sapı	CİB yok	CİB var	P değeri
Tutulum yok	45 (%40,9)	33 (%30)	0,871
Tutulum var	19 (%17,2)	13 (%11,8)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Piramidal	CİB yok	CİB var	P değeri
Tutulum yok	23 (%20,9)	18 (%16,3)	0,733
Tutulum var	41 (%37,2)	28 (%25,4)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Serebellar	CİB yok	CİB var	P değeri
Tutulum yok	37 (%33,6)	30 (%27,2)	0,275
Tutulum var	27 (%24,5)	14 (%12,7)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Duysal	CİB yok	CİB var	P değeri
Tutulum yok	23 (%20,9)	18 (%16,3)	0,733
Tutulum var	41 (%37,2)	28 (%25,4)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	



Barsak / Mesane	CİB yok	CİB var	P değeri
Tutulum yok	38 (%34,5)	24 (%21,8)	0,453
Tutulum var	26 (%23,6)	22 (%20)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

Serebral	CİB yok	CİB var	P değeri
Tutulum yok	55 (%50)	40 (%36,3)	0,878
Tutulum var	9 (%8,18)	6 (%5,4)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

**Tablo 14.** EDSS değeri ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki

EDSS	CİB yok	CİB var	P değeri
Ortalama	2,78	2,70	0,583
min-maks	0-7	0-8,5	

Çalışmaya alınan 110 hastanın 92'si (%83,6) RRMS, 9'u (%8,2) SPMS, 7'si PPMS (%6,3) ve 2'si (%1,8) PRMS'ti. CİB olan 46 hastanın 37'si (%80,4) RRMS, 4'ü (%8,7) SPMS, 4'ü (%8,7) PPMS ve 1'i (%2,2) PRMS olarak bulundu. CİB ile MS klinik seyri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 15).

**Tablo 15.** MS klinik seyri ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki

MS Klinik Seyri	CİB yok	CİB var	P değeri
RRMS	55 (%50)	37 (%33,6)	0,837
PPMS	3 (%2,7)	4 (%3,6)	
SPMS	5 (%4,5)	4 (%3,6)	
PRMS	1 (%0,9)	1 (%0,9)	
<b>TOPLAM</b>	64 (58,1)	46 (%41,8)	

MS hastalarında hastalık süresi ortalama 53 aydı (1-261). CİB olanların ortalama hastalık süresi 61 ay, olmayanların ortalama hastalık süresi ise 50,5 aydı. CİB ile hastalık süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

RRMS, SPMS ve PRMS hastalarında geçirilen toplam atak sayısı ile CİB arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,574). Son bir yılda geçirilen atak sayısı ve

son atak üzerinden geçen süre ile CİB arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu hastalarda son bir yılda daha az atak geçirenlerde CİB daha fazla saptandı (p:0,025). Son atak üzerinden geçen süre CİB olan hastalarda daha uzun bulundu (p:0,006) (Tablo 16).

**Tablo 16.** Ataklarla cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki

ATAKLAR		CİB yok	CİB var	P değeri
Toplam atak sayısı	Ortalama	3	3	0.574
	min-maks	1-20	1-28	
Son bir yıldaki atak sayısı	Ortalama	1	0	<b>0.025</b>
	min-maks	0-4	0-4	
Son atak üzerinden geçen süre (ay)	Ortalama	4	21	<b>0.006</b>
	min-maks	0.3-60	0.5-192	

ASEX skoru 5-30 puan arasında değişmektedir. Cinsel işlevler skor arttıkça kötüleşmektedir. Hasta grubunda toplam ASEX skoruna göre bazı verilerin istatistiği yeniden yapıldı.

MS hastalarında toplam ASEX skoru ortalama 15 (5-30) ve sağlıklı kontrol grubunda ortalama 13 (5-30) olarak bulundu. İki grup arasında total ASEX skoru açısından anlamlı fark saptanmadı.

Kadın hastalarda toplam ASEX skoru ortalama 17 (5-30) ve erkek hastalarda 14 (5-25) olarak bulundu. Kadınlarda total ASEX skoru anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,001).

Hastaların yaşları arttıkça total ASEX skorunda artış saptandı (p:0,001, r:0,406).

Total ASEX skoru ile eğitim, MS klinik seyri, toplam atak sayısı, son bir yıldaki atak sayısı, son atak üzerinden geçen süre, hastalık süresi, anksiyete derecesi ve MMSE arasında anlamlı ilişki saptanmazken, Beck puanı ile anlamlı ilişki saptandı (p:0,001, r:0,39).

Total ASEX skoru ile görme ve titreme dışındaki tüm fiziksel değişiklikler arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 17).

**Tablo 17.** Toplam ASEX skoru ile fiziksel değişiklikler arasındaki ilişki

<b>Fiziksel değişiklikler</b>	<b>P ve r değerleri</b>
<b>Görme</b>	<b>p:</b> 0,079
	<b>r:</b> 0,176
<b>Konuşma</b>	<b>p:</b> <b>0.046</b>
	<b>r:</b> 0.191
<b>Kol-bacak kuvveti</b>	<b>p:</b> <b>0.002</b>
	<b>r:</b> 0.287
<b>Kol-bacak kasılması</b>	<b>p:</b> <b>0.006</b>
	<b>r:</b> 0.262
<b>Denge</b>	<b>P:</b> <b>0.001</b>
	<b>r:</b> 0.311
<b>Titreme</b>	<b>p:</b> 0.267
	<b>r:</b> 0.107
<b>İdrar yapma</b>	<b>p:</b> <b>0.001</b>
	<b>r:</b> 0.307
<b>Kabızlık</b>	<b>p:</b> <b>0.045</b>
	<b>r:</b> 0.192
<b>Cinsel işlevler</b>	<b>p:</b> <b>0.001</b>
	<b>r:</b> 0.935
<b>Kasık-cinsel organlarda hissizlik</b>	<b>p:</b> <b>0.001</b>
	<b>r:</b> 0.420
<b>Hafıza-düşünme</b>	<b>p:</b> <b>0.002</b>
	<b>r:</b> 0.299

Total ASEX skoru ile fonksiyonel sistem skorları arasındaki ilişkiye bakıldığında sadece barsak-mesane fonksiyonel sistem skoru ile anlamlı ilişki saptandı (p:0,021, r: 0,220). Total ASEX skoru ile diğer fonksiyonel sistem skorları ve EDSS değeri arasında ilişki saptanmadı (Tablo 18).

**Tablo 18.** Total ASEX skoru ile fonksiyonel sistem skoru ve EDSS değeri arasındaki ilişki

<b>Fonksiyonel Sistem Skoru</b>	<b>P ve r değerleri</b>
<b>Görsel</b>	<b>p:</b> 0.065
	<b>r:</b> 0.176
<b>Beyin sapı</b>	<b>p:</b> 0,168
	<b>r:</b> 0.132
<b>Piramidal</b>	<b>p:</b> 0.176
	<b>r:</b> 0.130
<b>Serebellar</b>	<b>p:</b> 0.064
	<b>r:</b> 0.179
<b>Duysal</b>	<b>p:</b> 0.251
	<b>r:</b> 0.110
<b>Barsak-mesane</b>	<b>p:</b> <b>0.021</b>
	<b>r:</b> 0.220
<b>Serebral</b>	<b>p:</b> 0.860
	<b>r:</b> 0.017
<b>EDSS</b>	<b>p:</b> 0.123
	<b>r:</b> 0.148

## 5. TARTIŞMA

Bugüne kadar yapılmış çalışmaların çoğunda MS hastalarında CİB genel popülasyona göre daha sık bulunmuştur (Foley ve ark. 1992, Laumann ve ark. 1994, Foley ve ark. 1997, McCabe 2004). Zorzon ve ark.'nın çalışmasında CİB MS hastalarında %73, kronik hastalık grubunda %39 ve sağlıklı kontrol grubunda %13 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada; MS'li kadınlarda orgazma ulaşmada zorluk, vajinal ıslanmada azalma, libidoda azalma, anorgazmi ve hipoorgazminin kronik hastalık grubu ile benzer ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir. Minderhoud ve ark.'nın çalışmasında, hafif özürüllüğe sahip MS hastalarında cinsel sorunlar %74 ve diğer nörolojik şikayetleri olan kontrol grubunda %19 bulunmuştur (Minderhoud ve ark. 1984). Rodriguez ve ark.'nın çalışmasında ise MS'te CİB sadece %38 oranında bulunmuştur (Rodriguez ve ark. 1994). Bir başka çalışmada vajinal histe azalma, erektil disfonksiyon, ejakülasyon sorunları MS grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (Zorzon ve ark. 1999). McCabe'in çalışmasında, MS'li erkeklerde cinsel işlevlerinin normal popülasyona göre daha kötü ama erken boşalmanın MS'li erkeklerde genel popülasyona göre daha seyrek görüldüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmada, mastürbasyon ve genital his problemleri dışında MS'li kadın ve genel popülasyon arasında cinsel işlevler açısından anlamlı fark saptanmamıştır (McCabe 2002). Zivadinov ve ark.'nın çalışmasında MS hastalarında CİB %77,4 olarak bildirilmiştir (Zivadinov ve ark. 2003). Courtney ve ark.'nın yaptığı geniş kapsamlı kontrollü bir çalışmada, erkek MS hastalarında libidoda azalma, erektil disfonksiyon ve ejakülasyon sorunları diğer kronik hastalık ve sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (Courtney ve ark. 2011). Polonya'da yapılmış bir çalışmada, erkek MS hastalarında genel topluma göre CİB anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (Lew-Starowicz ve ark. 2014). Türkiye'de kadın MS hastalarında cinsel işlev sorunlarının sağlıklı kadın kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu bildiren bir çalışma vardır (Gümüş ve ark. 2014). Ancak; MS hastalarında CİB sıklığını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda MS hastalarında CİB %41,8 ve sağlıklılardan oluşan kontrol grubunda ise %30 bulundu. MS hastalarında CİB sayıca kontrol grubundan

fazla olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi. Total ASEX skoru açısından da MS ve kontrol grubu benzer bulundu. Öte yandan hastalar kontrol grubuna göre cinsel açıdan daha isteksiz ve orgazmın tatmin ediciliği konusunda daha kötü durumda olduklarını bildirdiler.

Bugüne kadar yapılmış çalışmaların çoğunda MS hastalarında CİB'nin %70'ler civarında bildirilmiş olması dikkate alındığında, bizim hastalarımızda elde ettiğimiz oran daha düşüktür ve normal sağlıklılarda görülen orana yakındır. MS hastalığı gibi kronik özürleyici bir hastalığın CİB sıklığı açısından sağlıklılarla benzer bulunması bizim için şaşırtıcı bir sonuçtur. Ancak hastalarımız cinsel açıdan kontrol grubuna göre daha isteksiz ve orgazmın tatmin ediciliği açısından daha kötü durumda olduklarını ifade etmişlerdir. Her ne kadar CİB normal kontrollerden istatistiksel anlamlılık gösterecek denli daha sık görülüyor olsa da, yine de hastalarımızın cinsel hayatlarının kontrol grubuna göre daha az tatmin edici olduğu sonucuna ulaştık. Ancak bu konuda Türkiye'de daha fazla hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmanın planlanmasına ihtiyaç vardır; Türkiye'deki MS hastalarında CİB diğer ülkelere göre daha az görülüyor olabilir ya da bu sonuç çalışmaya dahil edilen hasta sayısının yetersizliğine bağlı olabilir.

Cinsel problemlerin yaş arttıkça arttığı bilinmektedir. Bu durum MS hastaları için de geçerlidir (Lundberg ve ark. 1996, Zivadinov ve ark. 1999, Zorzon ve ark. 2001, Zivadinov ve ark. 2003, Demirkıran ve ark. 2006, Redelman 2009, Merghati-Khoei ve ark. 2013, Gümüş ve ark. 2014). Ancak yaş ile CİB arasında ilişki bulmayan çalışmalar da vardır. (Barak ve ark. 1996, Fraser ve ark. 2008, Çelik ve ark. 2013). Bizim çalışmamızda daha önce yapılmış çalışmaların çoğu ile uyumlu olarak hem MS hastalarında hem de sağlıklı kontrol grubunda yaş arttıkça CİB da artmış bulunmuştur.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda, MS'te CİB kadınlarda %40-80 ve erkeklerde %50-90 arasında bildirilmiştir (Lilius ve ark. 1976, Zorzon ve ark. 2001, Kesselring ve ark. 2005, Demirkıran ve ark. 2006, Guo ve ark. 2012). Yapılan çalışmaların bazılarında CİB erkeklerde daha fazla olarak bulunmuştur (Lilius ve ark. 1976, Valleroy ve ark. 1984, Stenager ve ark. 1990, Mattson ve ark. 1995, McCabe ve ark. 1996, Stenager ve ark. 1996, Zivadinov ve ark. 1999, Zorzon ve ark.1999,

Foley ve ark. 2001, Johnson 2003, Zivadinov ve ark. 2003), bazılarında ise CİB her iki cinsten hemen hemen eşit olarak bulunmuştur (Minderhoud ve ark. 1984, Bakke ve ark. 1996, Barak ve ark. 1996, Demirkıran ve ark. 2006). Kadınlarda CİB'yi daha sık bulan çalışmalar da vardır (McCabe 2002, McCabe 2004).

Çelik ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada MS hastalarında CİB kadınlarda erkeklerden daha fazla olarak bulunmuştur ve CİB'nin erkeklere ait bir problem olmadığı, MS'in cinsel işlevleri kadınlarda daha kötü etkilediği belirtilmiştir (Çelik ve ark. 2013). Lundberg tarafından yapılan bir çalışmada; CİB normal çiftlerde kadınlarda erkeklere göre daha fazla bulunmuş ve bu durum; erkeklerin cinsel sorunları konuşmada kadınlara göre daha isteksiz olmalarına bağlanmıştır (Lundberg 1978).

Bizim çalışmamızda ise; hasta ve kontrol grubunun her ikisinde de CİB kadınlarda erkeklere oranla daha sık ve kadınlarda toplam ASEX skoru erkeklere göre daha yüksek bulundu; ama hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunmadı. Bu sonuç Türk toplumunun genel tutumunu yansıtıyor olabilir; yani hem MS hastaları hem de sağlıklı kontrollerde erkekler cinsel sorunları belirtmede daha isteksiz olabilir ya da Türk toplumunda genel olarak kadınlarda cinsel sorunlar daha sık görülüyor olabilir.

MS'lilerde düşük eğitim seviyesi ile CİB arasında ilişki saptanan (Zivadinov ve ark. 1999, Demirkıran ve ark. 2006, Merghati-Khoei ve ark. 2013, Gümüş ve ark. 2014) ve saptanmayan çalışmalar (Redelman 2009) bulunmaktadır. Biz çalışmamızda, MS hastalarında CİB ile eğitim seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptamadık. Eğitim düzeyi ile CİB arasında ilişki olmadığı sonucuna ulaştık.

Literatürde MS'te sigara ve alkol kullanımı ile CİB arasında ilişki araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda sigara kullanımı ve CİB arasında ilişki saptanmadı. Hiç alkol kullanmayanlarda, alkol kullanan ya da bırakanlara göre CİB anlamlı olarak daha fazla bulundu (sırasıyla p:0,014, p:0,007). Sigara içme ile CİB arasında ilişki olmadığı sonucuna ulaştık. Ancak alkol kullanan ya da geçmişte kullanmış olanlarda CİB'nun hiç alkol almayanlara göre daha seyrek olması hakkında yorum yapamadık; bu alanda çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

MS ile ilişkili semptomların tedavisinde semptomatik olarak kullanılan pek çok ilaç bulunmaktadır. Klinik kullanımda kas gevşeticiler, antiepileptikler, antidepresanlar sık kullanılmaktadır. Bu ilaçların CİB yapıcı yan etkileri bulunmaktadır (Calabro ve ark. 2014). Antidepresan ilaçların libidoda azalma, erektil disfonksiyon, ejakülasyon bozuklukları, orgazm problemleri (anorgazmi, gecikmiş orgazm) gibi yan etkileri bulunmaktadır (Turkoski ve ark. 2003, Calabro ve ark. 2014).

Çalışmamızda, MS hastaları antidepresan ilaç kullanan, immünmodülatuar ilaç kullanan her ikisini de kullanan ve hiç ilaç kullanmayan olarak 4 gruba ayrıldı. CİB ile ilaç kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. İlaç kullanımının MS’de cinsel işlevler üzerinde etkisiz olduğu sonucuna ulaştık.

Bazı çalışmalarda atak öncesi ve atak sırasında cinsel işlevler değerlendirilmiş ve bazı hastalarda cinsel işlevler açısından fark saptanmıştır (Mattson ve ark.1995, Zorzon ve ark. 2001). Kortikosteroidlerin CİB dışı nedenlerle başlanmasından sonra cinsel problemleri düzeltmede olumlu (Mattson ve ark. 1995) ve olumsuz etkisi olduğunu (Beier ve ark. 2002) bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda hastaların 9 tanesi atak dönemindeydi ve değişik sürelerde megadoz steroid tedavisi (1000 mg/gün metilprednizolon) almaktaydı. Bizim kortikosteroid kullanan 9 hastamızdan sadece 1 tanesinde CİB saptandı. Bizim hastalarımızda da kortizon kullanımı cinsel işlevleri olumlu yönde etkilemiş olabilir ama sadece 9 hastaya dayanarak bir genelleme yapmak mümkün değildir.

MS gibi genç erişkinleri etkileyen kronik hastalıklardaki psikolojik ve/veya psikiyatrik sorunlar da CİB’na yol açar veya semptomlarının kötüleşmesine katkıda bulunur ve bu durum pek dikkate alınmaz (Zorzon ve ark. 1999).

MS’te görülen en sık psikiyatrik bozukluk depresyon olarak bildirilmiş ve bu sıklık diğer kronik hastalıklardan çok daha fazla bulunmuştur (Feinstein ve ark. 2001). Depresyon MS’te normal popülasyona göre 4-7 kat daha fazladır (Bourdette 2002, Feinstein 2004, Siegert ve ark. 2005). Değişik depresyon skalaları kullanılarak yapılan çalışmalarda MS’te depresyonun %27-54 arasında görüldüğü saptanmıştır (Minden ve ark. 1990, Calabro ve ark. 2014).



MS'te depresyona yol açabilecek birçok neden bulunmaktadır. Bunlar; beyin lezyonlarının lokalizasyonu, psikososyal faktörler, kullanılan ilaçların yan etkileri ve hastalardaki özürülük durumu olarak sayılabilir. Buna rağmen, MS'te görülen depresyonun kesin sebebini belirlemek zordur (Tanık ve ark. 2012). Bir çalışmada, ataklarla hastaların depresyon ve anksiyetesinin arttığı gösterilmiştir (Noy ve ark. 1995).

Libido kaybı, orgazm sorunları ve impotans, depresyonun belirgin ve erken dönemde ortaya çıkan belirtilerindendir; ancak bu anksiyete için geçerli değildir (Hamilton 1986). Bazı çalışmalarda CİB olanların depresyon ve anksiyete ölçek puanları daha yüksek saptanmıştır (Zivadinov ve ark. 1999, Zivadinov ve ark. 2003, Demirkıran ve ark. 2006). Barak ve ark.'nın çalışmasında CİB ile anksiyete arasında ilişki saptanmamıştır (Barak ve ark. 1996). Gümüş ve ark. depresyonu olan kadın MS hastalarında CİB'nun daha sık görüldüğünü bildirmiştir (Gümüş ve ark. 2014).

Bizim çalışmamızda MS'te depresyon oranı %30,9 bulundu. Kontrol grubundaki depresyon oranı ise %21,8 idi ve aradaki fark anlamlı değildi. Ancak total ASEX skoru ile BDE arasında pozitif korelasyon saptandı. Biz depresyonu olan MS hastalarında CİB'nin olmayanlara göre daha sık görüldüğü sonucuna ulaştık. CİB ile anksiyete skorları arasında ise ilişki saptamadık. Anksiyete ile CİB'nin ilişkili olmadığı sonucuna ulaştık.

Kognitif bozukluğun MS'in erken safhalarında %45-65 oranlarında ortaya çıkabilen bir semptom olduğu bildirilmiştir (Rao ve ark. 1991).

Kognitif bozukluk ve CİB arasında anlamlı ilişki bildiren çalışmalar vardır (Zivadinov ve ark. 1999, Fletcher ve ark. 2009). Zivadinov ve ark.'nın çalışmasında MMSE ve CİB arasında ilişki saptanmamıştır (Zivadinov ve ark. 2003). Demirkıran ve ark.'nın çalışmasında, CİB olan hastalarda konsantrasyon problemleri ve hafıza bozukluğu daha sık bildirilmiş ama MMSE açısından fark bulunmamıştır (Demirkıran ve ark. 2006).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun MMSE değerleri karşılaştırıldığında hasta grubun skorları daha düşük olarak saptandı ama gruplar arasındaki fark anlamlı değildi. Ancak unutulmamalıdır ki; MMSE bir tarama testidir ve her türlü bilişsel sorunu tanımda yeterli olmayabilir. CİB olan ve olmayan hastalara ayrıntılı kognitif

değerlendirme yapılarak herhangi bir fark olup olmadığına bakılması daha uygun olacaktır.

Çeşitli çalışmalarda CİB semptomlarının MS'li kadınlarda sağlıklılarından sık görüldüğü bildirilmiştir. MS'li kadınlarda hastalık başladıktan sonra anorgasmi, vajinal his değişikliği ve orgazm olma güçlüğü'nün daha sık görüldüğü ileri sürülmüştür. (Lilius ve ark. 1976, Valleroy ve ark. 1984, Hulter ve ark. 1995, Mattson ve ark. 1995, McCabe ve ark. 1996, Johnson 2003).

Hulter ve ark.'nın ileri evre 47 MS hastası kadında yaptığı bir çalışmada CİB semptomları %60 libidoda azalma, %62 duysal değişiklikler ve %38 orgazm kapasitesinde azalma olarak bildirilmiştir. Bu semptomların barsak-mesane işlev bozukluğu, ataksi ve vertigo ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Hulter ve ark. 1995).

Kadın MS hastalarında genital bölgede his sorunları %61 ve azalmış vajinal ıslanma %20-36 bulunmuştur (Hulter ve ark. 1995, Mattson ve ark. 1995, McCabe ve ark. 1996, Johnson 2003). İleri evre MS'li kadınların 1/3-1/2'sinde vajinal ıslanmada ve histe azalma, orgazm kapasitesinin azalma görüldüğü bildirilmiştir (Valleroy ve ark. 1984, Hulter ve ark. 1995, Hennessey ve ark. 1999, Zorzon ve ark. 1999, Gruenwald ve ark. 2007, Dachille ve ark. 2008). Fraser ve ark.'nın çalışmasında kadınlarda en sık CİB vajinal ıslanma ve orgazm sorunları olarak bulunmuştur (Fraser ve ark. 2008). Sadece MS'li kadınlarda yapılmış yeni bir çalışmada en sık CİB semptomu olarak %75,7 oranında orgazmda gecikme, %65,9'unda daha az tatmin eden orgazm, %60,6'sında yetersiz vajinal ıslanma, %58,3'ünde azalmış libido ve %34,8'inde genital histe azalma bulunmuştur (Merghati-Khoei ve ark. 2013).

Erkek MS hastalarında uzun yıllardır en sık bildirilen CİB %50-75 oranında erektil disfonksiyondur ve hastalığın seyri sırasında %39 oranında libidoda azalma görülmektedir (Calabro ve ark. 2014). Erkek MS hastalarında, ejakülasyon sorunları (erken, gecikmiş ve ters ejakülasyon) %50 oranında bildirilmiştir ve %37'sine anorgazmi eşlik etmektedir (Lilius ve ark. 1976, Mattson ve ark. 1995, Barak ve ark. 1996, Demirkıran ve ark. 2006). Zorzon ve ark.'nın çalışmasında MS'lilerde, erektil disfonksiyon %80 ve ejakülasyon sorunları %50 civarında bulunmuştur. Erken boşalma %5,3 olarak daha nadir bulunmuştur. Erkek hastaların %50'sinde orgazm

olma güçlüğü ve %40'ında azalmış libido saptanmıştır (Zorzon ve ark. 1999). Schmidt'in çalışmasında da erkekteki en sık sorun erektil disfonksiyon olarak bulunmuştur (Schmidt ve ark. 2005). Stenager'in çalışmasında erektil disfonksiyon %82 oranında bulunurken (Stenager ve ark. 1996), başka bir çalışmada ise %33,3 olarak bulunmuştur (Barak ve ark.1996). İkinci çalışma sadece RRMS'li hastalarda yapıldığı için böyle bir farkın çıkmış olabileceği belirtilmiştir.

Lew-Starowicz ve ark.'nın çalışmasında erkek MS hastalarında erektil disfonksiyon, libidoda azalma, orgazm problemleri ve ejakülasyon sorunlarının sık olduğu bildirilmiştir (Lew-Starowicz ve ark. 2014). Eretil disfonksiyonu %60 olarak daha düşük bulan (Lilius ve ark. 1976, Minderhoud ve ark. 1984, Valleroy ve ark. 1984) ve ejakülasyon sorunlarını benzer oranlarda bulan (Minderhoud ve ark. 1984, Valleroy ve ark. 1984) çalışmalar da vardır. Hennessey ve ark.'nın çalışmasında erkeklerde %65 oranında erektil disfonksiyon bulunmuştur (Hennessey ve ark. 1999). Fraser ve ark.'nın çalışmasında erkeklerde en sık CİB ereksiyon ve ejakülasyon sorunları olarak bulunmuştur (Fraser ve ark. 2008).

MS hastalarında en sık CİB semptomu olarak libidoda azalma bildiren çalışmalar vardır (Demirkıran ve ark. 2006, Tepavcevic ve ark. 2008, Akkuş ve ark. 2011). Bazı çalışmalarda, en sık CİB her iki cinsiyette de libido kaybı olarak bulunmuştur (Barak ve ark. 1996, Demirkıran ve ark. 2006). Çelik'in çalışmasında, en sık CİB her iki cinsiyette de libidoda azalma, orgazm bozuklukları, vajinal ıslanma/ereksiyon sorunları olarak bulunmuştur (Çelik ve ark. 2013).

Bizim hastalarımızda kadınlarda görülen en sık CİB orgazma ulaşmada zorluk (%86,1), erkeklerde görülen en sık CİB erektil disfonksiyon (%80) ve uyarılma güçlüğüdür (%80). Genel olarak sonuçlarımız literatürle uyumlu bulunmuştur.

Yapılan bazı çalışmalarda CİB'nin MS tanısı koymada yardımcı olduğu belirtilmiştir (Vas 1969, Mattson ve ark. 1995, Stenager ve ark. 1996). MS'lilerde cinsel aktivitede azalma pek çok çalışmada tanımlanmıştır (Lilius ve ark. 1976, Lundberg 1978, Szasz ve ark. 1984, Valleroy ve ark. 1984, Mattson ve ark. 1995, Bakke ve ark.1996).

Hennessey'in çalışmasında erkeklerin %82'si ve kadınların %52'si MS'in cinsel hayatlarını olumsuz etkilediğini düşünmüştür (Hennessey ve ark. 1999). Erkek MS'li hastaların %41,6'sı cinsel hayatlarından genel olarak memnun olduklarını söylemişlerdir (Lew-Starowicz ve ark. 2014).

Zorzon ve ark.'nın çalışmasında, hastaların 1/3'ünden fazlasında hastalık öncesine göre cinsel hayatları daha az aktifken, kronik hastalık grubunda bu oran 1/4 olarak bulunmuştur. Erkek MS hastalarının yaklaşık %60'ının hastalık öncesine göre cinsel hayatları daha az aktifken kadınlarda belirgin bir fark bulunmamıştır (Zorzon ve ark. 1999). MS hastalarında, cinsel aktivitede azalma pek çok çalışmada tanımlanmıştır (Lilius ve ark. 1976, Lundberg ve ark. 1978, Szasz ve ark. 1984, Valleroy ve ark. 1984, Mattson ve ark. 1995, Bakke ve ark. 1996).

Bizim çalışmamızda MS'in cinsel hayatlarını kesinlikle kötü yönde etkilemediğini belirtenler hastaların %38,2'si, bazen kötü etkilediğini düşünenler %35,5'i, sıklıkla kötü etkilediğini düşünenler %7,3'ü ve kesinlikle kötü yönde etkilediğini belirtenler ise hastaların %19,1'iydi. Hastalarımızın yarısından çoğu bir şekilde MS'in cinsel hayatlarını olumsuz etkilediğini düşünüyordu. Bu sonuç da önceki çalışmalarla uyumludur.

Fiziksel değişiklikler ile CİB arasında ilişki saptanan çalışmalar vardır (Zorzon ve ark. 1999, Çelik ve ark. 2013). Hastalardaki fiziksel değişikliklerden CİB'ye yol açma sıklıkları kas güçsüzlüğü %58, spastisite %24, kontraktürler %12 ve inkontinans %5 olarak bulunmuştur (Fletcher ve ark. 2009).

Yorgunluk, MS hastalarında en sık görülen semptomdur ve yaşam kalitesini büyük oranda bozmaktadır (Gümüş ve ark. 2014). Yorgunluk, subjektif bir yakındır, tanımlanması ve ölçümü zordur (Johnson 2008, Kos ve ark. 2008). Yorgunluk, libidoyu azaltır, cinsel aktiviteye başlamayı ve sürdürmeyi bozmaktadır (Valleroy ve ark. 1984, Schmidt ve ark. 2005, Kessler ve ark. 2009). Zorzon ve ark.'nın çalışmasında da, özellikle erkeklerde yorgunluğun CİB ile ilişkisi bulunmuştur (Zorzon ve ark. 1999). Benzer ilişki diğer bazı çalışmalarda da bulunmuştur (Valleroy ve ark. 1984, Lundberg ve ark. 1996, Zivadinov ve ark. 1999, Norvedt ve ark. 2001, Zivadinov ve ark. 2003, Demirkıran ve ark. 2006, Fraser ve ark. 2008, Tapavcevic ve ark. 2008, Merghati-Khoei ve ark. 2013). Bazı çalışmalarda

ise yorgunluk ile CİB arasında ilişki saptanmamıştır (Mattson ve ark. 1995, Demirkıran ve ark. 2006). MS hastalarının yorgunluğu öğleden sonra ve gece daha fazla olarak saptanmıştır. Bu nedenle yorgunluğa bağlı CİB'luklarında bu sorunu çözmek için günün erken saatlerinde cinsel ilişki önerilmiştir (Zivadinov ve ark. 2003). Biz de çalışmamızda yorgunluk tanımlayan hastalarda tanımlamayan hastalara göre CİB'yi daha sık saptadık. Yorgunluk ile CİB ilişkilidir sonucuna ulaştık.

MS hastalarında; genital his ve orgazmik cevap MS plakları nedeni ile azalabilmektedir. Ayrıca orgazm, yorgunluk ve bilişsel sorunlar gibi ikincil nedenlerle, anksiyete, depresyon, kendine güven gibi üçüncül sorunlar nedeniyle kötü etkilenebilmektedir. Bu nedenle orgazm sorunlarının sadece bir kısmı genital his sorunlarına bağlanabilmiştir (Foley 2006).

Biz çalışmamızda fiziksel değişikliklerden kasık-genital organlarda hissizlik, hafıza- düşünmede sorun, idrar yapmada sorun, cinsel işlevlerde sorun veya yorgunluk tanımlayan hastalarda, CİB'nun bu tür yakınmaları olmayanlara göre daha sık olduğunu bulduk. Bu alanlarda sorun tanımlayanların CİB açısından daha ayrıntılı değerlendirilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz. Ek olarak çalışmamızda görme ve titreme dışındaki tüm fiziksel değişiklikler total ASEX skoru ile ilişkili bulunmuştur. Yani yukarıdakilerin yanında konuşma, kol-bacak kuvveti, kol-bacak kasılması, denge, idrar yapma, kabızlık yakınması olanlarda da cinsel işlevlerde sorun olduğu sonucuna ulaştık.

MS hastalarının yaklaşık 3/4'ü, hastalıklarının bir döneminde mesane sorunları yaşamaktadır ve bu hastaların da yaklaşık yarısında bu sorun kalıcı olmaktadır (Betts ve ark.1993). Sık idrara çıkma, acil idrar yapma isteği, idrar kaçırma, idrar yapamama gibi nörojenik mesane semptomları sıklıkla CİB ile ilişkili bulunmuştur. Eretil disfonksiyonu olan erkek MS hastalarının %98'inde üriner semptom saptanmıştır (Betts 1996). Barsak disfonksiyonu, en sık konstipasyon ve fekal inkontinans şeklindedir. Oldukça sık görülmektedir ve hastaları ciddi sıkıntıya sokmaktadır (Hinds ve ark. 1990).

Mesane semptomlarından şikayeti olanların, cinsel işlevlerinin de bozuk olduğunu belirtmeleri, mesane ve genitelyanın paylaştığı ortak innervasyonun olması nedeni ile şaşırtıcı değildir (Zorzon ve ark. 2001). Sfinkterik bozukluk, CİB ve

nörolojik durum arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sayısı çok azdır ve bu çalışmaların kapsamı da dardır (Bakke ve ark. 1996, Barak ve ark. 1996). MS'te spinal kord hastalığının sık olması nedeni ile diyare dışındaki sfinkterik bozukluklar MS hastalarında diğer kronik hastalık ve sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (Mattson ve ark. 1995, Bakke ve ark. 1996, Zivadinov ve ark. 1999, Zorzon ve ark. 1999, Zorzon ve ark. 2001). Zivadinov ve ark.'nın çalışmasında mesane işlev bozukluğu ile CİB arasında ilişki saptanmamıştır (Zivadinov ve ark. 2003). Demirkıran ve ark.'nın çalışmasında; mesane semptomları ile orgazma ulaşma zamanında uzama ve barsak semptomları ile vajinal ıslanmada/sertleşmede zorluk arasında ilişki bulunmuştur (Demirkıran ve ark. 2006).

Bizim çalışmamızda hasta grupta CİB ile barsak-mesane fonksiyonel sistem skoru arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak total ASEX skoru ile barsak-mesane fonksiyonel sistemlerinin tutulumu ilişkili bulunmuştur. Yani barsak-mesane fonksiyonel sistemi etkilenmiş hastalarda CİB daha sıktır. Barsak, mesane ve genital sistemin SSS'nin aynı otonomik segmentinden innerve olmaları nedeni ile bu sonuç beklenen bir sonuçtur ve önceki çalışmalarla uyumludur.

CİB ile EDSS değeri arasında anlamlı ilişki saptanan çalışmalar vardır (Valleroy ve ark. 1984, Vickrey ve ark. 1995, Lundberg ve ark. 1996, Zivadinov ve ark. 1999, Norvedt ve ark. 2001, Zivadinov ve ark. 2003, Fraser ve ark. 2008, Tepavcevic ve ark. 2008, Redelman 2009, Akkuş ve ark. 2011, Lew-Starowicz ve ark. 2013, Merghati-Khoei ve ark. 2013, Mohammadi ve ark. 2013, Gümüş ve ark. 2014). Demirkıran ve ark.'nın çalışmasında primer CİB olanların EDSS değeri olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmakla birlikte, bu hastaların %39'unun EDSS değeri 2'nin altında bulunmuştur (Demirkıran ve ark. 2006).

CİB ve EDSS değeri arasında ilişki saptanmayan çalışmalar da vardır (Dewis ve ark. 1989, Mattson ve ark. 1995, Barak ve ark. 1996, Janardhan ve ark. 2000, McCabe 2004, Foley 2006, Nortvedt ve ark. 2007, Tzortzis ve ark. 2008, Guo ve ark. 2012, Çelik ve ark. 2013). Çelik ve ark.'nın çalışmasında CİB olan hastaların EDSS değeri olmayanlara göre daha yüksek bulunmuş ama bu fark anlamlı bulunmamıştır (Çelik ve ark. 2013). Bu; CİB'nin hastalığın ilerlemesi ile direkt ilişkili olmayabileceğini göstermektedir. Yeni tanı almış, düşük özür lülüğe sahip kişilerde

de CİB'nin saptanması, bu durumun özürlülük, hastalık seyri gibi klinik değişkenlerle açıklanmasının yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Yani CİB hastalığın seyrinde zaman bağımlı olarak ortaya çıkan bir durum değildir, MS tanısı konmadan önce ortaya çıkmış olabilir (Çelik ve ark. 2013). Bizim çalışmamızda daha önceki çalışmaların bazıları ile uyumlu olarak CİB ile EDSS değeri arasında ilişki saptanmadı. Yani CİB ile özürlülük derecesi arasında ilişki yoktur.

Szasz ve ark.'nın hafif özürlülüğe sahip MS hastalarında yaptığı çalışmasında kronik progresif seyir ile CİB arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Szasz ve ark. 1984). Zorzon ve ark.'nın çalışmasında CİB, RRMS'te %65, PPMS'te %88 ve SPMS'te %100 olarak bulunmuştur ( $p < 0,020$ ) (Zorzon ve ark. 1999).

Demirkıran ve ark.'nın çalışmasında MS'in ilerleyici formlarında daha çok primer CİB semptomu saptanmıştır. Bu durum çalışmaya katılan PPMS ve SPMS hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır (Demirkıran ve ark. 2006).

Barak ve ark.'nın çalışmasında; CİB, RRMS hastalarında daha sık olarak saptanmıştır (Barak ve ark. 1996). Bakke ve ark.'nın çalışmasında CİB ile SPMS arasında ilişki bulunmuştur (Bakke ve ark. 1996). Zivadinov ve ark.'nın çalışmasında CİB ile RRMS arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur (Zivadinov ve ark. 1999).

Mattson ve ark.'nın çalışmasında CİB ile MS klinik seyri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Mattson ve ark. 1995). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da CİB ile MS klinik seyri arasında ilişki bulunmadı. Çalışmaya alınan 110 hastanın 92'si RRMS, 9'u SPMS, 7'si PPMS ve 2'si PRMS'ti. RRMS dışında çalışmaya alınan diğer hastaların sayısının az olması nedeni ile böyle bir sonuç ortaya çıkmış olabilir.

Yapılan bazı çalışmalarda, CİB ile atak sayısı ve son atak üzerinden geçen süre arasında ilişki saptanmamıştır (Mattson ve ark. 1995, Zivadinov ve ark. 1999, Zorzon ve ark.2001). Son 6 ay ve son 2 yılda atak geçiren MS hastaları ve atak geçirmeyen MS hastaları ile yapılan başka bir çalışmada da CİB ile ataklar arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak atak geçirmeyenlerin, genel popülasyona göre cinsel aktivitelerinin daha düşük olduğu bulunmuştur (McCabe 2004)

Çalışmamızda; hastalarımızda geçirilen toplam atak sayısı ile CİB arasında anlamlı ilişki saptamadık. Son bir yılda daha az atak geçirenlerde ve son ataktan sonra geçen süre uzadıkça CİB'nun daha sık görüldüğünü bulduk.

Atak geçirenlerde, hastaların semptomlarının kötüleşmesi ve/veya yeni semptomların eklenmesi ile CİB'nin artacağını düşünmüştük; ancak MS hastaları atak geçirdiklerinde bu durumun üstesinden gelebilmek için yakınlarının desteğini alır, birlikte bu durumla baş etmeye çalışırlar ve birbirlerine daha çok destek olurlar (McCabe 2004).

CİB ile hastalık süresi arasında ilişki saptanan çalışmalar bulunmaktadır (Szasz ve ark. 1984, Bakke ve ark. 1996, Lundberg ve ark. 1996, Zorzon ve ark. 2001, Zivadinov ve ark. 2003, Demirkıran ve ark. 2006, Tepavcevic ve ark. 2008, Tzortzis ve ark. 2008, Çelik ve ark. 2013, Lew-Starowicz ve ark. 2013, Mohammadi ve ark. 2013, Gümüş ve ark. 2014).

Stenager ve ark.'nın, en az 10 yıllık hastalık süresine sahip 49 kesin MS hastası ile yaptıkları 5 yıllık bir takip çalışmasında, zamanla CİB riskinde anlamlı artış saptanmış; ancak bu artışın hastalık başlangıç yaşı, süresi, cinsiyet ve özürülük ile ilişkisi bulunamamıştır (Stenager ve ark.1996). Benzer sonuç saptanan diğer bazı çalışmalar da bulunmaktadır (Lilius ve ark. 1976, Minderhoud ve ark. 1984, Valleroy ve ark. 1984, Mattson ve ark. 1995, Barak ve ark. 1996, Zivadinov ve ark. 1999, Fraser ve ark. 2008, Redelman ve ark. 2009, Khan ve ark. 2011)

Çalışmamızda, CİB olan hastaların ortalama hastalık süresi 61 ay ve olmayanlarıki ise 50,5 ay olarak bulundu. CİB ile hastalık süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Total ASEX skoru ile de hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Uzun süreli hastalığın MS'li kadınlarda ve onların cinsel partnerlerinde duygusal etkilere sebep olduğu, bunun da hastaların cinsel ilişkilerini olumsuz etkilediği düşünülmektedir (Hakim ve ark. 2000, McCabe 2002, Mohammadi ve ark. 2013). MS nedeni ile fiziksel ve nörolojik özürülüğün artması ve hastalık süresinin uzaması cinsel işlevleri olumsuz etkilemektedir. MS'in ilerleyici ve özürleyici özellikte bir hastalık olması nedeniyle, hastalık süresinin uzaması ile cinsel işlevlerin olumsuz etkilenmesi beklenen bir sonuçtur (Gümüş ve ark. 2014). Ancak bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar bu durumla uyumsuz bulunmuştur.



Çalışmalarda elde edilen sonuçlardaki farklılıkların nedeni; kültürel farklılıklar, çalışmada kullanılan metotların farklı olması olabilir.

Bu çalışmada biz hastaların çoğunun CİB semptomlarından kendiliğinden bahsetmediğini gördük. Bunun nedenleri; cinsellikle ilgili konuşmaktan utanmaları veya bu durumun MS nedeni ile olabileceğini düşünmemeleridir.

Bizim çalışmamız, az sayıda hasta ve kontrol grubu ile yapılan klinik temelli bir çalışmadır. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır; hasta ve kontrol grubu demografik özellikleri açısından benzer olsa da antidepresan kullanımı hasta grubunda, yatak eşi varlığı kontrol grubunda daha fazladır; bu iki açıdan hasta ve kontrol grubumuzun benzer olmaması sonuçları etkilemiş olabilir. Hasta ve kontrol grubunun herbiri 110 kişi içermektedir. Hasta sayısının yetersiz olması bir diğer kısıtlılığımızdır. Elde edilen sonuçların genellenmesi doğru olmaz ve dikkatle yorumlanması gerekir.

Bu çalışmada biz MS hastalarında CİB'nin kontrol grubuna benzer sıklıkta, kadın MS hastalarında daha sık, idrar yapmada sorun, kasık-cinsel organlarda hissizlik, hafıza-düşünmede sorun, yorgunluk tanımlayan ve barsak-mesane fonksiyonel sisteminde tutulum olan hastalarda daha sık görüldüğünü bulduk. MS hastalarında cinsel isteklilik ve orgazmın tatmin ediciliğinin kontrol grubuna göre daha kötü olduğunu saptadık. Ek olarak özürülük derecesi, hastalık süresi, klinik seyir, toplam atak sayısı ile CİB'nin ilişkisiz olduğunu bulduk.

CİB sıkça gözden kaçan bir MS semptomu olarak bu hastaların yaşam kalitelerini kötü yönde etkiler. Doktor ve hastalar tarafından bu problem farkında olunursa çözüm yoluna gidilebilir ve hastaların yaşam kalitesi bu sayede artırılabilir. Günlük pratikte MS hastalarını CİB açısından değerlendirmemiz önemlidir. Kişiye özel ve nedene yönelik ilaç ve ilaç dışı tedavi yöntemlerinden birini seçmemiz gerekmektedir. MS ve CİB arasındaki ilişkiyi daha iyi anlayabilmek için daha fazla sayıda hastayı içeren çok merkezli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## 6. SONUÇLAR

Bu tez çalışması ile şu sonuçlar elde edilmiştir:

1) Hastaların 46'sında (%41,8) ve kontrol grubunun 33'ünde (%30) CİB saptandı. Hastalarda CİB daha sık görülmekle birlikte aradaki fark anlamlı değildi (p:0,068).

2) CİB saptanan hastaların 36'sı (%78,3) kadın ve 10'u (%21,7) erkek olarak bulundu. Kontrol grubunda ise CİB saptananların 30'u kadın (%90,9) ve 3'ü erkek (%9,1) olarak bulundu. Gruplar arasında fark yoktu ama her iki grupta da kadınlarda erkeklere göre CİB daha sık bulundu (p:0,001).

3) CİB olan hastaların yaş ortalaması 41,5 ve olmayanların yaş ortalaması 35 olarak bulundu. Kontrol grubunda ise CİB olanların yaş ortalaması 43 iken, CİB olmayanların yaş ortalaması 36 bulundu. Her iki grupta da CİB yaşı daha büyük olanlarda daha sık bulundu. Ancak gruplar arasında fark yoktu.

4) CİB ile eğitim düzeyi, sigara kullanımı, kullanılan ilaçlar, anksiyete skoru ve MMSE arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Hiç alkol kullanmayanlarda, alkol kullanan ya da bırakanlara göre CİB anlamlı olarak daha fazla bulundu (sırasıyla p:0,014, p:0,007).

5) ASEX formunda sorulan “cinsel açıdan ne derecede isteklisiniz?” ve “orgazmınız/boşalmanız tatmin edici midir?” sorularına hasta grubunda verilen yanıtların skoru kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla; p:0,003, p:0,040). Yani hastalar bu açılardan kontrol grubuna göre daha kötü durumda idiler.

6) Fiziksel değişiklikler sorun yok ve sorun var olarak derecelendirilip CİB'ye bakıldığında konuşma, kol-bacak kuvveti, kol-bacak kasılması, denge, titreme, kabızlık arasında ilişki saptanmazken; idrar yapma (p: 0,032), cinsel işlevlerde bozukluk (p:0,001), kasık-cinsel organlarda hissizlik (p:0,007), hafıza-düşünme (p:0,005), yorgunluk (p:0,001) tanımlayanlarda CİB daha sık bulundu.

7) MS hastalarında fonksiyonel sistem skoru (görsel, beyin sapı, piramidal, serebellar, duysal, barsak-masane, serebral) ile CİB arasında ilişki saptanmadı.

8) EDSS değeri ile CİB arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

9) CİB ile MS klinik seyri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

10) CİB ile hastalık süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

11) RRMS, SPMS ve PRMS hastalarında geçirilen toplam atak sayısı ile CİB arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,574). Son bir yılda geçirilen atak sayısı ve son atak üzerinden geçen süre ile CİB arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu hastalarda son bir yılda daha az atak geçirenlerde CİB daha sıkı (p:0,025). Son atak üzerinden geçen süre CİB olan hastalarda daha uzun idi (p:0,006).

12) MS hastalarında toplam ASEX skoru ortalaması 15 (5-30) ve sağlıklı kontrol grubunun ortalaması 13 (5-30) olarak bulundu. Gruplar arasında total ASEX skoru açısından anlamlı fark saptanmadı.

13) Kadın hastalarda toplam ASEX skoru ortalama 17 (5-30) ve erkek hastalarda 14 (5-25) olarak bulundu. Kadınlarda total ASEX skoru anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p:0,001).

14) Hastaların yaşları arttıkça total ASEX skorunda artış saptandı (p:0,001, r:0,406).

15) Total ASEX skoru ile eğitim, MS klinik seyri, toplam atak sayısı, son bir yıldaki atak sayısı, son atak üzerinden geçen süre, hastalık süresi, anksiyete derecesi ve MMSE arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

16) Bizim çalışmamızda MS'te depresyon oranı %30,9 bulundu. Kontrol grubundaki depresyon oranı ise %21,8 idi ve aradaki fark anlamlı değildi. Ancak total ASEX skoru ile BDE arasında pozitif korelasyon saptandı (p:0,001, r:0,39). Biz depresyonu olan MS hastalarında CİB'nun olmayanlara göre daha sık görüldüğü sonucuna ulaştık.

17) Total ASEX skoru ile barsak-mesane fonksiyonel sistem skoru arasında anlamlı ilişki saptandı (p:0,021, r: 0,220). Diğer fonksiyonel sistem skorları ile total ASEX skoru arasında anlamlı ilişki yoktu.

**18)** Total ASEX skoru ile EDSS değeri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

**19)** Total ASEX skoru ile görme ve titreme dışındaki tüm fiziksel değişiklikler arasında anlamlı ilişki saptandı.

## ÖZET

### **Multipl Skleroz Hastalarında Cinsel İşlevlerin Değerlendirilmesi**

**Amaç:** CİB; önemli, ancak sıkça gözden kaçırılan bir MS semptomudur. Bu çalışmada esas olarak MS hastalarında CİB'nin sıklığı araştırılmıştır. Ek olarak cinsel işlevlerin; yaş, cinsiyet, eğitim durumu, kullanılan ilaçlar, sigara kullanımı ve miktarı, alkol kullanımı, fonksiyonel sistemlerdeki tutulum, EDSS, fiziksel değişiklikler, hastalık süresi, MS klinik seyri, atak sıklığı, atak sayısı, son atak üzerinden geçen süre, depresyon ve anksiyete ile ilişkisine bakılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya AÜTF Nöroloji Anabilim Dalı MS Polikliniğine ayaktan başvuran, Nöroloji ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğinde MS tanısı ile yatan ve çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 110 hasta alındı. Kontrol grubu hastalarla benzer yaş ve eğitim seviyesinde toplam 110 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Hastalara yaşları, MS ile ilgili semptomlarının ilk ne zaman başladığı, MS tanısını ne zaman aldıkları, kaç kere atak geçirdikleri, son bir yılda kaç atak geçirdikleri, son atak üzerinden ne kadar süre geçtiği, hangi ilaçları kullandıkları, alkol ve sigara kullanım durumları ve kullanıyorlarsa miktarının sorulduğu MS hasta bilgi formu dolduruldu. Hastaların ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapılarak EDSS'leri hesaplandı. Hastaların eğitim durumlarını, fiziksel değişikliklerini, cinsel partner varlığını ve MS'in cinsel hayatlarını etkileyip etkilemediğine yönelik değerlendirme için MS hasta değerlendirme anketi verildi. Kontrol grubuna yaş, eğitim durumu, cinsiyet, kronik hastalıklar, kullandıkları ilaçlar, cinsel partner, sigara ve alkol kullanım durumlarının sorulduğu kontrol grubu bilgi formu dolduruldu. Her iki gruba eğitim durumlarına uygun olan MMSE, BDE, kadın veya erkek ASEX formu ve STAI Form TX-2 verildi.

ASEX değerlendirilirken; toplam skorun 19 ve üzerinde olması, herhangi üç yanıtın 4 olması ve herhangi bir soruya 5 ya da 6 numaralı yanıtı vermek CİB olarak kabul edildi. BDE puanı 17 ve üstü olanlar “depresyon var” olarak kabul edildi. MMSE puanı 24 ve üstü değerler normal kabul edildi.

**Bulgular:** Bu çalışma ile hastaların 46'sında (%41,8) ve kontrol grubunun 33'ünde (%30) CİB saptandı. Gruplar arasında CİB'nin sıklığı açısından anlamlı fark

saptanmadı (p:0,068). MS hastalarında toplam ASEX skoru ortalama 15 (5-30) ve sağlıklı kontrol grubunda ortalama 13 (5-30) olarak bulundu. İki grup arasında total ASEX skoru açısından anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta da CİB kadınlarda (p:0,001) ve yaşı daha ileri olanlarda anlamlı olarak fazla bulundu (hasta grupta p:0,004, kontrol grubunda p:0,005). Kadınlarda total ASEX skoru anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,001). Hasta grubunda CİB ile eğitim düzeyi, kullanılan ilaçlar, depresyon puanı, anksiyete skoru ve MMSE arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Hiç alkol kullanmayanlarda, alkol kullanan ya da bırakanlara göre CİB anlamlı olarak daha fazla bulundu (sırasıyla p:0,014, p:0,007). Cinsel istek ve orgazmın tatmin ediciliği açısından hasta grup daha kötü bulundu. Hasta grupta, en sık CİB kadınlarda orgazma ulaşmada zorluk (%86,1) ve erkeklerde erektil disfonksiyon (%80) olarak bulundu. CİB ile fiziksel değişikliklerden; idrar yapma (p: 0,032), cinsel işlevlerde bozukluk (p:0,001), kasık-cinsel organlarda hissizlik (p:0,007), hafıza-düşünme (p:0,005), yorgunluk (p:0,001) arasında anlamlı ilişki saptandı. Total ASEX skoru ile görme ve titreme dışındaki tüm fiziksel değişiklikler arasında anlamlı ilişki saptandı. Hastalarda fonksiyonel sistem skoru ve EDSS değeri ile CİB arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Total ASEX skoru barsak mesane fonksiyonel sistem skoru ile anlamlı ilişki saptandı (p:0,021, r: 0,220), diğer fonksiyonel sistemlerde benzer bir ilişki yoktu.

**Sonuç:** Bugüne kadar yapılmış çalışmaların çoğunda MS hastalarında CİB genel popülasyona göre daha sık bulunmuştur. Türkiye’de kadın MS hastalarında cinsel işlev sorunlarının sağlıklı kadın kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu belirten bir çalışma vardır. Ancak; MS hastalarında CİB sıklığını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda MS ve kontrol grubunda CİB sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. MS hastalığı gibi kronik özürleyici bir hastalığın CİB sıklığı açısından sağlıklılarla benzer bulunması bizim için şaşırtıcı bir sonuçtur. Çalışmamızda daha önce yapılmış çalışmaların çoğu ile uyumlu olarak hem MS hastalarında hem de sağlıklı kontrol grubunda yaş arttıkça CİB de artmış ve total ASEX skoru kadınlarda erkeklerden anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Sigara kullanımı ve CİB arasında ilişki saptanmamıştır. Hiç alkol kullanmayanlarda, alkol kullanan ya da bırakanlara göre CİB anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Total ASEX skoru ile barsak-mesane fonksiyonel sistemlerinin

tutulumu ilişkili bulunmuştur. Yani barsak-mesane fonksiyonel sistemi etkilenmiş hastalarda cinsel sorunlar daha fazladır. Barsak, mesane ve genital sistemin SSS'nin aynı otonomik segmentinden innerve olmaları nedeni ile bu sonuç beklenen bir sonuçtur ve önceki çalışmalarla uyumludur. Bu çalışmada biz hastaların çoğunun CİB semptomlarından kendiliğinden bahsetmediğini gördük. Bunun nedenleri; cinsellikle ilgili konuşmaktan utanmaları ve bu durumun MS nedeni ile olabileceğini düşünmemeleridir. Bizim çalışmamız, az sayıda hasta ve kontrol grubu ile yapılan klinik temelli bir çalışmadır. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır; hasta ve kontrol grubu demografik özellikleri açısından benzer olsa da antidepresan ilaç kullanımı hasta grubunda, yatak eşi varlığı kontrol grubunda daha siktir; bu iki açıdan hasta ve kontrol grubumuzun benzer olmaması sonuçları etkilemiş olabilir. Hasta ve kontrol grubunun her biri 110 hasta içermektedir. Hasta sayısının yetersiz olması bir diğer kısıtlılığımızdır. Elde edilen sonuçların genellenmesi doğru olmaz ve dikkatle yorumlanması gerekir.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl Skleroz, cinsel işlev bozukluğu, Arizona cinsel yaşantılar ölçeği, depresyon

## SUMMARY

### **Evaluation of Sexual Functions in Patients With Multiple Sclerosis**

**Purpose:** Sexual dysfunction (SD); is an important but often overlooked symptoms of MS. In this study, the frequency of SD in MS patients was mainly investigated. In addition, the relationship between the sexual function and age, gender, education, medications, smoking alcohol usage,, functional systems involvement, EDSS, physical changes, disease duration, MS course, attack frequency, total number of attacks, duration after the last attack, depression, anxiety was evaluated.

**Material and Method:** One-hundred-ten MS patients who had been attended to Neurology or Physical Medicine and Rehabilitation departments or outpatient MS clinic at our hospital and who agreed to participate to the study were included in the study. Control group was consisted of a total of 110 healthy volunteers with similar age and educational level to MS patients. The ages, date of first MS-related symptoms and the diagnosis of MS, total attacks number from the beginning of the disease, attacks number in the last year, the duration after the last attack, all medications, alcohol consumption, smoking status in patients group were recorded. A detailed neurological examination was performed and EDSS score was calculated. A questionnaire was given to every patient questioning educational status, physical changes, the presence of sexual partner and, the effect of MS on their sexual life. The control group was given a questionnaire including age, education level, gender, chronic diseases, all medications, the presence of sexual partner, smoking and alcohol usage. Both groups was also evaluated using MMSE, BDI, ASEX and STAI TX-2 forms.

When total score was at least 19, or when the answer was 4 for any 3 questions, or when the answers were 5 or 6 for any question in ASEX evaluation was accepted as SD. When BDI score 17 or higher was considered as “there is depression”. MMSE score of 24 or higher values were considered as normal.

**Results:** SD was found in 46 out of 110 patients (%41.8) and 33 out of 110 controls (%30); the difference was not significant statistically (p:0,068). The mean



total ASEX score was 15 (5-30) in MS group and 13(5-30) in control group; the difference was not significant again. SD was more frequent in women and in older persons in both MS and control groups. Moreover the total ASEX score was significantly higher in women. In patient group, it was not found any relationship between SD and education level, medications, depression, anxiety and MMSE scores. SD was significantly more frequent in those who had not drink any alcohol than current alcohol users or quitters (respectively  $p:0,014$ ,  $p:0,007$ ). Patient group were found worse in terms of sexual desire and orgasm satisfaction. The most frequent SD were, difficulty in achieving orgasm in women and erectile dysfunction in men in MS group. There was significant relationship between SD and difficulty in urination, sexual function disorders, numbness in the groin-genital, problems in memory-thinking, and fatigue in physical changes. A statically significant relationship was determined between the total ASEX score and in every physical changes except for vision problems and shivering. In patients, it was not any relation between the presence of SD and the scores of functional systems. Moreover, it was not found any relation between the presence of SD and the score of EDSS. The total ASEX score was only correlated with the scores of bowel-bladder functional system.

**Conclusion:** In most of the studies conducted so far, SD was found more likely than the general population in MS patients. There is a study suggesting SD was more frequent in women MS patients than healthy controls in Turkey. However; there has not been any study comparing SD frequency in healthy controls and MS patients, so far. In our study, any significant difference was not found in terms of SD frequency in MS and in control group. That was a surprising result for us because MS is a chronic disease. We suggest SD is more frequent in women and in older MS patients. If a patient has some difficulty in bowel-bladder function, the possibility of SD is higher.

**Keywords:** Multiple Sclerosis, sexual dysfunction, Arizona Sexual Experiences Scale, depression

## KAYNAKLAR

- Aharoni R, Teitelbaum D, Sela M, Arnon R. Copolymer 1 induces T cells of the T helper type 2 that crossreact with myelin basic protein and suppress experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997;94:10821-6.
- Akkuş Y, Duru G. Problems and factors affecting the sexual lives of patients with multiple sclerosis living in Turkey. *Sexuality and Disability* 2011;29:55-63.
- Albert M, Antel J, Brück W, Stadelmann C. Extensive cortical remyelination in patients with chronic multiple sclerosis. *Brain Pathology* 2007;17:129-38.
- Andersson PB, Waubant E, Gee L, Goodkin DE. Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. *Archives of Neurology* 1999;56:1138-42.
- Angulo J, Bischoff E, Gabancho S, Cuevas P, Sáenz de Tejada I. Vardenafil reverses erectile dysfunction induced by paroxetine in rats. *International Journal of Impotence Research* 2003;15:90-3.
- Antel J, Antel S, Caramanos Z, Arnold DL, Kuhlmann T. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta Neuropathologica* 2012;123:627-38.
- Arnon R, Aharoni R. Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and its potential for the development of new applications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004;101:14593-8.
- Bagnato F, Gupta S, Richert ND, Stone RD, Ohayon JM, Frank JA, McFarland HF. Effects of interferon beta-1b on black holes in multiple sclerosis over a 6-year period with monthly evaluations. *Archives of Neurology* 2005;62:1684-8.

- Bakke A, Myhr KM, Gronning M, Nyland H. Bladder, bowel and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis – A cohort study. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 1996;179:61-66.
- Barak Y, Achiron A, Elizur A, Gabbay U, Noy S, Sarova-Pinhas I. Sexual Dysfunction in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Magnetic Resonance Imaging, Clinical, and Psychological Correlates. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 1996;21:255-8.
- Barkhof F, Bruck W, De Groot CJ, Bergers E, Hulshof S, Geurts J, Polman CH, van der Valk P. Remyelinated lesions in multiple sclerosis: magnetic resonance image appearance. *Archives of Neurology* 2003;60:1073-81.
- Bashir K, Whitaker JN. Clinical and laboratory features of primary progressive and secondary progressive MS. *Neurology* 1999;53:765-71.
- Beier K, Goecker D, Babinsky S, Ahlers C. Sexualität und Partnerschaft bei Multipler Sklerose – Ergebnisse einer empirischen Studie bei Betroffenen und ihren Partnern. *Sexuologie* 2002;9:4-22.
- Betts CD, D’Mellow MT, Fowler CJ. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1993;56:245-250.
- Betts CD. Pathophysiology of male sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Sexuality and Disability* 1996;14:41-55.
- Birk K, Rudick R. Pregnancy and multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1986;43:719-26.
- Bot JC, Barkhof F, Polman CH, Lycklama à Nijeholt GJ, de Groot V, Bergers E, Ader HJ, Castelijns JA. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology* 2004;62:226-33.

- Bourdette DN. Depression is a treatable condition in multiple sclerosis patients and can result in suicide. *Neurology* 2002;59:E6-E7.
- Bramow S, Frischer JM, Lassmann H, Koch-Henriksen N, Lucchinetti CF, Sørensen PS, Laursen H. Demyelination versus remyelination in progressive multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:2983-98.
- Breij EC, Brink BP, Veerhuis R, van den Berg C, Vloet R, Yan R, Dijkstra CD, van der Valk P, Bö L. Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2008;63:16-25.
- Brück W, Wegner C. Insight into the Mechanism of Lacosimid Action. *Journal of the Neurological Science* 2011;306:173-9.
- Calabresi P. (2007). Multiple Sclerosis. In: Johnson R.T, Griffin J.W, McArthur J.C, eds. *Current Therapy in Neurologic Disease* 7th ed. Baltimore: Mosby, pp.189-193.
- Calabro RS, De Luca R, Conti-Nibali V, Reitano S, Leo A, Bramanti P. Sexual dysfunction in male patients with multiple sclerosis: a need for counseling! *International Journal of Neuroscience* 2014:1-11.
- Cohen SR, Herndon RM, McKhann GM. Radioimmunoassay of myelin basic protein in spinal fluid. An index of active demyelination. *The New England Journal of Medicine* 1976;295:1455-7.
- Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK. Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2008;359:1786-801.
- Comi G, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Boyko A, Rocca MA, Filippi M. Placebo-Controlled Trial of Oral Lacosimid for Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2012;366:1000-9.

- Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1980;103:281-300.
- Courtney AM, Castro-Borrero W, Davis SL, Frohman TC, Frohman EM. Functional treatments in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 2011;24:250-4.
- Çelik DB, Poyraz EC, Bingöl A, İdiman E, Özakbaş S, Kaya D. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: Gender differences. *Journal of the Neurological Sciences* 2013;324:17-20.
- Dachille G, Ludovico GM, Pagliarulo G, Vestita G. Sexual dysfunctions in multiple sclerosis. *The Italian Journal of Urology and Nephrology* 2008;60:77-9.
- DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. *Drugs* 2003;63:153-66.
- Debouverie M. Gender as a prognostic factor and its impact on the incidence of multiple sclerosis in Lorraine, France. *Journal of the Neurological Sciences* 2009;286:14-7.
- Demirkıran M, Sarıca Y, Uğuz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Multiple Sclerosis* 2006;12:209-14.
- Dewis ME, Thornton NG. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *The Journal of Neuroscience Nursing* 1989;21:175-9.
- Dupont S. Multiple sclerosis and sexual functioning- a review. *Clinical Rehabilitation* 1995;9:135-41.
- Edan F, Comi G, Le Page F. Et al. Mitoxantrone prior to interferon $\beta$ -1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery and, Psychiatry* 2002; 2018-25.

- Feinstein A, Feinstein K. Depression associated with multiple sclerosis looking beyond diagnosis to symptom expression. *Journal of Affective Disorders* 2001;66:193-8.
- Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Canadian Journal of Psychiatry* 2004;4:157-163.
- Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997;120:393-9.
- Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, Sormani MP, Wolinsky JS, Comi G; European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". *Neurology* 2001;57:731-3.
- Fletcher SG, Castro-Borrero W, Remington G, Treadaway K, Lemack GE, Frohman EM. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis: a multidisciplinary approach to evaluation and management. *Nature Clinical Practice, Urology* 2009;6:96-107.
- Foley FW, Iverson J. (1992). Sexuality and multiple sclerosis. In: Kalb RC, Scheinberg LC, eds. *Multiple sclerosis and family*. New York: Demos; pp. 63-82.
- Foley FW, Sanders A. Sexuality, multiple sclerosis, and women. *MS Management* 1997;4:1-10.
- Foley FW, LaRocca NG, Sanders AS, Zemon V. Rehabilitation of intimacy and sexual dysfunction in couples with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2001;7:417-21.
- Foley FW. (2006). *Assessment and treatment of sexual dysfunction in MS*. New York: National Multiple Sclerosis Society.
- Fraser C, Mahoney J, McGurl J. Correlates of sexual dysfunction in men and women with multiple sclerosis. *The Journal of Neuroscience Nursing* 2008;40:312-7.

- Freedman MS. Teriflunomid in relapsing multiple sclerosis: therapeutic utility. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 2013;4:192-205.
- Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, Grasso MG, Liguori M, Marrosu G, Pozzilli C, Simone IL, Zaaffaroni M. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Multiple Sclerosis* 1997;3:43-6.
- Ghoreschi K, Bruck J, Kellerer C, Deng C, Peng H, Rothfuss O, Hussain RZ, Gocke AR, Respa A, Glocova I, Valtcheva N, Alexander E, Feil S, Feil R, Schulze-Osthoff K, Rupec RA, Lovett-Racke AE, Dringen R, Racke MK, Röcken M. Fumarates improve psoriasis and multiple sclerosis by inducing type II dendritic cells. *The Journal of Experimental Medicine* 2011;208:2291-303.
- Gilmore CP, Donaldson I, Bö L, Owens T, Lowe J, Evangelou N. Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2009;80:182-7.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giavannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2012;367:1098-1107.
- Gruenwald I, Vardi Y, Gartman I, Juven E, Sprecher E, Yarnitsky D, Miller A. Sexual dysfunction in females with multiple sclerosis: quantitative sensory testing. *Multiple Sclerosis* 2007;13:95-105.
- Guo ZN, He SY, Zhang HL, Wu J, Yang Y. Multiple sclerosis and sexual dysfunction. *Asian Journal of Andrology* 2012;14:530-5.
- Gümüş H, Akpınar Z, Yılmaz H. Effects of Multiple Sclerosis on Female Sexuality: A Controlled Study. *The Journal of Sexual Medicine* 2014;11:481-486.

- Hakim EA, Bakheit AMO, Bryant TN, Roberts MWH, McIntosh-Michaelis SA, Spackman AJ. The social impact of multiple sclerosis: A study of 305 patients and their relatives. *Disability and Rehabilitation* 2000;22:288-93.
- Hamilton M. (1986). Mood disorders: clinical features. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. pp.898-9.
- Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T; Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;360:2018-25.
- Heidi J. Crayton, Howard S. Rossman. Managing the Symptoms of Multiple Sclerosis: A Multimodal Approach. *Clinical Therapeutics* 2006;28:445-460.
- Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thibonnier M, Taylor T, Padmanathan H; Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. *Urology* 2003;61:8-14.
- Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, Compston DAS. Urinary, feecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 1999;246:1027-1032.
- Hinds JP, Eidelman BH, Wald A. Prevalence of bowel dysfunction in multiple sclerosis. A population survey. *Gastroenterology* 1990;98:1538-1542.
- Hulter BM, Lundberg PO. Sexual function in women with advanced multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry* 1995;59:83-86.
- Hutchinson M. Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007;3:259-268



- Janardhan V, Bakshi R. Quality of life and its relationship to brain lesions and atrophy on magnetic resonance images in 60 patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 2000;57:1485-91.
- Johnson A. Disseminated sclerosis and sexuality. *Ugeskrift for Læger* 2003;165:2642-2646.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45:1268-76.
- Johnson SL. The concept of fatigue in multiple sclerosis. *The Journal of Neuroscience Nursing* 2008;40:72-7.
- Jönsson S, Andersson G, Fex T, Fristedt T, Hedlund G, Jansson K, Abramo L, Fritzson I, Pekarski O, Runström A, Sandin H, Thuvesson I, Björk A. Synthesis and Biological Evaluation of New 1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-3-quinolinecarboxamides for Treatment of Autoimmune Disorders: Structure-activity Relationship. *Journal of Medicinal Chemistry* 2004;47:2075-88.
- Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2005;4:643-52.
- Kessler TM, Fowler CJ, Panicker JN. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2009;9:341-50.
- Khan O, Shen Y, Bao F, Caon C, Tselis A, Latif Z, Zak I. Long-term study of brain 1H-MRS study in multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate therapy on axonal metabolic function and feasibility of long-Term H-MRS monitoring in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging* 2008;18:314-9.

- Khan F, Pallant JF, Ng L, Whishaw M. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Sexuality and Disability* 2011;29:101-11.
- Kieseier BC, Hartung HP. Current disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Seminars in Neurology* 2003;23:133-46.
- Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe MB, Ilsbroukx S. Origin of fatigue in multiple sclerosis: Review of the literature. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2008;22:91-100.
- Krupp LB, Rizvi SA. Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis. *Neurology* 2002;58:32-9.
- Kurtzke JF, Page WF, Murphy FM, Norman JE. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans. 4. Age at onset. *Neuroepidemiology* 1992;11:226-35.
- Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi JE, Lassmann H. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705-12.
- Kutzelnigg A, Faber-Rod JC, Bauer J, Lucchinetti CF, Sorensen PS, Laursen H, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Schmidbauer M, Lassmann H. Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathology* 2007;17:38-44.
- Laumann EO, Gagnon JH, Micheal RT & Micheals S. (1994). The Social Organisation of Sexuality: *Sexual Practices in the United States*. University of Chiago Press, Chicago.
- Leussink VI, Jung S, Merschdorf U, Toyka KV, Gold R. High-dose methylprednisolone therapy in multiple sclerosis induces apoptosis in peripheral blood leukocytes. *Archives of Neurology* 2001;58:91-7.
- Lew-Starowicz M, Rola R. Prevalence of sexual dysfunctions among women with multiple sclerosis. *Sexuality and Disability* 2013;31:141-53.

- Lew-Starowicz M, Rola R. Sexual Dysfunction and Sexual Quality of Life in Men with Multiple Sclerosis. *The Journal of Sexual Medicine* 2014;11:1294-1301.
- Liguori M, Marrosu MG, Pugliatti M, Giuliani F, De Robertis F, Cocco E, Zimatore GB, Livrea P, Trojano M. Age at onset in multiple sclerosis. *Neurological Sciences* 2000;21:S825-9.
- Lilius HG, Valhonen EJ, Wikstrom J. Sexual problems in patients suffering from multiple sclerosis. *Scandinavian Journal of Social Medicine* 1976;4:41-44.
- Linker RA, Lee DH, Ryan S, van Dam AM, Conrad R, Bista P, Zeng W, Hronowsky X, Buko A, Chollate S, Ellrichmann G, Brück W, Dawson K, Goelz S, Wiese S, Scannevin RH, Lukashev M, Gold R. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain* 2011;134:678-92.
- Loewe R, Holnthoner W, Groger M, Pillinger M, Gruber F, Mechtcheriakova D, Hofer E, Wolff K, Petzelbauer P. Dimethylfumarate inhibits TNF-induced nuclear entry of NF-kappa B/p65 in human endothelial cells. *Journal of Immunology* 2002;168:4781-7.
- Losy J, Wende G, Wender M. The effect of large dose prednisone on Ig G subclasses in MS. *Acta Neurologica Scandinavica* 1994; 89:69-71.
- Lublin FD, Reingold SC. Guidelines for clinical trials of new therapeutic agents in multiple sclerosis: relations between study investigators, advisors, and sponsors. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1997;48:572-4.
- Lucchinetti CF, Brueck W, Rodriguez M, Lassmann H. Multiple sclerosis: lessons from neuropathology. *Seminars in Neurology* 1998;18:337-49.
- Luessi F, Siffrin V, Zipp F. Neurodegeneration in multiple sclerosis: novel treatment strategies. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2012;12:1061-76.

- Lundberg PO. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Sexuality and Disability* 1978;1:218-222.
- Lundberg PO. Sexual dysfunction in female patients with multiple sclerosis. *International Rehabilitation Medicine* 1981;3:32-4.
- Lundberg PO, Hulter B. Female sexual dysfunction in multiple sclerosis: a review. *Sexuality and Disability* 1996;14:65-72.
- Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, Reynolds R, Aloisi F. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007;130:1089-104.
- Malik O, Compston DA, Scolding NJ. Interferon-beta inhibits mitogen induced astrocyte proliferation in vitro. *Journal of Neuroimmunology* 1998;86:155-62.
- Martinelli V, Rodegher M, Muiola L, Comi G. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurological Sciences* 2004;4:S350-5.
- Mary A. Willis, Jeffrey A. Cohen. Fingolimod Therapy for Multiple Sclerosis. *Semin Neurol* 2013; 33(01): 037-04456)
- Miron VE, Ludwin SK, Darlington PJ, Jarjour AA, Soliven B, Kennedy TE, Antel JP. Fingolimod (FTY720) enhances remyelination following demyelination of organotypic cerebellar slices. *The American Journal of Pathology* 2010;176:2682-94.
- Mattson D, Petrie M, Srivastava DK, McDermott M. Sexual dysfunction and its response to medications. *Archives of Neurology* 1995;52:862-68.
- McCabe MP, McDonald E, Deeks A, Vowels L, Cobain M. The impact of multiple sclerosis on sexuality and relationships. *Journal of Sex Research* 1996;33:241.

- McCabe MP. Relationship functioning and sexuality among people with multiple sclerosis. *Journal of Sex Research* 2002;39:302-309.
- McCabe MP. Exacerbation of Symptoms Among People With Multiple Sclerosis: Impact on Sexuality and Relationships Over Time. *Archives of Sexual Behavior* 2004; 33:593-601.
- McDonald W.I., Compston A., Edan G., Goodkin D., Hartung H.P., Lublin F.D., McFarland H.F., Paty D.W., Polman C.H., Reingold S.C., Sandberg-Wollheim M., Sibley W., Thompson A., van den Noort S., Weinshenker B.Y., Wolinsky J.S. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2001;50:121-7.
- McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PL, McKnight KM, Manber R. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2000;26:25-40.
- Merghati-Khoei E, Qaderi K, Amini L, Korte JE. Sexual problems among women with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2013;331:81-85.
- Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 2002;125:1676-95.
- Minden SL, Schiffer RB. Affective disorders in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1990;47:97-104.
- Minderhoud JM, Leemhuis JG, Kremer J, Laban E, Smits PM. Sexual disturbances arising from multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 1984;70:299-306.
- Miron VE, Ludwin SK, Darlington PJ, Jarjour AA, Soliven B, Kennedy TE, Antel JP. Fingolimod (FTY720) enhances remyelination following demyelination of organotypic cerebellar slices. *The American Journal of Pathology* 2010;176:2682-94.

- Mohammadi K, Rahnama P, Moayed Mohseni S, Sahraian MA, Montazeri A. Determinants of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *BMC Neurology* 2013;13:83.
- Moulin D, Paty DW, Ebers GC. The predictive value of cerebrospinal fluid electrophoresis in 'possible' multiple sclerosis. *Brain* 1983;106:809-16.
- Moreau T, Thorpe J, Miller D, Moseley I, Hale G, Waldmann H, Clayton D, Wing M, Scolding N, Compston A. Preliminary evidence from magnetic resonance imaging for reduction in disease activity after lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *Lancet* 1994;344:298-301.
- Neuhaus O, Farina C, Yassouridis A, Wiendl H, Then Bergh F, Dose T, Wekerle H, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: comparison of copolymer-1- reactive T cell lines from treated and untreated subjects reveals cytokine shift from T helper 1 to T helper 2 cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000;97:7452-7.
- Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Ladtblom AM, Bakke A, Nyland HI. Reduced quality of life among multiple sclerosis patients with sexual disturbance and bladder dysfunction. *Multiple Sclerosis* 2001;7:231-5.
- Nortvedt MW, Riise T, Fruga J, Mohn J, Bakke A, Skar AB. Prevalance of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two five years after diagnosis. *Multiple Sclerosis* 2007;13:106-12.
- Noy S, Achiron A, Gabbay U, Barak Y, Rotstein Z, Laor N, Sarova-Pinhas I. A new approach to affective syptoms in relapsing-remitting multiple scxlerosis. *Comprehensive Psychiatry* 1995;36:390-395.
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman M. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2011;365:1293-1303.

- Ormerod IE, McDonald WI, du Boulay GH, Kendall BE, Moseley IF, Halliday AM, Kakigi R, Kriss A, Peringer E. Disseminated lesions at presentation in patients with optic neuritis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1986;49:124-7.
- Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurology* 2006;5:932-936.
- Ostermann PO, Westerberg CE. Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Brain* 1975;98:189-202.
- Padma-Nathan H, Steers WD, Wicker PA. Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study of 329 patients. Sildenafil Study Group. *International Journal of Clinical Practice* 1998;52:375-9.
- Patani R, Balaratnam M, Vora A, Reynolds R. Remyelination can be extensive in multiple sclerosis despite a long disease course. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2007;33:277-87.
- Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, Sorensen PS, Brück W, Lucchinetti C, Lassmann H. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain* 2006;129:3165-72.
- Polman C.H, Reingold S.C, Edan G, Flippi M, Hartung H.P. et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the McDonald Criteria. *Annals of Neurology* 2005; 58:840-846.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of the Medicine* 2006;354:899-910.

- Rahmlow M, Shuster EA, Dominik J, Deen HG Jr, Dickson DW, Aksamit AJ Jr, Robles HA, Freeman WD. Leflunomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Archives of Neurology* 2008;65:1538-9.
- Ramagopalan SV, Yee IM, Dymment DA, Orton SM, Marrie RA, Sadovnick AD, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group; Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations from interracial matings. *Neurology* 2009;73:602-5.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991;41:685-91.
- Redelman M. Sexual difficulties for persons with multiple sclerosis. *International Journal of Rehabilitation Research* 2009;32:337-47.
- Revesz T, Kidd D, Thompson AJ, Barnard RO, McDonald WI. A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1994;117:759-65.
- Rodriguez M, Siva A, Ward J, Stolp-Smith K, O'Brien P, Kurland L. Impairment, disability and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmstead Contry, Minnesota. *Neurology* 1994;44:28-33.
- Rodriguez M, Miller J. Immunoglobulins reactive with myelin basic protein promote CNS remyelination. *Neurology* 1996; 46:545-583.
- Ropper A.H, Samuels M.A. (2009). Multiple Sclerosis and Allied Demyelinative Diseases. In: Ropper A.H, Samuels M.A, eds. Adams and Victor's *Principles of Neurology* 9<sup>th</sup> ed. Boston: Mc Graw-Hill, pp. 887-916.
- Rosen H, Goetzl EJ. Sphingosine 1-phosphate and its receptors: an autocrine and paracrine network. *Nature Reviews, Immunology* 2005;5:560-70.
- Rudick RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, et al: Management of multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 1997; 337:1604-11.



- Sadiq S.A.(2010) Multiple Sclerosis. In: Rowland LP eds. *Merrit's Textbook of Neurology* 12<sup>th</sup> ed. New York: Williams & Wilkins, pp. 903-918.
- Sadovnick AD, Baird PA. Sex ratio in offspring of patients with multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 1982;306:1114-5.
- Sanders AS, Foley FW, LaRocca NG, Nicholas G, Zemon V. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19 (MSISQ-19). *Sexuality and Disability* 2000;18:3-24.
- Sättler MB, Demmer I, Williams SK, Maier K, Merkler D, Gadjanski I, Stadelmann C, Bähr M, Diem R. Effects of interferon-beta-1a on neuronal survival under autoimmune inflammatory conditions. *Experimental Neurology* 2006;201:172-81.
- Scannevin RH, Chollate S, Jung MY, Shackett M, Patel H, Bista P, Zeng W, Ryan S, Yamamoto M, Lukashev M, Rhodes KJ. Fumarates promote cytoprotection of central nervous system cells against oxidative stress via the Nrf2 pathway. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2012;341:274-84.
- Schmidt EZ, Hofmann P, Niederwieser G, Kapfhammer HP, Bonelli RM. Sexuality in multiple sclerosis. *Journal of Neural Transmission* 2005;112:1201-11.
- Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathology* 2004;14:164-74.
- Siegert R, Abernethy D. Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2005;76:469-475.
- Simon JH, Lull J, Jacobs LD, Rudick RA, Cookfair DL, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Sheeder J, Miller D, McCabe K, Serra A, Champion MK, Fischer JS, Goodkin DE, Simonian N, Lajaunie M, Wende K, Martens-Davidson A, Kinkel RP, Munschauer FE 3rd. A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS: MSCRG trial of interferon beta-1a. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 2000;55:185-92.

- Siva A, Radhakrishnan K, Kurland LT, O'Brien PC, Swanson JW, Rodriguez M. Trauma and multiple sclerosis: a population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1993;43:1878-82.
- Slamovitis TL, Rosen CE, Cheng KP, Striph GG. Visual recovery in patients with optic neuritis and visual loss to no light perception. *American Journal of Ophthalmology* 1991;111:209-14.
- Stenager E, Stenager EN, Jensen K, Boldsen J. Multiple sclerosis: sexual dysfunction. *Journal of Sex Education and Therapy* 1990;16: 262-9.
- Stenager E, Stenager EN, Jensen K. Sexual function in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Italian Journal of Neurological Sciences* 1996 17:67-69.
- Stüve O, Oksenberg J. (2006). Multiple Sclerosis Overview. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews*.
- Szasz G, Paty D, Lawton-Speert S, Eisen K. A sexual functioning scale in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 1984;101:37-43.
- Tallantyre EC, Bø L, Al-Rawashdeh O, Owens T, Polman CH, Lowe J, Evangelou N. Greater loss of axons in primary progressive multiple sclerosis plaques compared to secondary progressive disease. *Brain* 2009;132:1190-9.
- Tanık N, Aydın A, Selvi Y, Güleç M, Anlar O, Tombul T. The association of depression with treatment and disability in multiple sclerosis. *Archives of Neuropsychiatry* 2012;49:300-3.
- Tepavcevic DK, Kostic J, Basoroski ID, Stojisavljevic NI, Pekmezovic T, Drulovic J. The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQoL-54 in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008;14:1131-6.
- Tourtellotte WW, Ma BI. Multiple sclerosis: the blood-brain-barrier and the measurement of de novo central nervous system IgG synthesis. *Neurology* 1978;28:76-83.

- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 1998;338:278-85.
- Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, Paolicelli D, Zipoli V, Zimatore GB, Di Monte E, Portaccio E, Lepore V, Livrea P, Amato MP. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2007;61:300-6.
- Tullman MJ, Oshinsky RJ, Lublin FD, Cutter GR. Clinical characteristics of progressive relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004;10:451-4.
- Turkoski BB, Lance BR & Bonfiglio MF. (2003). *Drug Information Handbook for Advanced Practice Nursing*. Lexi-Comp., Hudson, OH.
- Tzortzis V, Skriapas K, Hadjigeorgiou G, Mitsogiannis I, Aggelakis K, Gravas, S, Poulakis V, Melekos MD. Sexual dysfunction in newly diagnosed multiple sclerosis women. *Multiple Sclerosis*. 2008;14:561-3.
- Valleroy ML, Kraft GH. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1984;65:125-8.
- van Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, Ravid R, Lycklama à Nijeholt GJ, van der Valk P, Polman CH, Thompson AJ, Barkhof F. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Annals of Neurology* 1999;46:747-54.
- Vas CJ. Sexual impotence and some autonomic disturbances in men with multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 1969;45:166-82.
- Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for sclerosis. *Quality of Life Research* 1995;4:187-206.

- Wallin MT, Page WF, Kurtzke JF. Multiple sclerosis in US veterans of the Vietnam era and later military service: race, sex, and geography. *Annals of Neurology* 2004;55:65-71.
- Warnke C, Meyer zu Horste G, Hartung H, Stuve O, Kieseier B. Review of teriflunumide and its potential in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2009;5:333-340.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989;112:133-46.
- Wingerchuk D.M. Current Evidence and Therapeutic Strategies for Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology* 2008;28:56-68.
- Yong VW. Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetate in MS. *Neurology* 2002;59:802-8.
- Ziemssen T, Kümpfel T, Klinkert WE, Neuhaus O, Hohlfeld R. Glatiramer acetate-specific T-helper 1- and 2-type cell lines produce BDNF: implications for multiple sclerosis therapy. Brain-derived neurotrophic factor. *Brain* 2002;2381-91.
- Zivadinov R, Zorzon M, Bosco A, Bragadin LM, Moretti R, Bonfigli L, Iona LG and Cazzato G. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: II. Correlation analysis. *Multiple Sclerosis* 1999;5:428-31.
- Zivadinov R, Zorzon M, Locatelli L, Stival B, Monti F, Nasurelli D, Tommasi MA, Bratina A, Cazzato G. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a MRI, neurophysiological and urodynamic study. *Journal of the Neurological Sciences* 2003; 210:73-76.
- Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, Bragadin LM, Moretti R, Bonfigli L, Morassi P, Iona LG, Cazzato G. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Multiple Sclerosis* 1999;5:418-27.

Zorzon M, Zivadinov R, Bragadin LM, Moretti R, De Masi R, Nasuelli D, Cazzato G. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a 2-year follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences* 2001;187:1-5.

## EKLER

### EK-1. Mc Donald Tanı Kriterleri

Mc Donald ve arkadaşlarının 2001 yılındaki tanı kriterleri iki ya da daha fazla lezyonun farklı zamanlarda SSS'ni etkilemesinin yanı sıra MRG, BOS incelemesi ve VEP gibi laboratuvar yöntemlerinin kullanılması esasına dayanır.

Bu tanı kriterlerine göre:

-Atak en az 24 saat sürer.

-İlk atağın başlangıç semptomları ile ikincisinin arasında en az 30 gün olmalıdır.

-Bu tanı kriterleri içinde “MRG’de dissemine lezyonlar” ve “ MRG’de zaman içinde yeni lezyonlar” tanımları geçmektedir.

Bunlarda şu şekilde açıklanabilir:

MRG de dissemine lezyonlar: Şunlardan en az 3’ü olmalı

- 1) Gadolinyum tutan bir lezyon veya T2’de en az 9 lezyon
- 2) En az 1 infratentoryal lezyon
- 3) En az 1 jukstakortikal lezyon
- 4) En az 3 periventriküler lezyon

MRG’de zaman içinde yeni lezyonlar: Yeni gadolinyum tutan lezyon veya en az 3 ay sonra çekilen yeni MRG’de yeni gadolinyum tutan lezyon veya yeni T2 lezyonu olmalıdır.

Bu tanı kriterlerine göre şu durumlarda MS akla gelir:

- En az iki atak; en az 2 lezyona ait objektif klinik bulgu var ise,

- En az iki atak; 1 lezyona ait objektif klinik bulgu durumunda MRG de dissemine lezyonlar veya MRG’de en az 2 lezyon + BOS anormalliği varsa,

- Bir atak; en az 2 lezyona ait objektif klinik bulgu varlığında, MRG’de zaman içinde yeni lezyonlar veya ikinci bir atak olursa,

- Bir atak; 1 lezyona ait objektif klinik bulgu (klinik izole sendrom) varlığında MRG’de dissemine lezyonlar veya MRG’de en az 2 lezyon + BOS anormalliği ve MRG’de zaman içinde yeni lezyonlar veya farklı lokalizasyonda ikinci atak varsa,

Primer progresif MS de BOS anormalliği, mekansal ve zamansal yayılım varsa MS akla gelir.

Mekansal yayılım Şu Şekilde açıklanır:

- 1) Beyinde en az 9 lezyon veya
- 2) En az 2 spinal kord lezyonu veya
- 3) Kordda 1 lezyon + beyinde 4-8 lezyon veya
- 4) Anormal VEP + beyinde 4-8 lezyon veya
- 5) Anormal VEP + beyinde 4 den az+kordda 1 lezyon

Zamansal yayılım Şu Şekilde açıklanır: MRG ile gösterilen zaman içinde yeni lezyonlar ya da bir yıllık progresyon.

2005 yılında tanı kriterleri yeniden revize edildi. Yeni T2 lezyonu için gerekli olan süre 1 ay olarak düzenlendi. PPMS tanı kriterlerinde ise hastalığın bir yıl boyunca progresyonu ile pozitif beyin MRG (9 T2 lezyonu veya 4 T2 lezyonuna ilave olarak pozitif VEP), pozitif spinal kord MRG (2 fokal T2 lezyonu) ve pozitif BOS bulgularından ikisinin olması Şeklindedir.

## EK 2. Multipl Skleroz Hasta Bilgi Formu

Hastanın yaşı:

Tarih:

Doktor:

MS semptomlarının başlangıç tarihi:

MS tanısının konduğu tarih:

Geçirilen toplam atak sayısı:

Son bir yıl içindeki atak sayısı:

Son atak üzerinden geçen süre:

MS klinik seyri:

- |      |     |
|------|-----|
| RRMS | ( ) |
| PPMS | ( ) |
| SPMS | ( ) |
| PRMS | ( ) |

FONKSİYONEL SİSTEM SKOR ÖZETİ:

- |                  |     |
|------------------|-----|
| 1. GÖRSEL        | ( ) |
| 2. BEYİN SAPI    | ( ) |
| 3. PİRAMİDAL     | ( ) |
| 4. SEREBELLAR    | ( ) |
| 5. DUYSAL        | ( ) |
| 6. BARSAK-MESANE | ( ) |
| 7. SEREBRAL      | ( ) |
| EDSS DEĞERİ      | ( ) |

Sigara kullanıyor mu? Kullanıyorsa süresi ve miktarı:

Alkol kullanıyor mu? Kullanıyorsa süresi ve miktarı:

Kullandığı ilaçlar:



### **EK 3. EDSS**

EDSS kısmen, merkezi sinir sisteminin işlevsel sistem olarak bilinen sekiz bölgesinin ölçümlerine dayanır. Ölçek önce yüz ve parmaklardaki geçici hissizlikler ya da görme bozuklukları gibi bu sistemlerdeki bozukluk derecesini ölçer. Sonrada yürüme mesafesinin kullanarak hareket açısından özürülülüğü ölçülür.

EDSS ile ölçülen işlevsel sistemler:

piramidal – istemli hareketler

beyin sapı – göz hareketi, duyu, yüz hareketleri, yutma gibi işlevler

görme

beyin – bellek, konsantrasyon, mizaç

beyincik – hareketlerin eşgüdümü ya da denge

duyu

bağırsak ve mesane

Diğer – yorgunluğu içerir:

Bu sistemler her bir bozukluğun düzeyine göre derecelendirilir. Bu dereceler normal durum için sıfırdan, bozukluğun en fazla olduğu durumda beş ya da altıya çıkabilir. Bu işlevsel sistem derecelerine hareket ve günlük yaşam kısıtlılıkları eklenerek, EDSS içindeki 20 adımı tanımlar. Ölçeğin ilk adımlarında, belirti sayısındaki küçük artışlar EDSS adımlarında bir ya da daha fazla artışa neden olabilir. Bu başka bir işlevsel sistemin eklenmesini ya da tek bir işlevsel sistemde daha şiddetli bozukluk/özürülük olduğu anlamına gelir. Dörtten sonraki adımlar için, Yürüme yeteneği EDSS puanının saptanmasında anahtar faktör haline gelir. Ölçeğin bölümünde, kol hareketleri ya da bilişsel işlevler gibi diğer işlevsel sistemlerdeki değişiklikler, hastanın durumuna kesin etkileri bulunmasına rağmen EDSS puanında ek bir değişikliğe yol açmaz.

Tam EDSS ölçeği

0 Normal nörolojik bulgular

1.0 Özürülük yok ve minimal anormal muayene bulgusu

1.5 Özürülük yok; bir işlevsel sistemden daha fazlasında minimal bulgu

2.0 Bir işlevsel sistemde minimal özürülük

2.5 İki işlevsel sistemde minimal özürllülük

3.0 Bir işlevsel sistemde orta derecede özürllülük ya da üç ya da dört işlevsel sistemde özürllülük, tamamen yardımsız yürüyebiliyor

3.5 Tamamen yardımsız yürüyebiliyor fakat bir işlevsel sistemde orta derecede özürllülük ve bir ya da iki işlevsel sistemde 2. derece; ya da iki işlevsel sistemde 3. derece; ya da beş işlevsel sistemde 2. derece (diğerleri 0 ya da 1)

4.0 Tamamen yardımsız yürüyebiliyor; bir işlevsel sistemde 4. derece özürllülük olmasına rağmen, kendine yeterli ve günde 12 saat yatak dışında geçiriyor, (diğerleri 0 ve 1) yada önceki adımlarda sınırları geçmeyen kombinasyonlar; yardımsız ya da dinlenmeden 500 metre yürüyebiliyor

4.5 Tamamen yardımsız yürüyebiliyor; günün büyük bir bölümünde ayakta; tüm gün çalışabiliyor; tüm aktiviteler açısından bazı sınırlamaları olabilir ya da minimal yardım gerekebilir; bir işlevsel sistemde 4. derece özürllülükle karakterize (diğerleri 0 ve 1) ya da önceki adımlarda sınırları geçmeyen kombinasyonlar; yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebiliyor

5.0 Tam gün çalışmasını da içererek tam günlük aktiviteyi engelleyecek derecede özürllülük; yardımsız ya da dinlenmeden 200 metre yürüyebilir; genel işlevsel sistemlerden birinde 5. derece (diğerleri 0 yada 1) yada 4. adımı geçecek biçimde daha düşük derecede bir kombinasyon

5.5 Yardımsız ya da dinlenmeden 100 metre yürüyebilir; tam günlük aktiviteyi engelleyecek derecede özürllülük; genel işlevsel sistemlerden birinde 5. derece (diğerleri 0 ya da 1) ya da 4. adımı geçecek biçimde daha düşük derecede bir kombinasyon

6.0 Dinlenerek ya da dinlenmeden aralıklı ya da tek taraflı sürekli yardım ile 100 metre yürüyebilir; genel işlevsel sistemlerde iki işlevsel sistemden fazlasında 3. derecenin üzerinde özürllülük

6.5 Dinlenmeden 20 metre yürümek için sürekli ve iki taraflı yardım gerekir; genel işlevsel sistemlerde iki işlevsel sistemden fazlasında 3. derecenin üzerinde özürllülük

7.0 Yardımla bile yaklaşık 5 metre yürüyemez; tekerlekli sandalye ile sınırlıdır; standart tekerlekli sandalyeyi kendi yürütebilir; günde 12 saate yakın tekerlekli sandalyededir; genel işlevsel sistemlerde bir işlevsel sistemden fazlasında 4.

derecenin üzerinde özürlülük; seyrek olarak yalnızca piramidal sistemde 5. derece özürlülük

7.5 Birkaç adım atamaz; tekerlekli sandalye ile sınırlıdır; ulaşım için yardıma gereksinim duyabilir; tekerlekli sandalyeyi götürebilir; fakat standart bir tekerlekli sandalyede tam gün kalamaz; motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir; genel işlevsel sistemlerde bir işlevsel sistemden fazlasında 4. derecenin üzerinde özürlülük

8.0 Temel olarak yatağa ya da tekerlekli sandalyeye bağlıdır; fakat günün çoğunu yatağın dışında geçirebilir; kişisel bakım işlevlerinin birçoğunu yapabilir; kollarını etkin kullanabilir; genel işlevsel sistemlerde birkaç işlevsel sistemden fazlasında 4. derecenin üzerinde özürlülük

8.5 Temel olarak günün büyük bir bölümünde yatağa bağlıdır; kişisel bakım işlevlerinin bazılarını yapabilir; kollarını bir miktar etkin kullanabilir; genel işlevsel sistemlerde birkaç işlevsel sistemden fazlasında 4. derecenin üzerinde özürlülük

9.0 Çaresiz ve yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir; genel işlevsel sistemlerin çoğunda en az 4. derecede özürlülük

9.5 Tamamen çaresiz ve yatağa bağımlı; etkin biçimde iletişim kuramaz ya da yemek yiyemez/yutamaz; genel işlevsel sistemlerin hemen hepsinde en az 4. derecede özürlülük

10.0 Solunum paralizisi, bilinmeyen nedenli koma ya da tekrarlayan epileptik nöbetler sonucu MS nedenli ölüm

#### **EK 4. MMSE (Eğitlimliler için)**

Ad Soyad:

Tarih:

Yaş:

Eğitim (yıl):

Meslek

Aktif El:

Toplam Puan:

**YÖNELİM** (Toplam puan 10)

**ZAMAN:**

Hangi yıl içindeyiz ? ( )

Hangi mevsimdeyiz ? ( )

Hangi aydayız ? ( )

Buğün ayın kaçı? ( )

Hangi gündeiz? ( )

**MEKAN:**

Hangi ülkede yaşıyoruz? ( )

Şu an hangi Őehirde bulunmaktasınız ? ( )

Şu an bulunduğunuz semt neresidir? ( )

Şu an bulunduğunuz bina neresidir? ( )

Şu an binada kaçıncı kattasınız? ( )

**KAYIT HAFIZASI** (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim  i smi

dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın

(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanır) Her doğru kelime için 1 puan ( )

**DİKKAT ve HESAP YAPMA** (Toplam 5 puan)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.

Her doğru işlem 1 puan (100, 93, 86, 79, 72, 65) ( )

**HATIRLAMA** (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyorsunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin

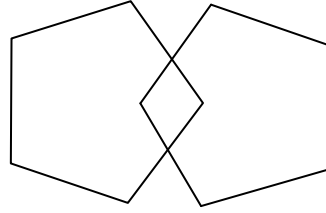
(Masa, Bayrak, Elbise) ( )

**LİSAN** (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem)

2 puan (20 sn tut) ( )

- b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. ‘Eğer ve fakat istemiyorum’ (10 sn tut) 1 puan ( )
- c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatli dinleyin ve söylediğimi yapın. ‘Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen’ Toplam puan 3, süre 30 sn, herbir doğru işlem 1 puan ( )
- d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) “GÖZLERİNİZİ KAPATIN” ( )
- e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan) ( )
- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin (1 puan) ( )



**EK 5. MMSE (Eğitimsizler için)**

Ad Soyad:

Tarih:

Yaş:

Eğitim (yıl):

Meslek

Aktif El:

Toplam Puan:

**YÖNELİM** (Toplam puan 10)

**ZAMAN:**

Hangi yıl içindeyiz? ( )

Hangi mevsimdeyiz? ( )

Bugün ayın kaçı? ( )

Hangi gündeiz? ( )

Şu an sabah mı, öğlen mi, akşam mı? ( )

**MEKAN:**

Hangi ülkede yaşıyoruz? ( )

Şu an hangi şehirdeiz? ( )

Şu an bulunduğunuz semt neresidir? ( )

Şu an bulunduğunuz bina neresidir? ( )

Şu an binada kaçınca kattasınız? ( )

**KAYIT HAFIZASI** (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi

dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın

(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ( )

**DİKKAT ve HESAP YAPMA** (Toplam 5 puan)

Haftanın günlerini geriye doğru sayın lütfen.

(Örneğin ‘‘Pazardan önce cumartesi gelir, ondan önce ne gelir?’’)

Hastanın toplam 5 günü sırasıyla doğru sayması gerekir, her doğru için 1 puan  
verilir ( )

**HATIRLAMA** (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyormusunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin

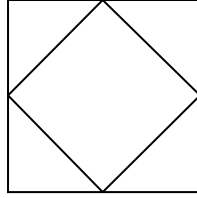
(Masa, Bayrak, Elbise) ( )

**LİSAN** (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem)

2 puan (20 sn tut) ( )

- b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. ‘Eğer ve fakat istemiyorum’ (10 sn tut) 1 puan ( )
- c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatli dinleyin ve söylediğimi yapın. ‘Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen’ Toplam puan 3, süre 30 sn, herbir doğru işlem 1 puan ( )
- d) Şimdi benim yüzüme bakın ve yaptığının aynısını yapın lütfen (1 puan) ( )
- e) Bana evinizle ilgili bir şeyler söyleyin lütfen ( )
- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin (1 puan) ( )



## EK 6. Multipl Skleroz Hasta Değerlendirme Anketi

1. Cinsiyetiniz nedir?  kadın  erkek

2. Hangi yaş aralığındasınız?

18-24  31-35  41-45

25-30  36-40  46-55

3. Eğitim durumunuz nedir?

okur-yazar  ortaokul  yüksek okul/ üniversite

ilkokul  lise

4. Aşağıdakilerden hangisi/hangilerinde sorunuz var, derecesine göre işaretleyiniz.

	sorun yok	hafif	orta	şiddetli
görme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
konuşma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kol/bacaklarda kuvvet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kol/bacaklarda kasılma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
denge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
titreme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
idrar yapma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kabızlık	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
cinsel fonksiyonlar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kasık/cinsel organlarda hissizlik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
hafıza-düşünme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
yorgunluk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Yatak eşiniz var mı?

evet  hayır

6. MS'in cinsel yaşamınızı olumsuz etkilediğini düşünüyor musunuz?

kesinlikle hayır  sıklıkla  
 bazen  kesinlikle evet



## EK 7. Beck Depresyon Envanteri

YÖNERGE: Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o durumun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içindeki (şu an dahil) kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeyi işaretleyiniz.

1. a) Kendimi üzgün hissetmiyorum.  
b) Kendimi üzgün hissediyorum.  
c) Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.  
d) Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
2. a) Gelecekte umutsuz değilim.  
b) Gelecek konusunda umutsuzum.  
c) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.  
d) Benim için gelecek olmadığı gibi bu durum düzelmeyecek.
3. a) Kendimi başarısız görmüyorum.  
b) Herkesten daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.  
c) Geriye dönüp baktığımda, pek çok başarısızlığımın olduğunu görüyorum.  
d) Kendimi bir insan olarak tümüyle başarısız görüyorum.
4. a) Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.  
b) Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.  
c) Artık hiçbir şeyden gerçek bir zevk alamıyorum.  
d) Beni doyuran hiçbir şey yok. Her şey çok can sıkıcı.
5. a) Kendimi suçlu hissetmiyorum.  
b) Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.  
c) Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.  
d) Kendimi her an için suçlu hissediyorum.
6. a) Cezalandırılıyormuşum gibi duygular içinde değilim.  
b) Sanki, bazı şeyler için cezalandırılabilirmişim gibi duygular içindeyim.  
c) Cezalandırılacakmışım gibi duygular yaşıyorum.  
d) Bazı şeyler için cezalandırılıyorum.

7. a) Kendimi hayal kırıklığına uğratmadım.  
b) Kendimi hayal kırıklığına uğrattım.  
c) Kendimden hiç hoşlanmıyorum.  
d) Kendimden nefret ediyorum.
8. a) Kendimi diğer insanlardan daha kötü durumda görmüyorum.  
b) Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.  
c) Kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum.  
d) Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
9. a) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.  
b) Bazen, kendimi öldürmeyi düşünüyorum ama böyle bir şeyi yapamam.  
c) Kendimi öldürebilmeyi çok isterdim.  
d) Eğer fırsatını bulursam kendimi öldürürüm.
10. a) Herkesten daha fazla ağladığımı sanmıyorum.  
b) Eskisine göre şimdilerde daha çok ağlıyorum.  
c) Şimdilerde her an ağlıyorum.  
d) Eskiden ağlayabilirdim. Şimdilerde istesem de ağlayamıyorum.
11. a) Eskisine göre daha sinirli veya tedirgin sayılmam.  
b) Her zamankinden biraz daha fazla tedirginim.  
c) Çoğu zaman sinirli ve tedirginim.  
d) Şimdilerde her an için sinirli ve tedirginim.
12. a) Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.  
b) Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.  
c) Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.  
d) Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
13. a) Eskisi gibi rahat ve kolay kararlar verebiliyorum.  
b) Eskisine kıyasla, şimdilerde karar vermeyi daha çok erteliyorum.  
c) Eskisine göre, karar vermekte oldukça güçlük çekiyorum.  
d) Artık hiç karar veremiyorum.
14. a) Eskisinden daha kötü bir dış görünüşümün olduğunu sanmıyorum.  
b) Sanki yaşlanmış ve çekiciliğimi kaybetmiş gibi düşünüyor ve üzülüyorum.  
c) Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan ve beni çirkinleştiren değişiklikler olduğunu hissediyorum.

- d) Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
15. a) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.  
b) Bir işe başlayabilmek için eskisine göre daha fazla çaba harcıyorum.  
c) Ne iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.  
d) Hiç çalışmıyorum.
16. a) Eskisi kadar rahat ve kolay uyuyabiliyorum.  
b) Şimdilerde eskisi kadar rahat ve kolay uyuyamıyorum.  
c) Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta güçlük çekiyorum.  
d) Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
17. a) Eskisine göre daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.  
b) Eskisinden daha çabuk ve kolay yoruluyorum.  
c) Şimdilerde neredeyse her şeyden kolay ve çabuk yoruluyorum.  
d) Artık hiçbir şey yapamayacak kadar yoruluyorum.
18. a) İştahım eskisinden pek farklı değil.  
b) İştahım eskisi kadar iyi değil.  
c) Şimdilerde iştahım epey kötü.  
d) Artık hiç iştahım yok.
19. a) Son zamanlarda pek kilo kaybettiğimi sanmıyorum.  
b) Son zamanlarda istemediğim halde iki buçuk kilodan fazla kaybettim.  
c) Son zamanlarda beş kilodan fazla kaybettim.  
d) Son zamanlarda yedi buçuk kilodan fazla kaybettim.
20. a) Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.  
b) Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sıkıntılarım var.  
c) Ağrı, sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.  
d) Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka şeyleri düşünemiyorum.
21. a) Son zamanlarda cinsel yaşantımda dikkatimi çeken bir şey yok.  
b) Eskisine göre cinsel konularla daha az ilgileniyorum.  
c) Şimdilerde cinsellikle pek ilgili değilim.  
d) Artık cinsellikle hiçbir ilgim kalmadı.

## EK 8. Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ASEX)

### KADIN FORMU

Lütfen her madde için bugün de dahil geçen haftaki durumunuza en çok uyan maddenin üstündeki kutucuğu işaretleyin.

Cinsel açıdan ne derece isteklisiniz ?

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Oldukça istekli	Çok istekli	Biraz istekli	Biraz isteksiz	Çok isteksiz	Tamamen isteksiz

Cinsel açıdan ne kadar kolay uyarılırsınız (tahrik olursunuz) ?

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Oldukça zor

Vajinanız/cinsel organınız ilişki sırasında ne kadar kolay ıslanır veya nemlenir ?

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Asla olmaz

Ne kadar kolay orgazm olursunuz (doyuma ulaşırsınız)?

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Asla boşalamam

Orgazmınız tatmin edici midir ?

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Oldukça tatmin edici	Çok tatmin edici	Biraz tatmin edici	Pek tatmin etmiyor	Çok tatmin etmiyor	Doğuma ulaşamam

## EK 9. Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği (ASEX)

### ERKEK FORMU

Lütfen her madde için bugün de dahil geçen haftaki durumunuza en çok uyan maddenin üstündeki kutucuğu işaretleyin.

Cinsel açıdan ne derece isteklisiniz ?

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Oldukça istekli	Çok istekli	Biraz istekli	Biraz isteksiz	Çok isteksiz	Tamamen isteksiz

Cinsel açıdan ne kadar kolay uyarılırsınız (tahrik olursunuz) ?

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Oldukça zor

Penisiniz/cinsel organınız kolayca sertleşir ve bu sertliğini sürdürür mü ?

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Asla olmaz

Ne kadar kolay boşalırırsınız ?

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Asla boşalamam

Boşalmanız tatmin edici midir ?

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Oldukça tatmin edici	Çok tatmin edici	Biraz tatmin edici	Pek tatmin etmiyor	Çok tatmin etmiyor	Doyuma ulaşamam

## EK 10. Sürekli Kaygı Ölçeği STAI Form TX-2

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları birtakım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da genel olarak nasık hissettiğinizi, ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarfetmeksizin genel olarak nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaterleyin.

	Hemen hiçbir zaman	Bazen	Çok zaman	Hemen her zaman
21. Genellikle keyfim yerindedir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22. Genellikle çabuk yoruluyorum.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23. Genellikle kolay ağlarım.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24. Başkaları kadar mutlu olmak isterim.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25. Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçıırım.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
26. Kendimi dinlenmiş hissederim.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27. Genellikle sakin, kendime hakim ve soğukkanlıyım.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28. Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini hissederim.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
29. Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
30. Genellikle mutluyum.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
31. Her şeyi ciddiye alır ve etkilenirim.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
32. Genellikle kendime güvenim yoktur.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
33. Genellikle kendimi güvende hissederim.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

34. Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınıyorum.	0	0	0	0
35. Genellikle kendimi hüzünlü hissederim.	0	0	0	0
36. Genellikle hayatımdan memnunum.	0	0	0	0
37. Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder.	0	0	0	0
38. Hayal kırıklıklarını öylesine ciddiye alırım ki hiç unutamam.	0	0	0	0
39. Akli başında ve kararlı bir insanım.	0	0	0	0
40. Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin eder.	0	0	0	0
Sürekli Kaygı Puanı:				

**EK 11. Multipl Skleroz Hastalarında Cinsel İşlevlerin Değerlendirilmesi  
Çalışmasının Kontrol Grubu Bilgi Formu**

Tarih:

Yaş:

Cinsiyet:

Eğitim Durumu:

NM:

Sigara kullanıyor mu?

Kullanıyorsa süresi ve miktarı:

Alkol kullanıyor mu?

Kullanıyorsa süresi ve miktarı:

Kronik hastalıklar:

Kullandığı ilaçlar:

Yatak eşi var mı?

Minimental puanı: