

**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPL SKLEROZ'UN ORTA KARADENİZ  
BÖLGESİNDEKİ PREVALANSI ve HASTALARIN  
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Neslihan ÜNAL AKDEMİR**

**SAMSUN – 2011**

**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPL SKLEROZ'UN ORTA KARADENİZ  
BÖLGESİNDEKİ PREVALANSI ve HASTALARIN  
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Neslihan ÜNAL AKDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Murat TERZİ**

**SAMSUN – 2011**

## TEŞEKKÜR

*Hayatım boyunca bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen annem, babam ve ablama; her zaman yanımda olan eşim Ufuk'a; hayatıma girdiği günden beri bana en güzel duyguları yaşatan oğlum Kaan'a; asistanlık eğitimim ve tez hazırlıkları süresince bıkmadan, usanmadan yardım eden hocam Yrd. Doç. Dr. Murat Terzi'ye; eğitimim süresince bana emeği geçen tüm hocalarıma ve beraber çalıştığım, çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm nöroloji çalışanlarına ve tezimin istatistik aşamasında güler yüzü ile yardımlarından dolayı Dr. Nilden Arslan'a teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Neslihan Ünal Akdemir*

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>I</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>II</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>V</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>VII</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>VIII</b>
<b>EKLER LİSTESİ</b>	<b>X</b>
<b>TÜRKÇE ÖZET</b>	<b>XI</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>XIII</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Multipl Skleroz'un Tarihçesi	3
2.2. Multipl Skleroz'un Patofizyolojisi	4
2.3. Multipl Skleroz'da Etyoloji	7
2.3.1. Otoimmünite	7
2.3.2. Enfeksiyon	8
2.3.3. Diyet	8
2.3.4. İklim koşulları	9
2.3.5. Sosyoekonomik düzey	10
2.3.6. Aşılar	10
2.3.7. Evcil hayvanlar	11
2.3.8. Sigara	11
2.4. Multipl Skleroz Epidemiyolojisi	11
2.4.1. Başlangıç Yaşı ve Cinsiyet Dağılımı	12
2.4.2. Coğrafi ve Irksal Dağılım	13
2.4.3. Genetik	16
2.4.4. Mortalite	18
2.4.5. Morbidite	18
2.5. Klinik Belirti ve Bulgular	19
2.5.1. Kognitif Etkilenme	19
2.5.2. Duygu Durum Bozuklukları	21

2.5.3. Kranyal Sinir Bulguları	21
2.5.3.1. Vizüel Yollarda Etkilenme	21
2.5.3.2. Oküler Motor Yollarda Etkilenme	22
2.5.3.3. Diğer Kranyal Sinir Bulguları	22
2.5.4. Duysal Yollarda Etkilenme	23
2.5.5. Motor Yollarda Etkilenme	23
2.5.6. Serebellar Yollarda Etkilenme	24
2.5.7. Mesane, Barsak ve Cinsel Fonksiyonlarda Etkilenme	24
2.5.8. Diğer Semptomlar	25
2.6. Multipl Skleroz Tanı Kriterleri	25
2.7. Multipl Skleroz'da Tanısal Çalışmalar	29
2.7.1. Multipl Skleroz'da Manyetik Rezonans Görüntülemenin Değerlendirilmesi	29
2.7.2. Multipl Skleroz'da Beyin Omurilik Sıvısı	30
2.7.3. Multipl Skleroz Tanısında Elektrofizyolojik Yöntemler	32
2.8. Multipl Skleroz'da Ayırıcı Tanı	33
2.9. Multipl Skleroz'da Doğal Seyir ve Prognoz	35
2.10. Klinik İzole Sendrom	37
2.11. Radyolojik İzole Sendrom	38
2.12. Çocukluk Çağı Multipl Sklerozu	39
2.13. Multipl Skleroz ve Gebelik	40
2.14. Multipl Skleroz'da Tedavi	41
2.14.1. Multipl Skleroz'da Atak Tedavisi	41
2.14.2. Multipl Skleroz'da Uzun Süreli Tedaviler	42
2.14.3. Multipl Skleroz'da Yeni Tedavi Seçenekleri	44
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM</b>	<b>45</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>49</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>76</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>93</b>

**7. KAYNAKLAR**

**95**

**8. EKLER**

**110**

## KISALTMALAR

- ADEM** : Akut dissemine ensefalomyelit  
**BAEP** : İşitsel uyandırılmış potansiyel (brainstem auditory evoked potentials)  
**BOS** : Beyin omurilik sıvısı  
**CDV** : Canine distemper virüs  
**DZ** : Dizigot  
**EDSS** : Genişletilmiş özürülük durum ölçeği (Expanded Disability Status Scale)  
**GA** : Glatiramer asetat  
**HLA** : Human leukocyte antigen  
**IEF-IF** : İzoelektrik odaklama sonrası immunfiksasyon  
**IFN** : İnterferon  
**IVIG** : İntravenöz immunglobulin  
**i.m.** : İntramüsküler  
**i.v.** : İntravenöz  
**İNO** : İnternükleer oftalmopleji  
**KBB** : Kan beyin bariyeri  
**KİS** : Klinik izole sendrom  
**MAG** : Myelin-associated Glycoprotein  
**MBP** : Myelin Basic Protein  
**MDEM**: Multifazik dissemine ensefalomyelit  
**MEP** : Motor uyandırılmış potansiyel (motor evoked potentials)  
**MHC** : Major doku uygunluk kompleksi  
**MOG** : Myelin oligodendrocyte glycoprotein  
**MRG** : Manyetik rezonans görüntüleme  
**MS** : Multipl skleroz  
**MZ** : Monozigot  
**OKB** : Oligoklonal bant  
**P** : Prevalans  
**PLP** : Proteolipid protein  
**RİS** : Radyolojik izole sendrom  
**PPMS** : Primer progresif multipl skleroz

- RPMS** : Relapsing progresif multipl skleroz
- RRMS** : Relapsing remitting multipl skleroz
- SEP** : Somatosensoriyel uyandırılmış potansiyel (somatosensory evoked potentials)
- SPMS** : Sekonder progresif multipl skleroz
- SSS** : Santral sinir sistemi
- THR** : T hücre reseptörü
- Th** : Yardımcı T hücreleri
- Treg** : Regulator T hücrelerine
- Ts** : Sitotoksik T hücreleri
- VEP** : Görsel uyandırılmış potansiyel (visual evoked potential)



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> MS patolojisinde görülen farklı paternler	7
<b>Tablo 2.</b> MS prevalansının ülkelere göre dağılımı	14
<b>Tablo 3.</b> MS’de klinik yakınma ve belirtilerin lokalizasyonu	20
<b>Tablo 4.</b> Mc Donald Tanı Kriterleri	27
<b>Tablo 5.</b> PPMS için Tanı Kriterleri (Mc Donald 2001,2005 ve 2010)	29
<b>Tablo 6.</b> Orta Karadeniz ile bu bölgedeki il nüfusları, illerdeki hasta sayıları ve MS Prevalansı	50
<b>Tablo 7.</b> MS hastalarının genel olarak ve cinsiyete göre yaş dağılımı	58
<b>Tablo 8.</b> MS hastalarının genel olarak ve cinsiyete göre hastalık başlangıç yaşı ortalaması	58
<b>Tablo 9.</b> MS hastalarının klinik başlangıç semptomlarının hastalık başlangıç yaşlarına göre dağılımı	60
<b>Tablo 10.</b> Anne ve baba tarafından olan ülke dışı göçlerin illere göre dağılımı	66
<b>Tablo 11.</b> Göç bölgelerine göre MS klinik seyri	70
<b>Tablo 12.</b> MS hastalarının hastalık klinik seyrinin ilk on beş yıllarının geçtiği illere göre dağılımı	71
<b>Tablo 13.</b> MS hastalarının başlangıç semptomlarının hastalık klinik seyrine göre dağılımı	73
<b>Tablo 14.</b> MS hastalarının başlangıç semptomlarının özürlülük durumları ile ilişkisi	75

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Multipl Skleroz'un görülme sıklığının dünya haritası üzerinde gösterimi	15
<b>Şekil 2.</b> RRMS	36
<b>Şekil 3.</b> PPMS	36
<b>Şekil 4.</b> SPMS	37
<b>Şekil 5.</b> PRMS	37
<b>Şekil 6.</b> MS hastalarının illere göre dağılımı	49
<b>Şekil 7.</b> Orta Karadeniz Bölgesi ve bu bölgedeki illere ait MS prevalansının haritada gösterimi	50
<b>Şekil 8.</b> MS hastalarının illere göre cinsiyet dağılımı	51
<b>Şekil 9.</b> Sinop ilindeki MS hastalarının ilçelere göre dağılımı	52
<b>Şekil 10.</b> Ordu ilindeki MS hastalarının ilçelere göre	53
<b>Şekil 11.</b> Samsun ilindeki MS hastalarının ilçelere göre dağılımı	54
<b>Şekil 12.</b> Tokat ilindeki MS hastalarının ilçelere göre dağılımı	55
<b>Şekil 13.</b> Çorum ilindeki MS hastalarının ilçelere göre dağılımı	56
<b>Şekil 14.</b> Amasya ilindeki MS hastalarının ilçelere göre dağılımı	57
<b>Şekil 15.</b> MS hastalarının hastalık başlangıç yaşının dekadlara ve cinsiyetlere göre dağılımı	59
<b>Şekil 16.</b> MS hastalarının doğum mevsimlerine göre dağılımı	61
<b>Şekil 17.</b> MS hastalarının mesleklerinin cinsiyete göre dağılımı	62
<b>Şekil 18.</b> MS hastalarının eğitim durumlarının cinsiyete göre dağılımı	63
<b>Şekil 19.</b> MS hastalarının halen yaşadığı il, doğum illeri ve ilk on beş yıllarını geçirdikleri illere göre dağılımı	64
<b>Şekil 20.</b> Anne ve baba tarafından olan göçlerin ülke içi bölgesel dağılımı	65
<b>Şekil 21.</b> MS hastalarının ailesinde MS hastalığı olanların yakınlık derecesine göre dağılımı	67
<b>Şekil 22.</b> MS hastalarının hastalık başlangıcından tanı almalarına kadar geçen sürenin dağılımı	68

<b>Şekil 23.</b> MS klinik formlarında cinsiyet dağılımı	69
<b>Şekil 24.</b> MS klinik seyrinin doğum mevsimlerine göre dağılımı	69
<b>Şekil 25.</b> Özürlülüğün cinsiyete göre dağılımı	72
<b>Şekil 26.</b> MS klinik seyrinin hastaların özürlülük durumuna göre dağılımı	72
<b>Şekil 27.</b> Klinik başlangıç semptomlarının genel dağılımı	73

## EKLER LİSTESİ

- Ek 1.** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim  
Dalı Multipl Skleroz Prevalans ve Demografik Özellikler Formu 109
- Ek 2.** Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS: Expanded  
Disability Status Scale) 111

## ÖZET

**Amaç:** Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin demiyelinizan hastalığı olup dünya üzerinde prevalansı her geçen gün artmaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerin etkisinin olduğu bilinen bu hastalık, farklı coğrafi bölgelerde farklı sıklıklarda görülmektedir. Coğrafi bölgelerin mevsimsel özellikleri, dünya üzerindeki konumu, içinde barındırdığı farklı etnik kökenlerin bu farkı yarattığı düşünülmektedir. Türkiye Asya ve Avrupa kıtalarının arasında bulunan bir ülkedir. Konum olarak farklı kıtaların geçiş bölgesini oluşturmaktadır. Türkiye’de yapılan küçük çaplı çalışmalar dışında MS prevalansı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda, Orta Karadeniz Bölgesinin MS prevalansını ve hastaların demografik özelliklerini göstermeyi amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya Orta Karadeniz Bölgesinde (Samsun, Sinop, Ordu, Tokat, Çorum ve Amasya) yaşayan ve MS tanısı alan hastalar alındı. Hastaların demografik, klinik ve radyolojik özelliklerine ait bilgiler hastane kayıt bilgileriyle birlikte hastaların kendisi ve yakınları ile görüşülerek elde edildi. Hastanemizde kayıtlı ve takip altında olan hastalarla yüz yüze görüşme yapıldı. Hem telefon görüşmeleri hem de poliklinik değerlendirmeleri sonucunda tanısı MS ile uyumlu olmadığı düşünülen hastalar çalışmaya alınmadı. Toplam 1787 hasta ile görüşüldü, bu hastaların 1584’ünde MS tanısı doğrulandı.

**Bulgular:** Orta Karadeniz Bölgesinde yaşayan ve MS tanısı doğrulanan toplam 1584 hastanın 582 (%36,5)’si Samsun, 123 (%7,9)’ü Sinop, 276 (%17,4)’sı Ordu, 208 (%13,2)’i Çorum, 270 (%17,1)’i Tokat ve 124 (%7,8)’ü Amasya illerinde yaşıyordu. İllere göre MS prevalansları, Sinop 60,6/100 bin, Ordu 38,4/100 bin, Samsun 46,5/100 bin, Tokat 43,7/100 bin, Çorum 38,8/100 bin ve Amasya 37/10000 idi. İl ve ilçelerdeki toplam nüfus ve hasta sayısına göre hesaplanan Orta Karadeniz Bölgesi’ne ait MS prevalansı ise 43,2/100 bin idi.

Erkek/kadın oranı tüm hasta grubunda 1/2,4 iken Primer Progresif MS grubunda bu oran 1/2,1 idi. Kış ve ilkbahar aylarında doğan hasta sayısının daha fazla olduğu görüldü.

Hastaların yaş ortalaması  $38.28 \pm 10.9$  olup hastalık başlangıç yaş ortalaması  $29,39 \pm 7,6$  idi. Hastalarımızın hastalık başlangıç yaşı açısından 93 (%6,2)’ü  $\leq 18$  yaş,

163 (%10,3)'ü  $\geq 40$  yaş grubundaydı. Özürlülük 40 yaş üzeri hastalık başlangıç yaşı olan grupta diğer yaş gruplarına göre daha fazlaydı.

Hastaların doğum illeri, ilk on beş yıllarını geçirdikleri il ve şu anda yaşadıkları illere bakıldığında aralarında belirgin fark olmayıp hastaların çoğunluğu yaşadıkları yerde doğmuş ve ilk on beş yıllarını geçirmişlerdi. Aile büyüklerinin göçlerine bakıldığında yurt içi göçlerin en fazla Doğu Karadeniz Bölgesinden ülke dışı göçlerin ise daha çok Balkanlar ve Kafkaslardan, daha az oranda Asya ülkelerinden olduğu görüldü.

Hastaların 546 (%34,5)'sı motor semptomlar, 505 (%31,9)'i duysal semptomlar, 409 (%25,8)'u optik nörit, 378 (%23,9)'i vertigo, 186 (%11,7)'sı beyin sapı bulguları, 168 (%10,6)'i ataksi ve tremor, 94 (%5,9)'ü diğer semptomlarla (baş ağrısı, işitme kaybı, kulakta çınlama) ve 32 (%2)'si sfinkter kusuru ile klinik başlangıç göstermekteydi. Motor, duysal ve ataksi/tremor semptomları ile klinik başlangıcı olan hastaların özürlülükleri, diğer semptomlarla klinik başlangıcı olanlara göre daha fazlaydı.

**Sonuç:** Çalışmamız MS'nin Türkiye'deki prevalansı hakkında bilgi veren, en geniş coğrafi dağılım özelliğine sahip en kapsamlı epidemiyolojik çalışmadır. Çalışmamızda Orta Karadeniz Bölgesini MS prevalansı açısından yüksek riskli coğrafi bir bölge olarak bulduk. Türkiye'nin MS için artık yüksek riskli bir coğrafi bölge olduğu düşünülebilir. Bu durum Türkiye'de de diğer dünya ülkelerine paralel olarak MS prevalansının arttığını göstermektedir. Türkiye'de MS prevalansı hakkında, daha geniş coğrafi dağılımı içine alan ve daha fazla hastanın klinik, radyolojik ve demografik özelliklerinin araştırıldığı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Orta Karadeniz, Multipl skleroz, Prevalans, Epidemiyoloji, Göç

## ABSTRACT

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the central nervous system (CNS) and its prevalence is increasing day by day around the world. The disease which is influenced by the genetic and environmental factors shows various prevalence rates in different geographical areas. It is thought that seasonal characteristics, position and different ethnic origins of the geographic regions create this difference. Turkey is a country located between Asia and Europe continents and forms a transition region of different continents. Except some small-scale studies conducted in Turkey, there is not sufficient data about the prevalence of MS. In this study, we aimed to determine the prevalence of MS and the demographic characteristics of patients in Middle Black Sea Region

**Patients and Methods:** Patients living in Middle Black Sea Region (Samsun, Sinop, Ordu, Tokat, Çorum and Amasya) and diagnosed with MS were included in the study. Data concerning demographic, clinical and radiological characteristics of patients were obtained from hospital records and interviews with patients and their relatives. Face-to-face meetings were conducted with the patients at follow up in the hospital. The patients, whose diagnoses were considered to be incompatible with MS after the telephone interviews and clinical evaluation, were excluded from the study. A total of 1787 patients were interviewed and diagnosis of MS was confirmed in 1584 patients.

**Results:** Of the 1584 patients living in Middle Black Sea Region with a confirmed diagnosis of MS, 582 (36.5%) were in Sarnsun, 123 (7.9%) Sinop, 276 (17.4%) Ordu, 208 (13.2%) Çorum, 270 (17.1%) Tokat and 124 (7,8%) were in Amasya provinces. MS prevalence was 60.6 / 100000, 38.4 / 100000, 46.5 / 100000, 43.7 / 100000, 38.8 / 100000 and 37/100000 in Sinop, Ordu, Samsun, Tokat, Çorum and Amasya provinces respectively. MS prevalence of the Middle Black Sea Region calculated with respect to the number of patient and total provincial and district population was 43.2/100 bin.

While male / female ratio in all patient groups was 1 / 2.4, this was 1 / 2.1 in primary progressive MS group, The number of patients born in winter and spring were greater than those born in autumn and summer.

The mean age was  $38.28 \pm 10.9$  and the mean age of onset was  $29.39 \pm 7.6$ . Of the patients, 93 (6.2%) were in  $\leq 18$  age group, 163 (10.3%) were in  $\geq 40$  age group in terms of age of onset. Disability was more likely in  $\geq 40$  age group showing age of onset than those in other age groups.

Given the birth of place, the province which they spent for first fifteen years and the place currently they live, no significant difference was observed and the majority of patients born in places where they lived and had spent first fifteen years there. When family elders' migrations were analyzed, it was revealed that domestic migrations were mostly from Eastern Black Sea Region whereas overseas migrations were mostly from Balkans, Caucasians and to a lesser extent the Asian countries.

Of the patients, 546 (34.5%) had motor symptoms, 505 (31.9%) sensory symptoms, 409 (25.8%) optic neuritis, 378 (23.9%) vertigo, 186 (11.7%) signs of brain stem, 168 (10.6%) ataxia and tremor, 94 (5.9%) other symptoms (headache, hearing loss, ringing in the ears) and 32 (2%, 0) cognitive impairment. The impairment of the patients with onset of clinical symptoms such as motor, sensory and ataxia/tremor symptoms was greater than those with other symptoms.

**Conclusion:** Our study is the most comprehensive epidemiological study that provides information about the prevalence of MS in Turkey with the widest geographical distribution. In our study, the Middle Black Sea Region was found to be high-risk geographical region in terms of prevalence of MS. Turkey, previously thought to be a medium risk region for MS, can now be considered to be a high-risk geographical region. This indicates that the prevalence of MS in Turkey is increasing in line with the other countries in the world. Further epidemiological studies concerning prevalence of MS in Turkey and that involve wider geographical distribution and that investigate clinical, radiological demographic characteristics of the patients in larger populations are needed.

**Keywords:** Middle Black Sea Region, Multiple Sclerosis, Prevalence, Epidemiology, Migration



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl skleroz (MS); santral sinir sisteminin (SSS) kronik, inflamatuvar, demiyelinizan hastalığıdır. MS'nin etyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte etyolojisinin pek çok faktör ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (İdiman, 2004).

MS kadınlarda ve 20-40'lı yaşlarda daha sık görülmektedir. On yaş altı ve 40 yaş üzeri oldukça nadirdir (Bradley ve ark., 2001). Coğrafi dağılımı dengeli değildir. En sık görüldüğü ülkelerdeki (Kanada, Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa) prevalansı 30-80/100 bin'dir. Hasta sayısı 30/100 bin veya üzerinde olan bölgeler yüksek, 5-30/100 bin arası olan bölgeler orta ve 5/100 bin'in altında olan bölgeler ise düşük riskli bölgeler olarak bilinmektedir (Kurtzke, 1975).

Enlem, MS prevalans hızını belirleyen bağımsız bir değişkendir. Bazı coğrafi dağılımlarda ırksal etkenler MS prevalansının belirleyicisi olabilmektedir (Simpson ve ark., 2011). Göçmen toplumlarında yapılan epidemiyolojik çalışmalar, MS riski açısından genetik faktörler sabit kalırken çevresel unsurların etkili olduğunu göstermektedir. On beş yaş sonrası göç edenlerde MS riski, genellikle anavatanındaki MS riski ile aynıdır. MS'nin yüksek sosyo-ekonomik sınıflarda ve kentlerde daha sık olduğu bildirilmiştir (Miller ve ark., 2003).

Türkiye'nin MS açısından orta prevalans bölgesi olduğu düşünülmektedir. Ülkemizin Asya ve Avrupa kıtaları arasında geçiş bölgesi olması, hem yurt içinden hem de yurt dışından göçlerin fazla olması ülkemizdeki MS prevalansını etkileyebilir. Türk nüfusunda MS prevalansını gösteren yeterli çalışma yoktur. Edirne ve İstanbul'un bir kısmını temel alan çalışmalarda sıklığın orta-yüksek prevalansta olduğu görülmüştür (Türk Börü ve ark., 2006). Karadeniz Bölgesi'nde ve Türkiye genelinde geniş bir epidemiyolojik çalışma daha önce yapılmamıştır. Samsun ili Orta Karadeniz Bölgesi'nde yer almakla birlikte, 1960'lı yıllardan sonra özellikle Doğu Karadeniz'den ve öncesinde Balkanlardan oldukça fazla göç almıştır. Bu nedenle bu şehirdeki epidemiyolojik verilerin MS prevalansında etkin olduğu düşünülen göç unsurunu da ön plana çıkaracağı düşünülebilir. Çalışmamızın amacı Samsun ili ve Orta Karadeniz Bölgesi'ndeki MS prevalansını ortaya koymak ve bu bölgedeki MS hastalarının epidemiyolojik, demografik özelliklerini göstermektir.

MS prevalansının Samsun'da ve Orta Karadeniz Bölgesindeki diğer illerde belirlenmesi ile Türkiye'deki MS sıklığı hakkında önemli bir epidemiyolojik veri elde edilecektir. Hem Türkiye hem de Karadeniz coğrafyasındaki diğer ülkelerin çoğunda MS prevalansı net bilinmemektedir. Orta Karadeniz Bölgesindeki MS prevalansının belirlenmesi, Türkiye'nin ve Karadeniz Bölgesi'nin MS prevalansı açısından düşük, orta veya yüksek coğrafi alanlardan hangisinde yer aldığına gösterilmesi açısından önem taşımaktadır. Ayrıca Samsun ve Orta Karadeniz Bölgesi farklı göç unsurları barındırdığından, bu oran aynı zamanda göçün MS prevalansı üzerine olan etkisine de ışık tutacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

MS, genç erişkinleri etkileyen, genellikle atak ve remisyonlarla seyreden, SSS beyaz cevherini multipl lokalizasyonlarda etkileyen, genetik ve çevresel etmenlerin rol oynadığı, olasılıkla otoimmün, inflamatuvar demiyelinizasyon yanında akson kaybı ile giden kronik bir hastalıktır (İdiman, 2004).

Demiyelinizasyonun yanı sıra gelişen aksonal dejenerasyon, MS’de ortaya çıkan irreversibl nörolojik özürüllüğün önemli nedenlerindedir. Bu yönüyle MS inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Trapp ve Stys, 2009).

Hastalığın en önemli özelliği heterojen olmasıdır. Klinik prezentasyon, seyir, tedavi cevabı ve patoloji yönünden hastalar arasında büyük farklılıklar vardır. Bu farklılıklar, MS'nin tek bir hastalık olmayıp bir sendrom olarak görülme eğiliminin oluşmasına neden olmuştur (Trapp ve Stys, 2009).

### 2.1. Multipl Skleroz’un Tarihçesi

İlk tanımlamalar 1800’lü yıllara kadar uzanmaktadır. Hastalıkla ilgili ilk bildiri 1824’te Olivier tarafından yapılmış (Oliver, 1824); yaşayan hastada ilk tanı Von Frerich tarafından konulmuştur (Miller ve ark., 2003). Hastalığın klasik tanısı (klinik ve patolojik bulguları) 1868 yılında, Paris Üniversitesi nöroloji profesörü Jean-Martin Charcot tarafından yapılmıştır (Ropper ve Samuels, 2011).

1916’da Dr. Dawson tarafından plakların mikroskopisi tarif edilmiştir. 1934 yılında Thomas Rivers tarafından ise bugün içinde MS ile ilgili bilgilerin genişletilmesine yol açan otoimmün alerjik ensefalomyelit tablosu oluşturulmuştur.

1965’te ilk kez Uluslararası Multipl Skleroz Derneği tarafından tanı kriterleri belirlenmiş ve 1981’de bir MS hastası üzerinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yapılmıştır (Miller ve ark., 2003).

Önemli kilometre taşlarından birisi de 1990’lı yılların ikinci yarısında kullanılmaya başlanan immünmodülatör ilaçlardır. Bu ilaçlar hastalık konusundaki ümitsizliğimizi azaltmıştır. Ancak bugün itibariyle, tedavi açısından bulunduğumuz nokta tatminkâr olmaktan uzaktır (Goelz ve Walt, 2007; Ropper ve Samuels, 2011).

## 2.2. Multipl Skleroz Patofizyolojisi

MS'nin patofizyolojisi hasar ve tamir mekanizmalarının bir arada olduğu dinamik bir süreçtir. Hasar ve tamir mekanizmalarının hastalığın klinik seyrini belirlemede önemli olduğuna inanılmaktadır (Stadelman ve Brück, 2008).

MS'de kan beyin bariyerinin (KBB) bozulduğu 1960'lardan beri bilinen bir gerçektir. KBB endotel hücreleri, perisitler, perivasküler makrofajlar ve astrositik ayaklı sonlanmaların oluşturduğu kompleks bir yapıdır. SSS immün sistemle aferent iletişim için gerekli olan hücresel elemanlar yönünden fakir olduğundan immün olarak korunmuş bir organdır. İmmün kökenli SSS inflamasyonu periferik dokulardaki inflamasyondan farklıdır; bu farklılığı yaratan da KBB'nin varlığıdır. MS patogeneğinde en erken ve kalıcı bozukluk KBB'nin yapısal değişikliği ve perivenüler lenfosit birikimidir (Mc Quaid ve ark., 2009).

MS'nin periferik dolaşımında basit bir infeksiyon gibi antijenik uyarım sonucunda başladığı ve MS'ye genetik olarak yatkın bir bireyin olasılıkla prepubertal dönemde spesifik ve nonspesifik bir ajanla karşılaşması sonucu bir immün aktivasyonun olduğu düşünülmektedir. Birincil infeksiyondan yıllar sonra yeni bir infeksiyon bu otoimmün olayı tetiklemekte ve SSS'ye sınırlı ve spesifik bir otoimmün hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bir başka görüş ise, SSS'nin de zaman zaman alevlenmelerle yeni demiyelinizasyonlara yol açan, persistan bir viral infeksiyon ya da T hücre aktivitesinin olduğudur. Bilinen bir gerçek, miyelin proteinleri Myelin Basic Protein (MBP), Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG), Myelin-associated Glycoprotein (MAG), Proteolipid Protein (PLP) başta olmak üzere SSS'nin birçok yapı taşı (S 100 beta, stres proteinleri) bu immün atağın hedefi olmaktadır (İdman, 2004). MBP büyük oranda otoantijen olma özelliği göstermektedir (Storch ve Lassman, 1997).

Bugün için MS'nin yardımcı T hücre (Th1) aracılı bir hastalık olduğu bilinmektedir. Çalışmalar MBP'nin 80-100 aminoasitlik bölgesinin immüno-dominant olduğunu ve T hücre reseptörleri (THR) tarafından tanınarak yanıtlar oluşturduğunu gösteriyor. MBP ve insan T hücre reseptörlerinin mikrobiyal proteinler ile (Adenovirus 12 ve Epstein-Barr Virüs) çapraz reaktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Meinly ve Hohlfeld, 2002).

Genel immünolojik prensiplere bakıldığında bağışıklık sistemi doğal ve adaptif immünite olarak ikiye ayrılmaktadır. Doğal immünite, infeksiyon ajanı ile hiç

karşılaşmamış bireyde doğal olarak bulunan bağışıklık yanıtı iken, adaptif immünite enfeksiyon ajanı ile karşılaştıktan sonra ortaya çıkan ve tekrar karşılaşmalarda her seferinde daha güçlü cevap oluşturan bağışıklık yanıtıdır (Abbas ve Lichtman, 2007).

MS'nin asıl patolojisinden sorumlu olduğu düşünülen T lenfositleri kendi arasında CD4 pozitif olan yardımcı T hücreleri (Th) ve CD8 pozitif olan sitotoksik T hücreleri (Ts) olarak ikiye ayrılır. T lenfosit aktivasyonu için önemli basamak, antijen sunum basamağıdır. Bunun için antijen sunan hücelere ihtiyaç vardır. Antijen sunumu için antijen sunan hücrenin major doku uygunluk kompleksi (MHC=Major histocompatibility complex) moleküllerinin ekspresyonu gereklidir. MHC molekülü, antijen, uygun T hücre ile TCR ve ko-stimulatörler (sitokinler gibi) gerekli cevabı oluşturmak için bir araya gelen yapılardır. Aksi takdirde antijen sunulduğu hücrede anergi (yanıtsızlık) meydana getirir. T hücreleri ko-stimulatörler varlığında proinflamatuvar (Th1) ve antiinflamatuvar (Th2) yardımcı T hücrelerine dönüşürler. Bu dengenin proinflamatuvar sitokinler lehine bozulması sonucunda demiyelinizasyon meydana gelmektedir (Lucchinetti ve ark., 2000).

MS patogenezinde de yukarıdaki prensipler doğrultusunda, benzer mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Bugün MS'nin Th1 aracılı bir otoimmün hastalık olduğu düşünülmeyle birlikte MS'de adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1 gibi) ekspresyonundaki artışla birlikte KBB'nin bütünlüğü bozulur ve aktive Th1 hücreleri SSS'ye girer. Burada enfeksiyon ajanı ile çapraz reaksiyon gösteren antijenlerin varlığında Th1'ler klonal ekspresyonunu sürdürür. Ortamdaki yoğun sitokin düzeyleri MHC ekspresyonunu uyarmakta ve antijen sunumunu arttırmaktadır. Bir yandan B hücreleri de uyarılarak antikor üretimine başlar ve antikorlar myelin antijenine bağlanarak hem opsonizasyonu sağlar hem de zaten aktive olmuş makrofajların miyelini hasarlamasına neden olur. Kompleman aktivasyonu sonucu ortamda bulunan membran atak kompleksi miyelin hasarının artmasına yol açar. Bir süre sonra nasıl olduğu tam bilinmese de bu inflamatuvar yanıt baskılanmaya başlar. Th1 hücreler antiinflamatuvar regülör T hücrelerine (Treg) dönüşür. Ortama Ts hücrelerin gelmesi ile lenfositlerde apoptotik hücre ölümü başlarken bir yandan sitokin profili değişir. Ortamda IL-4 ve TGF beta artar ve Th2'ye dönüşüm gerçekleşir. Böylece değişen oranlarda remiyelinizasyon ile iyileşme süreci başlar (Lassmann ve ark., 2002).

CD8 Ts lenfositlerin akson hasarı ile korele olduğu düşünülmektedir (Bitsh ve ark., 2000). CD4 hücrelerin aksine CD8 Ts hücrelerinin MS'lilerin beyin dokusunda ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda oligoklonal çoğalma gösterdikleri bildirilmiştir (Babbe ve ark., 2000).

B hücresiyle MS'nin ilişkisi 1950 yılında Kabat tarafından MS'li hastalarda intratekal immünglobulin sentezinin bildirilmesiyle açığa çıkmıştır (Kabat ve Fredman, 1950). MS için spesifik olmasa da intratekal oligoklonal immünglobulin kesin MS'li hastaların % 90'ından fazlasında saptanmaktadır (Cross ve Stark, 2005).

Serafini ve ark. (2004) MS'li hastaların meningeal dokusunda immünohistokimyasal yöntemleri kullanarak, ektopik lenfoid foliküller ve psödogerminal merkezlerin varlığını ortaya koymuşlardır. Bu yapıların proliferatif CD20 pozitif B hücreleri, T hücreleri, plazma hücreleri ve CXCL13 pozitif foliküler dendritik hücreler içerdikleri gösterilmiştir. MS'li hastalarda SSS içinde gözlenen ektopik lenfoid folikül yapısının humoral otoimmün cevabın devam etmesinde ve hastalığın alevlenmesinde kritik rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

Ektopik foliküllerin subaraknoid alanlarda yer aldığı gösterilmiştir. Bu bulgunun ağır kortikal patoloji ve agresif klinik gidişle korele olduğu bildirilmiştir (Magliozzi ve ark., 2007).

Özellikle ektopik foliküller içinde ve meninkslerde biriken B hücreleri ile plazma hücrelerinin önemli bir bölümünde latent Epstein-Barr virüs enfeksiyonuna ait belirteçlerin saptandığı gösterilmiştir. Aynı belirteçler akut ve kronik demiyelinize lezyonlarda da görülmüştür (Serafini ve ark., 2007). Bu bulgular MS patogenezinde hem B hem de T hücrelerinin görev aldığını göstermektedir.

### ***Histopatolojik veriler:***

MS hastalarının otopsi ve biyopsi materyalleri üzerinde çalışılarak hastalarda başlıca dört ana paternin bulunduğunu düşündüren sonuçlar elde edilmiştir (**Tablo 1**) (Lassmann, 2002; Luchinetti ve ark., 2005).

MS primer olarak demiyelinizasyonla giden bir hastalık olarak tanımlanmasına rağmen, hem kronik hem de erken dönem MS lezyonlarında yaygın aksonal hasarın varlığı gösterilmiştir. Aksonal hasar normal görünen ak madde ve plak çevresindeki ak

madde de gözlenmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde inflamatuvar mediatörlerin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Pittock ve Luchinetti, 2007).

**Tablo 1.** MS patolojisinde görülen farklı paternler

	<b>Patolojik özellikler</b>	<b>MS tipi</b>
<b>Patern 1</b>	Th1 aracılı inflamasyon Makrofaj aktivasyonu Remiyelinizasyon var	Akut MS RRMS SPMS
<b>Patern 2</b>	Th1 aracılı inflamasyon Makrofaj aktivasyonu İmmunglobulin sentezi Antikor aracılı demiyelinizasyon Remiyelinizasyon var	Akut MS RRMS SPMS
<b>Patern 3</b>	Distal oligodendropati Oligodendrosit apoptozu Remiyelinizasyon yok	Akut MS Balo'nun konsantrik sklerozu
<b>Patern 4</b>	Primer oligodendrosit dejenerasyonu Oligodendrositlerin total kaybı Remiyelinizasyon yok	PPMS

**RRMS:** Relapsing remitting multipl skleroz, **PPMS:** Primer progresif multipl skleroz  
**SPMS:** Sekonder progresif multipl skleroz, **RPMS:** Relapsing progresif multipl skleroz  
**MS:** Multipl Skleroz

Fokal demiyelinizasyonun yanı sıra normal görünen ak maddede diffüz global hasar gözlenmektedir ( Luchinetti ve ark., 2005).

MS hastalarında kortekste de demiyelinizasyon bulunduğu bildirilmektedir (Kutzelnigg ve ark., 2005). Özellikle MS'nin progresif formlarında, kortikal demiyelinizasyonun daha ön planda olduğu ve bunun da hastadaki kognitif yıkımla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Kutzelnigg ve Lassmann, 2006)

## **2.3. Multipl Skleroz'da Etyoloji**

### **2.3.1. Otoimmünite**

Normal bireylerde az sayıda otoreaktif T ve B hücreleri mevcuttur. Bu hücreler immün proliferasyonda klonal delesyondan kurtulmuşlardır ve antijenlerine karşı toleranslıdırlar. Bu hücreler toleranslarını kaybettiklerinde ve hedef hücrelerde immün

reaktivite işlemi başladığında kendine ait antijenler yabancı antijen gibi algılanır. Bunun sonucunda otoimmünite gelişir. Pek çok viral ve bakteriyel peptitler miyelinin önemli proteinleri ile benzerlik gösterir. Toleransın bozulduğu diğer bir durum ise SSS enfeksiyonlarıdır.

Miyelin proteininin % 30'unu oluşturan MBP otoreaktif T hücreleri için primer hedef antijen adaylardan biridir.

MS hastalarının, hastalığın aktif döneminde immün hücrelerinde görülen değişiklikler normal bireylerle karşılaştırıldığında, MS'nin immün sistem fonksiyonundaki bozukluk sonucu ortaya çıkan bir hastalık olduğunu desteklemektedir (Bradley ve ark., 2001).

### **2.3.2. Enfeksiyon**

MS uzun yıllar bazı enfeksiyöz ajanların tetiklediği bir hastalık olarak düşünülmeyle birlikte hastalardan şimdiye kadar spesifik bir virüs elde edilememiştir (Compston ve ark., 1998; Casetta ve Granieri, 2000).

MS'lilerde kızamık, kızamıkçık, kabakulak, su çiçeği, herpes simpleks, parainfluenza, Epstein-Barr gibi virüslere karşı antikor düzeyleri kontrollerden daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin hastaların immüngenetik yapılarındaki özellikten kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar kızamık, kabakulak, su çiçeği gibi çocukluk dönemi viral enfeksiyonlarını erişkin dönemde geçiren bireylerde MS ortaya çıkma olasılığının, bu enfeksiyonlarla çocukluk döneminde karşılaşan bireylerden daha fazla olduğunu göstermektedir (Casetta ve Granieri, 2000).

Enfeksiyöz ajanların MS başlangıcı ve relapslardaki payını objektif olarak saptayabilmek pek kolay değildir. Çünkü bu konu ile ilgili araştırmaların çoğu retrospektif bilgilere dayanmaktadır. Çalışmalar, her hangi bir enfektif hastalıktan sonra MS başlama oranını % 10 olarak göstermektedir (Midgard ve ark., 1991).

### **2.3.3. Diyet**

Son yıllarda yapılan çalışmalar, MS prevalansının yüksek olduğu bölgelerde özellikle çocukluk döneminde hayvansal yağ, tütülenmiş ve nitrat içeren et ürünlerinin



tüketilmesinin ileride MS gelişimi açısından risk oluşturduğunu göstermektedir (Lauer, 1997).

Yapılan çalışmalarda süt tüketimi ile MS prevalansı arasında korelasyon bulunmuştur (Malosse ve ark., 1992). Sütün içinde bulunan butirofilin isimli proteinin MOG ile çapraz reaksiyon vererek MS’de rol oynadığı düşünülmektedir (Guggenmos ve ark., 2004). Yine yağ ile MS prevalansı arasında korelasyon bulunmakla beraber bu oran süte göre daha azdır. Bir süt ürünü olan peynir tüketimi ile MS gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır (Malosse ve ark., 1992).

Bitkisel yağ ve balık yağlarının koruyucu özelliklerinin olup olmadığı konusunda çelişkili görüşler vardır. Bununla birlikte özellikle balık yağında bol olarak bulunan Omega-6 yağ asitinin relapsların şiddetini azalttığı, diyetle Omega-3 yağ asitinin eklenmesinin bu olumlu etkiyi daha da artırdığı gösterilmiştir (Lauer, 1997).

#### **2.3.4. İklim Koşulları**

Soğuk ve nemli iklim ortamı, radyasyon, kimyasal ve endüstriyel atıklar MS için risk oluşturmaktadır. Soğuk iklim koşullarının direkt olarak immün sisteme etkisi olduğu gibi, sık sık üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açması nedeniyle indirekt yoldan da hastalık üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır.

Ayrıca kışın güneş ışınlarının az olması biyolojik saati ve dolayısı ile immün sistemi olumsuz etkilemektedir (Lauer, 1999).

Vitamin D’nin immün sistem üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır. Kış aylarında güneş ışığının az olması vitamin D sentezini azaltmaktadır. MS hastalarında vitamin D eksikliği oldukça sık görülmektedir (Van de Meer ve ark., 2011). Yapılan çalışmalarda vitamin D’nin serum seviyesi ile disabilite arasında korelasyon saptanmıştır. SPMS (Sekonder progresif multipl skleroz) ve PPMS (Primer progresif multipl skleroz) hastalarında serum vitamin D seviyesi RRMS (Relapsing remitting multipl skleroz) hastalarına göre daha düşük bulunmuştur (Neau ve ark., 2011). Güneş ışığı olmadan vitamin D diyetle desteklense bile yeterli seviyeye ulaşamaz. (Van de Meer ve ark., 2011). Güneş ışığı miktarının, farklı coğrafi bölgelerde farklı mevsimsel özellikler ve farklı gece-gündüz sürelerine bağlı olarak değişmesi, farklı coğrafi bölgelerde yaşayan bireylerde vitamin D seviyesinin farklı olmasına neden olmaktadır. Antartika’da yapılan bir çalışmada güneş ışığının 6 ay boyunca olmadığı kış ayında

vitamin D verilmesine rağmen vitamin D düzeylerinde anlamlı artış elde edilememiştir (Zwart ve ark., 2011). Koyu renk ciltlerde vitamin D sentezi için daha fazla güneş ışığına ihtiyaç vardır. Bu nedenle vitamin D sentezi ırklar arası farklılık göstermektedir (Van de Meer ve ark., 2011). Bu da etnik kökeni farklı olan hastalarda MS seyrinin farklı olmasını açıklayabilecek nedenlerden biri olarak kabul edilmektedir (Smestad ve ark., 2008).

### **2.3.5. Sosyo-ekonomik düzey**

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar MS'nin sosyokültürel düzeyi daha yüksek kişilerde görüldüğünü destekler niteliktedir. Düşük sosyo-ekonomik düzey ve kötü hijyenik koşullara sahip insanlar bir takım enfeksiyonlarla daha küçük yaşlarda karşılaşmakta ve bağışıklık kazanmaktadır (Mirza, 2002). MS'nin bilinen çocukluk enfeksiyonlarının daha geç dönemde geçirilmesine karşı gelişen bir immün cevap sonucu ortaya çıkan bir hastalık olduğunu savunan görüşler bulunmaktadır (Granieri, 1999)

Sosyo-ekonomik gelişme ile beraber yaşantı ve beslenme şeklindeki değişiklik, endüstrileşme, hijyenik farklılıklar, aşılama kampanyaları ve çocukluk enfeksiyonlarının daha geç döneme kayması MS insidansı üzerinde etkili olmuştur.

### **2.3.6. Aşılar**

Bazı çalışmalarda difteri, kuduz, çocuk felci, kızamıkçık ve grip aşuları ile MS gelişimi arasında ilişki kurulmuş, fakat immünizasyonun hangi mekanizma ile hastalığı tetiklediği konusu açıklığa kavuşturulamamıştır (Milonas, 1994).

Aşılar, postvaksinasyon ensefalitine yol açabilir ve genetik olarak yatkın kişilerde MS ortaya çıkışını kolaylaştırabilir (Grotto ve ark., 1996). Son yıllarda Hepatit B aşısı ile MS arasında ilişki kurulmuş, hatta bir çalışmada rekombinant Hepatit B aşısına bağlı olarak SSS demiyelinizasyonu gelişen vakalar bildirilmiştir (Salemi ve D'Amelio, 2010). Bununla birlikte epidemiyolojik çalışmalar aşılama sonrası gelişen demiyelinize hastalıkla normalde beklenen MS insidansı arasında herhangi bir farklılık olmadığını göstermektedir (WHO, 1997).

### **2.3.7. Evcil hayvanlar**

Canine distemper virüs (CDV) ile MS arasında ilişki kurulmaya çalışılmış, fakat daha sonra yapılan çalışmalar böyle bir hipotezi desteklememiştir. Bununla birlikte çocukluğunda evinde köpek beslemiş MS'lilerin köpeklerinde CDV'ye bağlı ensefalit geçirme oranı kontrollere göre daha fazladır (Cook ve Dowling, 1977).

### **2.3.8. Sigara**

Geniş bir populasyon üzerinde yapılan araştırmada sigara içenlerde içmeyenlere göre MS gelişme riski iki kat daha fazladır. Cinsiyet ayrımı göstermeksizin sigara bu bu riski arttırmaktadır. Bu ilişki, sigaranın içerdiği nikotin ve siyanidin'in immün sistem üzerinde yarattığı hasar, sigaranın direkt KBB'yi bozucu ve SSS üzerine olan toksik etkisi ile açıklanabilir (Riise ve ark., 2003).

Hamileliğinde sigara içen annelerin çocuklarında MS riskinde artış saptanmamıştır (Montgomery ve ark., 2008).

Sigara içimi aynı zamanda MS klinik seyrini etkilemektedir. Sigara kullanan klinik izole sendrom (KİS)'lu hastalarda kesin MS'ye dönüşme riski artmaktadır. RRMS'nin SPMS'ye dönüşme riskini arttırdığı gibi sigara içen MS hastalarında içmeyenlere göre PPMS sıklığı daha fazla görülmektedir. İçilen sigaranın miktarı ile nörolojik defisit arasında da korelasyon bulunmaktadır (Hernan, 2005).

## **2.4. Multipl Skleroz Epidemiyolojisi**

Epidemiyolojik çalışmalar, MS'nin farklılık gösteren coğrafi dağılımının, hastalığın nedenleriyle olan ilişkisini göstermesi bakımından önem taşımaktadır.

MS'nin insidans ve prevalansı düşüktür, hatta nadir görülen hastalıklar arasında bile sayılabilir. Buna rağmen çeşitli araştırma alanlarında hala en yoğun biçimde araştırılan önemli hastalıkların başında gelmektedir. Günümüzde hemen hemen tüm ülkelerde yapılan yeni prevalans ve insidans çalışmalarında bu değerlerde artış saptanmaktadır. Bu durumun günümüzde daha çok MS tanısı konması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (İdiman, 2004).

MS'nin genç insanlarda en verimli oldukları dönemde görülmesi, önemli özürllüklere ve işgücü kaybına yol açması, yaşam kalitesini etkilemesi ve tedavi giderlerinin yüksek olması bu hastalığın bireysel olduğu kadar toplumsal boyutta da

tartışılmasına neden olmaktadır. Toplumda genel olarak az bilinen bir hastalık olması da gizemini artırmaktadır.

MS'deki epidemiyolojik araştırma stratejileri, hastane kayıtları ile birincil bakım birimlerinin verilerine dayanan epidemiyolojik çalışmalar ve seçilen bir bölgede kapı kapı dolaşarak hastaların kaydedilmesine dayanan çalışmalar olarak özetlenebilir (Mirza, 2002).

#### **2.4.1. Başlangıç Yaşı ve Cinsiyet Dağılımı**

Pek çok çalışmada MS'nin tekrarlayan formlarında ortalama başlangıç yaşı 29-32'dir. Tüm otoimmün hastalıklarda olduğu gibi MS de kadınlarda daha sık görülmektedir. Yeni yapılan çalışmalarda erkek/kadın oranının 1/2'den daha fazla olduğu görülmüştür (Hernan ve ark., 2000).

Östrojenin MS üzerinde koruyucu etkisinin olduğu düşünülmektedir. Gebelik döneminde semptomların azalması bunu desteklemektedir. Bundan hareketle oral kontraseptiflerin MS riskini azaltacağı düşünülmüş ancak bu konuda yapılan çalışmalar olumlu sonuçlar vermemiştir (Hernan ve ark., 2000).

Kadınlarda başlangıç yaşı erkeklere göre 5 yıl daha erkendir (Bradley ve ark., 2001).

PPMS'nin ortalama başlangıç yaşı 35-39'dur. Çok sık olmasa da MS'nin başlangıç yaşı yedinci dekata kadar uzanabilir. PPMS erkeklerde daha sık görülmektedir (Bradley ve ark., 2001)

MS vakalarının % 5'inde başlangıç yaşı 18 yaşından öncedir. Bu vakaların çoğu ergen yaştadır, küçük bir kısmında ise hayatın ilk dekadında başlar. Çocuklarda başlangıç yaşı genellikle 10-13 yaştır. Şimdiye kadar rastlanan en erken MS olgusu 10 aylık bir bebeğe aittir. On altı yaşından önce görülme insidansı % 1,2-6'dır. MS çocukluk yaş grubunda da kız çocuklarında daha sık görülmektedir (Baidina ve Shutov, 1990). İlk MS klinik semptomları 40 yaşından sonra başlayan hastalar, geç başlangıçlı MS olarak adlandırılmaktadır ve geç başlangıçlı MS hastalarında kadın/erkek cinsiyet oranı azalmaktadır (Martinelli ve ark., 2004).

#### 2.4.2. Coğrafi ve Irksal Dağılım

MS coğrafi farklılık gösteren bir hastalıktır. Dünyanın her yerinde eşit sıklıkta görülmez. Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda MS için yüksek, orta ve düşük riskli bölgeler belirlenmiştir. MS için yüksek riskli bölgeler; Asya'da eski Sovyetler Birliği, Kuzey Avrupa (İngiltere, İskandinavya, Norveç), İsrail, Kuzey Amerika, Kanada, Avusturalya'nın güneyidir. Bu bölgelerdeki prevalans 30/100.000'den fazladır (**Tablo 2**) (**Şekil 1**) (Kurtzke, 1998; Bradley ve ark., 2001). Ülkemizde MS epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar henüz sürdürülmekte olup, komşu ülkelerdeki prevalans değerleriyle uyumlu olabileceği tahmin edilmektedir. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışmada prevalans Türkiye'den göç edenlerde 40/100.000, Kıbrıslı Türklerde ise 55. 8/100.000 olarak bulunmuştur (Kurtzke, 1998; Milonas ve ark., 1990). İstanbul Maltepe'de MS prevalansı 101.4/100 bin bulunmuştur. İstanbul'a komşu Edirne merkezinde yapılan çalışmada ise prevalans 33.9/100 bin olarak saptanmıştır (Türk Börü ve ark., 2006; Çelik ve ark., 2003).

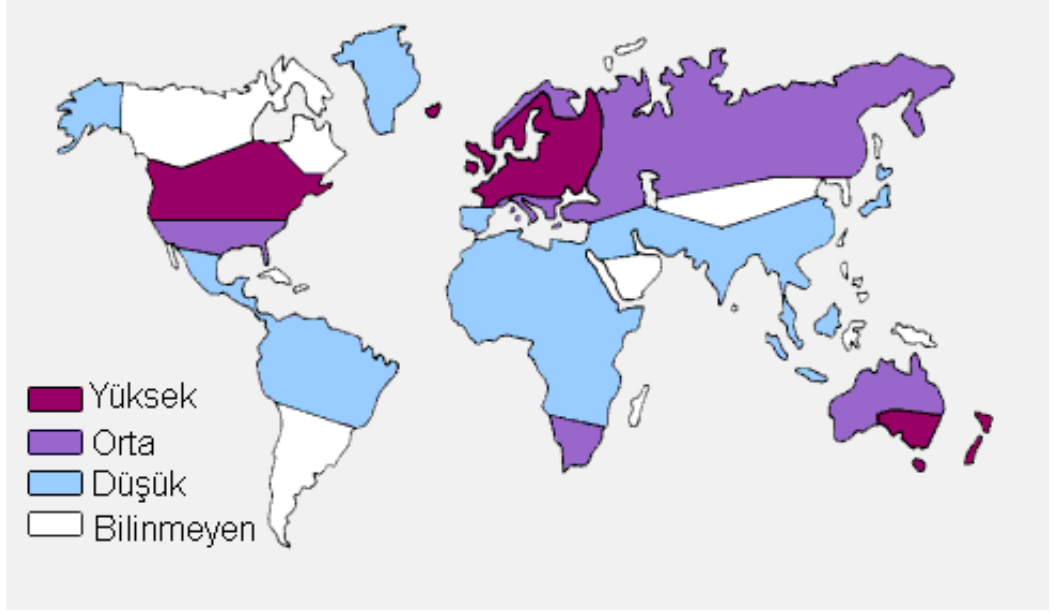
Ülkemize komşu ülkelerdeki prevalanslara baktığımızda Bulgaristan'da 44.4/100 bin ve Batı Yunanistan'da 119.6/100 bin idi (Milanov ve ark., 1999; Papathanasopoulos ve ark., 2008). Diğer bir komşumuz olan Irak, MS için düşük riskli bir coğrafi bölge olarak kabul edilmektedir. Irak'ta 1969'da yapılan bir çalışmada MS prevalansı 3.4/100 bin olarak tespit edilmiştir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda MS prevalansının attığı görülmüştür (Al-Araji ve Mohammed, 2005). 2008'de yapılan bir çalışmaya göre İran'da MS prevalansı 50.5/100 bin olarak tesbit edilmiştir (Elhami ve ark., 2011). Ürdün'ün kuzeyinde 38/100 bin olarak bulunmuştur (El-Salem ve ark., 2006). Rusya'da 2002 yılında yapılan bir çalışmada yirmi dört farklı bölgeden elde edilen prevalans sonuçlarına göre prevalans 35-70/100 bin olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç Rusya'nın da MS açısından yüksek riskli bir ülke olduğunu göstermektedir (Gusev ve ark., 2002).

MS sıklığı Dünya üzerinde farklı enlemlere göre değişiklik göstermektedir. Güney ve Kuzey yarım kürede 45 ile 65 derece enlemler arasında kalan bölgelerde en yüksek prevalansta bulunmaktadır. Bu enlem kuşağına komşu bölgelerde orta prevalansta görülmekte olup ülkemizde bu enlemler arasında bulunmaktadır. Tropikal alanlara yaklaştıkça prevalans azalmaktadır. Enlem ve MS sıklığı ile yapılan son çalışmalara bakıldığında bir kısmı bunu desteklerken bir kısmı desteklememektedir.

2011 yılında şimdiye kadar yapılan prevalans derlemelerinin toplamı olarak düzenlenmiş bir çalışmada ise İtalya ve Kuzey İskandinavya hariç MS sıklığının enlem ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Simpson ve ark., 2011)

**Tablo 2.** MS prevalansının ülkelere göre dağılımı

<b>MS için yüksek riskli bölgeler</b> (Prevalans 30/100 bin'den fazla)	Kuzey ve Orta Avrupa Amerika'nın kuzeyi Kanada Avustralya'nın güneyi Yeni Zelanda İsrail
<b>MS için orta derecede riskli bölgeler</b> (Prevalans 5-29/100 bin arası)	Avrupa'nın güneyi Güney Amerika Avustralya'nın kuzeyi Güney Akdeniz bölgesi Güney Afrika (beyazlar)
<b>MS için düşük riskli bölgeler</b> (Prevalans 5/100 bin'den az)	Afrika ve Asya'nın geri kalan kısımları Meksika



**Şekil 1.** Multipl Skleroz görülme sıklığının dünya haritası üzerinde gösterimi

Japonya hastalığın yüksek prevalansla izlendiği Avrupa ülkeleri ile aynı enlemde olmasına rağmen düşük risk altındadır. Bu durumda MS riskini belirlemede sadece coğrafi konum değil etnik kökenin de etkili olabileceği düşünülmektedir. Özellikle beyazlarda ve Kuzey Avrupalılarda ırkın etkisi olabileceği düşünülebilir. Asya, Afrika, yerli Amerika kökenli insanlar en düşük risk grubunu oluştururken, diğer gruplar değişen derecelerde risk grubu oluştururlar (Bradley ve ark., 2001).

Göç verileri çoğunlukla çevresel bir faktörün MS'nin patogenezinde rol aldığını desteklemek amaçlı kullanılmıştır. MS prevalansının yüksek olduğu ülkelere göç edenlerde eğer göç yaşı on beşin altında ise prevalans göç edilen ülkeye uymaktadır. On beş yaşından sonraki göçlerde ise prevalans terk edilen ülke ile uyum göstermektedir (Neau ve ark., 2011). Miller ve arkadaşlarının (2003) İsrail'de Museviler üzerinde yaptığı çalışmada göç olayı on beş yaşından önce ise riskin azaldığı, ancak on beş yaşından sonra ise riskin değişmediği tesbit edilmiştir. Avustralya'da 2011 yılında yapılan bir çalışmada yüksek riskli bölge kabul edilen İngiltere ve İrlanda'dan göç edenlerde MS prevalansının göç yaşına göre dağılımına bakıldığında 0-14 yaş arası 22/100 bin ve 15-39 yaş arası 54/100 bin olarak saptanmıştır (McLeod ve ark., 2011).

2010 yılında İsveç'te İran'dan göç eden bireylerdeki MS prevalansına bakıldığında İran'a göre prevalansın daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu da, orta riskli

bölgeden yüksek riskli bölgeye göçte prevalansın yüksek riskli bölgeye uyum sağladığını göstermektedir (Ahlgren ve ark., 2010).

İrk ve etnik kökenin MS üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalar etnik kökenleri farklı hastaların yaş, hastalık süresi, MS semptomları ve özürülük durumları arasında fark olduğunu göstermektedir (Buchanan ve ark., 2010). Brezilya'da 65 MS hastasının Afrika kökenli ve beyaz olmak üzere iki gruba ayrıldığı bir çalışmada her iki gruptaki hastaların özürülük durumları ve MS seyirleri incelenmiştir. Afrika kökenli hastalarda PPMS klinik formunun ve özürülük oranlarının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Buradan hareketle MS progresyonu üzerinde etnik farklılığın çevresel etmenlere göre daha baskın olduğu düşünülmüştür (Ferreira ve ark., 2010).

Avrupa ve Amerika'dan göç edenlerin çocuklarında MS görülme sıklığının ebeveynlerle benzer olması genetik faktörlerin rolünü ortaya koymakla beraber Afrika ve Asya'dan göç edenlerin çocuklarında prevalansın ebeveynlere göre daha yüksek olması çevresel faktörlerin rolünü ortaya koymaktadır (Tunalı, 2004).

Bu bilgiler ışığında MS etyolojisinde genetik ve bir takım çevresel faktörlerin rol aldığı söylenebilmektedir.

### **2.4.3. Genetik**

MS'de genetik faktörlerin rolü olabileceği fikri ilk kez 19. yüzyılın ikinci yarısında ailevi olguların fark edilmesiyle gündeme gelmiştir. İlk genetik birliktelik insan lökosit antijenleri (HLA I) için 1972'de bildirilmiştir (Eraksoy, 2004). Hemen hemen bütün kompleks geçişli hastalıklarda olduğu gibi genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkileşimi MS'ye yatkınlığı belirlemektedir (Compston ve ark., 1998).

MS'li bireylerin birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarının genel nüfusa göre daha fazla MS geliştirme riski taşıdığı gösterilmiştir (Compston ve ark., 1998). Değişik çalışmalarda ailesel görülme sıklığı % 3-23 arasında bildirilmiştir. Birinci derece akrabalarda bu risk % 5 oranındadır. Kardeşte bu risk en fazla (% 3-5) olmakla beraber çocuklar, teyze, hala, amca, dayı ve kuzenlerde bu risk giderek azalmaktadır (Bradley ve ark., 2001). Çalışmaların çoğu biyolojik akrabalığa dikkat çekmektedir.

Evlad edinilmiş çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar, MS'nin ailesel sıklığının ortak aile çevresinde yetişmekten çok genetik materyalin paylaşımı ile ilgili olduğunu göstermektedir. Bir ebeveynin ortak olduğu kardeşler, MS'li bireyle büyüyen ve



büyümeyen üvey kardeşler, anne ortak kardeşler ve baba ortak kardeşler karşılaştırılmış ve ebeveynin ortak olmasının etkili olduğu ortaya konulmuştur (Dyment ve Ebers, 2004). İkiz çalışmaları, MS'nin ailesel doğasını ortaya koymaktadır. MS görülme sıklığı dizigotik (DZ) ikizlerde % 3-5 (kardeşlerdeki ile aynı sıklık), monozigotik (MZ) ikizlerde ise % 20-38,5 olarak belirlenmiştir (Dyment ve ark., 1997). İkiz çalışmalarında normal toplumsal dağılımla uyumlu olarak kadın hasta popülasyonu daha fazlaydı. MZ kadın ikizlerde DZ kadın ikizlere göre hastalık daha fazla görülürken erkek cinsiyete bakıldığında MZ ve DZ ikizler arasında fark yoktu. Bu da geçişte kadın cinsiyetin daha baskın olduğunu düşündürmekteydi. DZ ikizlerin ikiz olmayan kardeşlerinde hastalık görülme riski ikiz olan kardeşine göre daha düşük olup bu da gebelik döneminde ikiz kardeşlerin aynı çevresel faktörlere maruz kalmaları ve doğum zamanlarının aynı olmasına bağlanabilir. Genetik olarak bakıldığında MZ, DZ ve ikiz olmayan kardeşler arasında MS ile ilgili aleller arasında (DRB1-1501) fark yoktu (Willer ve ark., 2003).

Parkinson ve Alzheimer hastalığında olduğu gibi Mendel kurallarına uygun kalıtım gösteren (otozomal dominant kalıtım gösteren) MS'li aileler bildirilmiştir. Kromozom 17p11, kromozom 9, kromozom 12q12 şimdiye kadar gösterilen ailesel bağlantılar arasındadır. Kuşaktan kuşağa bu hastalığın aktarılması hastalığın hem genetik lokusunu gösterirken hem de ailevi ve sporadik olanlar arasında klinik fark olup olmadığını ortaya koyacaktır (Eraksoy, 2004).

MHC ve MS birlikteliği arasındaki ilişkiye dair ilk veriler 30 yıl öncesine dayanmaktadır. Altıncı kromozomun kısa kolunda yerleşmiş olan MHC geni immünolojik olayların düzenlemesinde görev almaktadır. Çalışmalar, HLA sınıf I antijenlerinden A3 ve B7, HLA sınıf II antijenlerinden ise DW ve DR2 ile ilişki ortaya koymuştur. Özellikle HLADRB1\*1501, DQA1\*0102 ve DQB1\*0602 ile birliktelik saptanmış olup HLA-C geni ile ilişkili olabileceği de gösterilmiştir (Eraksoy, 2004; Yeo ve ark., 2007). HLADRB1\*1501, DQA1\*0102 ve DQB1\*0602 Kuzey Avrupa nüfusunda sıklıkla görülmektedir. Kuzeyli olmayan Avrupa topluluklarında MS ile birlikte farklı DRB1 birlikteliği görülmektedir. Sardinya'lı MS'li hastalarda DRB1\*1501, DRB1\*0301 ve DRB10405 alelleri ile birliktelik vardır. Kanarya adaları ve Türkiye'de ise sıklıkla DR15 ve DR4 aleline rastlanmaktadır (Saruhan ve ark., 1997). Afrika kökenli Amerikalı MS'li hastaların yapılan incelemesinde DR

genlerinden çok DQ genlerine yatkınlık bulunmuştur. Bazı MHC belirleyicilerinin hastalığın nesillere aktarımında daha etkin olduğu düşünülmektedir (Eraksoy, 2004).

Bu incelemelerin sonucuna göre MS'nin non-mendelian, poligenik kalıtım gösteren bir hastalık olduğu söylenebilir.

#### **2.4.4. Mortalite**

Sağlık ve insan servislerinin 1992'deki raporlarına göre MS mortalite oranı 0,7/100 bin olarak belirlenmiştir. Toplumdaki ölüm yaş ortalaması 70,5 iken bu değer MS'li hastalarda 58,1 olarak bulunmuştur. Son tahminlere göre MS'li hastalarda ölümlerin yaklaşık yarısı doğrudan hastalığa bağlıdır (Bradley ve ark., 2001).

MS'nin sık görüldüğü Finlandiya (100-200/100 bin)'da yapılan bir çalışmada toplam 1565 MS hastasının 2006 yılı sonundaki ölüm oranı 270 (% 58) idi. Ölüm nedenleri genellikle doğal nedenler olup (160 hasta) sıklık sırasına göre diğer ölüm nedenlerini pnömoni, influenza, gastrointestinal nedenler, şiddet, alkolle ilişkili ölümler ve intihar oluşturmaktaydı. Ölüm sıklığı yine kadınlar arasında daha fazla olup bu oran MS'nin kadınlarda daha sık olmasına bağlanmıştır. MS hastalarında mortalite normal topluma göre 3 kat daha fazla görülmektedir (Sumelahti ve ark., 2010).

#### **2.4.5. Morbidite**

MS'de yaşam kalitesi normal popülasyona göre önemli oranda etkilenmektedir. MS, hasta ve ailesini dramatik bir şekilde etkilemektedir. Hastaların çoğu normal bir yaşama sahip iken, bir grup hasta da belirli oranlarda yetersizlikle yaşamak zorunda kalmaktadır.

MS'de özel semptomlardan biri olan yorgunluk yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Yine ambulasyonu engelleyen nörolojik yetersizlik, kognitif ve psikolojik etkilenme hastanın günlük yaşamını kısıtlayan önemli problemlerdendir (Soyuer ve ark., 2005). MS'de diğer kronik hastalıklara göre yaşam kalitesinde bozulmanın daha fazla olduğu görülmektedir (Opara ve ark., 2010).

## 2.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Hastalığın klinik gidişi gibi hastalık başlangıç ve seyrinde görülen belirtiler de oldukça değişkendir.

Hastalarda serebrum, spinal kort, beyin sapı, serebellum, serebellar yollar ve optik sinir tutulumuna bağlı farklı yakınma ve bulgular ortaya çıkar (**Tablo 3**). Olguların % 55'i polisemptomatik, % 45'i monosemptomatik olarak klinik başlangıç göstermektedir (Compston ve Coles, 2002). Optik nörit monosemptomatik olarak en sık ortaya çıkan bulgudur. Motor tutulum gösteren olguların yarısında eşlik eden başka semptomlar bulunmaktadır. Serebellar bulgular ise genellikle diğer semptomlara ek olarak ortaya çıkar (Mc Donald ve Compston, 2006).

Poser'in 461 hastadan oluşan serisinde optik nörit % 17, çift görme % 13, parestezi ve duysal bozukluk % 36, denge ve yürüme bozukluğu % 18, motor güçsüzlük % 10 olarak tanımlanmıştır (Poser ve Brinar, 2004). Başlangıç bulgusu olarak duysal ve paroksizmal bulguların daha sık olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir (Mc Donald ve Compston, 2006; Miller ve ark., 2005).

### 2.5.1. Kognitif Etkilenme

MS'de kognitif bozuklukların sık görülmesine karşın, klinik olarak belirgin demans özellikle hastalığın erken dönemlerinde nadirdir. Nöropsikolojik testlerde kognitif disfonksiyon görülen hastaların % 20-30'unda iş ya da sosyal fonksiyonları etkileyecek düzeyde demans ortaya çıkar. Nöropsikolojik testlere göre MS'de kognitif bozukluk oranı % 34-65'tir (Wachowius ve ark., 2001).

Bellekte bozulma, dikkatsizlik, bilgi işlemede yavaşlama görülür. Özellikle görsel-mekansal işlevlerde, kavramları özetlemede, problem çözmede, karmaşık soyutlamada güçlükler saptanır. Vakaların yaklaşık % 50'sinde görülen demans semptomları, özellikle progresif formlarda daha belirgindir. Hastalığın süresi ve gidişi, ortaya çıkan fiziksel ve nörolojik defisitler, depresyon, tedavide kullanılan ilaçların olası etkileri mental değişikliklerden sorumlu olabilir. Demiyelinizan plakların lokalizasyonlarının mental değişikliklere yol açabileceği de bildirilmektedir (Gadea ve ark., 2004).

**Tablo 3. MS'de klinik yakınma ve belirtilerin lokalizasyonu**

<b>Etkilenen yer</b>	<b>Yakınmalar</b>	<b>Belirtiler</b>
<b>SEREBRUM</b>	Bellek bozukluğu, afektif bozukluk (özellikle depresyon), hemiparezi, hemihipoestezi, bellek bozukluğu, kişilik değişiklikleri, epilepsi	Disinhibisyon, dikkatte ve algılamada bozulma (erken dönem), demans, üst motor nöron bulguları
<b>SPİNAL KORD</b>	Ekstremitelerde güçsüzlük, Lhermitte belirtisi, ekstremitelerde sertlik, duysal bozukluklar (bazen ağrılı), erektil disfonksiyon, sık idrara çıkma ve retansiyon, konstipasyon, fleksör spazmlar	Spastisite, piramidal güçsüzlük, hiperrefleksi, abdominal reflekslerin kaybı, ekstansör plantar yanıt, spinal seviye veren duyu kusuru
<b>BEYİN SAPI</b>	Vertigo, ataksi, diplopi, dizartri, disfaji, fasyal güçsüzlük ve uyuşukluk	İnternükleer oftalmopleji, nistagmus, bakış paralizisi, fasyal duyu kaybı, rubral tremor
<b>SEREBELLUM ve SEREBELLAR YOLLAR</b>	Yürümede dengesizlik, konuşmada peltekleşme	Yürüme ve ekstremitate ataksisi, dizartri, nistagmus
<b>OPTİK SİNİR</b>	Unilateral görme kaybı	Rölatif afferent pupil defekti, renkli görmede, görme keskinliğinde azalma, optik atrofi (geç belirti)

## **2.5.2. Duygudurum Bozuklukları**

MS'li hastaların çoğunda değişik oranlarda afektif bozukluk olduğu saptanmıştır (Arnett ve ark., 2005). Depresyon en sık bulgudur ve çoğunlukla hastalıkla mücadele etmeye ikincil olarak gelişmektedir. Diğer kronik hastalıklara göre daha sık görülmektedir. MS'de yaşam boyu depresyon riski % 50 iken diğer kronik hastalıklarda bu oran % 12,9'dur. Depresyon en sık görülen semptom olmasına karşın anksiyete, psikoz, öfori gibi semptomlar da hastalığa eşlik edebilir.

MS ve bipolar hastalık arasında genetik olarak ilişki olduğu düşünülmektedir. Diğer kronik hastalıklara göre MS'de intihar eğilimi daha fazladır (Bronnum-Hansen ve ark., 2005).

Nöropsikiyatrik semptomlar ile demiyelinizan plakların sayısı ve lokalizasyonu arasında korelasyon tanımlanmaktadır (Schubert ve Foliart, 1993).

## **2.5.3. Kranyal Sinir Bulguları**

### **2.5.3.1. Vizüel Yollarda Etkilenme**

Vizüel yol tutulumunun en sık izlenen tipi genellikle tek taraflı, akut ya da subakut seyreden, göz hareketleriyle artan ağrıya neden olan ve takibinde değişik derecelerde santral görme kaybı gelişebilen optik nörittir (Bradley ve ark., 2001). İlk atakta optik nörit şeklinde başlangıç tüm MS grubunda % 20 olarak bildirilmektedir. Bilateral optik nöropatinin eş zamanlı olması MS'de oldukça nadirdir. Görme alanı haritalamasında santral ya da çekosantral skotom açığa çıkar. Olguların 2/3'ünde optik disk normaldir (Retrobulber nörit). Bir hafta içinde progresyon gösterebilir. İki haftayı aşan sürede tanıdan şüphenilmelidir. Skotomun yanı sıra optik radyasyonun tutulmasına bağlı olarak hemianopik ya da kuadronopik defektler gelişebilir (Mc Donald ve Compston, 2006). Optik nöritte, başlangıçta görme kaybı çok ağır olsa bile düzelme olasılığı çok yüksektir. Akut ataktan ortalama 2-6 ay sonra optik nöritli hastaların % 90'ında görme normale döner (Chan, 2002; Bradley ve ark., 2001).

Optik nöritli hastalarda rölatif aferent pupil defekti görülebilir (Marcus-Gunn Pupili). Geç dönemde akson kaybına bağlı olarak optik disk soluklaşır. Bu solukluk özellikle temporal bölümde belirgindir.

**Uhthoff fenomeni** vücut sıcaklığında artış sonrası görme keskinliğinde meydana gelen azalmadır. Egzersiz ya da sıcak banyo sonrası olabilir. Sıcaklık arttıkça ileti etkinliğinde azalma nedeni ile subklinik olan demiyelinizasyon klinik olarak karşımıza çıkabilir (Bradley ve ark., 2001).

Optik nörit atağı sırasında anormal MRG incelemesi, oligoklonal bant pozitifliği olan hastalarda MS gelişme riski yüksek bulunurken, MRG ve BOS incelemesi normal hastalarda bu risk belirgin şekilde azaldığı görülmektedir (Mc Donald ve Compston, 2006).

### **2.5.3.2. Oküler Motor Yollarda Etkilenme**

Diplopi, MS'de % 8-22 arasında tanımlanmaktadır. İnternükleer oftalmopleji (İNO) MS için karakteristik olmasına karşın, patognomonik değildir. Medial longitudinal fasikülün etkilenmesiyle tek ya da iki taraflı İNO oluşabilir. Genç bir bireyde özellikle iki yanlı İNO gelişmişse MS düşünülmelidir (WEBİNO: Wall-eyed bilateral internükleer oftalmopleji). İNO'ya parsiyel horizontal ya da vertikal bakış paralizileri eşlik edebilir (Kansu, 2004).

Nistagmus, skew deviasyon, bir buçuk sendromu görülebilen diğer oküler bulgulardır. Oküler hareketleri oluşturan yolların herhangi bir yerinde etkilenme olabileceği için bulgular çok farklı olabilmektedir (Berger, 2004).

### **2.5.3.3. Diğer Kranyal Sinir Bulguları**

Yüzde subjektif ya da objektif duyu bozukluğu MS'de görece sık bir bulgudur. Genç bir erişkinde trigeminal nevralsi görülmesi sıklıkla MS'nin erken bulgularındandır (Mc Donald ve Compston, 2006).

Diğer kranyal sinirlerle ilgili semptomlar:

- Fasyal miyokimi
- Unilateral fasyal paralizisi (Genellikle tat duyusunda bozukluk eşlik etmez.)
- Hemifasyal spazm
- Vertigo (Bazen ilk bulgu olabileceği gibi çoğunlukla göz bulgularına eşlik eder.)
- Hiper/hipoakuzi

- Tat duyusunda tek taraflı bozulma (Nadir görülmektedir.)
- Psödobulber semptomlar (Geç dönemde ortaya çıkar.)
- Tek yanlı işitme kaybı (Çok nadir görülmektedir.)

#### **2.5.4. Duysal Yollarda Etkilenme**

MS'nin en sık görülen başlangıç semptomlarından ve hastalık sürecinde hastaların çoğunda (% 90) görülür. Hem pozitif duysal semptomlar (dizestezi, allodini) hem de negatif duysal semptomlar (hipoestezi) görülebilir. Semptomun nerede olduğu lezyonun yeri ile ilişkilidir. Bazen birkaç parmakta uyuşukluk olabileceği gibi bir ekstremitenin tümünde şiddetli duyu kaybı şeklinde de olabilir (Boz, 2009).

MS hastalarında görülen karakteristik bir duysal bulgu '*kullanışsız el*' sendromudur. Hastalarda üst ekstremitede seçici olarak proprioseptif duyu kaybı vardır ama dokunma duyusu, motor ve serebellar muayene normaldir. Muayenede psödoatetoz görülebilir (Mc Donell, 2009).

Hastaların bir kısmında başın fleksiyona getirilmesiyle '*Lhermitte belirtisi*' gözlenir. Lhermitte bulgusu başın öne doğru eğilmesiyle ortaya çıkan boyundan aşağı doğru yayılan elektriklenme hissidir. MS hastalarının üçte birinde görüldüğü gibi spinal kortun posterior kolonunu tutan tüm hastalıklarda (spinal dar kanal, subakut kombine dejenerasyon gibi) görülebilir. Bu nedenle patognomonik değildir. Hastaların çoğunda vibrasyon duyusu kaybı görülürken eklem pozisyon duyusu korunur (Boz, 2009).

MS hastalarının üçte ikisi hastalık süresince ağrıdan yakınıdır. Santral nöropatik ağrı (trigeminal nevralji), dizesteziler (Lhermitte, radiküler ağrılar), inflamasyona bağlı ağrılar (optik nörit), mesane spazmları, basit ortopedik kas-iskelet sistemi ağrıları, spastisiteye bağlı ağrılar MS'de görülebilen ağrı şekilleridir (Al-Araji ve Oger, 2005).

#### **2.5.5. Motor Yollarda Etkilenme**

MS'de kortikospinal yol tutulumu sıktır. İlk atakta % 32-41 oranında motor bulgular saptanmıştır. Gelişen güç kaybı; ağırlaşma, sertleşme şeklinde ifade edilebilir. Motor bulgular çoğunlukla alt ekstremiteden başlar ve sıklıkla asimetriktir (Mc Donald ve Compston, 2006).

İnmede olduğu gibi ani başlangıçlı hemiparezi MS’de çok enderdir. Hastalarda birinci motor nöron tipi alt ekstremitelere ait giderek artan kuvvetsizlik ve sertleşme, ilerleyici duruş bozukluğu, paraparezi sık izlenen şikayetlerdir (Paty ve Ebers, 1997).

Spinal kordun sakral segment lezyonlarında eşlik eden sfinkter ya da cinsel fonksiyon bozukluğu olsun ya da olmasın aşil refleksi kaybolabilir. Bazen azalmış refleksler serebellar yol lezyonlarındaki hipotoniye yansıtılabilir. Nadiren solunum kasları etkilenir (Bradley ve ark., 2001).

Kas atrofisi MS hastalarında beklenen bir bulgu değildir. Ancak ileri dönem yatalak hastalarda el ve kalça kaslarında atrofi gözlenebilir (Mc Donald ve Compston, 2006).

#### **2.5.6. Serebellar Yollarda Etkilenme**

Serebellar sendrom MS’de tipik bir başlangıç bulgusu olmamasına karşın hastalığın seyri sırasında hastaların yaklaşık yarısında ortaya çıkar. MS hastalarının yaşam kalitesini en çok bozan semptomlardandır (Bradley ve ark., 2001). Serebellar tremor, nistagmus, dizartri, ataksi ve titübasyon sıklıkla görülmektedir. Bazen serebellar semptomlar en belirgin klinik semptomlar olabilir (Mc Donald ve Compston, 2006).

#### **2.5.7. Mesane, Barsak ve Cinsel Fonksiyonlarda Etkilenme**

Miksiyon bozukluğu, MS hastalarının % 5’inde başlangıç belirtisidir. % 80’inde hastalık süresi içinde görülmektedir. Yetişememe şeklinde idrar kaçırma, sık idrar yapma, damlama şeklinde idrar yapma sık karşılaşılan semptomlardandır. Detrüsör eksternal sfinkter dissinerjisi görüldüğü zaman idrar retansiyonu ortaya çıkabilir. Bu durumda üriner sistem enfeksiyonu artar.

Mesane kontrolünün anatomik merkezi ponsun tegmentum kısmındadır. Bu bölge frontal lobun medial kısmında yer almaktadır ve kortikal seviyenin etkisi altındadır. Böylece frontal lop, pontin mesane kontrol merkezine inhibitör veya mesane boşaltılmasını sağlayan eksitator sinyaller yollar. Pontin merkez mesane kontraksiyonunu inhibe eder veya kontraksiyona izin verir. Bunun merkezi de spinal kordun S2-S4 parasempatik bölgesidir. Bu bağlantıdaki bozulmalar mesane fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Detrüsör hiperrefleksisi (sık idrara çıkma), detrüsör sfinkter



dissinerjisi, detrüör hipokontraktilesi (mesane boşaltılmasında zorluk) görülen mesane fonksiyon bozukluklarıdır (Boz, 2009).

### 2.5.8. Diğer Semptomlar

**Uyku bozukluğu** normal popülasyona göre MS hastalarında 3 kat fazladır. İnsomni, REM uyku davranış bozukluğu, narkolepsi ve huzursuz bacak sendromu en sık rastlanan uyku bozukluklarıdır. Uyku kalitesinin bozulması MS’de sık görülen bir semptom olan yorgunluğu daha da artırmaktadır (Boz, 2009; Veauthier ve ark., 2011).

**Yorgunluk (fatigue)** hastaların çoğunda gözlenir. Hastalar çok basit işleri bile yapamayacak şekilde kendilerini yorgun ve halsiz hissederler. Yaşam kalitesini ve günlük yaşam aktivitelerini ileri derecede etkiler. Sıcaklık artışı ile beraber daha da kötüleşebilir. Fiziksel aktiviteden bağımsız olarakta yorgunluk görülebilir (Skerett ve Moss-Morris, 2006).

**Epileptik nöbet** sıklığı MS’li hastalarda normal popülasyona göre artmıştır (% 1-5). Epileptik nöbetler kortikal ve subkortikal alanlardaki lezyonlardan kaynaklanmaktadır. Fokal başlangıç olsun ya da olmasın jeneralize tonik klonik nöbetler parsiyel nöbetlere göre daha siktir (Mc Donald ve Compston, 2006).

**Baş ağrısı** ise MS hastalarında bazen alevlenme ile kendini gösterebilir. Daha çok migren tipinde baş ağrıları görülmekle beraber profilaksi tedavisinde kullanılan interferonlar da baş ağrısına neden olabilir (Boz, 2009).

## 2.6. Multipl Skleroz Tanı Kriterleri

Günümüzde MS tanısı için kullanılabilecek patognomonik bir belirteç yoktur. Tanı klinik belirtilerin laboratuvar verileri ile desteklenmesine dayanmaktadır. Yakın zamanlı çalışmalar MS’de erken tanı ve tedavinin önemini vurgulamaktadır.

Bu konudaki ilk resmi çalışmalar Schumacher ve arkadaşları (1965) tarafından yapılmıştır. Öykü ve muayene bulgularına dayandırılan kriterlerde *lezyonların ‘zaman ve mekan içinde dağılımı’* dikkate alınarak hastalar ‘kesin MS’, ‘olası (probable) MS’, ‘olabilir (possible) MS’ olarak sınıflandırılmıştır. 1970-1980 yıllarında ise geliştirilen teknoloji ile semptom vermeyen sessiz plakların varlığı görsel, işitsel ve somatosensoryel uyandırılmış potansiyellerin incelenmesi ile ortaya konulmuştur.

Tanıya katkıda bulunan günümüzdeki en önemli araç MRG olsa da BOS'da oligoklonal bant ve intratekal immünglobulin artışını gösteren Ig G indeksini içeren BOS incelemesi MRG'ye katkıda bulunan diğer bir yöntemdir.

Poser tarafından belirlenen kriterler 1983 yılında MRG, nörofizyolojik testler ve BOS incelemesine dayanarak yeniden düzenlenmiştir (Poser ve ark., 1983).

Poser kriterleri klinik ve paraklinik kanıtların değerlendirilme şekilleri açısından çok karmaşık olması ve ek bulguların (uyandırılmış potansiyeller, görüntüleme) değerlendirilmesinin net olmaması, yorumlayanlar arasında büyük farklılıklar göstermesi nedeni ile eleştirilmekteydi.

MRG'de lezyonların mekanda yayılımının açık bir tanımı ilk olarak Mc Donald ve arkadaşları (2001) tarafından oluşturuldu. Klinik ve lezyonların karşılaştırılması, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi MRG ile mümkün olabilmekteydi. Tanı Schumacher kriterlerine benzer şekilde üç özelliğe dayandırılmaktadır:

1. Zaman içerisinde dağılım (ataklar ve progresif klinik seyir)
2. Mekan içerisinde dağılım (multifokal olma)
3. Klinik ve paraklinik bulgular için MS'den daha iyi bir açıklamanın olmaması

Revize edilen yeni MS tanı kriterlerinde artık klinik olarak ikinci bir atak olmasa da ilk incelemeden 3 ya da 6 ay sonra tekrarlanan yeni MRG incelemesinde beyin veya omurilikte önceden bulunmayan yeni bir lezyonun görülmesi ikinci bir atak ile eşdeğer kabul edilmektedir (**Tablo 4**) (Mc Donald ve ark., 2001; Polman ve ark., 2005).

#### ***MRG kriterleri (mekan içinde dağılım)***

Aşağıdaki kriterlerden en az üç tanesinin bulunması gerekmektedir.

1. Bir adet gadolinium tutan lezyon veya 9 adet T2 ağırlıklı kesitte hiperintens lezyon
2. En az 1 adet jukstakortikal lezyon
3. En az 3 adet periventriküler lezyon
4. En az 1 adet infratentoryel lezyon

\*1 adet spinal kort lezyonu 1 adet beyin lezyonu yerine geçer.

### **MRG kriterleri (zaman içinde dağılım)**

1. Başlangıçtaki klinik olaydan en az 3 ay sonra başlangıçtaki olaydan farklı bir bölgede tespit edilen gadolinium tutan bir lezyon,

2. Başlangıçta yapılan referans taramadan en az 30 gün sonra herhangi bir zamanda yapılan bir taramada tespit edilen yeni bir T2 lezyonu.

**Tablo 4. Mc Donald Tanı Kriterleri**

<b>Klinik bulgu</b>	<b>MS tanısı için ek bilgi</b>
$\geq 2$ atak $\geq 2$ lezyona ait objektif klinik kanıt	Gerekmiyor
$\geq 2$ atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	MRG ile alanda yayılım <b>veya</b> MRG’de $\geq 2$ adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS <b>veya</b> Farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle
1 atak; $\geq 2$ lezyona ait objektif klinik kanıt	MRG ile zamanda yayılım <b>veya</b> İkinci klinik atağı bekle
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (monosemptomatik başlangıç, klinik izole sendrom)	MRG ile alanda yayılım <b>veya</b> MRG’de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS <b>ve</b> MRG ile zamanda yayılım <b>veya</b> İkinci klinik atağı bekle

PPMS için tanı kriterleri de 2005 yılında tekrar düzenlendi ve BOS OKB pozitifliğinin varlığı mutlak kriter olmaktan çıkarıldı (**Tablo 5**) (Mc Donald ve ark., 2001; Polman ve ark., 2005).

Tüm MS tanı kriterlerinin ortak fikri, belirti ile bulguların zaman ve alan içinde yayılımının olmasıdır. Bu da birden fazla epizotta birden fazla SSS alanının tutulması anlamına gelmektedir (Bradley ve ark., 2001).

Klinik İzole Sendrom (KİS)’lu hastaların kesin klinik MS’ye dönüşmesinde daha duyarlı olan ve McDonald kriterlerinin revize edilmesiyle 2006 yılında Swanton ve arkadaşları (2007) tarafından yeni kriterler öne sürülmüştür. Bu kriterler:

**1.Mekanda yayılım:** İki veya daha fazla karakteristik lokalizasyonda (periventriküler, jukstakortikal, spinal ve posterior fossa) en az bir lezyonun olması, beyin sapı ve spinal kort sendromları dışlandığında tüm lezyonların semptomatik bölgelerde olması.

**2. Zamanda yayılım:** İlk MRG'den sonra herhangi bir zamanda çekilen takip MRG'sinde yeni T2 lezyonu olması.

Mc Donald kriterleri yüksek spesifitesi ve sensitivitesi ile hastalara erken tanı konulması ve tedavinin erken başlamasına olanak sağlamaktaydı. Bu kriterler 2005 yılında revize edildikten sonra kullanım kolaylığı, tanıyı kolaylaştırmak ve farklı popülasyonlara hitap edebilmek için 2010 yılında tekrar düzenleme yapıldı. Bu kriterlere göre;

**1.Zamanda yayılım:** Herhangi bir zamanda çekilen takip MRG'lerinde yeni bir T2 lezyonu ve gadolinyum tutan lezyon olması ve herhangi bir zamanda eş zamanlı asemptomatik kontrast tutan ve tutmayan lezyonların varlığı.

**2.Mekanda yayılım:** Periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kort olmak üzere 4 alandan en az 2'sinde T2'de 1 veya üzerinde lezyon olması (Lezyonların kontrast tutması gerekmemektedir ve beyin sapı ile spinal kort sendromlarında semptomatik lezyonlar kriterlerde dışlanacak, lezyon sayısına katılmayacaktır.).

Yine PPMS için tanı kriterleri de tekrar gözden geçirilmiş, tüm MS formlarının MRG ile tanı kriterlerinde uyum sağlamak için PPMS spesifik kriterlere sadık kalınarak revizyon yapılmıştır (**Tablo 5**) (Polman ve ark., 2011).

**Tablo 5. PPMS için Tanı Kriterleri (Mc Donald 2001,2005 ve 2010)**

Mc Donald 2001	Mc Donald 2005	Mc Donald 2010
Anormal BOS	1 yıllık progresyon (retrospektif/prospektif)	1 yıllık progresyon (retrospektif/prospektif)
<b><u>Ve</u></b> Alansal yayılım ≥9 T2 beyin lezyonu veya ≥2 T2 spinal lezyon veya 4-8 beyin lezyonu+1 spinal kort lezyonu	<b><u>Ve</u></b> Aşağıdakilerden ikisi olmalı Kranyal MRG (≥9 T2 lezyon veya ≥4 T2 lezyon ile pozitif VEP)  Spinal kort MRG ( ≥2 T2 spinal lezyon) Anormal BOS	<b><u>Ve</u></b> Aşağıdakilerden ikisi olmalı Kranyal MRG (Periventriküler, juktakortikal veya infratentoryal alanların birinde ≥1 T2 lezyonu) Spinal kort MRG ( ≥2 T2 spinal lezyon) Anormal BOS

**Veya** Anormal VEP ile  
4-8 beyin lezyonu

**veya** <4 beyin lezyonu +  
Bir spinal kort lezyonu

**Ve** Zamansal yayılım  
(MRG ile)

**Veya** Bir yıllık progresyonun  
sürmesi

## **2.7. Multiple Skleroz'da Tanısal Çalışmalar**

### **2.7.1. Multipl Skleroz'da Manyetik Rezonans Görüntüleme**

MS tanısına halen klinik olarak karar verilmektedir. MRG, MS'de tanı ve hastalığın takibinde en önemli paraklinik değerlendirme aracıdır. Günümüzde yeni görüntüleme tekniklerin MS tanısında aktif ve aktif olmayan lezyonları ayırt edebilecek duyarlılığa ulaşmıştır (Diren, 2004).

MS hastasında MRG yapılırken standart protokolde yer alması gereken incelemeler: sagittal FLAIR, aksiyel T2 FLAIR, aksiyel T1, kontrastlı aksiyel ve koronal T1'dir. FLAIR sekansta BOS imajları baskılanacağından lezyonlar daha iyi görüntülenmektedir. MRG'deki T2 yükü ile özürülük oranları uyumlu olmamakla

beraber T1'deki kara delikler kalıcı hasar olup özürllük ile ilişkilidir. Kontrast tutulumu aktif lezyon lehine olup KBB'nin bozulduğunu gösterir ve nodüler, diffüz ya da halka tarzında kontrastlanma görülebilir.

Perivenüler, ventriküle dik yerleşimli, perikallosal, infratentoryal, jukstakortikal 5 mm'den büyük ve ovoid lezyonlar MS için tipiktir.

MS'de spinal plak yerleşimi genellikle uzunluk olarak iki vertebral segmenti geçmez ve aksiyel kesitlerde dorsal kolona doğru uzanım gösterir ve bir yarı alanı tutar. Beyin MRG tanı koymada yeterli değilse spinal MRG yapılmalıdır (Karabudak, 2009).

MS'de erken dönemlerden itibaren beyinde diffüz doku kayıpları olmaktadır. Aynı yaştaki normal kişilerle karşılaştırıldığında MS hastalarında spinal kort çapında azalma, ventriküler genişleme, beyin volümünde azalma dikkat çekici bulunmuştur. Serebral atrofi beyin volüm çalışmalarlarıyla gösterilebilir (Zivadinov ve Bakshi, 2004).

Fisniko ve arkadaşlarının (2008) yaptığı çalışmada KİS ya da zamanda dağılım şartı gerçekleşmemiş durumlarda beyin MRG'de demiyelinizan lezyonların varlığında ilk 14 yılda MS'ye dönüşme riski % 88, lezyonların olmadığı vakalarda ise bu oran % 19 olarak belirlenmiştir. Bu anlamda MRG kesin MS geliştirme riski yüksek hastaların ayırt edilmesi ve izlenmesi yönünden önem taşımaktadır.

### **2.7.2. Multipl Skleroz'da Beyin Omurilik Sıvısı**

BOS incelemeleri, MS tanısını desteklemek ve ayırıcı tanıda yer alan hastalıkları dışlamak için önemlidir. MS tanısı için, sık kullanılan incelemelerin başında BOS'ta OKB pozitifliğinin araştırılması gelmektedir. Bu inceleme için Uluslararası Konsorsiyum tarafından izoelektrik odaklama sonrası immünfiksasyon (IEF-IF) metodu önerilmektedir. Hücre sayımı, protein ve şeker değerleri, albumin ve immünglobulin indeksleri gibi incelemeler de MS tanısını doğrulamak ve ayırıcı tanıda yer alan hastalıkları dışlamak için bilgi vericidir (Anderson ve ark., 1994).

MS tanısı için Mc Donald kriterlerinin tüm basamaklarında BOS incelemeleri gerekli değildir. Ancak MS erken tanı ve tedavisi için BOS'ta kronik inflamasyon varlığının gösterilmesinin gerekliliği vurgulanmaktadır (Freedman ve ark., 2005).

**Hücre özellikleri:** Hücre sayısında hafif artış olabilir Hücre sayısı mm<sup>3</sup>'te 10-20 kadardır. Ellinin üzerinde hücre olması nadirdir. Yüzün üzerinde hücre olması alternatif tanıları düşündürmelidir. Hücre sayısı ile gadolinyum tutan lezyon sayısı arasında

korelasyon vardır. BOS'taki immünglobulin, beyin ve BOS'ta bulunan hücreler tarafından sentez edilir. KBB bozulduğundan normalde BOS'ta bulunmayan lenfositler BOS'a geçerler (Tunalı, 2004).

**İmmünglobulin özellikleri:** Uygun yöntemlerle BOS'ta 5 (Ig G, A, M, D ve E) ayrı immünglobulin tayin edilebilir. Bunlardan Ig G MS tanısında önem taşır. MS'de Ig G indeksi ve sentez hızında artışlar gözlenir. Bu artışlar Ig G'nin intratekal yapımındaki artışı ifade eder.

$$\text{Ig G indeksi} = \frac{\text{BOS Ig G/BOS albumin}}{\text{Serum Ig G/Serum albumin}}$$

Normal serum ve BOS'ta Ig G molekülleri poliklonaldır. MS hastalarında ise Ig G iki veya daha fazla bant şeklinde görülür ve **oligoklonal bant (OKB)** olarak isimlendirilir. OKB MS hastalığında % 90, inflamatuvar ve infeksiyöz nörolojik hastalıklarda % 30, non-inflamatuvar nörolojik hastalıklarda % 5-10 pozitifdir. Serumda OKB mevcut değildir. OKB'nin hastalığın progresyonu ve aktivitesi ile ilişkisi tartışmalıdır.

EIF-IF yöntemi ile 5 patern BOS'da görülebilir:

**Patern 1:** Serum ve BOS'ta OKB yok (normal).

**Patern2:** BOS'ta OKB pozitif (MS için anlamlı)

**Patern 3:** BOS ve serumda eş OKB, ilave bantlar (intratekal Ig G sentezi, MS için anlamlı)

**Patern 4:** BOS ve serumda eş bantlar (ayna paterni, sistemik Ig G sentezi)

**Patern 5:** Monoklonal bantlar (Ön planda gamopatileri işaret etmektedir.) (Keir ve ark., 1990).

Tipik MS BOS paterninde, ılımlı pleositoz (maksimum 50 lökosit/mm<sup>3</sup>), ön planda lenfositler, plazma hücreleri ve aktive B hücreleri görülür. Normal veya ılımlı artmış BOS proteini, normal albümin oranı ile beraber artmış intratekal Ig G sentezi, eş zamanlı serumda saptanmayan BOS oligoklonal bantları gözlenen diğer BOS bulgularıdır.

Son zamanlarda MS hastalarının BOS'larında MBP varlığı gösterilmişse de tanı için spesifik değildir ve hastalığın aktif dönemlerinde tespit edilir. MBP'ye karşı oluşan antikorlar da hastalık aktivitesi ile bağlantılıdır (Tunalı, 2004). Tau gibi moleküllerin BOS'da artışı prognostik önem taşıyabilir (Terzi ve ark., 2007).

Yakın zamanlarda yapılan farklı çalışmalarda OKB pozitifliğinin ilk ataktan sonra ikinci atak riskini ikiye katladığını ancak özürülük üzerine etkisi bulunmadığını göstermektedir (Tintore ve ark., 2008).

### **2.7.3. Multipl Skleroz Tanısında Elektrofizyolojik Yöntemler**

Elektrofizyolojik yöntemler MS hastalığının tanısı, prognozunun tayini ve tedavi ile düzelme yanıtının izlenmesi gibi konularda yardımcı olup klinik ve subklinik doku harabiyetinin varlığını göstermektedir. MS'de en sık kullanılan elektrofizyolojik yöntemler, uyandırılmış potansiyel çalışmalarıdır. Görsel (visual evoked potentials) (VEP), işitsel (brainstem auditory evoked potentials) (BAEP), somatosensoriyel (somatosensory evoked potentials) (SEP) ve motor (motor evoked potentials) (MEP) uyandırılmış potansiyel çalışmaları uyaran sonrasında oluşan kortikal ya da periferik uyarımları alır (Kıyılıoğlu, 2000).

**VEP:** Bir gözün görme alanına verilen uyarının oksipital korteks üzerinden kayıtlanması esasına dayanır. Uyarım ile negatif iki dalga (N70, N135) ve pozitif bir dalga (P100) potansiyeli gözlenir. Dalgaların latans ve amplitütleri yaşa ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Değerlendirilen parametreler arasında en önemlisi P100 dalgasının latansı ve konfigürasyonudur. Demiyelinizan durumlarda konfigürasyon çok fazla etkilenmezken latans belirgin olarak uzar, ancak aksonal lezyonlarda latans çok etkilenmezken amplitütte ciddi düşme görülür. RRMS olgularında VEP % 70 oranında anormal iken KİS'te bu oran % 30'dur (Fuhr ve Kappos, 2001).

**BAEP:** Bir kulağa işitsel uyarı verilmesinin ardından temporal korteks üzerinden yanıtın kayıtlanması esasına dayanır. Koklear sinir, koklear nukleus, trapeziodal cisimcik, superior olivar nukleus ve lateral lemniskus aracılı yolun değerlendirilmesini sağlar. Periferik sinir, ponsun altı, ponsun üstü ve alt mezensefalonun patolojisini gösterir. Amplitütün düşüklüğü periferik yetersizliği gösterirken, yüksekliği santral patolojiye işaret eder. Klinik beyin sapı tutulumunda MRG'ye göre daha duyarlıdır.



Kesitsel çalışmalarda normal gruba göre MS hastalarında latansın uzadığı, kognitif durum ve özürllülük ile korele olduğu bulunmuştur (Robinson ve Rudge, 1977).

**SEP:** Duysal sinir ya da mikst sinirin periferde uyarılması ve yanıtların primer duysal kortekse kadar olan yol üzerinden kayıtlanması esasına dayanır. SEP diğer yöntemler gibi klinik varlığında duyarlı bir yöntem olmakla beraber özgül değildir. Kesin MS tanılı olgularda % 60 anormal iken klinik ilişkili bir durum olmadan da % 51 oranında anormal bulunmuştur. Posterior yerleşimli çıkan duysal yolun dışındaki spinal tutulumda patolojiyi göstermez (Kıyılıoğlu, 2000).

**MEP:** Elektrik ya da elektromanyetik alan yardımıyla kafatası içindeki beynin uyarılması ve yanıtın periferden kayıtlanması esasına dayanır. Santral motor ileti zamanı korteks ile ön boynuz alfa motor nöron arası iletim zamanıdır. Kortikal uyarım ile gözlenen MEP yanıtı içinde alfa motor nöronun aktivasyonu, periferik sinir iletimi, kasın aktivasyon zamanı bulunur. MEP anormalliğinin klinik bulgular ile korele olduğunun bulunması, MEP'in klinik bozulmayı göstermede bir ölçüt olabileceğini düşündürmüştür (Kıyılıoğlu, 2000).

Elektrofizyolojik yöntemler hastaların sistem bazında fonksiyonlarını değerlendirmeye olanak verir. Bu yöntemlerin kombine kullanımları prognoz ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde önem taşıyabilir (Kıyılıoğlu, 2000).

## **2.8. Multipl Skleroz'da Ayırıcı Tanı**

MS tanısı, hastadan alınan öykü, klinik muayene, BOS incelemesi ve MRG bulgularına dayanılarak konur. Ancak klinik kriterler hatta BOS ve MRG sonuçları her zaman yeteri kadar özgül olmayabilir. Bu nedenle MS, SSS'yi tutan pek çok hastalıkla karışabilir. Ayrıca diğer demiyelinizan hastalıklar ve MS varyantları ile de karışabilir (Turan, 2004).

MS'nin klinik varyantları:

1. Monofazik sendromlar (postenfeksiyöz ensefalomyelit: ADEM)
2. Nöromiyelitis optika
3. Marburg varyantı
4. Balo'nun konsantrik sklerozu
5. Miyelinoklastik diffüz skleroz (Schilder hastalığı)
6. Dissemine subpial demiyelinizasyon

**Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM)**, ensefalitlerin % 20'sini oluşturur. İmmün aracılı hasar söz konusudur. Tipik olarak enfeksiyon ya da aşılama sonrası adölesanlarda ve çocuklarda daha çok ortaya çıkan monofazik bir tablodur. Ateş, şuur kaybı ve meningismus bulguları eşlik edebilir. BOS'ta pleositoz ve protein artışı olabilir. MRG'de iki taraflı, yaygın, simetrik, çok sayıda kontrast tutan, kitle etkisi oluşturabilen, az sayıda periventriküler lezyonlar mevcuttur. MRG takiplerinde düzelme gözlenir.

**Nöromiyelitis optika**, optik nörit ve miyelit atakları ya da eş zamanlı, monofazik olarak seyreder. Beyin MRG başlangıçta normaldir ve omurilik MRG'sinde 2-3 segmentten uzun lezyonlar görülebilir. BOS'ta hücre artışı olabilir. Bazen hastalık progresif seyreder ve solunum yetmezliği gelişebilir. Anti-NMO Ig G pozitifliği görülebilir.

**Akut Marburg varyantı**, genç hastalarda görülen, remisyon olmaksızın genellikle 1 yıl içinde ölümlü (ölüm beyin sapı tutulumuna bağlıdır) sonuçlanan monofazik, progresif demiyelinizan bir hastalıktır.

**Balo'nun konsantrik sklerozu**, nadir formu olup Marburg hastalığına benzer şekilde akut, fulminan ve monofazik seyir gösterir. Lezyonlardaki konsantrik bantlar (soğan kabuğu görünümü) tipiktir.

**Miyelinoklastik diffüz skleroz**, genellikle çocuk yaş grubunda başlayan, nadir görülen, bilateral, simetrik, geniş U liflerinin ve korteksin de tutulduğu hemisferik lezyonlarla karakterizedir.

MS lezyonları çoğunlukla 2 cm'nin altında olup bazen ödem nedeni ile büyük lezyonlar görülebilir. Hatta beyin apsesi ve beyin tümörü ile karışabilir. Bu lezyonlar ise **tümeaktif MS** olarak adlandırılır (Turan, 2004).

Diğer ayırıcı tanıda yer alan hastalıkları seyirlerine göre değerlendirdiğimizde,

#### **1. Ataklı gidiş ve multiple MRG lezyonları olan hastalıklar:**

- Serebral vaskülitler
- Sistemik lupus eritematozus
- Antifosfolipit antikor sendromu
- Sjögren sendromu
- Behçet hastalığı
- Nörosarkoidoz

## 2. Progresif sendromlar :

Progresif spinal kort lezyonları (vitamin B<sub>12</sub>, E ve folat eksikliği, spinal korta bası yapan lezyonlar)

HIV enfeksiyonu

HTLV-1 enfeksiyonu

Brusellozis

Lyme hastalığı

Nörosfiliz

Whipple hastalığı

Lökodistrofiler (Metakromatik lökodistrofi, Krabbe hastalığı, adrenolökodistrofi)

Hereditör spinoserebellar ataksiler

CADASIL (Cerebral Autozomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy)

Maligniteler

## 3. Monofazik sendromlar:

Leber'in hereditör optik nöropatisi

Transvers miyelit

MS'nin ayırıcı tanısında MRG bulgularına baktığımızda küçük multipl lezyonlar, internal kapsül gibi subkortikal lezyonlar, belirgin infratentoryal lezyonlar, belirgin kitle etkisi, simetrik hemisferik tutulum, hidrosefali, fokal serebellar ya da beyin sapı atrofisi mevcutsa ve perikallosal ya da kallosal lezyonlar yoksa MS tanısından uzaklaşılabilir. Omurilikte bir segmenti geçen, genişlemeye neden olan lezyon varlığı, BOS'ta mm<sup>3</sup> te 50'den fazla hücre, 100 mg/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde protein bulunması yine MS tanısını gözden geçirmeyi gerektirir (Rolak ve Fleming, 2007).

### 2.9. Multiple Skleroz'da Doğal seyir ve Prognoz

MS'nin seyri ve özürüllükteki ilerleme bireyden bireye oldukça farklılık göstermektedir. Zaman içinde oldukça değişkenlik göstermekle beraber MS akut kötüleşme dönemleri, nörolojik işlevlerde ilerleyici bozulma ve bunların kombinasyonları şeklinde özetlenebilir. Uzun süreli doğal seyir çalışmaları geri

dönüşümsüz eşik özürülük değerine ulaştıktan sonra hastalığın seyri ve prognostik etkenlerin klinik tipler arasında farklı olmadığını göstermektedir (Kurtzke ve ark., 1977).

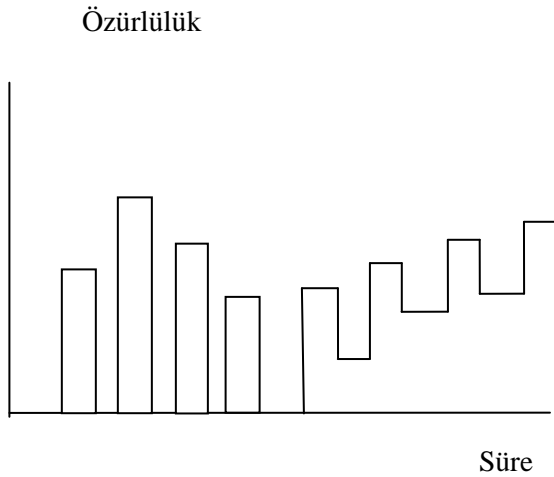
MS terminolojisinin standizasyonu çalışmalarında uzlaşmaya varılmış ve dört klinik seyir tanımlanmıştır. Bunlar şöyle özetlenebilir:

**1. Relapsing-remitting MS (RRMS):** Kesin olarak tanımlanabilen ataklar vardır ve ataklar arasında hastalık progresyonu yoktur. Atak sonrası tam veya sekelli iyileşme olur (Şekil 2).

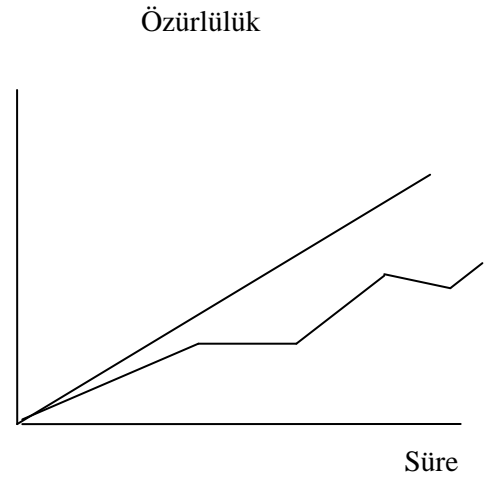
**2. Primer progresif MS (PPMS):** Hastalığın başlangıcından itibaren ilerleme vardır. Arada zaman zaman platolar veya hafif geçici düzelmeler olabilir (Şekil 3).

**3. Sekonder progresif MS (SPMS):** Başlangıçtaki 'relapsing remitting' seyri, ilerleyici evre izler. Arada ataklar, hafif iyileşme veya duraklamalar olabilir (Şekil 4) .

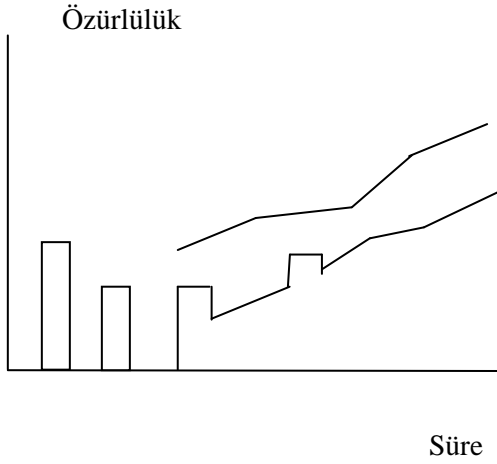
**4. Relapsing progresif MS (RPMS):** Başlangıçtan itibaren ilerleyici seyir vardır. Arada tam ya da kısmi iyileşmenin olduğu ataklar gözlenebilir. Ataklar arasındaki dönemde süregiden progresyon izlenir (Şekil 5) (Confavreux ve Compston, 2006).



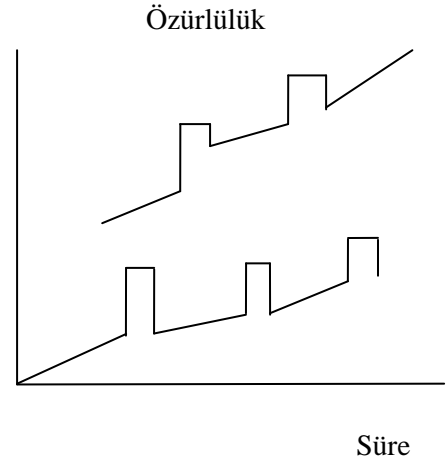
Şekil 2. RRMS



Şekil 3. PPMS



Şekil 4. SPMS



Şekil 5. PRMS

İlk ataktan sonra ikinci atağın gelişim zamanını kestirmeye yönelik yapılan çalışmalarda cinsiyetin, hastalık başlangıç yaşının, ilk ataktaki belirtilerin tek veya çok olmasının, ilk ataktaki düzeme derecesinin önemli olduğu ortaya konmuştur. Görsel ya da duysal belirtilerle başlangıç gösterenlerde ikinci atağın daha geç geliştiği gözlenmiştir (Kurtzke ve ark., 1977).

***MS'de kötü prognoz kriterleri:***

1. İleri yaşta başlangıç
2. Erkek cinsiyet
3. Başlangıç semptomununun motor, serebellar bulgular ve sfinkter kusuru olması  
(Buna karşın optik nörit ve duysal bulgular iyi prognoz işaretidir.)
4. İlk iki atak arasındaki sürenin kısa olması
5. İlk ataktaki düzemenin tam olmaması
6. İlk beş yıldaki özürülük derecesinin yüksek olması
7. Başlangıçta üç ya da daha fazla fonksiyonel sistemin tutulması (Confavreux ve Compston, 2006).

**2.10. Klinik izole sendrom**

Klinik olarak MS ile uyumlu, MRG'de demiyelinizan plak düşündürülen multifokal beyaz cevher lezyonları olan ve monofazik nörolojik hastalığı bulunanlarda

MS tanısı hemen hemen kesindir. Bu durum '**KİS**' olarak adlandırılır (Bradley ve ark., 2001).

MS'li hastaların % 85'i optik sinirleri, beyin sapını veya omuriliği ilgilendiren KİS olarak başlar. KİS'li hastaların % 30-70'inde MS gelişir. MRG'de sessiz beyin lezyonları görüldüğünde, MS gelişme riski yüksektir. Optik nörit veya duysal belirtilerle giden bir KİS sonrasında, MRG'de lezyon yoksa veya sayı azsa, ikinci atağa kadar geçen süre uzunsa ve beş yıl içinde herhangi bir özürsüzlük gelişmemişse MS'ye bağlı özürsüzlük gelişme olasılığı düşüktür. KİS tablosu ile gelen hastaların sürekli olarak klinik ve laboratuvar yöntemleri ile değerlendirilmesi gereklidir (Miller ve ark., 2005).

### **2.11. Radyolojik İzole Sendrom**

Herhangi bir nedenle çekilen beyin MRG'sinde ak madde lezyonu olan ancak klinik olarak MS olmayan hastaların ak madde lezyonları MS'yi düşündürmekteyse '**Radyolojik İzole Sendrom (RİS)**' olarak isimlendirilmektedir.

T2'de hiperintens, ovoid ve anatomik dağılım olarak Barkhoff kriterlerinin üçünü dolduran lezyonları olan 44 hastalık bir seride hastaların 30'unda beş yıl içerisinde klinik izole sendrom ya da klinik olarak kesin MS geliştiği gözlenmiş (Okuda ve ark., 2009).

Siva ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada tedavi alan KİS'li hastaların kesin MS'ye dönüşme oranı ile RİS tanısı alan hastaların kesin MS'ye dönüşme oranı benzer olarak bulunmuştur. RİS olarak takip edilen hastaların bir kısmında 10 yıllık takip sonunda hiç klinik atak görülmemiştir.

RİS'li hastaların nörolojik muayenesi normal olmakla birlikte ancak çoğu hastanın kognitif durumu normal nörolojik muayene ile değerlendirilememektedir. Bu nedenle ak madde lezyonu olan ve lezyonların ağırlıklı MS'yi düşündürdüğü durumlarda ayrıntılı kognitif testler yapılmalıdır.

RİS'li hastalar bir süre subklinik progresyon göstermekte, belli eşik değerini aştıklarında klinik ortaya çıkmaktadır. RİS erken tanı koymakta faydalı olmaktadır, ancak bu durum tedavi planını değiştirmemektedir. Bugün için hala MRG değil klinik belirtiler varsa MS hastalığı tedavi edilmektedir. MS ayırıcı tanısında pek çok hastalık olduğu göz önünde tutulduğunda klinik tablo olmadan hastalara MS tanısı koymak

zorlaşmaktadır. Ak madde lezyonlarının ağırlıklı MS'yi düşündürdüğü durumlarda hastalar klinik ve radyolojik olarak yakın takibe alınmalıdır (Bourdette ve Simon, 2009).

### **2.12. Çocukluk Çağı Multipl Sklerozu**

Dünyada MS prevalansı ortalama 50-77/100 bin olarak tahmin edilmektedir. Bunların % 2,7-5,6'sının çocukluk çağı başlangıçlı MS olduğu kabul edilir (Özakbaş ve ark., 2003). On yaş altı prevalansı ise tüm olguların % 0,2-0,7'si olarak bulunmuştur. İki yaşın altında olgular da bildirilmiş olup tüm özellikleriyle tanımlanmış en küçük olgu 10 aylıktır (Roggieri ve ark., 1999). Erişkin başlangıçlı MS'ye benzer şekilde çocukluk çağında da kız çocuklarında MS daha sık görülmektedir. Kız/erkek oranı 2,1-3,1/1 arasında değişmektedir (Özakbaş ve ark., 2003).

Çocukluk çağı MS olgularının % 96'sı RRMS'dir. Olguların yalnızca % 3-6'sı PPMS'dir. En sık motor tutulum ve beyin sapı tutulumu görülürken bunu takiben sırası ile duysal semptomlar, optik nörit ve ataksi görülür. ADEM benzeri tablo ile başlangıç da sıklıkla bildirilmiştir. Nöbet ile başlangıç erişkinlere göre çocuklarda daha sık görülmektedir (Özakbaş ve ark., 2003; Mikaeloff ve ark., 2007). Kognitif etkilenme % 30 oranında görülmekle beraber, ilköğretimde ciddi bir akademik sorun yaşanmazken ilerleyen öğrenim basamaklarında bilişsel etkilenme belirgin hale gelebilir. Hastalık ne kadar erken başlarsa ve hastalık süresi ne kadar uzarsa bilişsel etkilenme o kadar belirgindir (MacAllister, 2005).

Çocukluk çağı MS olgularının % 80'ininde BOS'ta IgG artışı vardır. OKB pozitifliği ise daha seyrek olarak görülmektedir. Bu bilgiye ters olarak Pohl ve arkadaşlarının (2004) yaptığı çalışmaya göre 10 yaş altı 25 çocuk MS hastasının 24'ünde OKB pozitif olarak bulunmuştur. Buna karşılık, ayırıcı tanıda önemli yeri olan ADEM'de OKB varlığı nadir olarak görülmektedir. Çocukluk çağı MS'lerinde 5 yıllık takip sonucunda T2 ve gadolinyum tutan lezyon sayılarında değişiklik yokken, T1'deki kara deliklerde artış olduğu saptanmıştır ve bu nedenle erişkin başlangıçlı MS'ye göre prognozunun daha kötü olduğu düşünülmektedir (Özakbaş ve ark., 2003).

Mc Donald kriterleri gerek zamanda gerekse mekanda yayılım açısından çocuk MS'lerde düşük duyarlılığa sahiptir. Ayırıcı tanıda, vasküler nedenler, toksinler, enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler, kalıtsal metabolik hastalıklar,

lökodistrofiler, beslenme bozuklukları (vitamin B<sub>12</sub> eksikliği) ve vaskülitler düşünülmelidir. Hastalarda baş ağrısı, ateş olması ve steroid kesilmesi sonrası kötüleşme vaskülitini düşündürmektedir (Özakbaşı ve ark., 2003).

Ayırıcı tanıda en sık görülen hastalık ADEM ve multifazik formu (MDEM)'dir. ADEM ya da MDEM'de öncü bir enfeksiyon ya da aşılama öyküsü mevcuttur ve ensefalopati, bilateral optik nörit görülebilmektedir. Miyelit varsa omurilikteki lezyonlar bir vertebra boyundan daha fazla olup uzun segment tutulumu mevcuttur (Boiko ve ark., 2002).

### **2.13. Multipl Skleroz ve Gebelik**

MS kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha sık görülmektedir. Bu da, östrojenin immün sistem üzerindeki etkisi ile ilişkilendirilmektedir. Östrojenin immün sistem üzerine bifazik etkisi bulunmaktadır. Düşük konsantrasyonlarda stimulan, yüksek konsantrasyonlarda inhibitör özellik gösterir. Özellikle üçüncü trimesterde östrojen ve progesteron artışı mikrogliya aktivitesinin inhibisyonuna yol açmakta bu da MS semptomlarını azaltmaktadır (Duquette, 2003).

MS hastalarının % 10-20'sinde başlangıç bulgularının hamileliğe denk geldiği bilinmektedir. Gebelik MS için rölatif olarak koruyucudur ve özellikle 3. trimesterde atak gelişimi çok düşüktür. Postpartum dönemde östrojendeki düşüş nedeni ile immünmodulasyonda bozulma ve buna bağlı olarak semptomlarda artış görülmektedir. Yine doğum olayının da yarattığı stres atakları tetiklemektedir (Devonshire ve ark., 2003).

Tedavide atak tedavisinde kullanılan kortikotropin ajanlar ilk trimesterde önerilmemektedir. İmmünmodulasyonda kullanılan glatiramer asetat gebelik kategorisinde B iken kortikosteroidler ve interferonlar kategori C'dedir. Azotioprin, siklofosfamid ise D kategorisindedir. Gebe kalacak hastaların immünmodülatör tedavi kesildikten 3 ay sonra hamile kalmaları önerilmektedir (Duquette, 2003).

Gebelik ve emzirme döneminde ilaç tedavisinden kaçınılmalıdır. Prednizolon, kortikotropinlerin virilizan ve teratojenik etkileri mevcuttur, ancak mecbur kalınır ise düşük doz prednizolon kullanılmalıdır. Kortikosteroidler ve immüsupresiflerin kullanımı sırasında emzirme engellenmelidir (Bradley ve ark., 2001).



## **2.14. Multiple Skleroz'da Tedavi**

### **2.14.1. Multipl Skleroz'da Atak Tedavisi**

MS akut atak esnasında, immünopatolojik olarak sitokinlerin tetiklediği inflamasyon, ödem ve demiyelinizasyon ortaya çıkmaktadır. Atak en az 24 saat sürmeli ve enfeksiyon gibi kötüleşmeye neden olabilecek sekonder nedenler dışlanmalıdır. Atakta herhangi bir tedavi uygulamadan nörolojik bulgular düzelebilmektedir. Ataklarda antiinflamatuvar ve immünsupresif etkilerinden dolayı son 30 yıldır steroidler kullanılmaktadır (Barnes ve ark., 1985).

Kortikosteroidler T hücre migrasyonunu, antijene yanıtlarını, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu, makrofaj aktivasyonunu azaltarak antiinflamatuvar etki göstermekte ve apoptozu engelleyerek demiyelinizasyonu azaltmaktadır (Barnes ve ark., 1985).

İlk çalışmalar intramusküler (i.m.) ACTH kullanımı ile başlamıştır. Günümüzde en çok tercih edilen intravenöz (i.v.) metilprednizolon uygulamasıdır. Farklı kliniklerde farklı uygulamalar kullanılmakla beraber 1000 mg metil prednizolonun 7-10 gün i.v. uygulanması en sık kullanım şeklidir. Oral prednizolon ile devam eden klinikler de bulunmaktadır. İntravenöz metilprednizolonla karşılaştırıldığında yan etki profili nedeni ile oral prednizolon çok fazla tercih edilmemektedir. Atakta kortikosteroid tedavisinden fayda gören hastalara belirli aralıklarla tek günlük i.v. metilprednizolon verilmesi de inflamasyonu baskılamada ve progresyonu önlemede seçilebilecek diğer bir yöntemdir (İrkeç, 2004).

Metilprednizolonun akut atakta yararı tartışmalı olup yapılan plasebo kontrollü çeşitli çalışmalarda ilk aylarda inflamasyonu azalttığı ancak uzun dönem atak kontrolünde etkili olmadığı görülmüştür. Özellikle yüksek doz (2000mg/gün) uygulamalarda MRG yükünü ilk dönemlerde azalttığı saptanmış sa da klinikte belirgin düzelme görülmemiştir (Durelli ve ark., 1986). Yapılan bir çalışmada bir gruba düzenli aralıklarla i.v. metil prednizolon diğer gruba sadece ataklarda metilprednizolon verilmiş ve beş yıl sonunda aralıklı tedavi grubunda özür lülüğün daha düşük ve MRG lezyon sayılarının daha az olduğu görülmüştür (Nos ve ark., 2004).

Atak tedavisinde kullanılabilecek diğer yöntemler arasında plazmaferez ve intravenöz immü nglobulin (IVIG) tedavisi bulunmaktadır. Son yıllardaki çalışmalarda

bireysel farklılıklar dışında IVIG kullanımına bağlı olumlu sonuçlar elde edilememiştir. Ancak gebelikteki ataklarda verilmesi önerilmektedir (Ünal ve Emre, 2009).

### 2.14.2. Multipl Skleroz'da Uzun Süreli Tedaviler

Karmaşık immün olaylar zincirini hedef alarak hastalığın seyrini etkileyen ilaçlar iki şekilde incelenebilir:

**1. İmmünmodülatörler:** IVIG, İnterferon  $\beta$ 1 b (IFN $\beta$ 1 b), İnterferon  $\beta$ 1 a (IFN $\beta$ 1 a) , glatiramer asetat (GA) ve natalizumab

**2.İmmünsupresif ilaçlar:** Metotreksat, siklofosfamid, azotioprin, mitoksantron, siklosporin (Eraksoy, 2004).

İmmünmodülatör ilaçlar, hastalık seyrini yavaşlatan, özürülülüğü geciktiren tedavilerdir. IFN  $\beta$ 'lar ve GA 1990'lı yıllarda tedaviye girmiş olup MS tedavisinde yeni ışık olmuştur. Yapılan çalışmalarda immünmodülatör tedavinin özellikle ataklı olgularda yarar sağladığı görülmüştür. Yapılan çalışmalar, bu ilaçların atak ve MRG'deki lezyon sayısı ile özürülülüğü azalttığını göstermektedir. Bundan dolayı bu ilaçların erken dönemde başlanması önerilmektedir. Bu grup ilaçların klinik olarak MS geliştirme riski yüksek olan KİS'lerde, RRMS, RPMS ve ataklı seyreden SPMS hastalarında faydalı olduğu gösterilmekle birlikte çalışmalar ataksız seyreden SPMS hastaları ve PPMS hastalarında immünmodülatör tedaviyi önermemektedir (Bashir ve ark., 2002).

IFN'lar, etkilerini spesifik reseptörler üzerinden sağlamaktadırlar. Gen ekspresyonunu bozarak protein aracılı antiviral, antiproliferatif ve antiinflamatuvar etki gösterirler. MS immünpatojisine hem SSS hem de periferik sinir sistemi düzeyinde etki ederler. GA ise sentetik bir aminoasit polimeri olup miyelin proteinlerinin antijenik parçasına benzer ve çapraz reaksiyon oluşturarak MHC II'nin antijen bağlanan bölgesini bloke eder (Yong, 2002).

IFN  $\beta$  tedavisi esnasında 6-12'nci aylarda IFN  $\beta$  bağlayıcı antikorlar gelişmekte, bu antikorların geliştiği hastaların % 60'ında da özellikle 12-24'üncü aylarda **nötralizan antikorlar** gelişmektedir. Gelişen bu antikorlar ilaçların etkinliğini azaltmaktadır. Bu oran en fazla IFN  $\beta$ 1-b ile saptanmış olup GA ile ilgili bu konuda yeterli veri yoktur (Goelz ve Walt, 2007).

IFN tedavilerinin en sık karşılaşılan yan etkisi grip benzeri semptomlardır. Yine karaciğer enzimlerinde geçici yükselmeler, tiroid disfonksiyonu, hematolojik yan etkiler, enjeksiyon yeri kızarıklık, deri nekrozları ve depresyon görülebilen diğer yan etkiler arasındadır. GA'da ise, enjeksiyondan hemen sonra, saniyeler ya da dakikalar sürebilen panik atak benzeri semptomlar olabilir. Enjeksiyon yeri reaksiyonu ise oldukça nadirdir (Yong, 2002).

**Natalizumab** selektif bir immünmodülatördür. Lökositleri, yüzeylelerinde eksprese edilen adhezyon molekülleri olan integrinlere ( $\alpha4\beta1$ ,  $\alpha4\beta1$  ve VCAM-1) bağlanarak bloke eder.  $\alpha4$  integrin nötrofiller tarafından eksprese edilmediğinden bakteriyel enfeksiyonlara karşı cevap etkilenmez. İki faz III çalışmasında (AFFIRM ve SENTINEL) natalizumabın atak sayısı, kontrast tutan lezyon sayısı ve özürülük üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Natalizumab 2004 yılında RRMS'te FDA onayı almıştır. Ancak bildirilen en önemli yan etkisi progresif multifokal lökoensefalopatiye yol açmasıdır (Eraksoy, 2004).

İmmüsupresif tedavilere bakıldığında azotioprin başta gelmektedir. **Azotioprin** (1.5-2 mg/kg) bir pürin antimetaboliti olup en belirgin etkinliği atak sayısını azaltmasıdır. Özürülük üzerine belirgin etkisi yoktur. Son yapılan çalışmalarda MRG yükünü de azalttığı saptanmıştır. Genel olarak iyi tolere edilir ve en önemli yan etkisi malignite riskidir.

**Metotreksat** (7.5 mg/hafta) antimetabolit özellikte bir ilaçtır, progresif hastalarda belirgin etki görülmemekle beraber atak sayısını azaltmada etkili olduğu görülmüştür. Uzun süreli kullanım olanağı olması nedeni ile progresif hastalarda bir seçenektir. **Siklofosamid** alkilleyici bir ajandır ve MS tedavisinde kullanılan ilk immüsupresiftir. Hızlı progresyon gösteren hastalarda aylık, tek gün şeklinde uygulanabilir. **Siklosporin** siklik bir polipeptit olup kronik progresif MS'li hastalarda orta derecede bir etkisinin olduğu ancak uzun süreli kullanım zorluğu nedeni ile tercih edilmediği bilinmektedir.

**Mitoksantron** (12 mg/m<sup>2</sup>, maksimum doz:140 mg/ m<sup>2</sup>) sitotoksik bir antrasiklin olup, güçlü miyelosupresyon sağlar. İmmüsupresif ve immünmodülatör etkileri mevcuttur. Atak sayısını, MRG yükünü ve özürülülüğü azalttığı görülmüştür. SPMS ve PRMS hastalarında kullanım için onay almıştır. Kardiyotoksitite ve lösemi en önemli yan etkileridir. MS tedavisinde onay alan tek immüsupresiftir. IFN'ye yanıtız RRMS ve SPMS hastalarında tercih edilebilir.

Sonuç olarak, immüsupresanlarda immünmodülatör tedaviler gibi inflamasyonun egemen olduğu dönemde etkili olup dejenerasyonun ön planda olduğu hastalığın geç dönemlerinde etkisizdir. Yan etki potansiyelleri de yine kullanımı sınırlamaktadır (Eraksoy, 2004).

### **2.14.3. Multipl Skleroz'da Yeni Tedavi Seçenekleri**

İmmunmodülatör tedavilerin atak oranını ancak belli bir oranda azaltabilmeleri, özürlülük üzerine olan sınırlı etkileri yeni tedavi arayışlarına neden olmaktadır.

Faz çalışmaları devam eden *oral tedaviler* MS tedavisinde yeni seçenekler olup özellikle enjeksiyon korkusu olan hastalarda alternatif oluşturmaktadır. Bu grupta Fingolimod (FTY720), Fumarik asit, Cladribin, Teriflunomide, CC kemokin reseptör 1 antagonizması, Laquinimod (ABR-215062), Linomid, Mikofonelat mofetil ve statinler yer alır. Bu ilaçların RRMS olgularında olumlu sonuçları vardır, ancak güvenilirlik için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Yüceyar, 2009).

Alemtuzumab, Rituximab, Daclizumab, Ocrelizumab MS'de denenen diğer monoklonal antikorlardır.

Antijene dayalı immütedaviler, matriks metalloproteinazları hedefleyen tedaviler, inflamasyona yönelik tedaviler (Temsirolimus, Treosulfan) MS tedavisindeki sonuçlanmayan, ancak umut vaat eden tedavilerdir.

Kemik iliği transplantasyonu ile ilgili yüz güldürücü sonuçlar mevcuttur. Özellikle özürlülüğü ve MR yükünü azaltmada belirgin yarar sağlamaktadır (Yüceyar, 2009).

Hastaların atak sayısı ve özürlülüğünü azaltmaya yönelik tedaviler kadar MS hastalarının hayat standartlarını yükseltmek adına verilecek semptomatik tedaviler de çok önemlidir. Yorgunluk, depresyon, mesane işlev bozukluğu, nörojenik barsak disfonksiyonu, cinsel işlev bozukluğu, paroksizmal sendromlar ve ağrılar, nöbet, ataksi, tremor ve kognitif işlev bozukluğu karşılaşılabilecek sorunlar olup semptomatik olarak tedavi edilebilir durumlardır. Özellikle kapsamlı rehabilitasyon, hastanın performansını ve yaşam kalitesini artırmaktadır.

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamıza Orta Karadeniz Bölgesinde yaşayan ve MS tanısı olan hastalar alındı. Çalışma için gerekli hasta bilgileri Ağustos 2010 ve Mayıs 2011 tarihleri arasında toplandı. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı. Çalışmamız için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı (Etik kurul no: 2010/68).

Orta Karadeniz Bölgesinde yer alan Samsun, Sinop, Ordu, Amasya, Tokat ve Çorum illeri ve bu illere bağlı ilçelerdeki ikinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarından Ocak 2000 ve Şubat 2011 tarihleri arasındaki hasta başvuru kayıtları elde edildi. İl il dolaşarak bu sağlık kuruluşlarının bilgi işlem birimlerinden tanı kodu G35 (Multipl skleroz için ICD kodu) olan hastaların ad-soyadı, adres ve telefon numarası bilgilerine ulaşıldı. Bu il ve ilçelerdeki ikinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında görev yapan nöroloji uzmanları çalışma hakkında bilgilendirildi. Nöroloji uzmanı bulunmayan ilçe sağlık kuruluşlarında başhekimlikler bilgilendirildi. Başhekimliğin bilgisi dahilinde ve izni alınarak bilgi işlem servislerinden gerekli bilgilere ulaşıldı. Çalışma süresince ikinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında görev yapan nöroloji uzmanları ile belirli periyodlarla görüşülerek halen izledikleri ve yeni MS tanısı alan hastaların bilgileri alındı. MS Polikliniği bulunan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Gazi Osmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi kliniklerinde MS tanısı almış ve kayıtlı olan hastaların gerekli bilgileri poliklinik sorumlusu öğretim üyelerinden alındı.

Ulaşılabilen MRG merkezlerinden beyin MRG'leri MS ile uyumlu olarak rapor edilen ve MS tedavisinde ürünü olan ilaç firmalarından Orta Karadeniz Bölgesinde yaşayan, immünmodülatör tedavi kullanım öyküsü olan hastaların verilerine ulaşıldı. İlaç firmalarından alınan hasta verileri 1 yıllık çalışma sürecinin üçüncü ve on birinci ayında tekrar alınarak, bu süre içerisinde yeni MS tanısı almış hastaların da çalışmaya katılması sağlandı.

Hastaların doğum yeri, ay, yıl, eğitim durumu, mesleği, özgeçmişleri, soygeçmişleri, hastalık başlangıç zamanı, hastalık başlangıç semptomu ve hastalığa yönelik yapılan tetkik bilgilerini içeren bir çalışma formu oluşturuldu (**Ek 1**). Hastalar başvuru yaptıkları il ve ilçe sağlık kuruluşlarından alınan bilgilere göre arandı. Hasta ve

hasta yakınları çalışma konusunda bilgilendirildi. Oluşturulan çalışma formundaki bilgiler özellikle hastaların kendilerinden alınmaya çalışıldı. Kognitif yıkımı olan ya da konuşma bozukluğu nedeni ile iletişim kurulamayan hastaların yakınları (eş, çocuk ve ebeveyn) ile görüşülerek gerekli bilgilere ulaşıldı.

Çalışmaya katılmak veya hasta başvuru bilgilerini paylaşmak istemeyen sağlık kurumu olmadı.

Hastanelerden, MRG merkezlerinden ve ilaç firmalarından alınan hastaların isim, telefon numaraları ve ev adreslerinden oluşan veriler illere göre Excel programına girildi. İsimleri aynı olan hastaların telefon numaraları ve adresleri karşılaştırılarak aynı hastanın birden fazla kayıtlanması önlenildi.

Oluşturulan çalışma formuna hasta ve yakınlarından alınan bilgiler kaydedildi. Telefon görüşmesi esnasında hastalara ilk olarak MS tanısı alıp almadığı soruldu. MS tanısı alan hastalarla daha ayrıntılı görüşme yapılırken almayan hastaların klinik ve radyolojik özellikleri sorgulanarak tanıları kontrol edilmeye çalışıldı.

Hastaların özgeçmişlerinde MS ile ilgili olan ya da olmayan hastalıklar değerlendirildi. Bu hastalıklar Ailevi Akdeniz Ateşi, Behçet Hastalığı, Sjögren Sendromu, Sistemik Lupus Eritematosus gibi otoimmün ve vaskülitik hastalıklar ile hipertansiyon, diabetes mellitus gibi aterosklerotik değişikliklere neden olabilen hastalıklardı. Yine ailenin diğer üyelerinde ve akrabalarda MS hastası ya da otoimmün hastalığı olan bireylerin varlığı değerlendirildi. Hastaların ilk şikayetlerinin ne zaman başladığı ve bu şikayetlerin başlangıcından ne kadar zaman sonra MS tanısı aldığı öğrenildi. Bu bilgiler alınırken hastanemiz dışında MS tanısı konulmuş hastaların tanıları, hastaların verdiği anamnez, mevcut şikayetler, daha önce yapılan tetkiklerin (Beyin MRG, Servikal MRG, VEP ve BOS'da OKB) hastalardan öğrenilen sonuçları ve bunların MS hastalığı ile uyumlu olup olmadığı değerlendirilerek doğrulandı. Klinik ve radyolojik olarak MS ile uyumlu olmadığı düşünülen ya da radyolojik olarak MS ile uyumlu olan ancak klinik olarak MS atağı olmayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Hastaların görüntüleme yöntemlerine ait bilgileri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Nöroloji Polikliniğinde değerlendirilerek veya hasta ve yakınları ile görüşülerek alındı. Evde tetkik raporları olan hastalar tetkik sonuçlarını telefon aracılığı ile bire bir bildirdiler. Beyin MRG'nin MS hastalığı ile uyumlu olup olmadığı konusunda doktorunun kendisine ne söylediği, servikal MRG'nin çekilip çekilmediği, çekildiyse

lezyon olup olmadığı bilgisi alındı. VEP ve OKB tetkikleri yapıldı ise MS ile uyumlu olup olmadığı soruldu.

OKB bakılan hastalarda pozitif ve negatif sonuçlar belirlendi. Tetkik yapılmış ancak sonucuna ulaşamayan ya da şüpheli sonuçlar bildiren hastaların OKB sonucu bilinmiyor olarak kabul edildi.

VEP için, tetkikin yapıldığı laboratuvar standartlarına göre P100 latansı normalin üzerinde olanlar anormal olarak kabul edildi.

Beyin MRG değerlendirmesinde Barkhoff kriterleri esas alındı. MRG'de jukstakortikal, periventriküler ve infratentoryal lezyon varlığı; toplam lezyon sayısı ve kontrastlanan lezyon sayısı belirlendi. Beyin MRG'si normal olan hastalar çalışmaya alınmadı. Radyolojik olarak demiyelinizan lezyonlara benzer lezyonları olan hastaların özgeçmişleri hipertansiyon, vaskülit, diyabet ve migren gibi benzer radyolojik özelliklerin görülebildiği hastalıklar açısından daha ayrıntılı olarak değerlendirildi.

Hastaların özürllükleri genişletilmiş özürllük durum ölçeğine (EDSS: Expanded Disability Status Scale) göre değerlendirildi (**Ek 2**). Hastalar özürllüklerine göre bağımsız yürüyebilen (EDSS < 4), tek taraflı destekle yürüyebilen (EDSS 4-6), tekerlekli sandalyeye bağımlı (EDSS 6-8) ve yatağa bağımlı (EDSS >8) olmak üzere gruplandırıldı.

Orta Karadeniz Bölgesinde yaşayan MS tanısı almış hastaların kendileri, anneleri ve babalarının göç haritası sorgulandı. Hatırlayamayan hastaların göç etmedikleri kabul edildi. Hastaların doğum yeri ve hayatlarının ilk on beş yılını geçirdikleri yerler belirlendi. Aile öyküsünde anne ve baba tarafından Orta Karadeniz Bölgesine olan göçler sorgulandı. Ülke içinden olan göçlerde Doğu Karadeniz, Batı Karadeniz, Marmara Bölgesi, Ege Bölgesi, Akdeniz Bölgesi, Doğu, İç ve Güney Doğu Anadolu Bölgesi esas alındı. Ülke dışından olan göçler ise Balkanlar (Yunanistan, Bulgaristan, Yugoslavya), Kafkaslar (Gürcistan, Azerbaycan, Rusya), Orta Doğu ve Asya ülkeleri (İran, Irak, Suriye, Japonya) olarak sınıflandırıldı.

Hastaların tarif ettikleri başlangıç semptomlarından monosemptomatik ya da polisemptomatik başlangıç şekli olduğuna karar verildi. Yine hastaların bu şikayetlerden önce bunu tetikleyebileceğini düşündükleri herhangi bir durum olup olmadığı (aşılma, infeksiyon, gebelik, gebelik sonrası, kilo kaybı, travma, stres, vs.) soruldu. Hastaların 562'si (Samsun ili ya da diğer illerde yaşayan ) Ondokuz Mayıs

Üniversitesi Tıp Fakültesinde takip edilen hastalardı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi MS Polikliniğine kayıtlı hastalardan çalışmamız süresince polikliniğe başvuran hastalarla yüz yüze görüşülerek, görüşme imkanı olmayan hastalarla telefon görüşmesi yapılarak hastaların klinik ve demografik özellikleri ile ilgili bilgiler alındı. Gerekli tetkik sonuç bilgileri dosya kayıtlarından kontrol edildi.

Tek atak tarif eden, klinik ve demografik özellikleri MS ile uyumlu, görüntüleme özelliklerinin de MS'yi desteklediği hastalar KİS olarak çalışmaya dahil edildi.

Doldurulan tüm formlar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı MS Polikliniğinde aynı kişiler tarafından değerlendirildi.

İl ve ilçelerin toplam nüfusu, kadın-erkek oranı ve yaş dağılımı Türkiye İstatistik Kurumu tarafından bildirilen en son (2010) nüfus sayımı ile belirlenen verilere göre kayıt edildi. Hem illerdeki MS prevalansı hem de tüm illerin birleştirilmesi ile Orta Karadeniz MS prevalansı hesaplandı.

Prevalans (P) belirli bir nüfusta, belirli bir zaman dilimi içerisinde, çalışma kapsamında yer alan, belirli bir hastalık veya hastalıklara sahip kişilerin oranıdır. Çalışmamızda P hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılmıştır:

$$P = \frac{\text{Belli bir zamanda bir hastalık veya durumun görüldüğü kişi sayısı}}{\text{Aynı zamanda risk altında olan nüfustaki kişi sayısı}} \times 10^5$$

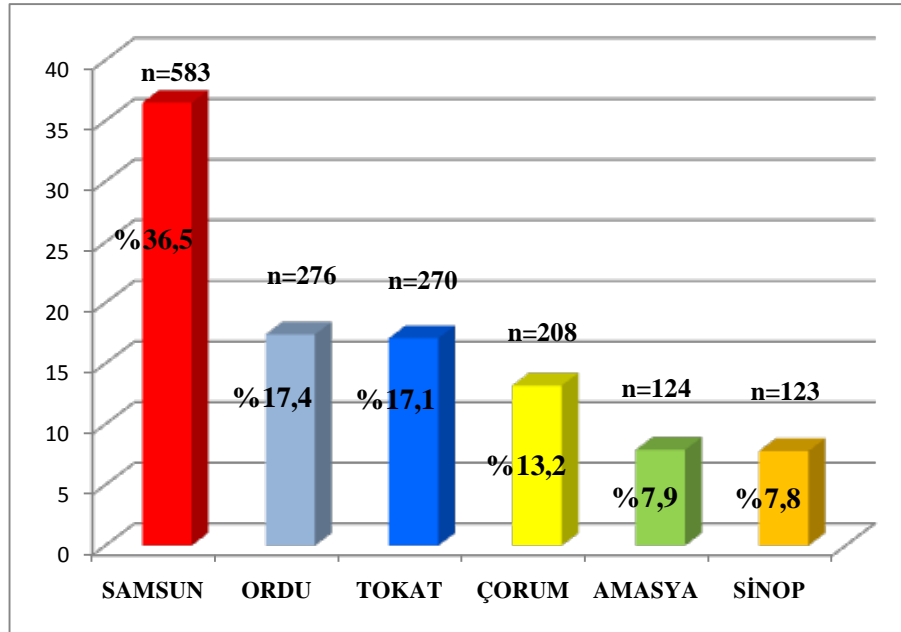
İl ve ilçelere göre hesaplanan prevalanslar Kurtzke'nin yapmış olduğu sınıflamaya göre prevalansı  $\geq 30/100$  bin olanlar yüksek,  $5-30/100$  bin olanlar orta ve  $\leq 5/100$  bin olanlar düşük riskli coğrafi bölge olarak kabul edildi.

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 15.0 paket programında bilgisayara aktarıldı ve analiz edildi. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, Ki kare testi ve ikili p değeri karşılaştırmalarında Zafson paket programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Elde edilen hastane verilerinden Orta Karadeniz Bölgesi'nde yaşayan ve MS tanısı alan 1787 hasta tespit edildi. Bu hastaların telefonla aranması ve yüz yüze görüşülmesi sonucunda 1584 hastanın klinik ve radyolojik olarak MS tanısı doğrulandı, 203 hastada MS tanısından uzaklaşıldı. En çok hasta Samsun il ve ilçelerinde yaşıyordu. Samsun'da 583 (% 36,5), Sinop'ta 123 (% 7,9), Ordu'da 276 (% 17,4), Çorum'da 208 (% 13,2), Tokat'ta 270 (% 17,1) ve Amasya'da 124 (% 7,8) hasta vardı (Şekil 6).

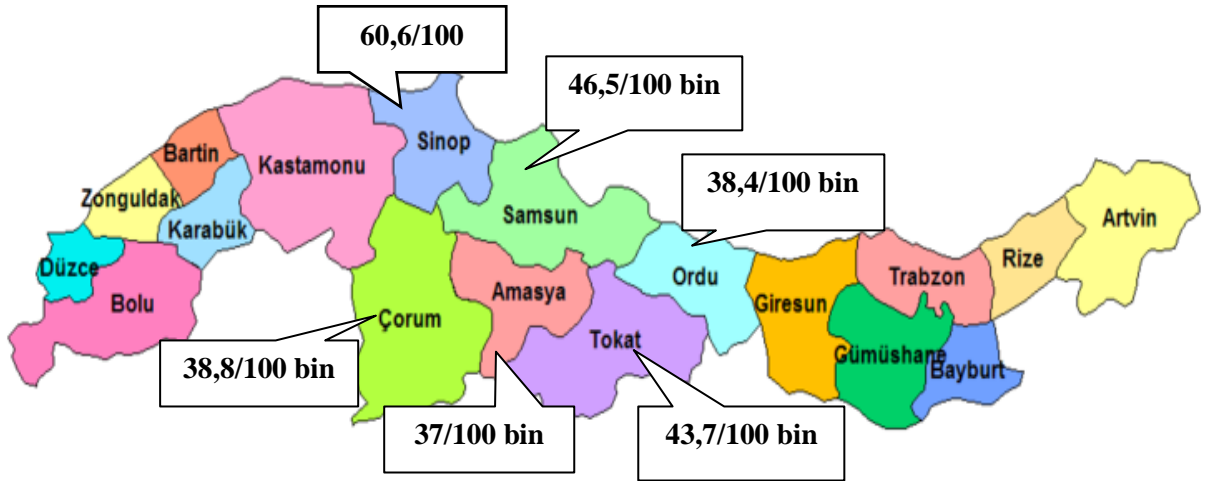


Şekil 6. MS hastalarının illere göre dağılımı

Prevalans formülü ile illere göre MS prevalansı hesaplandığında Sinop 60,6/100 bin (il merkezi 98/100 bin), Ordu 38,4/100 bin (il merkezi 71,5/100 bin), Samsun 46,5/100 bin (il merkezi 70,4/100 bin), Tokat 43,7/100 bin (il merkezi 71,7 /100 bin), Çorum 38,8/100 bin (il merkezi 57,4/100 bin) ve Amasya 37/100 bin (il merkezi 52,2/100 bin) idi. İl ve ilçelerdeki toplam nüfus ve hasta sayısına göre hesaplanan Orta Karadeniz Bölgesi'ne ait MS prevalansı ise 43,2/100 bin idi (Şekil 7) (Tablo 6).

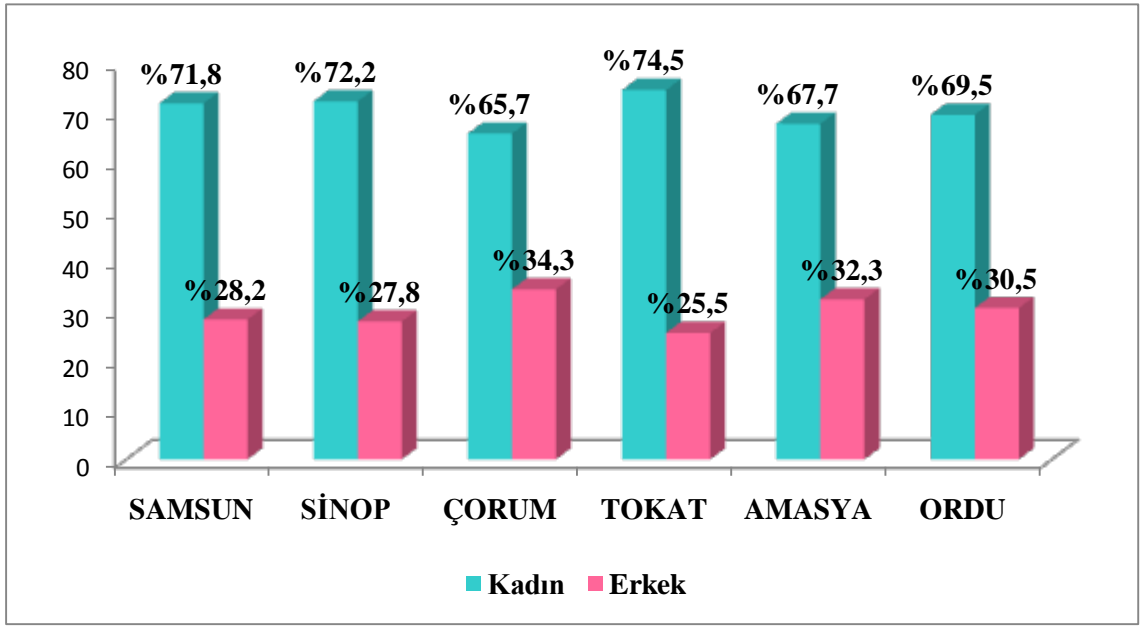
**Tablo 6.** Orta Karadeniz ile bu bölgedeki il nüfusları, illerdeki hasta sayıları ve MS Prevalansı

	İl nüfusu	İl merkez nüfusu	İllere göre hasta sayısı	İllerin MS Prevalansı	İl merkezlerinin MS Prevalansı
<b>Sinop</b>	202 740	55 056	123	60,6/100 bin	98/100 bin
<b>Ordu</b>	719 183	171 915	276	38,4/100 bin	71,5/100 bin
<b>Samsun</b>	1 252 693	518 146	583	46,5/100 bin	70,4/100 bin
<b>Tokat</b>	617 802	182 572	270	43,7/100 bin	71,7/100 bin
<b>Çorum</b>	535 405	252 194	208	38,8/100 bin	57,4/100 bin
<b>Amasya</b>	334786	132 010	124	37/100 bin	52,2/100 bin
<b>Orta Karadeniz</b>	<b>3 662 609</b>	<b>1 311 893</b>	<b>1584</b>	<b>43,2/100 bin</b>	<b>67,9/100 bin</b>



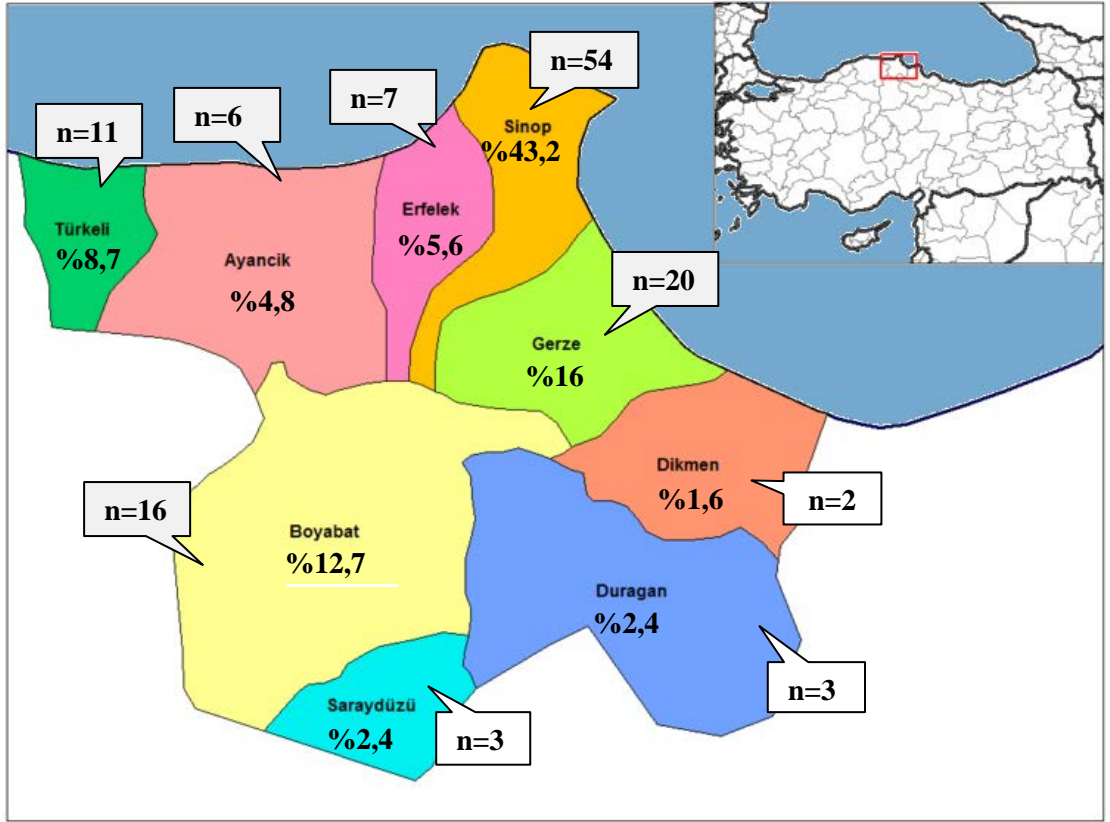
**Şekil 7.** Orta Karadeniz Bölgesi ve bu bölgedeki illere ait MS prevalansının haritada gösterimi

Çalışmamızdaki hastaların 1121 (% 70,8)'i kadın, 463 (% 29,2)'ü erkek cinsiyet idi. İller cinsiyet açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde kadın cinsiyet her ilde daha fazlaydı. (Şekil 8).



Şekil 8. MS hastalarının illere göre cinsiyet dağılımı

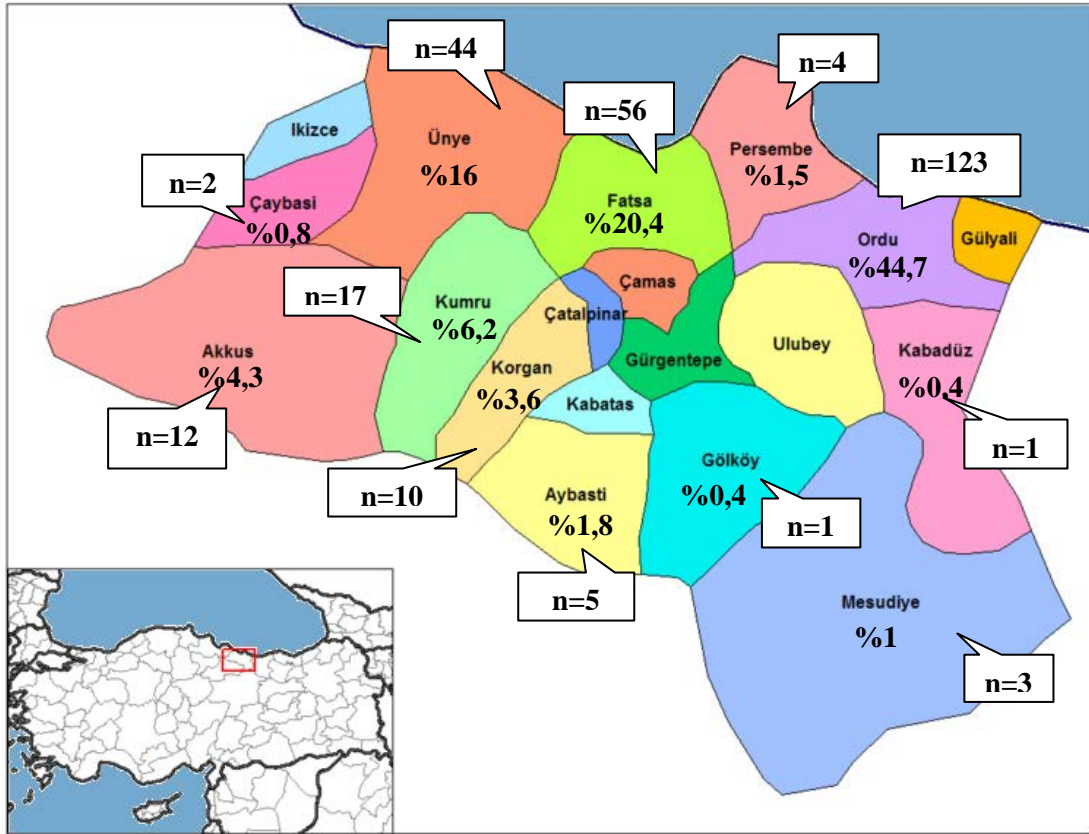
Hastaların yaşadığı illerdeki ilçelere göre dağılımına bakıldığında Sinop ilinde yaşayan hastaların 54 (% 43,2)'ü il merkezinde olmak üzere 16 (% 12,7)'sı Boyabat, 20 (% 16)'si Gerze, 11 (% 8,7)'i Türkeli, 7 (% 5,6)'si Erfelek, 6 (% 4,8)'sı Ayancık , 3 (% 2,4)'ü Durağan, 3 (% 2,4)'ü Saraydüzü ve 2 (% 1,6)'si Dikmen ilçelerinde yaşıyordu (Şekil 9)



Şekil 9. Sinop ilindeki MS hastalarının ilçelere göre dağılımı (n=123)

Sinop il merkezinde MS prevalansı 98/100 bin olmakla beraber hastaların en fazla olduğu Gerze, Boyabat ve Türkeli ilçelerindeki MS prevalansları sırası ile 97,1/100 bin, 37,2/100 bin ve 73,7/100 bin idi.

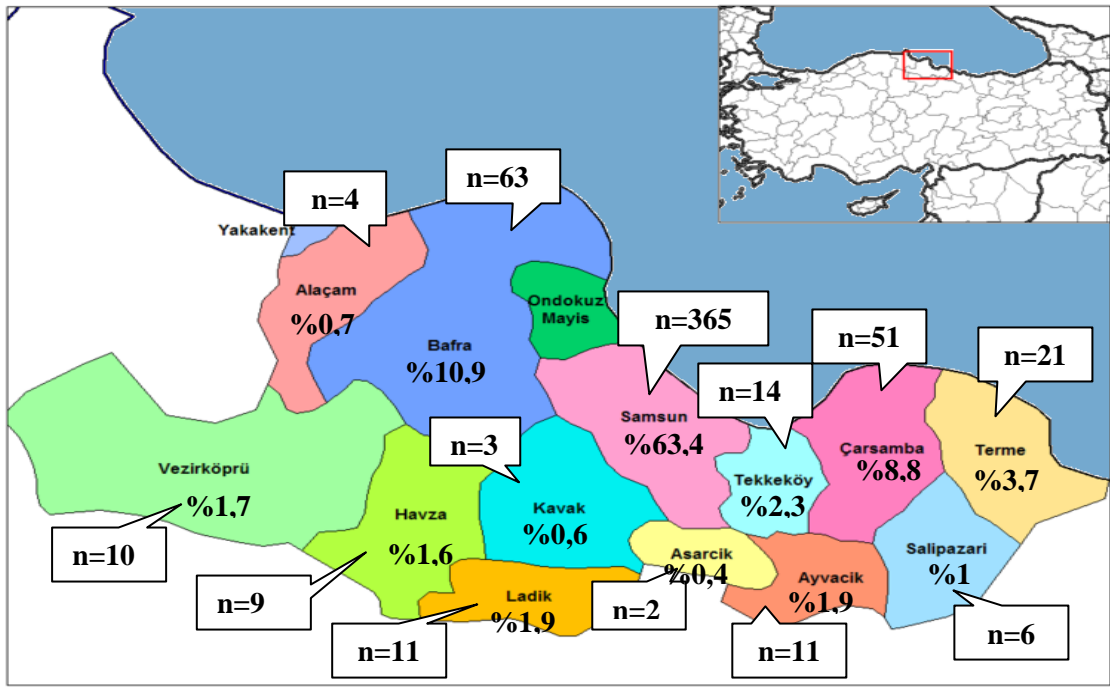
Ordu ilinde yaşayan hastaların 123 (% 44,7)'ü il merkezinde olmak üzere 56 (% 20,4)'sı Fatsa, 44 (% 16)'ü Ünye, 17 (% 6,2)'si Kumru, 12 (% 4,3)'si Akkuş, 10 (% 3,6)'u Korgan, 5 (% 1,8)'i Aybastı, 4 (% 1,5)'ü Perşembe, 3 (% 1)'ü Mesudiye, 2 (% 0,8)'si Çaybaşı 1 (% 0,4)'i Kabadüz ve 1 (% 0,4)'i Gök köy ilçelerinde yaşıyordu (Şekil 10).



Şekil 10. Ordu ilindeki MS hastalarının ilçelere göre dağılımı (n=276)

Ordu il merkezinde MS prevalansı 71,5/100 bin olmakla beraber hastaların en fazla olduğu Fatsa, Ünye ve Kumru ilçelerindeki MS prevalansları sırası ile 56,1/100 bin, 38,1/100 bin ve 52,2/100 bin idi.

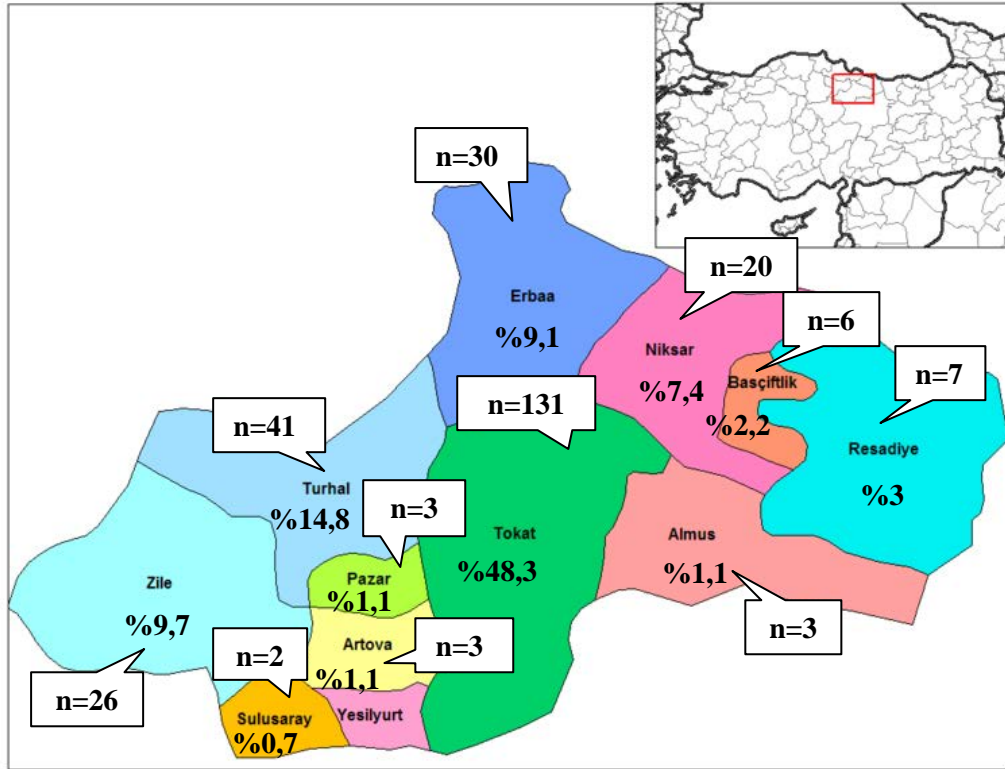
Samsun ilinde yaşayan hastaların 365'i (% 63,4) il merkezi olmak üzere 63 (% 10,9)'ü Bafra, 51 (% 8,8)'i Çarşamba, 21 (% 3,7)'i Terme, 14 (% 2,3)'ü Tekkeköy, 11 (% 1,9)'i Ayvacık, 11 (% 1,9)'i Ladik, 10 (% 1,7)'u Vezirköprü, 9 (% 1,6)'u Havza, 7 (% 1,2)'si Kavak, 6 (% 1)'si Salıpazarı, 4 (% 0,7) 'ü Alaçam, 3 (% 0,6)'ü Kavak ve 2 (% 0,4)'si Asarcık ilçelerinde yaşıyordu (Şekil 11).



Şekil 11. Samsun ilindeki MS hastalarının ilçelere göre dağılımı (n=583)

Samsun il merkezinde MS prevalansı 70,4/100 bin olmakla beraber hastaların en fazla olduğu Bafra, Çarşamba ve Tekkeköy ilçelerindeki MS prevalansları sırası ile 43,3/100 bin, 36,8/100 bin ve 38,4/100 bin idi.

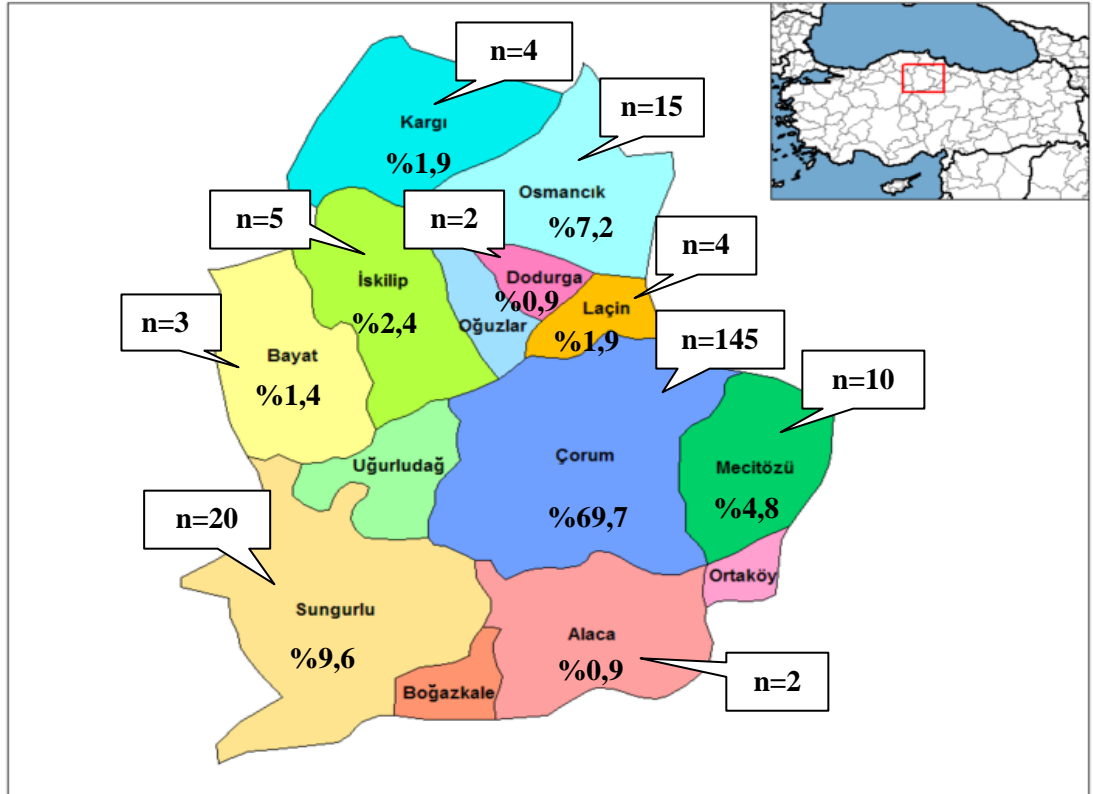
Tokat ilinde yaşayan hastaların 131 (% 48,3)'i il merkezinde olmak üzere 41 (% 14,8)'i Turhal, 30 (% 9,1)'u Erbaa, 26 (% 9,7)'sı Zile, 20 (% 7,4)'si Niksar, 7 (% 2,7)'si Reşadiye, 6 (% 2,2)'sı Başçiftlik, 3 (% 1,1)'ü Artova, 3 (% 1,1)'ü Almus, 3 (% 1,1)'ü Pazar ve 2 (% 0,7)'si Sulusaray ilçesinde yaşıyordu (Şekil 12).



Şekil 12. Tokat ilindeki MS hastalarının ilçelere göre dağılımı (n=270)

Tokat il merkezinde MS prevalansı 71,7/100 bin olmakla beraber hastaların en fazla olduğu Turhal, Erbaa ve Zile ilçelerindeki MS prevalansları sırası ile 47/100 bin, 30,7/100 bin ve 39,8/100 bin idi.

Çorum ilinde yaşayan hastaların 149 (% 71,6)'u il merkezinde olmak üzere 20 (% 9,6)'si Sungurlu, 15 (% 7,2)'i Osmancık, 10 (% 4,8)'u Mecitözü, 5 (% 2,4)'i İskilip, 4 (% 1,9)'ü Laçın, 4 (% 1,9)'ü Kargı, 3 (% 1,4)'ü Bayat, 2 (% 0,9)'si Alaca ve 2 (% 0,9)'si Dodurga ilçesinde yaşıyordu (Şekil 13).

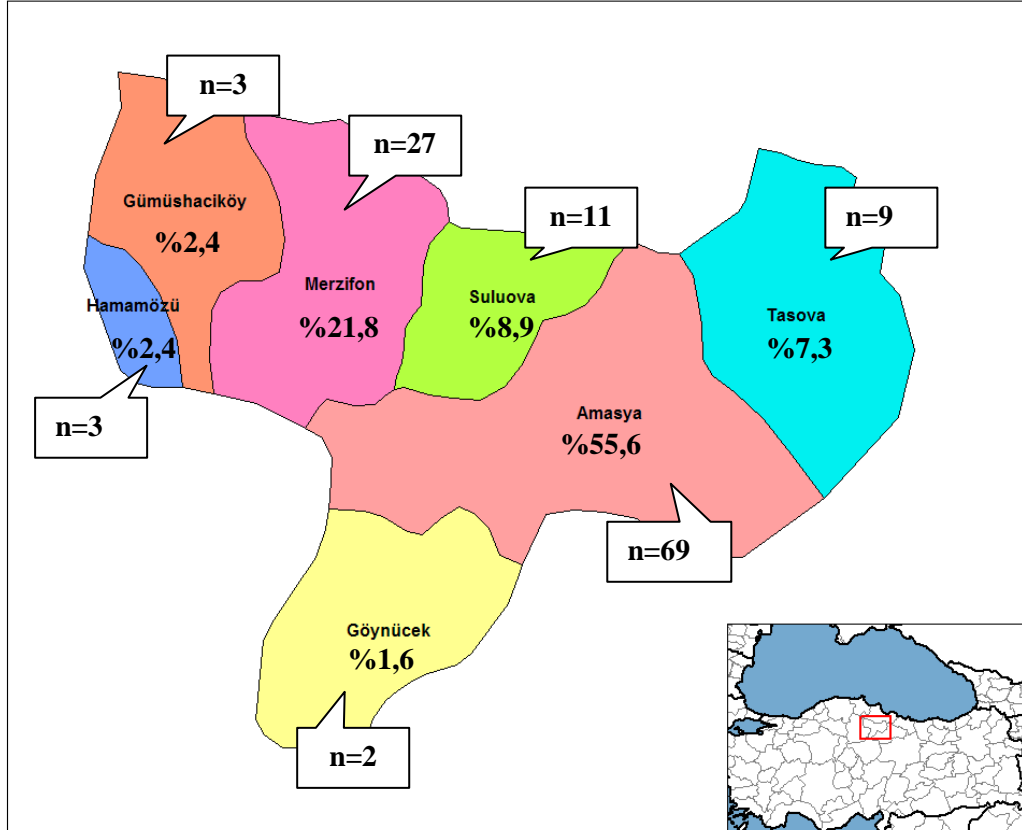


Şekil 13. Çorum ilindeki MS hastalarının ilçelere göre dağılımı (n=208)

Çorum il merkezinde MS prevalansı 57,4/100 bin olmakla beraber hastaların en fazla olduğu Sungurlu, Osmancık ve Mecitözü ilçelerindeki MS prevalansları sırası ile 32,6/100 bin, 33,2/100 bin ve 52,7/100 bin idi.



Amasya ilinde yaşıyan hastaların 69 (% 55,6)'u il merkezinde olmak üzere 27 (% 21,8)'si Merzifon, 11 (% 8,9)'i Suluova, 9 (% 7,3)'u Taşova, 3 (% 2,4)'ü Gümüşhacıköy, 3 (% 2,4)'ü Hamamözü ve 2 (% 1,6)'si Göynücek ilçesinde yaşıyordu (Şekil 14).



Şekil 14. Amasya ilindeki MS hastalarının ilçelere göre dağılımı (n=124)

Amasya il merkezinde MS prevalansı 52,2/100 bin olmakla beraber hastaların en fazla olduğu Merzifon, Suluova ve Taşova ilçelerindeki MS prevalansları sırası ile 39,1/100 bin, 23,1/100 bin ve 55,3/100 bin idi.

Hastaların yaş ortalaması  $38,28 \pm 10,9$ 'du. Yaş ortalaması kadın cinsiyet grubunda  $38,7 \pm 11,4$ ; erkek cinsiyet grubunda  $38,0 \pm 10,8$  bulundu (**Tablo 7**). Erkek ve kadın MS hastalarının yaş ortalaması açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 7.** MS hastalarının genel olarak ve cinsiyete göre yaş dağılımı

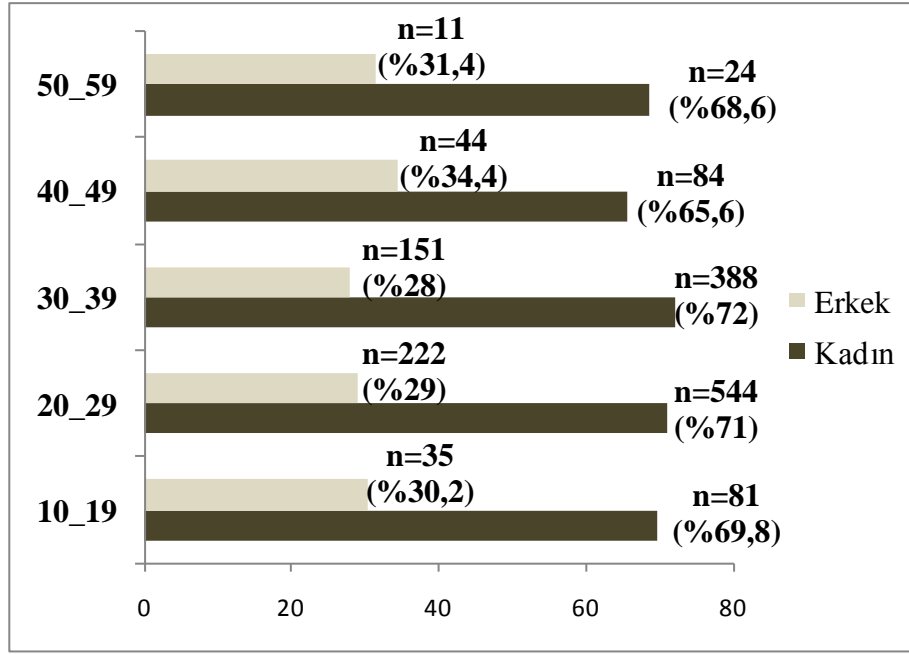
Cinsiyet	Minimum yaş	Maksimum yaş	Ortalama yaş
<b>KADIN (n=1121)</b>	14	68	$38,7 \pm 11,4$
<b>ERKEK (n=463)</b>	13	74	$38,0 \pm 10,8$
<b>Toplam (n=1584)</b>	13	74	$38,2 \pm 10,9$

Hastaların hastalık başlangıç yaşlarının ortalaması  $29,39 \pm 7,6$ 'ydı. Ortalama hastalık başlangıç yaşı kadın cinsiyet grubunda  $29,33 \pm 7,5$ ; erkek cinsiyet grubunda  $29,53 \pm 7,9$ 'du (**Tablo 8**). Her iki cinsiyet grubu arasında hastalık başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

Hastalık başlangıç yaşlarının dekadlara göre dağılımının cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (**Şekil 15**).

**Tablo 8.** MS hastalarının genel olarak ve cinsiyete göre hastalık başlangıç yaşı ortalaması

Cinsiyet	Minimum hastalık başlangıç yaşı	Maksimum hastalık başlangıç yaşı	Ortalama hastalık başlangıç yaşı
<b>KADIN (n=1121)</b>	13	53	$29,3 \pm 7,5$
<b>ERKEK (n=463)</b>	12	53	$29,5 \pm 7,9$
<b>Toplam (n=1584)</b>	12	53	$29,3 \pm 7,6$



**Şekil 15.** MS hastalarının hastalık başlangıç yaşının dekadlara ve cinsiyetlere göre dağılımı

Hastaların MS klinik seyirlerine göre yaş ortalamasına bakıldığında RRMS için ortalama yaş  $29,3 \pm 7,4$ ; SPMS için  $32,4 \pm 5,9$ ; RPMS için  $31,9 \pm 8,0$ ; PPMS için  $32,6 \pm 10,0$  ve KİS için  $23,6 \pm 6,7$  idi.

Hastaların 93 (% 6,2)'ü  $\leq 18$  yaş, 1305 (% 82,1)'i 19-39 yaş arası ve 163 (% 10,3)'ü  $\geq 40$  yaş klinik başlangıç göstermekteydi. Erken ve geç hastalık başlangıç yaş grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

Klinik başlangıcı 18 yaş altı olan grubun 83 (% 89,2)'ü bağımsız yürüyebiliyor iken (EDSS  $<4$ ), 40 yaş ve üzerinde klinik başlangıcı olan grubun 122 (% 74,8)'si bağımsız yürüyebiliyordu. Erken yaşta klinik başlangıç gösteren grupta bağımsız yürüyebilen hasta oranı daha fazla olsa da iki grup arasında özürllülük açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).

Erken ve geç hastalık başlangıcı olan grupların MS klinik formuna göre dağılımına bakıldığında RRMS grubunun 65 (% 34,2)'i 18 yaş altı, 125 (% 65,8)'i 40 yaş ve üzeri hastalık başlangıcına sahipti. SPMS grubunda 18 yaş altı hastalık başlangıcı olan hasta bulunmazken 10 hastanın 40 yaş ve üzeri hastalık başlangıcı vardı. RPMS grubunda 4 (% 22,2)'ü 18 yaş altı, 14 (% 77,8)'ü 40 yaş ve üzeri; PPMS grubunda 1 (% 8,3)'i 18 yaş altı, 11 (% 91,7)'i 40 yaş ve üzeri; KİS grubunda ise 23 (% 88,5)'ü 18 yaş

altı, 3 (% 11,5)'ü 40 yaş ve üzeri hastalık başlangıcına sahipti. Erken başlangıçlı MS grubunda klinik seyir olarak KİS daha fazla iken geç başlangıçlı hastalarda SPMS, RPMS ve PPMS klinik formu daha fazlaydı ( $p < 0,05$ ).

Erken ve geç başlangıçlı hastalar klinik başlangıç semptomları açısından karşılaştırıldığında geç yaşta klinik başlangıcı olan grupta piramidal ve serebellar semptomlarla başlangıcın istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ) (**Tablo 9**).

**Tablo 9.** MS hastalarının klinik başlangıç semptomlarının hastalık başlangıç yaşlarına göre dağılımı

<b>Klinik başlangıç semptomu</b>	<b>≤18 yaş n=93</b>	<b>≥40 yaş n=163</b>	<b>p</b>
<b>Optik nörit</b>	29 (% 40,8)	42 (% 59,2)	0,352
<b>Vertigo</b>	20 (% 29,9)	47 (% 70,1)	0,199
<b>Beyinsapı bulguları</b>	34 (% 33)	69 (% 67)	0,365
<b>Motor semptomlar</b>	24 (% 27)	65 (% 73)	<b>0,023</b>
<b>Duysal semptomlar</b>	30 (% 39,5)	46 (% 60,5)	0,467
<b>Ataksi/Tremor</b>	4 (% 4,3)	22 (% 84,6)	<b>0,019</b>
<b>Sfinkter kusuru</b>	-	1 (% 0,6)	0,449
<b>Diğer semptomlar</b>	9 (% 69,2)	4 (% 30,8)	0,011

Hastaların kendilerinden ve kliniğimizde takip edilen hastaların hasta verilerinden elde edilen bilgilere göre beyin MRG'si MS ile uyumlu 1471 (% 92,9) hasta olup 113 (% 7,2) hastanın beyin MRG'si ile ilgili net bilgi elde edilemedi. Aynı şekilde spinal MRG bulgularına bakıldığında 678 (% 42,8)'inin spinal MRG'si ile ilgili bilgi elde edilirken 906 (% 57,2) hastanın spinal MRG'si ile ilgili net bilgi elde edilemedi.

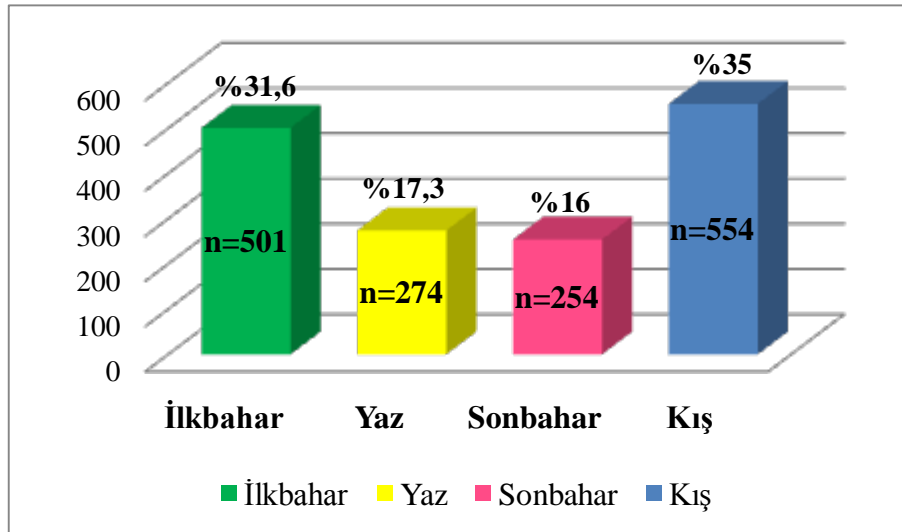
Spinal MRG hakkında bilgi elde edilen 678 hastanın 472 (% 69,7)'sinin spinal MRG'si normal, 86 (% 12,7)'sinin spinal MRG'sinde tek lezyon, 120 (% 17,6)'sinin spinal MRG'sinde birden fazla lezyon vardı. Spinal MRG'si normal olanların 434 (% 91,9)'ü bağımsız, 30 (% 6,4)'u tek taraflı destekle yürüyebiliyor, 8 (% 1,7)'i tekerlekli

sandalyeye bağımlı iken yatağa bağımlı hasta bu grupta yoktu. Spinal MRG'sinde tek lezyonu olan hastaların 78 (% 90,7)'i bağımsız, 8 (% 9,3)'i tek taraflı destekle yürüyebiliyor iken bu grupta tekerlekli sandalyeye ve yatağa bağımlı hasta yoktu. Spinal MRG'sinde birden fazla lezyon olan hastaların 71 (% 59,7) 'i bağımsız, 33 (% 27,7) 'ü tek taraflı destekle yürüyebiliyor iken 10 (% 8,4)'i tekerlekli sandalyeye ve 5 (% 4,2)'i yatağa bağımlı idi. Spinal MRG'sinde birden fazla lezyon bulunan hastaların özürllülük oranı, tek lezyonu olan ve hiç lezyonu olmayan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksekti ( $p < 0,05$ ).

Hastaların 501 (% 31,7)'ine VEP yapılmış, 547 (% 34,5)'sine VEP yapılmamıştı. 536 (% 33,8) hastanın VEP'i ile ilgili bilgi elde edilemedi. VEP yapılan hastaların 233 (% 46,5)'ünün sonucu normaldi. Hastaların 39 (% 7,8)'unun VEP'inde tek taraflı, 229 (% 45,7)'unun VEP'inde iki taraflı anormallik vardı.

Hastaların 638'ine BOS'ta OKB bakılmıştı. Bu hastaların 635 (% 99,5)'inde OKB pozitif, 3 (% 0,5)'ünde negatifti.

Hastaların 501 (% 31,6)'i ilkbahar, 274 (% 17,3)'ü yaz, 254 (% 16)'ü sonbahar ve 554 (% 35)'ü kış mevsiminde doğmuştu (**Şekil 16**).

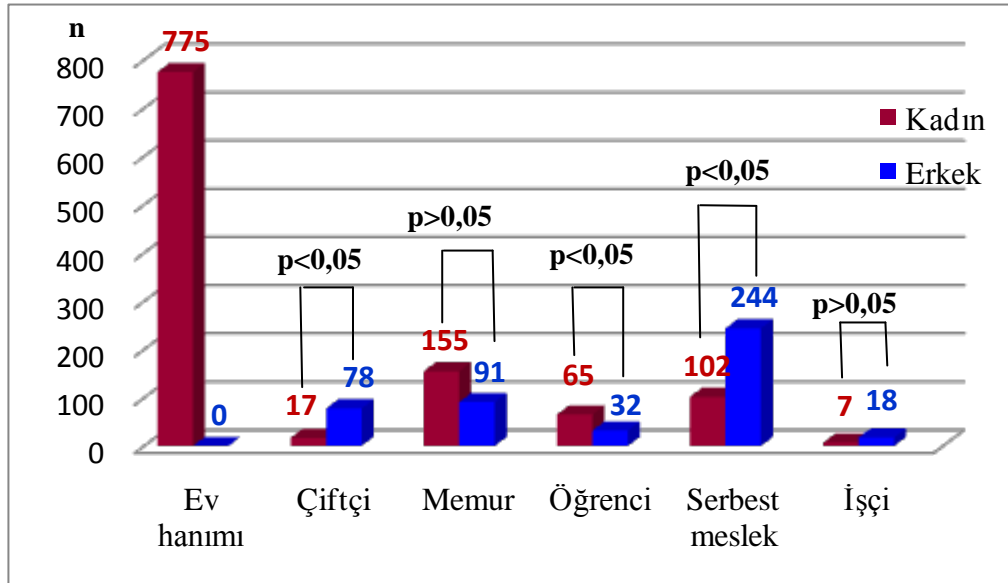


**Şekil 16.** MS hastalarının doğum mevsimlerine göre dağılımı

Hastaların doğum mevsimlerine kadın ve erkek cinsiyet grubunda ayrı ayrı bakıldığında her iki grupta da ilkbahar ve kış aylarında doğanların daha fazla olduğu görüldü.

Hastaların 776 (% 49)'sı ev hanımı, 95 (% 6)'i çiftçi, 246 (% 15,5)'sı memur, 97 (% 6,1)'si öğrenci, 346 (% 21,8)'sı serbest çalışan ve 24 (% 1,5)'ü işçi meslek grubundaydı.

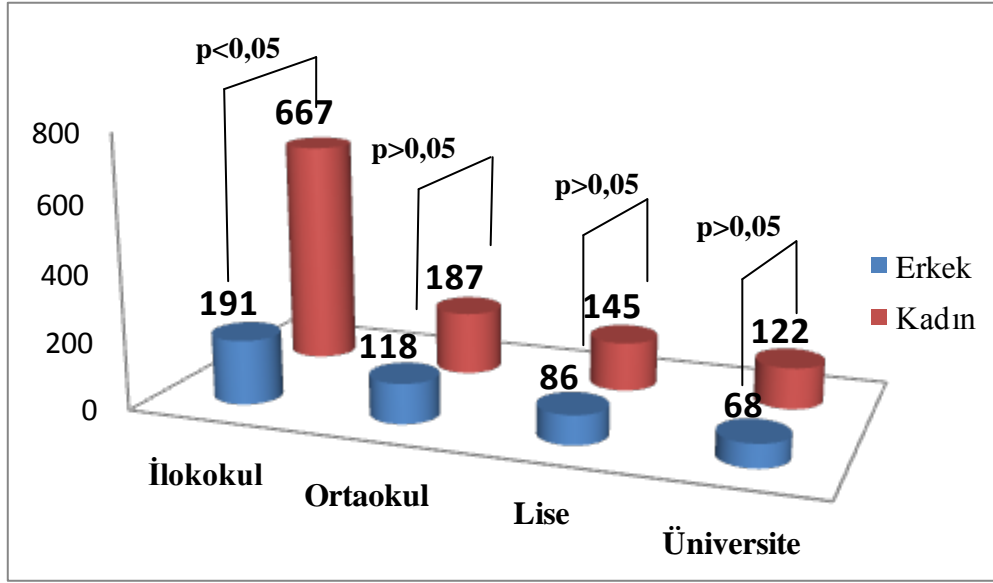
Meslek dağılımı açısından kadın cinsiyet grubunda ev hanımı ve öğrenci daha fazla görülürken erkek cinsiyet grubunda serbest meslek ve çiftçi oranı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazlaydı ( $p < 0,05$ ) (Şekil 17).



Şekil 17. MS hastalarının mesleklerinin cinsiyete göre dağılımı

Hastaların eğitim durumlarına bakıldığında 858 (% 54,1)'inin ilkokul, 305 (% 19,2)'inin ortaokul, 231 (% 14,6)'inin lise ve 190 (% 12)'inin üniversite mezunu olduğu görüldü.

Her iki cinsiyet grubu eğitim yıllarına göre karşılaştırıldığında ilkokul mezunu kadınların erkeklerden anlamlı oranda daha fazla olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ) (Şekil 18).

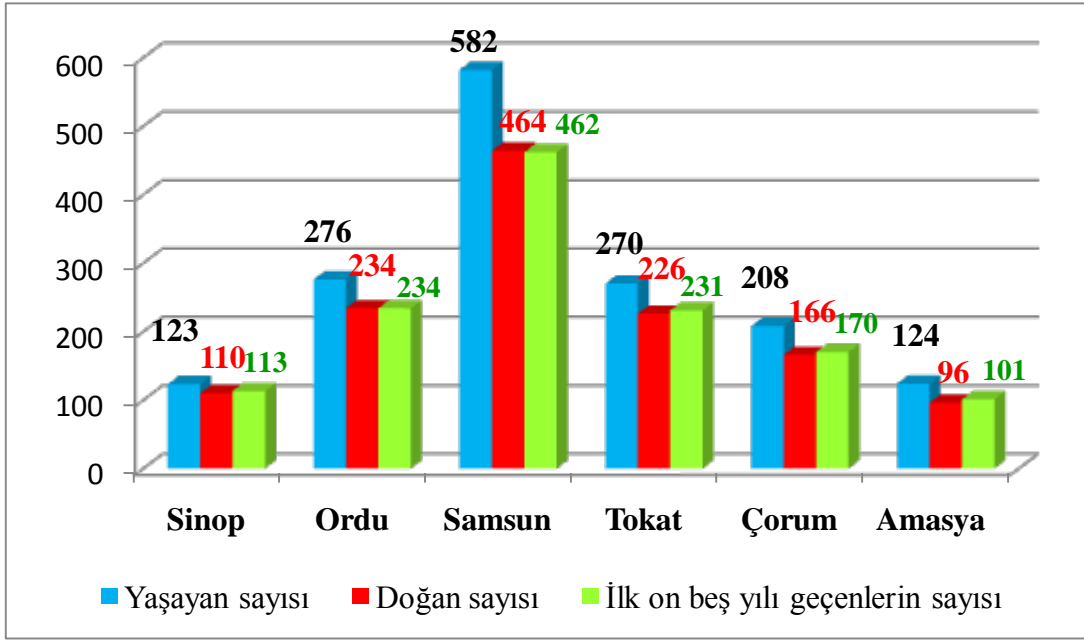


**Şekil 18.** MS hastalarının eğitim durumlarının cinsiyete göre dağılımı

Hastaların doğum illerine bakıldığında 111 (% 7)'i Sinop, 281 (% 17,7)'i Ordu, 507 (% 32)'si Samsun, 239 (% 15,1)'u Tokat, 186 (% 11,7)'sı Çorum, 119 (% 7,5)'u Amasya ve 141 (% 9)'i diğer illerde doğmuştu. Diğer iller sıklık sırasına göre Trabzon (17), Rize (12), Giresun (9), Erzurum (9), İstanbul (8), Eskişehir (7), Artvin (7), Ankara (7), Sivas (7), Zonguldak (7), Bursa (7), Antalya (7), Malatya (6), Kütahya (5), Erzincan (4), Yozgat (4), Gaziantep (3), Hatay (3), Edirne (3), Ardahan (2), Afyon (2), Muğla (2), İzmir (2), Tunceli (2), Elazığ (1), Balıkesir (1) ve Konya (1) idi. 2 hasta ise Suriye (1) ve Almanya (1) olmak üzere farklı ülke doğumluydu.

Hastalardan Sinop ilinde yaşayanların 110 (% 87,3)'u, Ordu ilinde yaşayanların 234 (% 85,1)'ü, Samsun ilinde yaşayanların 464 (% 80,3)'ü, Tokat ilinde yaşayanların 226 (% 83,4)'sı, Çorum ilinde yaşayanların 166 (% 79)'sı ve Amasya ilinde yaşayanların 96 (% 77,4)'sı halen yaşadıkları illerde doğmuştu (**Şekil 19**).

Hastalar ilk on beş yıllarını geçirdikleri iller açısından değerlendirildiğinde Sinop ilinde yaşayanların 113 (% 89,7)'ü, Ordu ilinde yaşayanların 234 (% 85,1)'ü, Samsun ilinde yaşayanların 462 (% 79,9)'sı, Tokat ilinde yaşayanların 231 (% 85,2)'i, Çorum ilinde yaşayanların 170 (% 81,0)'i ve Amasya ilinde yaşayanların 101 (% 81,5)'i hayatlarının ilk on beş yılını buldukları illerde geçirmişti (**Şekil 19**).



**Şekil 19.** MS hastalarının halen yaşadığı il, doğum illeri ve ilk on beş yıllarını geçirdikleri illere göre dağılımı

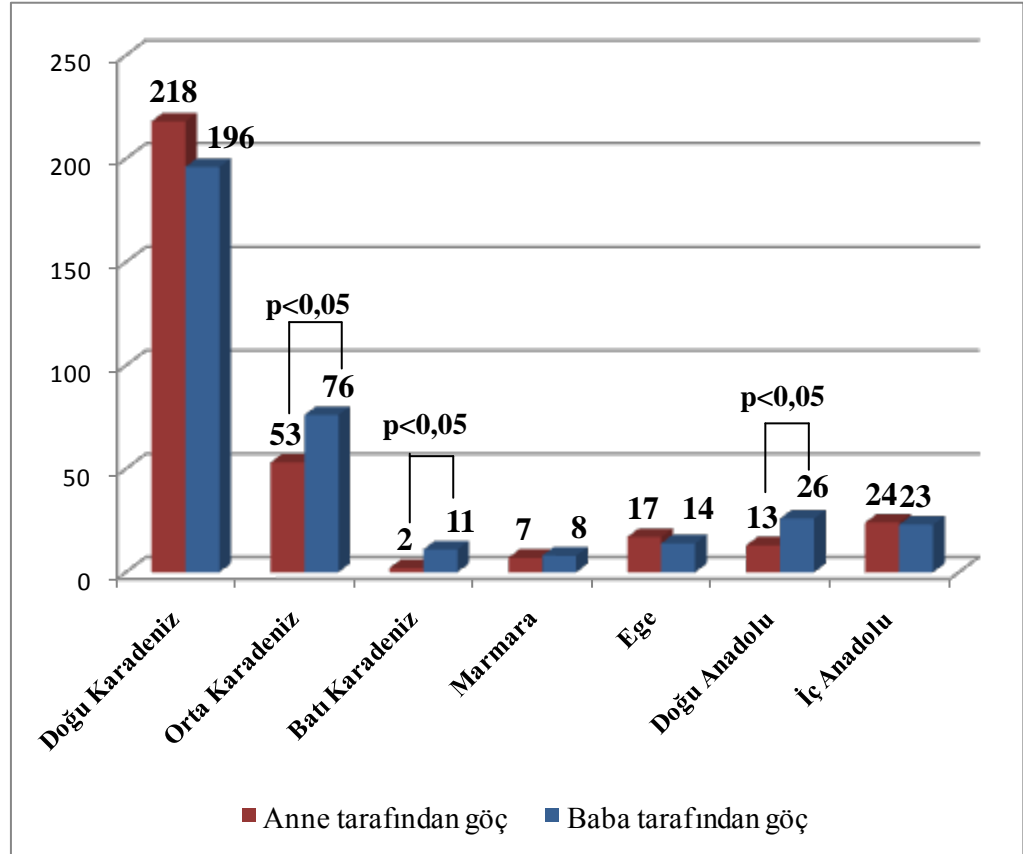
Hastaların 551 (% 34,8)'inin ailesinde göç öyküsü varken, 1033'ünde (% 65,2) göç öyküsü yoktu. Ailesinde göç öyküsü olanlarda, göç tarihlerine bakıldığında 9 (% 1,5)'unun 1900-1923 yılları arasında, 518 (% 87,8)'inin 1924-1945 yılları arasında ve 64 (% 10,7)'ünün 1946-1960 yılları arasında göç ettiği görüldü.

Hastaların göç dağılımına baktığımızda ebeveynlerden anne tarafından olan ülke içi göçlerin 218 (% 13,8)'i Doğu Karadeniz, 53 (% 3,3)'ü Orta Karadeniz, 2 (% 0,1)'si Batı Karadeniz, 7 (% 0,4)'si Marmara, 17 (% 1,1)'si Ege, 13 (% 0,8)'ü Doğu Anadolu, 24 (% 1,5)'ü İç Anadolu Bölgesi'nden idi (**Şekil 20**). Ülke dışı göçlere bakıldığında 107 (% 6,8)'si Kafkaslardan, 106 (% 6,7)'si Balkanlardan ve 4 (% 0,3)'ü Asya'dan göç etmişti.

Ebeveynlerden baba tarafından olan ülke içi göçlerin 196 (% 12,4)'sı Doğu Karadeniz, 76 (% 4,8)'sı Orta Karadeniz, 11 (% 0,7)'i Batı Karadeniz, 8 (% 0,5)'i Marmara, 14 (% 0,9)'ü Ege, 26 (% 1,6)'sı Doğu Anadolu, 23 (% 1,5)'ü İç Anadolu Bölgesi'ndendi (**Şekil 20**). Ülke dışı göçlere bakıldığında 120 (% 7,6)'sı Kafkaslardan, 105 (% 6,6)'i Balkanlardan ve 4 (% 0,3)'ü Asya'dan göç etmişti.



Tüm hastalara bakıldığında aile öyküsünde ağırlıklı olarak Doğu Karadeniz'den göç bulunmaktaydı. Anne ve baba tarafından olan göçler karşılaştırıldığında Orta ve Batı Karadeniz ile Doğu Anadolu Bölgesi'nden olan göçlerde anne ve baba tarafı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p < 0,05$ ) (Şekil 20).



**Şekil 20.** Anne ve baba tarafından olan göçlerin ülke içi bölgesel dağılımı

Samsun'daki hastaların 245 (% 42,4)'inde göç öyküsü var iken, 333 (% 57,6)'ünde göç öyküsü yoktu. Baba tarafından olan ülke içi göçlerin 92 (% 15,9)'si Doğu Karadeniz, 24 (% 4,2)'ü Orta Karadeniz, 3 (% 0,5)'ü Batı Karadeniz, 11 (% 1,9)'i Doğu Anadolu, 9 (% 1,6)'u Ege, 9 (% 1,6)'u İç Anadolu ve 3 (% 0,5)'ü Marmara Bölgesi'ndendi. Ülke dışı göçlere bakıldığında 50 (% 8,7)'si Kafkaslardan, 39 (% 6,7)'u Balkanlardan ve 3 (% 0,5)'ü Asya'dan göç etmişti.

Samsun'daki hastaların göç dağılımına baktığımızda anne tarafından olan ülke içi göçlerin 97 (% 16,8)'si Doğu Karadeniz, 20 (% 3,5)'si Orta Karadeniz, 10 (% 1,7)'u İç Anadolu, 7 (% 1,2)'si Ege, 5 (% 0,9)'i Doğu Anadolu, 2 (% 0,3)'si Marmara ve 1 (%

0,2)'i Batı Karadeniz Bölgesi'nden idi. Ülke dışı göçlere bakıldığında 44 (% 7,6)'ü Balkanlardan , 42 (% 7,3)'si Kafkaslardan ve 1 (%0,2)'i Asya'dan göç etmişti.

Samsun'daki MS hastalarının anne ve baba tarafından olan göç oranları ve göç yerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

Hastaların anne ve baba tarafından olan ülke dışı göçlerin illere göre dağılımına bakıldığında Samsun ve Sinop illerinde diğer illere göre göç oranı her iki ebeveyn için de daha yüksek olmakla beraber aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Ancak (*Tablo 10*).

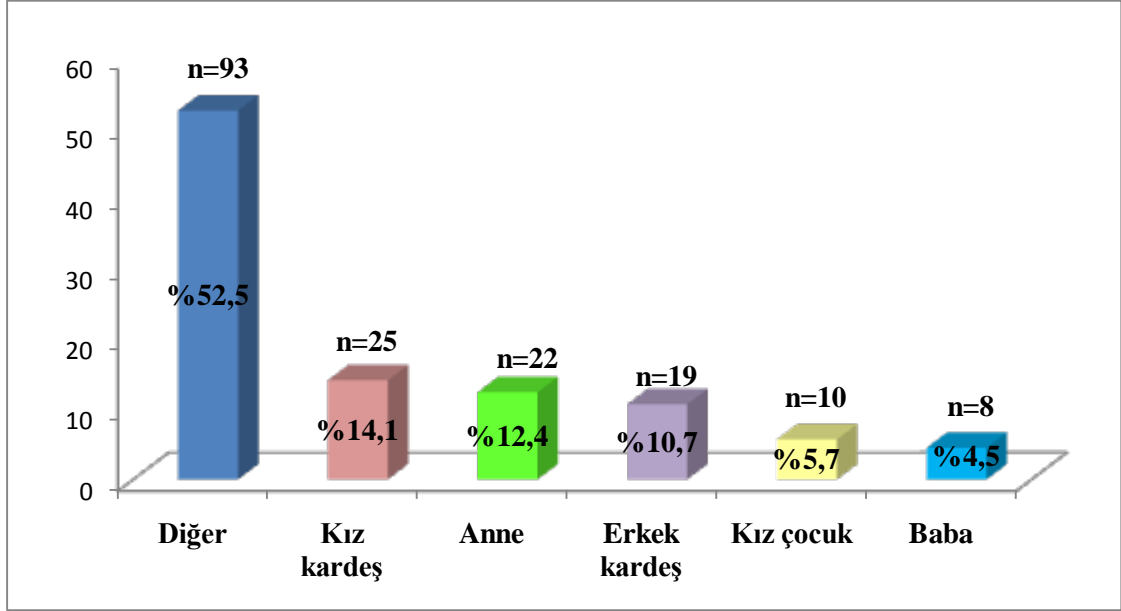
**Tablo 10. Anne ve baba tarafından olan ülke dışı göçlerin illere göre dağılımı**

	Anne tarafından olan ülke dışı göçler				Baba tarafından olan ülke dışı göçler			
	Göç oranı	Kafkas	Balkan	Asya	Göç oranı	Kafkas	Balkan	Asya
<b>Sinop</b> n=123	% 37,3 47	% 12,7 16	% 8,7 11	-	% 40,5 51	% 8,7 11	% 9,5 12	-
<b>Ordu</b> n=276	% 30,9 85	% 4,4 12	% 5,5 15	% 0,7 2	% 33,1 91	% 6,9 19	% 6,7 17	% 0,4 1
<b>Samsun</b> n=578	% 39,6 229	% 7,3 42	% 7,6 44	% 0,2 1	% 42 243	% 8,7 50	% 6,7 39	% 0,5 3
<b>Tokat</b> n=270	% 28,8 78	% 4,8 13	% 5,5 15	-	% 31 84	% 6,6 18	% 5,9 16	-
<b>Çorum</b> n=208	% 34,8 73	% 6,7 14	% 8,1 17	% 0,5 1	% 35,2 74	% 6,2 13	% 7,6 16	-
<b>Amasya</b> n=124	% 31,5 39	% 8,1 10	% 3,2 4	-	% 32,3 40	% 7,3 9	% 4 5	-

Hastaların 183 (% 11,6)'üne otoimmün hastalık (psöriazis, tiroid hastalıkları, vaskülitler, diabetes mellitus, Behçet hastalığı, ailesel akdeniz ateşi) eşlik ederken 395 (% 25,2)'inde eşlik eden başka hastalık (hipertansiyon, lomber ve servikal herniler) vardı.

MS hastalığına ek olarak otoimmün hastalığı olanların 145 (% 79,2)'i bağımsız yürüyebiliyor, 25 (% 13,7)'i tek taraflı destekle yürüyebiliyor ve 13 (% 7,1)'ü tekerlekli sandalyeye bağımlı iken yatağa bağımlı hasta hiç yoktu. Özgeçmişlerinde otoimmün hastalık olan grupta özürlülük oranı otoimmün hastalık olmayanlara göre daha fazla idi ( $p < 0,05$ ).

Hastaların 177 (% 11,2)'sinde ailenin diğer bireylerinde de MS hastalığı öyküsü vardı. Ailede MS hastalığı olanların yakınlık derecesine bakıldığında 25 (% 14,1)'inin kız kardeşinde, 22 (% 12,4)'sinin annesinde, 19 (% 10,7)'unun erkek kardeşinde, 10 (% 5,7)'unun kızında, 8 (% 4,5)'inin babasında ve 93 (% 52,5)'ünün diğer akrabalarında MS olduğu görüldü (Şekil 21).

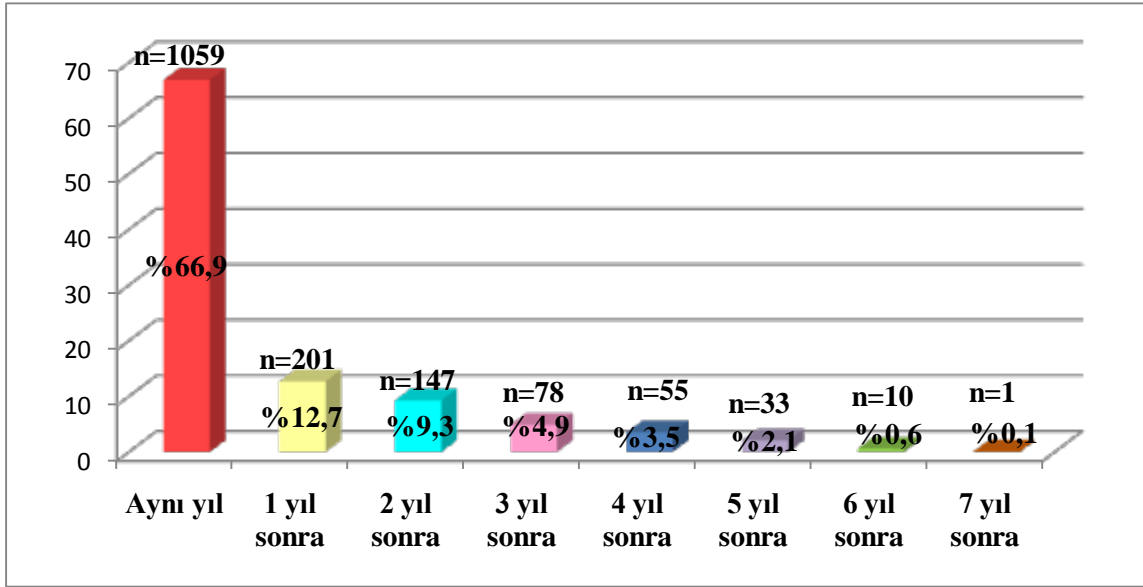


Şekil 21. MS hastalarının ailesinde MS hastalığı olanların yakınlık derecesine göre dağılımı

Ailesinde MS hastası olan ve olmayan hastalar özür lülük durumları açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

Hastaların soygeçmişlerinde otoimmün hastalık sıklığı bakıldığında 234 (% 14,8)'ünde otoimmün öyküsü var iken ailede MS hastalığı olanların 38 (% 21,5)'inin soygeçmişinde otoimmün hastalık öyküsü vardı.

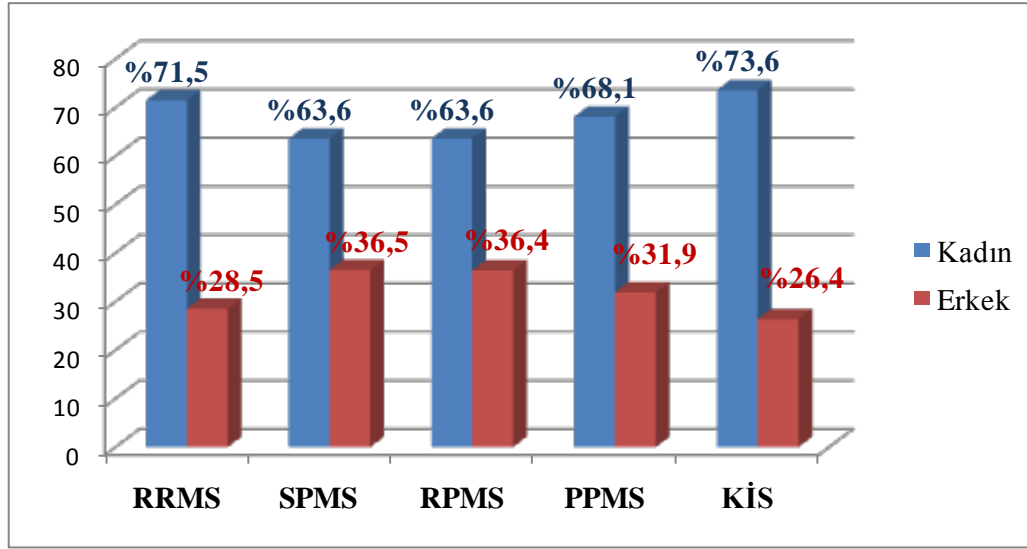
Hastaların ortalama tanı alma yılı  $0,74 \pm 1,3$  yıl (minumum aynı yılda, maksimum 7 yıl sonra ) idi (Şekil 22).



**Şekil 22.** MS hastalarının hastalık başlangıcından tanı almalarına kadar geçen sürenin dağılımı

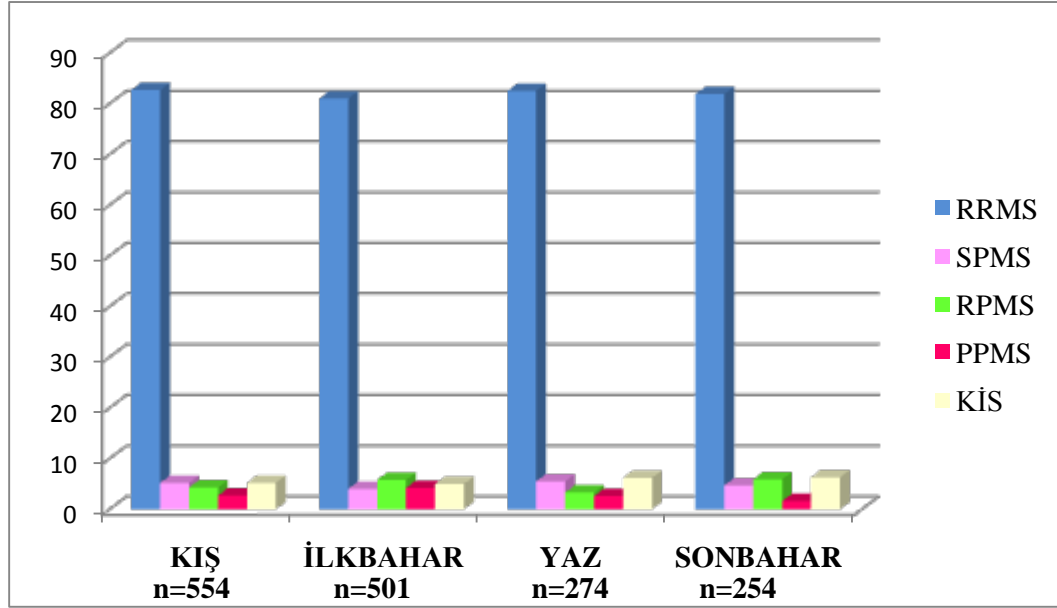
Hastaların şikayetlerinin başladığı tarih ile tanı almalarına kadar geçen yıllara göre bakıldığında 1980'den önce şikayetleri başlayan hastaların ortalama tanı alma süresi  $2,66 \pm 2,31$ ; şikayetleri 1980 ile 1990 yılları arasında başlayan hastaların ortalama tanı alma süresi  $0,67 \pm 1,2$ ; şikayetleri 1990 ile 2000 yılları arasında başlayan hastaların ortalama tanı alma süresi  $1,12 \pm 1,5$  ve 2000 yılından sonra şikayetleri başlayan hastaların ortalama tanı alma süresi  $0,62 \pm 1,2$  yıldır. İlk şikayet başlangıcı 2000 yılından sonra olan hastaların tanı alma süresi istatistiksel olarak anlamlı oranda daha kısaydı ( $p < 0,05$ ).

Hastaların 1299 (% 81,9)'u RRMS, 74 (% 4,7)'ü SPMS, 77 (% 3)'si RPMS, 47 (% 3)'si PPMS ve 87 (% 5,5)'si KİS klinik formundaydı. Her bir klinik formda kadın cinsiyet oranı daha fazlaydı. Progresif seyirli klinik formlarda kadın/erkek cinsiyet oranı azalmakla birlikte klinik formlar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık yoktu (Şekil 23).



Şekil 23. MS klinik formlarında cinsiyet dağılımı

Hastaların hastalık klinik seyri ile doğum mevsimi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmedi ( $p > 0,05$ ) (Şekil 24).



Şekil 24. MS klinik seyrinin doğum mevsimlerine göre dağılımı

MS hastalarının klinik seyri ile göç edilen bölgeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülemedi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 11). Yurt içi göçlerde tüm klinik formlarda Doğu Karadeniz Bölgesi'nden olan göç öyküsünün varlığı daha fazlaydı.

<i>Tablo 11. Göç bölgelerine göre MS klinik seyri</i>														
Klinik seyir	RRMS			SPMS			RPMS			PPMS			KIS	
	Göç Anne	Göç Baba		Göç Anne	Göç Baba		Göç Anne	Göç Baba		Göç Anne	Göç Baba		Göç Anne	Göç Baba
Göç edilen bölge	181 (%40,7)	150 (%32,2)		9 (%40,9)	12 (%44,4)		13 (%35,1)	12 (%31,6)		5 (%26,3)	9 (%40,1)		10 (%35,7)	13 (%43,3)
Doğu Karadeniz	41 (%9,2)	63 (%13,5)		1 (%4,5)	2 (%7,2)		5 (%13,5)	7 (%18,4)		2 (%10,5)	1 (%4,5)		4 (%14,3)	3 (%10)
Orta Karadeniz	2 (%0,4)	9 (%1,9)		-	-		-	2 (%5,3)		-	-		-	-
Batı Karadeniz	6 (%1,3)	7 (%1,5)		-	-		-	-		-	-		1 (%3,6)	1 (%3,3)
Marmara Bölgesi	11 (%2,5)	11 (%2,4)		-	-		5 (%13,5)	-		-	-		1 (%3,6)	3 (%10)
Ege Bölgesi	9 (%2)	22 (%4,7)		1 (%4,5)	-		3 (%8,1)	3 (%7,9)		-	1 (%4,5)		-	-
Doğu Anadolu Bölgesi	18 (%4)	20 (%4,3)		1 (%4,5)	2 (%7,4)		3 (%8,1)	1 (%2,6)		1 (%5,3)	-		1 (%3,6)	-
İç Anadolu Bölgesi	85 (%19,1)	91 (%19,5)		3 (%13,6)	10 (%37)		5 (%13,5)	7 (%18,4)		7 (%36,8)	6 (%27,3)		7 (%25)	6 (%20)
Kafkaslar	89 (%20)	90 (%19,3)		6 (%27,3)	1 (%3,7)		3 (%8,1)	6 (%15,8)		4 (%21,1)	4 (%18,2)		4 (%14,3)	4 (%13,3)
Balkanlar	3 (%0,3)	3 (0,6)		1 (%4,5)	-		-	-		-	1 (%4,5)		-	-
Asya														
<b>RRMS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz</b> <b>SPMS: Sekonder Progressif Multipl Skleroz</b> <b>RPMS: Primer Progressif Multipl Skleroz</b> <b>PPMS: Primer Progressif Multipl Skleroz</b> <b>KIS: Klinik İzole Sendrom</b>														

Hastaların ilk on beş yıllarının geçtiği bölgelerle hastalık klinik seyri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p > 0,05$ ) (**Tablo 12**). Hastaların önemli bir kısmının yaşamının ilk on beş yılı Karadeniz Bölgesi'nde geçmişti.

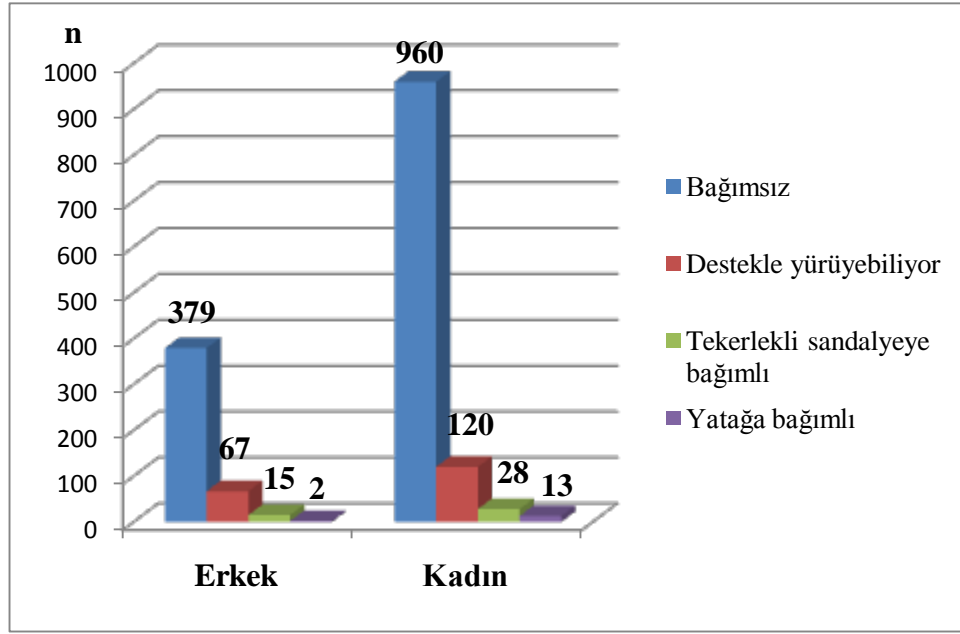
**Tablo 12.** MS hastalarının hastalık klinik seyrinin ilk on beş yıllarının geçtiği bölgelere göre dağılımı

	RRMS	SPMS	RPMS	PPMS	KİS
<b>Doğu Karadeniz</b>	49 (% 3,8)	-	2 (% 2,6)	3 (% 6,4)	1 (% 1,1)
<b>Orta Karadeniz</b>	1188 (% 91,5)	70 (% 94,6)	72 (% 93,5)	43 (% 91,5)	82 (% 94,3)
<b>Marmara Bölgesi</b>	15 (% 1,2)	-	-	1 (% 2,1)	2 (% 2,3)
<b>Ege Bölgesi</b>	8 (% 0,6)	1 (% 1,4)	2 (% 2,6)	-	-
<b>Doğu Anadolu Bölgesi</b>	18 (% 1,4)	-	1 (% 1,3)	-	2 (% 2,3)
<b>İç Anadolu Bölgesi</b>	18 (% 1,4)	3 (% 4,1)	-	-	-
<b>Akdeniz Bölgesi</b>	3 (% 0,2)	-	-	-	-

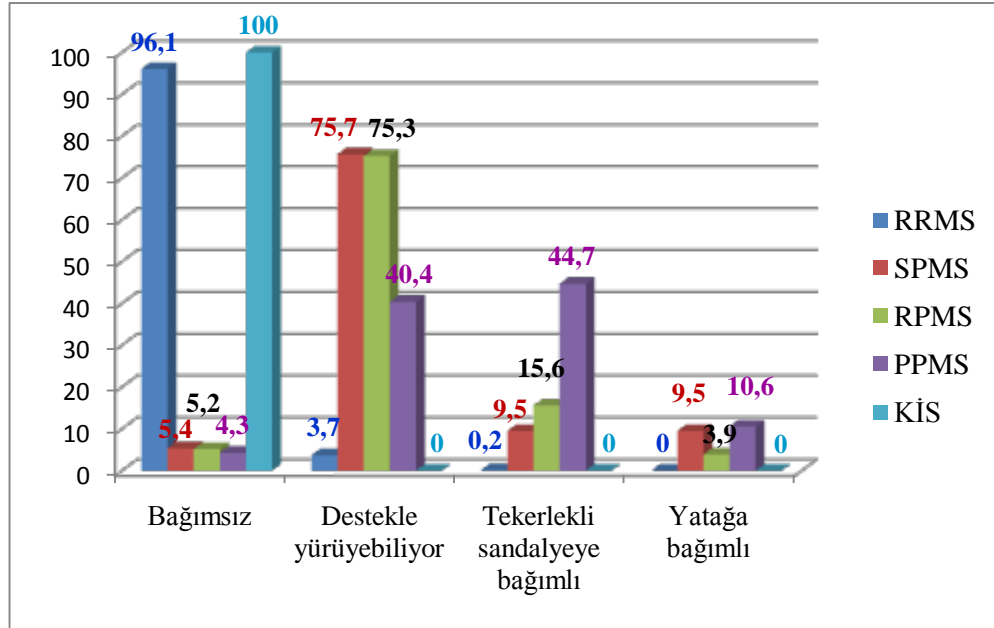
Çalışmamızdaki hastaların 1339 (% 84,5)'u bağımsız yürüyebiliyor (EDSS<4), 187 (% 11,8)'si destekle yürüyor (EDSS 4-6), 43 (% 2,7)'ü tekerlekli sandalyeye bağımlı (EDSS 6-8) ve 15 (% 0,9)'i yatağa bağımlıydı (EDSS>8).

Hastalarının özürüllük durumu ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktu ( $p > 0,05$ ) (**Şekil 25**).

MS hastalarının klinik seyri ile özürüllük durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ( $p < 0,05$ ). RRMS ve KİS'li hastaların çoğunluğu bağımsız olup SPMS ve RPMS grubunda tek taraflı destekle yürüyen, PPMS'de ise tekerlekli sandalyeye bağımlı hasta sayısı daha fazla idi. Genel olarak progresif seyirli klinik formlarda tek taraflı destekle yürüyen, tekerlekli sandalye ve yatağa bağımlı hasta sayısı daha fazla idi (**Şekil 26**).



Şekil 25. Özür lülüğün cinsiyete göre dağılımı



Şekil 26. MS klinik seyrinin hastaların özür lülük durumuna göre dağılımı



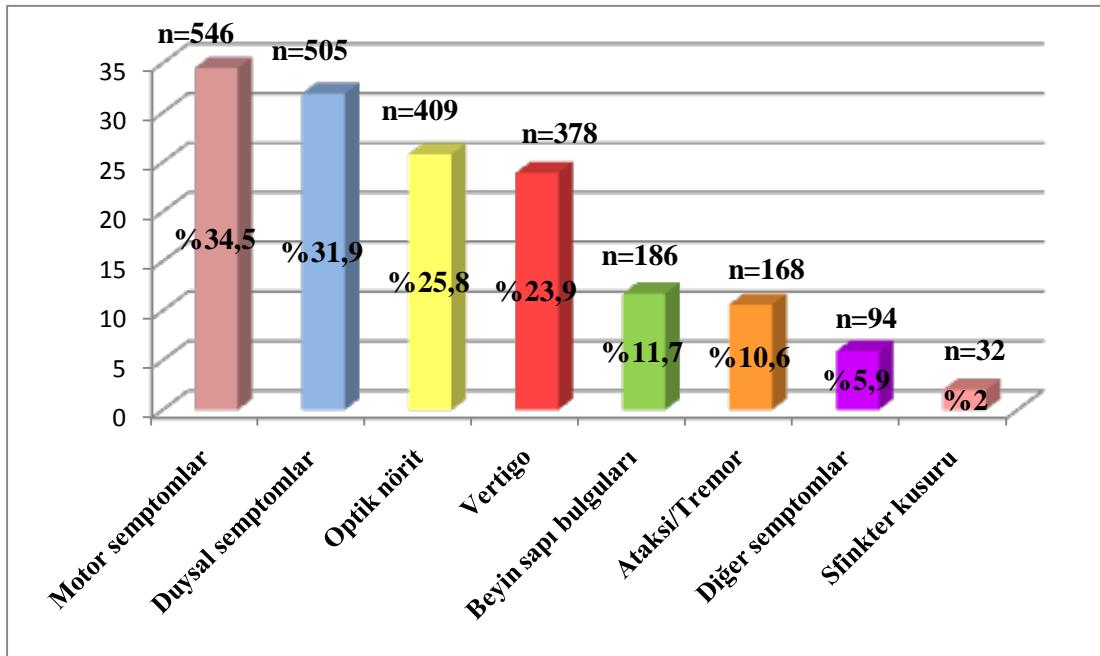
Hastalarının özürülük durumu ile doğum mevsimleri, ilk on beş yıllarının geçtiği bölge ve ailede göç varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p > 0,05$ ).

MS hastalarının 1094 (% 69,2)'ü monosemptomatik, 110 (% 6,9)'u polisemptomatik monorejyonel ve 380 (% 24)'i polisemptomatik polirejyonel klinik başlangıç göstermekteydi.

Hastalarının klinik başlangıç şekli her iki cinsiyette de benzerdi ( $p > 0,05$ ).

Hastalarının klinik başlangıç şekli ile özürülük durumları, doğum mevsimleri ve ailede göç varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p > 0,05$ ).

Klinik başlangıç semptomlarını genel olarak etkilenen nörolojik sistemlere göre sınıflandırdığımızda 546 (% 34,5)'sı motor, 505 (% 31,9)'i duysal, 409 (% 25,8)'u optik nörit, 378 (% 23,9)'i vertigo, 186 (% 11,7)'sı beyin sapı bulguları, 168 (% 10,6)'i ataksi ve tremor, 94 (% 5,9)'ü diğer semptomlarla (baş ağrısı, işitme kaybı, kulakta çınlama) ve 32 (% 2,0)'si sfinkter kusuru ile klinik başlangıç göstermekteydi (**Şekil 27**). Kadın ve erkek hasta gruplarında klinik başlangıç semptomlarının dağılımı benzerdi ( $p > 0,05$ ).



**Şekil 27.** Klinik başlangıç semptomlarının genel dağılımı

Hastaların hastalık klinik seyri ile hastalık başlangıç semptomlarına bakıldığında motor semptomlar, optik nörit ve ataksi/tremor klinik başlangıç semptomları olan hastaların klinik seyir ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ( $p < 0,05$ ).

Hastalık başlangıcında motor semptomlar ve ataksi/tremor varlığı SPMS, PPMS ve RPMS grubunda daha fazla iken optik nörit varlığı SPMS grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha azdı ( $p < 0,05$ ) (**Tablo 13**)

**Tablo 13.** MS hastalarının başlangıç semptomlarının hastalık klinik seyrine göre dağılımı

	MS	DS	ON	V	BSB	A/T	DiS	SFK
<b>RRMS</b>	410 (%31,6)	421 (%32,4)	336 (%25,6)	311 (%23,9)	476 (%36,6)	117 (%9)	24 (%1,8)	29 (%2,2)
<b>SPMS</b>	50 (%67,6)	24 (%32,4)	9 (%12,2)	17 (%23)	24 (%32,4)	21 (%28,4)	-	1 (%1,4)
<b>RPMS</b>	39 (%50,6)	20 (%26)	19 (%24,7)	18 (%23,4)	29 (%37,7)	16 (%20,8)	-	2 (%2,6)
<b>PPMS</b>	29 (%61,7)	15 (%31,9)	12 (%25,5)	9 (%19,1)	12 (%25,5)	10 (%21,3)	-	-
<b>KİS</b>	7 (%8)	25 (%28,7)	33 (%37,9)	23 (%26,4)	29 (%33,3)	4 (%4,6)	1 (%1,1)	-
<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,770	<b>0,008</b>	0,919	0,519	<b>&lt;0,001</b>	0,100	0,500

*MS: Motor semptomlar, DS: Duysal semptomlar, ON: Optik nörit, V: Vertigo, BSB: Beyin sapı bulguları, A/T: Ataksi/Tremor, DiS: Diğer semptomlar, SFK: Sfinkter kusuru*

Hastaların hastalık başlangıç semptomları ile özürüllüklerinin ilişkisine bakıldığında optik nörit, motor semptomlar, duysal semptomlar ve ataksi/tremor ile özürüllük arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ( $p < 0,05$ ) (**Tablo 14**).

**Tablo 14. MS hastalarının başlangıç semptomlarının özürllülük durumları ile ilişkisi**

	Bağımsız	Tek taraflı destekle yürüyebiliyor	Tekerlekli sandalyeye bağımlı	Yatağa bağımlı	p
<b>Optik nörit</b>	364 (% 89)	31 (% 7,6)	12 (% 2,9)	2 (% 0,5)	<b><u>0,012</u></b>
<b>Vertigo</b>	324 (% 85,7)	35 (% 9,3)	14 (%3,7 )	5 (% 1,3)	0,149
<b>Beyinsapı semptomları</b>	488 (% 85,6)	56 (% 9,8)	20 (% 3,5)	6 (% 1,1)	0,154
<b>Motor semptomlar</b>	397 (% 74,2)	101 (% 18,9)	27 (% 5)	10 (% 1,9)	<b><u>&lt;0,001</u></b>
<b>Duysal semptomlar</b>	434 (% 85,9)	40 (% 7,9)	11 (% 6,5)	8 (% 1,6)	<b><u>&lt;0,001</u></b>
<b>Ataksi/Tremor</b>	113 (% 67,3)	39 (% 23,2)	11 (% 6,5)	5 (% 3)	<b><u>&lt;0,001</u></b>
<b>Sfinkter kusuru</b>	28 (% 87,5)	4 (% 12,5)	-	-	0,743
<b>Diğer semptomlar</b>	87 (% 92,6)	5 (% 3)	1 (% 1,1)	1 (% 1,1)	0,147

Hastaların 1027 (% 64,8)'sinde hastalık başlangıcında tanımlanan predispozan bir faktör vardı. Hastalardan 299 (% 29,1)'u viral aşı sonrası, 136 (% 13,2)'si enfeksiyon sonrası, 2 (% 0,2)'si zayıflatıcı diyet sonrası, 72 (% 7)'si travma sonrası, 1 (% 0,1)'i hamilelik döneminde, 87 (% 8,5)'si postpartum dönemde, 430 (% 41,9)'u stresle birlikte hastalık başlangıcı olduğunu bildirdi.

Kadın hasta grubunda presipitan faktör olarak zayıflatıcı diyet ve stres varlığı erkek hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazlaydı (p < 0,05).

## 5. TARTIŞMA

MS'nin etyopatogenezinde pek çok faktör suçlanmakla beraber hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (İdiman, 2004) . Coğrafi olarak farklı bölgelerde farklı sıklıklarda görülür. Görülme sıklığı enleme ve iklime bağlı olarak da değişiklik gösterebilir (Simpson ve ark., 2011). Dünya geneline bakıldığında MS prevalansının yıllar geçtikçe arttığı görülmektedir.

Çalışmamızda Orta Karadeniz Bölgesi MS prevalansı 43,2/100 bin olarak bulunmuştur. Kurtzke'nin yapmış olduğu sınıflamaya göre MS prevalansı 5/100 bin'in altında olan bölgeler düşük riskli, 5-30/100 bin arasında olan bölgeler orta riskli ve 30/100 bin'un üzerinde olan bölgeler yüksek riskli coğrafi bölgeler olarak kabul edilmektedir (Kurtzke, 1975). Bu sınıflamaya göre MS prevalansı 30/100 bin'un üzerinde olduğundan Orta Karadeniz Bölgesi MS hastalığı açısından yüksek riskli bir bölge olarak kabul edilebilir. Özellikle il merkezlerinde ilçelere göre MS prevalansının daha da yüksek olduğu görüldü. Örneğin samsun il merkezinde MS prevalansı 70,4/100 bin iken Samsun'un en büyük ilçelerinden biri olan Bafra'da 43,3/100 bin idi. 1985'ten sonra kırsal kesimden kentlere göçün artması, bunun sonucunda kent nüfusunun giderek çoğalması ve kırsal nüfusun azalması il merkezlerinin nüfuslarını artırmıştır. İl merkezlerinde ikinci ve üçüncü basamak sağlık kuruluşlarının, MRG merkezlerinin daha fazla ve daha donanımlı olması MS tanısı konan hasta sayısını artırmaktadır. Ayrıca sosyo-ekonomik düzeyin artışı ile MS görülme sıklığının arttığını gösteren çalışmalar da vardır (Granieri, 1999). Bu durum il merkezlerindeki hasta sayısının fazlalığı ile ilişkilendirilebileceği gibi hastaların sosyo-ekonomik düzeyinin artışı ile de açıklanabilir.

Kuzey Avrupa MS açısından yüksek riskli Asya ise düşük riskli coğrafi bölgeleri oluşturmaktadır (Bradley ve ark., 2001). Türkiye, Avrupa ve Asya arasında geçiş noktası olan bir ülkedir. Dünya üzerinde MS prevalansı 2-150/100 bin arasında bildirilmekte olup farklı coğrafi bölgelerde farklı prevalans değerleri ile karşımıza çıkmaktadır (Houzen ve ark., 2008). Türkiye'de MS prevalansı ile ilgili fazla çalışma bulunmamaktadır. İstanbul Maltepe'de kapı kapı dolaşarak yapılan bir çalışmada MS prevalansı 101.4/100 bin, yine İstanbul'a komşu Edirne şehir merkezinde yapılan hastane merkezli çalışmada 33.9/100 bin ve Kıbrıs'ta Türkiye'den göç edenlerde

40/100.000, Kıbrıslı Türklerde ise 55, 8/100 bin olarak bulunmuştur (Milonas ve ark., 1990; Kurtzke, 1998; Çelik ve ark., 2003; Türkbörü ve ark., 2006). Bu değerlerin hepsi Kurtzke'nin yapmış olduğu sınıflamaya göre Türkiye'nin yüksek risk grubunda yer alan bir coğrafi bölge olduğunu göstermektedir. Bizim elde ettiğimiz prevalans değerleri sıklık açısından bu değerler ile benzer olup, Orta Karadeniz Bölgesi'nin de MS prevalansı açısından yüksek riskli bir bölge olduğunu göstermektedir.

Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar tüm dünyada MS prevalansının arttığını göstermektedir. MS için düşük risk bölgesi olan İran'ın artık yüksek riskli bölgeler arasında olduğu gösterilmiştir. Tahran'da MS insidansı 1989'da 0.68/100,000 iken 2008'de 2.93/100,000'e çıkmıştır. İran'da 2009'daki MS prevalansı ise 50.57/100,000 olarak bulunmuştur (Elhami ve ark., 2011). Japonya'da 2006 yılında yapılan bir çalışmada MS prevalansının 8,6/100 bin'den 13.1/100 bin'e ulaştığı gösterilmiştir (Houzen ve ark., 2008). Avrupa ülkelerine bakıldığında; yüksek riskli coğrafi bölgelerde yer alan bu ülkelerde prevalansın daha da arttığı görülmektedir. Son yapılan çalışmalarda MS prevalansının İngiltere'de 110/100 bin, Kuzey İrlanda'da 200.5/100 bin, Bosna Hersek'te 27/100 bin, Macaristan'da 62/100 bin, İtalya (Sicilya ve Sardinya Adaları)'da 165,8/100 bin, Fransa'da 120/100 bin, Norveç'te 120,4/100 bin, Kuzey İsviçre'de 125/100 bin, Finlandiya'da 105/100 bin ve Danimarka'da 154,5/100 bin olduğu görülmüştür (Koutsouraki ve ark., 2010; Bentzen ve ark., 2010).

Türkiye'ye komşu ülkelerdeki prevalanslara baktığımızda, Bulgaristan'da 44.4/100 bin, Batı Yunanistan'da 119.6/100 bin, Rusya'da farklı çalışmalarda 35-70/100 bin arasında, Gürcistan da 68,8/100 bin oranında MS prevalansı bulunmuştur (Milanov ve ark., 1999; Gusev ve ark., 2002; Papathanasopoulos ve ark., 2008). Bu da coğrafi olarak komşu olduğumuz bu ülkelerde de MS prevalansının gitgide arttığını göstermektedir. Çalışmamızda da elde ettiğimiz değerler komşu ülkelere benzerdi ve MS açısından yüksek riskli bir coğrafi bölge olduğumuzu desteklemekteydi.

Hastalığın dünya üzerinde daha iyi tanınması, MRG'nin gelişmesi, tanı kriterlerinin tanı koymayı her geçen gün daha da kolaylaştırması, yaşam sürelerinin uzaması, yeni tedavi seçenekleri ile hastaların progresyonunun azaltılması dünya genelinde MS prevalansındaki artışı açıklayabilir. Maruz kalınan çevresel faktörlerin değişmesi (farklı enfeksiyöz ajanlar, iklim şartlarının değişmesi, küresel ısınma, endüstriyel atıklar, sosyo-ekonomik dengelerin değişmesi) MS gelişimini ve hastalığın

ortaya çıkmasını kolaylaştırıyor olabilir (Milo ve Kahana, 2010). Daha önceye ait Türkiye’de MS prevalansı ile ilgili yeterli çalışmanın bulunmaması, Türkiye’deki yüksek prevalansın önceki rakamlarla karşılaştırılmasına olanak vermemektedir. Bu nedenle Türkiye’nin MS açısından hep yüksek riskli bir bölge mi olduğu, yoksa değişen dünya prevalanslarına paralel bir artış mı gösterdiğini söylemek zordur.

MS sıklığı, her iki yarı kürede de Ekvatordan uzaklaştıkça artmaktadır (Mirza, 2002). Kuzey ülkeleri gibi soğuk ve yağışlı ülkelerde daha sık görülmektedir. En sık görüldüğü yerler 40-60 derece enlemler arasındadır (Simpson ve ark., 2011). Türkiye 36-42 derece kuzey enlemleri arasında yer almaktadır. Bölgesel anlamda Türkiye’nin MS’nin sık görüldüğü enlemler arasında olduğu söylenebilir.

MS’nin cinsiyete göre görülme sıklığı olarak erkek/kadın oranı 1/2’dir (Bradley ve ark., 2001). Tüm otoimmün hastalıklarda olduğu gibi MS de kadınlarda daha sıktır (Hernán ve ark., 2000). Çocukluk yaş grubunda da MS kız çocuklarında daha sık görülmektedir (Baidina ve Shutov, 1990). PPMS hariç diğer MS klinik tiplerinde erkek/kadın oranı bu değerlere uymaktadır ancak PPMS’de erkek üstünlüğü ya da bir takım çalışmalara göre kadın erkek eşitliği mevcuttur ve ileri yaş başlangıçlı MS’lilerde de kadın/erkek oranı azalmaktadır (Hernán ve ark., 2000). Çalışmamızda erkek/kadın oranı 1/2,4 olup literatür ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda PPMS grubunda erkek/kadın oranının 1/2,1 olduğu görülmüştür. Bu değer literatür ile uyumlu olmasa da genel popülasyonla karşılaştırıldığında, PPMS grubunda kadın sayısında azalma görülmektedir. Çalışmamızda PPMS grubundaki hasta sayımız azdı. Bu sayının artışı ile erkek cinsiyet oranında daha fazla artış olacağı ve literatür ile uyumlu olarak kadın/erkek oranının PPMS grubunda daha da azalacağı düşünülebilir. Diğer çalışmalara baktığımızda erkek/kadın oranının Batı Yunanistan’da 1/1,3; İran’da 1/3,11; Japonya’da 1/2,9 ve Danimarka’da 1/2 olduğu görülmektedir (Papathanasopoulos ve ark., 2008; Houzen ve ark., 2008; Koutsouraki ve ark., 2010; Elhami ve ark., 2011). Bu değerlere bakıldığında erkek/kadın oranı 1/2-3 arasında değişmektedir. Genel olarak bakıldığında tüm dünyada kadınlarda MS sıklığında artış görülmektedir (Greer ve Mc Combe, 2011). Çalışmamızda da kadın üstünlüğü 2 kattan daha fazla saptanmıştır. Bu durum çeşitli nedenlere bağlanmaktadır. Günümüzde kadınların sağlık imkanlarından daha fazla yararlanması tanı oranını attırmaktadır. MS için risk faktörü olan Vitamin D düşüklüğünden kadın cinsiyetin daha fazla etkilenmesi, kullanılan hormon replasman

tedavilerinin yaygınlaşması, oral kontraseptif kullanımının artışı, kadınlar arasında sigara kullanımında artış olması, artan obezite ve buna bağlı diyet alışkanlıklarının değişmesi, kadınların farklı iş gruplarında çalışmaya başlamaları ve maruz kalınan farklı çevresel faktörler kadın cinsiyet yönünde oranın artmasındaki nedenlerden bazıları olabilir (Carnevale ve ark., 2001; Coo ve Aronson, 2004; Sellner ve ark., 2011).

MS, 20-40'lı yaşlarda, genç insanların en aktif olduğu dönemde görülen bir hastalıktır (Bradley ve ark., 2001). Çalışmamızda MS hastalarının ortalama yaşları cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiyordu. Diğer çalışmalara ortalama yaş açısından bakıldığında İran Tahran'da kadınlar için  $35,48 \pm 9,9$ , erkekler için  $35,48 \pm 10,5$ ; Batı Yunanistan'da kadınlar için  $36,61 \pm 12,40$  erkekler için  $38,04 \pm 12,34$ ; Japonya'da  $41 \pm 13,1$ , İstanbul Maltepe'de ise kadınlar için  $43 \pm 12,7$ , erkekler için  $37 \pm 9,6$  olduğu görülmektedir. (Türk Börü, 2006; Houzen ve ark., 2008; Papathanasopoulos ve ark., 2008; Elhami ve ark., 2011). Bu çalışmalardaki ortalama değerler bizim çalışmamız ile benzerlik göstermekteydi.

Daha önceki çalışmalara dayanılarak MS'nin 10 yaş öncesi ve 40 yaş sonrası klinik başlangıç göstermesinin nadir olduğu düşünülmektedir. Bu yaş gruplarında MS ile karışabilen pek çok hastalık olması tanıyı daha da güç hale getirmektedir (Simone ve ark., 2002). Literatürde ortalama hastalık başlangıç yaşları kadınlarda 24, erkeklerde 25 olarak bulunmuştur (Sadovnick ve ark., 2009). Farklı çalışmalara bakıldığında Arap Yarımadası'nda Dubai'de ortalama hastalık başlangıç yaşı 26,6; İsveç'teki İran göçmenlerinde 26,6; İtalya Sardinya adasında 25,7 olarak bulunmuştur (Pugliatti ve ark., 2005; Ahlgren ve ark., 2010; Inshasi ve Thakre, 2011). Çalışmamızdaki hastaların cinsiyetler arasında hastalık başlangıç yaş ortalamaları açısından fark saptanmadı. Dekatlara göre hastaların hastalık başlangıç yaş dağılımına baktığımızda hastaların çoğunluğunda 20-29 yaşları arasında klinik başlangıç görülmekteydi. Hastalık başlangıç yaşı 20 yaş altı ve 40 yaş üzeri gruplarda kadın/erkek oranı azalmaktaydı. Bu sonuç erken ve geç başlangıçlı MS'lilerde kadın/erkek oranının azaldığını gösteren literatür bilgisiyle benzerdi (Boiko ve ark., 2002; Arias ve ark., 2011).

İlk MS klinik semptomları 50 yaşından sonra başlayan hastalar geç başlangıçlı MS olarak adlandırılmaktadır (Martinelli ve ark., 2004). MS'nin 40 yaşından sonra başlaması çok alışıldık değildir ve bu hastalar çoğunlukla yanlış tanı alır. Geç başlangıçlı MS başlangıç şekli ve seyri açısından 20-40 yaş arasında gelişen MS'ye

göre farklılık göstermektedir (Delalande ve ark., 2002). Literatürde özellikle geç başlangıçlı MS ile ilgili fazla çalışma bulunmamakla beraber yapılan çalışmalarda geç başlangıçlı MS'nin kötü prognoza sahip olduğu ve özürlülüklerinin diğer MS hastalarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Simone ve ark., 2002; Sadovnick ve ark., 2009). Yaş arttıkça özürlülük de artmaktadır (Trojano ve ark., 2002). Erken başlangıçlı MS'de özürlülük çoğu zaman daha yavaş ilerlemektedir. Erken yaşta SSS'nin plastisitesine bağlı olarak hasarın daha az olduğu düşünülmektedir. Erken klinik başlangıcın iyi prognoz kriteri olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (Simone ve ark., 2002). Geç yaşta klinik başlangıcı olan hastaların özürlülük skorları daha erken dönemde daha yüksek değerlere ulaşmaktadır (Trojano ve ark., 2002). Çalışmamızda erken ve geç yaş başlangıçlı MS hastalarının özürlülüklerine göre yapılan karşılaştırması istatistiksel olarak anlamsız olmasına karşın, geç başlangıçlı yaş grubunda tekerlekli sandalye ve yatağa bağımlı hasta sayısı daha fazla idi. Erken başlangıçlı MS'de klinik seyir olarak KİS ve RRMS daha fazla iken, geç başlangıçlı hastalarda sıklık sırasına göre RPMS, PPMS ve SPMS daha fazlaydı. Progresif formların geç hastalık başlangıç yaşı olanlarda daha fazla görülmesi özürlülüğün bu grupta daha fazla olabileceğinin göstergesiydi. Literatürde geç başlangıçlı MS ve MS klinik seyri ile ilgili yapılan bir çalışmada sıklık sırasına göre PPMS, SPMS ve RRMS görüldüğü saptanmıştır (Arias ve ark., 2011). On sekiz yaş altı hastaların atak sayısının az olması ve çoğunun tek atak geçirmiş olması bu grupta KİS'in daha fazla olmasına yol açmış olabilir.

Hastaların başlangıç semptomları ile hastalık başlangıç yaşı ilişkisine bakıldığında motor ve serebellar etkilenme, geç hastalık başlangıç yaşı olan grupta erken yaş grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla görülmüştür. Literatüre bakıldığında geç başlangıçlı MS'nin daha çok motor ve serebellar semptomlar ile başladığı görülmekte olup çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak motor ve serebellar semptomlar geç hastalık başlangıçlı grupta daha fazla idi (Arias ve ark., 2011; Sadovnick ve ark., 2011).

Hastaların 1471 (% 92,9)'inin hem klinik hem de MRG sonuçları MS ile uyumluydu. Yüz on üç (% 7,2) hastanın ise klinikleri MS ile uyumlu olup MRG bulguları ile ilgili net bilgi elde edilemedi. MS ile uyumlu beyin MRG'si olan tüm hastalarımızın en az bir klinik atağı vardı. Hastalarımız içinde RİS olarak takip edilen



hasta bulunmamaktaydı. Kliniğimizde takip edilmeyen 1022 hastanın MRG bilgileri, ilgili nöroloji kliniklerinden, radyoloji merkezlerinden ve hastaların kendilerinden elde edildiği için hastaların beyin MRG'leri ile ilgili veriler sınırlıdır.

Her geçen gün MRG'nin yaygınlaşması ve yeni tekniklerin gelişimi ile MS lezyonları daha iyi değerlendirilebilmektedir. Hastalığın tanısını koymada ve aktivitesini takip etmede önemli bir kriter olan spinal kort lezyonlarına baktığımızda spinal MRG'si hakkında bilgi elde edilen 678 hastanın 472 (% 69,7)'sinin spinal MRG'si normal iken, 86 (% 12,7)'sında tek lezyon, 120 (% 17,6)'sinde birden fazla lezyon vardı. Literatürdeki çalışmalarda MS'li hastalarda spinal kort lezyonlarının görülme sıklığı ortalama % 22-47 olarak bulunmuştur. Bu oran progresif hastalarda % 81'e varmaktadır (Cohen ve ark., 2011). İzole spinal kort lezyonlarının sıklığı ise % 15-20 arasında değişmektedir (Hittmair ve ark., 1996). Bizim hastalarımız arasında da spinal MRG pozitifliği literatürdeki relapslı olgulardakine benzer bir değerdedi. Hastalarımızdan spinal MRG'si normal olan hastaların özürüllükleri daha düşüktü. Spinal kort lezyonu olan hastalar incelendiğinde lezyon sayısı arttıkça özürüllükte de artış olduğu görüldü. Literatürde spinal kort lezyonları ve MS prognozu ile ilgili yapılan çalışmalarda özellikle üst servikal kort yerleşimli lezyonu olan ve lezyon sayısı fazla olan hastaların prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir (Bot ve ark., 2004). Çalışmamızdaki sonuçlar da bu bilgiyi desteklemekteydi.

VEP özellikle optik sinir lezyonlarını göstermede kranyal MRG'ye göre daha duyarlı bir tetkiktir (Ko, 2010). Hastalarımızda VEP'i normal ve iki taraflı patolojik olan grup sayıca birbirine yakın iken tek taraflı patolojik olanların sayısı daha azdı. Optik nörit ile klinik başlangıcı olan hastalarda VEP anormallikleri bakıldığında hastaların % 49,3'ünün VEP'i iki taraflı patolojikti. Literatürde optik nörit atağı olan hastaların seri incelemelerinde ataktan sonraki ay ve yıllarda VEP anormalliğinin azaldığı gösterilmiştir (Frederiksen ve ark., 1999). Hasta grubumuzda VEP'ler çoğunlukla atak sonrası dönemde yapılmıştı. Klinik başlangıcında optik nöriti olup VEP'i normal olan hasta grubunun daha fazla olması hastalara klinik olmayan dönemde tetkik yapılmasıyla açıklanabilir. Mc Donald kriterlerinde de yer alan VEP tetkikindeki anormalliğin optik nörit kliniği yokken görülmesi tanı açısından önem taşımaktadır. Literatürde RRMS olgularında VEP anormalliği ortalama % 70 iken KİS'de % 30

bulunmuştur (Rot ve ark., 2008). Bizim optik nöriti olan hasta grubumuzda VEP anormallığı % 61,4 olup literatürdeki değerlere benzerdi (Jin ve ark., 1999).

Altı yüz otuz sekiz hastada BOS'ta OKB bakılmıştı ve bu hastaların 635 (% 99,5)'inde BOS'ta OKB pozitifliği. Klinik olarak kesin MS tanısı alan hastaların % 85-95'inde OKB pozitifliği görülmektedir (Bradley ve ark., 2001). Literatürde Batı toplumlarındaki MS hastalarında OKB pozitifliği % 96 olarak bulunmuştur (Anderson ve ark., 1994). OKB MS'de oldukça spesifik ve sensitif olmakla beraber olası MS hastalarında OKB pozitifliği tanıya yardımcı olmaktadır (Link ve Huang, 2006). OKB, izoelektrik fokuslama yöntemi ile uygun laboratuvarında bakılmalıdır. Uygun yöntem kullanımı ile gerçek pozitiflik oranı % 98'lere ulaşmaktadır (İdiman, 2009). Bizim sonuçlarımız da literatür ile benzer olarak MS hastalarında OKB pozitifliğinin oldukça yüksek oranda olabileceğini desteklemektedir.

Hastalarımızın % 31,6'sı ilkbaharda ve % 35'i kış aylarında doğmuştu. Türkiye'deki epidemiyolojik veriler normal populasyonda sonbahar ve yaz aylarında doğum oranının daha fazla olabileceğini düşündürmektedir. Bu fark MS'nin ortaya çıkmasında kış ve ilkbahar aylarında doğmanın bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Karadeniz Bölgesi'nde kış ve ilkbahar ayları soğuk olup güneş ışığının daha az olduğu dönemlerdir. Vitamin D ile güneş ışığının MS'deki rolü düşünüldüğünde, kış ve ilkbaharda güneş ışığının yaz ve sonbahar aylarına göre daha az olması vitamin D hipometabolizmasına neden olmaktadır. Vitamin D'nin T hücre regülasyonunda rolü olup dolaylı olarak otoimmunitiyi etkilemektedir (Smolders ve ark., 2011; Neau ve ark., 2011). Bu nedenle kış ve ilkbaharda doğum yeni doğanda T hücreler üzerinden otoimmün bozukluğa neden olabilir.

MS hastalarının çoğunluğu hayatlarının belli bir döneminde bir meslekle uğraşmışlardır. Ancak MS'de en sık görülen semptomlardan biri olan yorgunluk ve kas güçsüzlüğü çalışmayı engellemektedir (Jackson ve ark., 1991). Yapılan çalışmalarda uğraşları olan MS hastalarının daha aktif olduğu görülmüştür (Lundmark, 1996). Hastalarımızın meslek dağılımına bakıldığında kadın hasta grubunda ev kadını olanların sayısı en fazlaydı. MS'nin genç yaş grubunda neden olduğu özürülük nedeni ile kadınların çalışma için fiziki ve psikolojik yeterliliği hissedememesi bu grupta ev kadınlarının fazlalığını açıklayabilir. İşçi, serbest meslek ve çiftçi grubunda kadın sayısı daha az iken, öğrenci hasta grubunda yine kadınlar daha fazlaydı.

Hastaların eğitim durumlarına bakıldığında % 54,1'i ilkokul, % 19,2'si ortaokul, % 14,4'ü lise ve % 12'si üniversite mezunu idi. Sonuçlarımız hastalığın yüksek sosyo-ekonomik ve entellektüel düzeye sahip bireylerde daha fazla görüldüğü görüşü ile uyumlu değildi (Granieri, 1999; Mirza, 2002; Pehlivan ark. 2011). Eğitim durumu açısından Türk toplumunun genel dağılımına bakıldığında kadınların % 27,39'u, erkeklerin % 7'si okur-yazar değil iken kadınların % 45,2'sinin, erkeklerin % 50,3'ünün ilkokul; kadınların % 5,3'ünün, erkeklerin % 11,2'sinin ilköğretim; kadınların % 14,5'inin, erkeklerin % 26,2'sinin lise ve üniversite mezunu olduğu görülmektedir (DİE, 2005). Bu da çalışmamızdaki hastaların normal nüfus ile korele bir eğitim durumu dağılımına sahip olduğunu göstermektedir. Cinsiyet ile eğitim durumu arasındaki ilişkiye bakıldığında, kadın cinsiyette ilkokul mezunu olanların erkek cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlüğü vardı.

Çalışmamızdaki hastaların çoğu Orta Karadeniz Bölgesi'nde ve yaşadıkları illerde doğmuştu. Bunun dışında her bölgeye ait farklı illerde doğumlar mevcuttu. Daha önceki çalışmalarda MS açısından yüksek riskli bölgeden düşük riskli bölgelere göçte on beş yaş sınırı olduğu ve bu yaşın altında olan göçlerde prevalansın yüksek olacağı bildirilmiştir (Neau ve ark., 2011). Bununla beraber literatürde göç ile ilgili böyle bir farkın olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır (Kurtzke 1965, 2000; McLeod ve ark., 2011). Hastalarımızın yaşadıkları çevre açısından önemli bir değişimlerinin olmaması, MS gelişimi ile prevalans oranının Orta Karadeniz Bölgesi'nin kendi coğrafi özelliklerini yansıttığını ve diğer bölgelerden etkilenmediğini düşündürmektedir.

Hastalarımızın bireysel göçlerinin yanı sıra aile büyüklerinin göç durumuna bakıldığında anne ve baba tarafından göçler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ülke içi göçlerde en fazla göç Doğu Karadeniz Bölgesi'nden idi. Ülke dışından olan göçlere bakıldığında en fazla Kafkaslardan ve Balkanlardan göç vardı. Göç tarihlerine bakıldığında en çok göçün olduğu zaman dilimi Cumhuriyet'in ilanından sonraki (1924-1945 yılları arası) dönemdi. Göç edenlerin yakınlık derecesine bakıldığında hem anne hem de baba tarafı için göç ağırlıklı olarak dedelerdeydi.

Balkanlar ve Kafkasların son yapılan çalışmalarda MS için yüksek riskli coğrafi bölgeler olduğu gösterilmiştir (Milonas ve ark., 1990; Milanov ve ark., 1999; Gusev ve ark., 2002; Papathanasopoulos ve ark., 2008; Buchanan ve ark., 2010). MS için yüksek

riskli bölgeler olan bu bölgelerden Karadeniz Bölgesine göçün varlığı, bölgemizdeki yüksek MS prevalansının bir nedeni olarak düşünülebilir.

İllere göre ülke dışı göç dağılımına bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da özellikle baba tarafından olan göçlerde Samsun ve Sinop ilinde ülke dışı göç daha fazlaydı. Orta Karadenizdeki illere göre prevalanslara baktığımızda en yüksek prevalans Sinop ve Samsun illerindeydi. Göçün bu illerde daha fazla olması prevalansın bu illerde daha yüksek olmasına katkıda bulunmuş olabilir.

MS genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır ve diğer otoimmün hastalıklarla beraber görülebilir. (Eraksoy, 2004; Ramagopalan ve ark., 2007). Hastalarımızın özgeçmişlerine bakıldığında 183 (% 11,6)'üne en az bir otoimmün hastalık eşlik etmekteydi. Literatürde MS ve otoimmün hastalık birlikteliği ile ilgili farklı çalışmalarda farklı değerler bildirilmiştir. Bu sıklık Fransa'da birinci derece akrabalarda % 9 olarak görülürken, Amerika'da tüm akrabalar göz önüne alındığında % 64 olarak bulunmuştur (Ramagopalan ve ark., 2007). Avustralya ve İngiltere'de yapılan çalışmalarda bu oran % 40 olarak tespit edilmiştir (McLeod ve ark., 2011). Çalışmamızdaki MS'ye eşlik eden otoimmün hastalık sıklığı literatürdeki bazı çalışmalar ile benzer iken bazılarında daha farklıydı. Bu durum farklı etnik kökenlerde farklı HLA subtiplerinin varlığı ile ilişkilendirilebilir (Ramagopalan ve ark., 2007). Çalışmamızda MS'ye eşlik eden otoimmün hastalıklar psöriazis, tip-1 diabetes mellitus, vitiligo, tiroid hastalıkları ve ülseratif kolitti. Literatürde MS ve Myastenia Gravis birlikteliği de gösterilmiştir (Ramagopalan ve ark., 2007). Ancak bizim çalışmamızda ikisinin birlikte görüldüğü hasta yoktu.

Hastalarımızın 177 (% 11,2)'sinde ailenin diğer bireylerinde de MS hastalığı vardı. MS hastalarının ailesinde MS görülme olasılığı % 5-26 arasındadır (Al Jumah ve ark., 2011). İran'da yapılan bir çalışmada ailede MS sıklığı % 9,5; birinci derece akrabalarda ise bu oran % 4,1 olarak bulunmuştur (Sahraian ve ark., 2010). MS'li bireylerin birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarının genel nüfusa göre daha fazla MS geliştirme riski taşıdığı gösterilmiştir. Bu risklerin akrabalık derecesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Eraksoy, 2004; O'Gorman ve ark., 2011). Çalışmamızda ailevi MS için yakınlık derecesine bakıldığında en fazla ikinci ve üçüncü derece akrabalarda görülmekteydi. Birinci derece akrabalarda MS sıklığı en fazla kız kardeşte olup bunu sırası ile anne, erkek kardeş, kız çocuk ve baba izlemekteydi. MS'nin

kadınlarda daha fazla görülmesi ailevi MS birlikteliğinde ilk sırada kız kardeş ve annenin bulunmasını açıklasa da, MS'nin maternal geçişinin daha fazla olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır (Willer ve ark., 2003). Ailevi MS birlikteliğinin kız kardeşte anneden daha fazla görülmesi çevresel faktörlerle ilişkili olabilir. Çocukluk yaş grubunda kardeşlerin aynı çevresel faktörleri paylaşması bu durumu açıklayabilir. Yine benzer şekilde, ailevi MS birlikteliğinde üçüncü sıklıkta erkek kardeşin bulunması da bu fikri desteklemektedir.

Ailesel MS varlığının ve genetik faktörlerin hastalığın klinik seyri üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Wellek ve ark., 2011). Bir çalışmada MS'nin, ailesinde MS hastası olanlarda daha erken yaşta başladığı bildirilmiş ancak özürlülük ile ailevi MS arasında ilişki bulunamamıştır (Koch ve ark., 2008). Başka bir çalışmada kardeş MS olan hastalarda hastalık başlangıcının daha erken olduğu ve hastaların sekonder progresyona dönüşmesinin daha fazla olduğu görülmüştür (Wellek ve ark., 2011). Çalışmamızda ailesinde MS hastası olanlarla olmayanlar arasında özürlülük açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Literatürde de bizim sonuçlarımıza benzer şekilde özürlülük ile ailede MS varlığı arasında ilişki bulunamayan çalışmalar vardır (Ebers ve ark., 2000; Koch ve ark., 2008).

Çalışmamızdaki hastaların ilk şikayet başlangıcından tanı almalarına kadar geçen süreye bakıldığında 1059 (% 66,9)'unun şikayetlerinin başladığı yıl tanı aldığı görülmüştür. Hastaların tanı almalarına kadar geçen süre, aynı yıl ile yedi yıl arasında değişmekteydi. İlk şikayet tarihi ile tanı tarihi arasındaki süre arttıkça hasta sayısı azalmaktaydı. Şikayetleri 1980 yılından önce başlayan hastaların ortalama tanı alma süreleri  $2,6 \pm 2,3$  yıl iken, 2000 yılından sonra şikayetleri başlayanlarda bu sürenin  $0,62 \pm 1,2$  yıla düştüğü görüldü. Son yıllarda tanı konma süresindeki bu azalma, zamanla hastalığın daha iyi tanınmasına, görüntüleme yöntemlerinin gelişmesine ve tanı kriterlerinin değişmesine bağlanabilir. Tanı konma süreleri ile ilgili çalışmalarda farklı ülkelerden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Irak'ta yapılan bir çalışmada tanı alma süresi ortalama 8,6 yıl olup bu süre 2 ay ile 29 yıl arasında değişmekte idi (Al-Araji ve Mohammed, 2005). Yunanistan'da ise hastaların ortalama tanı alma süreleri  $2,6 \pm 5,26$  olarak saptanmıştı (Papathanasopoulos ve ark., 2008). Bizim değerlerimiz 1980'lerden önce Yunanistan'a benzerlik gösterirken 2000'lerden sonra bu sürenin oldukça kısaldığı görülmüştür. Ülkemizde MRG alanında 2000 yılından sonra hızlı bir ilerleyiş olması;

MS'nin klinik, demografik ve immunopatolojik özelliklerinin zamanla daha iyi anlaşılması, tanı süresindeki bu anlamlı azalma üzerinde etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızdaki hastaların 1299 (% 81,9)'u RRMS, 87 (% 5,5)'si KİS, 74 (% 4,7)'ü SPMS, 77 (% 4,9)'si RPMS ve 47 (% 3)'si PPMS klinik formundaydı. Literatürde MS klinik seyri ile ilgili farklı kesitsel çalışmalardan elde edilen veriler birbirleri ile benzer olup MS olgularının yaklaşık % 85'inde relapsing remitting seyir, geri kalan % 15'lik kısım ise progresif seyir göstermektedir. Zaman içerisinde RRMS olgularının büyük bir bölümü sekonder faza geçiş gösterir (Bir, 2009). İstanbul Maltepe'de yapılan prevalans çalışmasında toplam 33 hastanın 19 (% 57,5)'u RRMS, 11 (% 33,3)'i SPMS ve 3 (% 9,2)'ü PPMS idi (Türk Börü ve ark., 2006). Yine literatürde Fransa'da yapılan 1996 hastalık bir seride 1066 (% 58)'sı RRMS, 496 (% 27)'u SPMS, 109 (% 6)'u PRMS ve 173 (% 9) 'ü ise PPMS idi (Confavreux ve Compston, 2006). Yapılan diğer çalışmalarla benzer şekilde çalışmamızdaki hastaların çoğunluğu RRMS iken, en az görülen klinik form PPMS'di.

Literatürde doğum mevsimleri ile yapılan farklı çalışmalarda genel olarak MS klinik seyri ile doğum mevsimleri arasında ilişki saptanamamış olup bir çalışmada MS progresyonun kışın, özellikle de Ocak ayında doğanlarda daha fazla olduğu görülmüştür (Tremlett ve Devonshire, 2006; Koch ve ark., 2008). Çalışmamızda kış aylarında doğumun MS için bir risk faktörü olabileceği görülse de MS klinik seyri ile arasında ilişki saptanamamıştır.

Hastaların klinik seyirlerine göre ortalama başlangıç yaşlarına bakıldığında en küçük yaş dağılımı KİS grubunda, en yüksek ise PPMS grubunda idi. RRMS olgularında hastalık başlangıç yaşı genel olarak PPMS olgularından daha düşük bulunmuştur (Confavreux C ve ark., 1980; Bir, 2009). Çalışmamızdaki PPMS olguları da literatür ile uyumlu olarak diğer klinik formlara göre daha geç yaşlarda klinik başlangıç göstermekteydi.

Ailesinde göç edenlerin olduğu hasta grupları ile göç etmeyenler karşılaştırıldığında, MS klinik seyirleri açısından aralarında anlamlı bir fark görülmedi. Irksal ve etnik farklılıklar hastalığın seyri, başlangıç yaşı, başlangıç şekli, özürüllüğü, tedaviye cevabı ve hastalık süresi üzerinde etkili olabilmektedir (Marrie ve ark., 2006; Smestad ve ark., 2008; Buchanan ve ark., 2010). Afrika kökenli Amerika'lılarda Kafkas kökenli olanlara göre özürüllük oranlarının daha fazla olduğu görülmüştür (Marrie ve

ark, 2006). Bölgemizdeki göçlerin çoğunlukla Karadeniz Bölgesi'nden oluşu ve ülke dışı göçlerin (çoğunlukla Balkanlar ve Kafkaslar) de genellikle komşu ülkelerden olması göçün hastalığın seyri üzerinde etkisi olmamasının bir nedeni olabilir.

Hastaların prognozunun belirlenmesi ve tedavinin planlanması için hastaların özürülük derecelerinin takibi uygun bir yöntemdir. Literatürdeki diğer çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer şekilde RRMS'li hastaların EDSS'lerinin PPMS ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu görülmüştür (Myhr ve ark., 2001; Bir, 2009). Genellikle literatürdeki bilgiler kadın cinsiyetin prognozunu daha iyi olduğu ve erkeklere göre daha benign seyrettiği yönündedir (Bergamaschi, 2007; Glad ve ark., 2009). Çalışmamızda cinsiyet ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki görülemedi. Literatürde bizim sonuçlarımıza benzer şekilde cinsiyetin prognoz üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Amato ve Ponziani, 2000; Myhr ve ark., 2001; Debouverie, 2008; Debouverie ve ark., 2009; Hasan, 2011).

MS klinik seyri ve özürülük ile ilgili yapılan bir çalışmada MS hastalarının EDSS'lerinin 3 olması için geçen sürenin 17 yıl, EDSS'nin 6 olmasına kadar geçen sürenin 24 yıl olduğu görülmüştür. EDSS'nin 3'e ulaşma süresi SPMS ve PPMS için sırası ile 10 ve 3 yıl olarak bulunmuştur. Bu da progresif seyirli formların daha kısa sürede EDSS'lerinin yükseldiğinin ve özürülüklerinin daha fazla olduğunu göstermektedir (Confavreux ve ark., 1980; Pittock ve ark., 2004). Çalışmamızda da progresif formlarda özürülük daha fazlaydı. Bağımsız yürüyen (EDSS < 4) hasta grubunda RRMS ve KİS klinik seyri gösteren hastalar çoğunluğu oluştururken, tek taraflı destekle yürüyebilen (EDSS 4-6) hasta gruplarında SPMS ve RPMS klinik seyri gösteren hasta sayısı daha fazlaydı. Tekerlekli sandalyeye (EDSS 6-8) ve yatağa bağımlı hasta (EDSS > 8) grubunda ise PPMS hastaları daha fazlaydı. Bu sonuçlar özürülük ile klinik seyir arasındaki bulgularımızın literatür bilgileri ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Hastaların klinik seyirleri ile özürülükleri arasında korelasyon bulunmaktaydı. RRMS klinik formundaki hastaların özürülülüğü daha az iken progresif formlardaki hastaların özürülülüğü daha fazlaydı. Özürülülüğün hastaların doğum mevsimleri, ilk on beş yıllarını geçirdikleri bölgeler ve göç varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi yoktu. Bu durum yine klinik seyirde olduğu gibi toplumun etnik açıdan homojen olması, mevcut göçlerin komşu bölgelerden olması, hastaların ilk on beş yıllarını geçirdikleri bölgelerin genellikle yaşadıkları yerler olması ile açıklanabilir.

Klinik başlangıcın polisemptomatik olması genel olarak kötü prognozu göstermektedir (Bir, 2009). Kantarcı ve arkadaşlarının (1998) yaptıkları çalışmada monosemptomatik başlangıç oranı % 60,1 iken, polisemptomatik başlangıç % 39,9 olarak bulunmuştur. Türkiye'ye komşu Irak'ta yapılan bir çalışmada hastaların % 70'inin monosemptomatik başlangıçlı olduğu görülmüştür (Hasan, 2011). Çalışmamızda hastaların klinik başlangıç şekillerine göre özürülük durumlarına baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülemedi de polisemptomatik başlangıçlı hasta grubunda bağımsız yürüyebilen hasta oranı daha azdı. Bu da istatistiksel anlamlılık olmasa da klinik olarak polisemptomatik başlangıçlı hastaların özürülüğünün daha fazla olabileceğini düşündürmektedir.

MS'de en sık görülen hastalık başlangıç semptomları sırası ile motor semptomlar (% 50), duysal semptomlar (% 30), görme bozukluğu (% 22), ataksi/tremor (% 20), diplopi (% 12), vertigo (% 7) ve sfinkter kusuru (% 6)'dur (Eraksoy ve Akman Demir, 2011). Hasta grubumuzda klinik başlangıç semptomu olarak en fazla motor semptomlar (% 34,5) görülmekle beraber buna takip eden semptomlar sırasıyla duysal semptomlar (% 31,9), optik nörit (% 25,8) ve vertigo (% 23,9) idi. Sfinkter kusuru (% 2) ise en az görülen başlangıç semptomuydu. Klinik başlangıç semptomları ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Literatürde de bizim çalışmamıza benzer şekilde cinsiyet ile klinik başlangıç semptomları arasında ilişki bulunamayan çalışmalar vardır (Amato ve Ponziani, 2000; Hasan, 2011). Türk toplumundaki MS hastalarında yapılan bir çalışmada duysal semptomlarla başlangıç % 43,4, motor semptomlarla başlangıç % 40,4, beyin sapı ve serebellar bulgularla başlangıç % 29,7, optik nörit ile başlangıç % 20,4 ve sfinkter kusuru ile başlangıç % 7,3 olarak saptanmıştır (Kantarcı ve ark., 1998). Bu değerler bizim çalışmamızdaki başlangıç semptomlarının dağılımı ile benzerdi. Literatürdeki diğer batı ülkelerine ait çalışmalarda da bizim çalışmamızdaki gibi motor ve duysal semptomlar ilk sıralarda yer almaktadır (Weinshenker ve ark., 1991).

Çalışmamızda başlangıç semptomu optik nörit olan hastaların özürülüğünün daha az; motor, duysal semptomlar ve ataksi/tremor ile klinik başlangıcı olanların özürülüklerinin ise daha fazla olduğu görülmüştür. Literatüre bakıldığında klinik başlangıcında piramidal, serebellar ve sfinkter semptomlarının varlığının hastaların özürülükleri üzerinde olumsuz etkisi olduğu görülmektedir (Weinshenker ve ark.,



1991; Kantarcı ve ark., 1998; Amato ve Ponziani, 2000; Simone ve ark., 2002; Gholipour ve ark., 2011). Çalışmamızda sfinkter kusuru ile özürlülük arasında ilişki saptanmamıştır. Literatürde bizim sonuçlara benzer şekilde sfinkter kusuru ile özürlülük arasında ilişki bulunamayan çalışmalar da mevcuttur. (Trojano ve ark., 1995; Langer-Gould ve ark., 2006). Klinik başlangıcında sfinkter kusuru olan hasta sayımızın az olması böyle bir ilişkiyi değerlendirmede kısıtlayıcı rol oynamış olabilir.

Literatürde optik nörit ve relapsing klinik form iyi prognoz göstergesi olarak bilinmektedir (Kantarcı ve ark., 1998). Optik nöritin özellikle RRMS hastalarında daha fazla görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur (Amato ve Ponziani, 2000). RRMS hastalarının % 40'ı klinik olarak önemli bir özürlülük geliştirmemektedir (Langer-Gould ve ark., 2006). Çalışmamızda klinik başlangıç semptomu olarak optik nörit RRMS ve KİS grubunda, motor semptomlar ve ataksi/tremor progresif formlarda daha fazla görülmekteydi. Literatürde RRMS ve SPMS karşılaştırmasında optik nörit ve beyin sapı bulgularının RRMS grubunda, motor ve serebellar semptomların ise SPMS grubunda fazla olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Duysal semptomlar tüm klinik seyirlerde birbirine yakın oranda görülmektedir (Kantarcı ve ark., 1998; Bergamaschi ve ark., 2001). Genel olarak bakıldığında çalışmamızda da görüldüğü gibi özürlülüğün daha az olduğu RRMS grubunda başlangıç semptomu olarak optik nörit ve duysal semptomlar ön planda iken özürlülüğün daha fazla olduğu progresif formlarda motor ve serebellar bulgular ön plandadır (Kantarcı ve ark., 1998).

MS inflamatuvar, otoimmün bir hastalık olup pek çok faktör bu hastalıkta görülen inflamasyonu ve otoimmün süreci etkileyebilir (Frohman ve ark., 2006). Hastalara, hastalık öncesi tetikleyici bir neden olup olmadığı sorulduğunda çoğu herhangi bir neden belirtmedi. Belirtilen nedenler arasında ise ilk sırayı stres almaktaydı. Literatüre bakıldığında stresin tüm inflamatuvar hastalıkları tetiklediği görülmektedir. Strese bağlı olarak immün mekanizma, hipotalamik-hipofizer-adrenal aks ve otonom sinir sisteminin çalışması değişmektedir (Mitsonis ve ark., 2009). Bunun yanında, kronik strese bağlı kanda sürekli steroidlerin yüksek olması immün hücrelerdeki steroid reseptörlerini azaltmaktadır. MS hastaları sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında immün hücrelerindeki steroid reseptörlerinin azaldığı görülmüştür (Miller ve ark., 2002). Stresin MS için predispozan bir faktör olmasının yanı sıra atakları artırdığı da bilinmektedir. (Mohr ve ark., 2004).

Hastalarımızda görülen diğer predispozan faktör ise zayıflama idi. Zayıflama ve bununla ilişkili olan beslenmedeki yetersizlik immün sistem üzerinde olumsuz etkilerde bulunmaktadır. Bu nedenle zayıflamanın ya da beslenmenin bozulmasının MS gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (Habek ve ark., 2010). Hastaların zayıflama nedeninin diyet, ilaç kullanma ya da kendiliğinden olup olmadığı bilinmemektedir. Bir çalışmada MS hastalarının % 9,4'ünde yeme bozukluğu (anoreksiya nevroza, atipik yeme bozuklukları v.s.) görülmüştür. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında bu oran yüksek görünmektedir (Terzi ve ark., 2009). Diyetin immün sistem üzerinde etkisi bulunmaktadır. Doğru şekilde beslenme, alkolden uzak durma ve uygun kaloride diyet SPMS hastalarında progresyon üzerinde olumlu etkilere neden olmaktadır. Diyet ile ilgili çalışmalarda MS ile henüz bağlantısı bulunan bir ürüne rastlanmamıştır. Beyin dokusunda ve miyelin yapısında bulunan esansiyel yağ asitleri ile ilgili çalışmalar bulunmakla beraber, bu konuda kesin sonuçlar yoktur (Harbige ve Sharief, 2007). Vitamin B<sub>12</sub> eksikliğinin MS patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Diyetin özellikle esansiyel yağ asitleri, folik asit ve vitamin B<sub>12</sub>'den zengin olması önerilmektedir (Terzi ve ark., 2009; Zhu ve ark., 2011).

MS özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda görülmektedir. Östrojenin ve progesteronun kombine yükselmesi immün sistem üzerinde koruyucu etki gösterdiğinden gebelik dönemi MS açısından riskli bir dönem olarak görülmemektedir (Stuart ve Bergstrom, 2011). Hasta grubumuzda da gebelikle MS klinik başlangıcını ilişkilendiren hasta sayısı toplam sayının % 0,1'ini oluştururken, % 8,5'i postpartum dönemde klinik başlangıç tarif etmekteydi. Çalışmalarda gebelik döneminde özellikle atak sıklığının azaldığı görülmüştür (Nielsen ve ark., 2011). Son trimesterde bu durum daha da belirgin hale gelmektedir. Ancak postpartum dönemde ilk 3-6 ay arasında hormonal değişimlere bağlı olarak MS riski artmaktadır (Confavreux ve ark., 1998; Devonshire ve ark., 2003). Bu oran genel olarak bakıldığında düşük risk faktörleri içinde olmakla beraber gebelikle karşılaştırıldığında çok daha yüksektir. Bizim çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak, gebeliğin MS klinik başlangıcı açısından genel anlamda koruyucu, postpartum dönemin ise predispozan faktörler arasında olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Pek çok nörolojik hastalıkta (Parkinson hastalığı, Alzheimer tipi demans, motor nöron hastalığı) kafa travması predispozan faktör olarak suçlanmaktadır. Multipl

skleroz da bu hastalıklardan biridir (Goncharova ve Baliazin 2009). Çalışmamızdaki hastaların % 7'si kafa veye genel vücut ayırımı yapılmadan travma sonrası hastalıklarının başladıklarını belirtmişlerdi. Travmanın vücutta yarattığı stres ve kortizol seviyesindeki değişiklikler düşünüldüğünde MS için risk faktörü olabileceği düşünülebilir.

Aşıların otoimmün hastalıkları tetiklediği ve relaplara neden olduğu bilinmemektedir ancak hangi mekanizma ile hastalığı tetiklediği konusu açıklığa kavuşturulamamıştır. Özellikle Fransa'da hepatit B aşısı kampanyası sonrası MS sıklığındaki artış, aşılardan ve hepatit B ile ilişkiyi vurgulamakla beraber literatürdeki çoğu çalışmada aşılardan ilişkili bir sonuca varılamamıştır (Confavreux ve ark., 2001; Salemi ve D'Amelio, 2010). Çalışmamızdaki hastaların % 18,9'u viral aşı sonrası hastalıklarının başladığını ifade ediyordu. Aşılama öyküsü olanlarda en sık görülen grip aşısı daha az sıklıkta görülenler Hepatit B ve H1N1 aşısıydı. Bu sonuç aşılamanın MS'nin bir nedeni olduğundan çok hastalığın ortaya çıkmasında önemli bir predispozan faktör olduğunu düşündürmektedir. Özellikle grip aşısı suçlanmakla beraber literatürde aşılama sonrası MS sıklığında artışı destekleyen çalışma bulunmamaktadır (DeStefano ve ark., 2003; Farez ve Correale, 2011; McNicholas ve Chataway, 2011).

Farklı çalışmalarda farklı enfeksiyöz nedenlerin MS'yi tetikleyebileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda predispozan faktör olarak hastalarımızın % 8,6'sında enfeksiyon öyküsü vardı. MS gelişiminde en çok üzerinde durulan enfeksiyöz ajanlar Epstein-Barr virüs, kabakulak ve kızamıktır (Kakalacheva ve ark., 2011; Khaki ve ark., 2011). Viral enfeksiyonlar vücutta uzun süre latent kaldıktan sonra oligodendrosit apoptozuna neden olmaktadır (Owens ve ark., 2011). Enfeksiyonla ilişkisi olduğu düşünülen MS hastalarının BOS'unda enfeksiyöz ajana yönelik Ig G pozitifliği saptanmıştır ancak beyinlerinde virüs izole edilememiştir (Gilden, 2005).

MS, genetik yatkınlığı olan bireylerde çevrenin de etkisiyle ortaya çıkan SSS'nin otoimmün bir hastalığıdır. MS ile ilgili olarak yapılan prevalansı, klinik ve demografik özellikleri ile ilgili çalışmalar ve veriler her geçen gün artmaktadır. Çalışmamız MS'nin Türkiye'deki prevalansı hakkında bilgi veren, en geniş coğrafi dağılım özelliğine sahip, hasta-hastane tabanlı ve en kapsamlı epidemiyolojik çalışmadır. Bu çalışma Orta Karadeniz Bölgesi ve bu bölgedeki illerde MS prevalansının yüksek olduğunu göstermektedir. Türkiye'de MS prevalansı hakkında, daha geniş coğrafi dağılımı içine

alan, daha fazla hastanın klinik, radyolojik ve demografik özelliklerinin araştırıldığı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

1. Orta Karadeniz Bölgesi'nde MS prevalansı 43,2/100 bin'dir. Orta Karadeniz Bölgesi MS prevalansı için yüksek riskli bir coğrafi bölgedir.
2. İllere göre MS prevalansları Sinop 60,6/100 bin, Samsun 46,5/100 bin, Tokat 43,7/100 bin, Çorum 38,8/100 bin, Ordu 38,4/100 bin, Amasya 37/100 bin'dir.
3. Tüm illerin il merkezlerinde MS prevalansı tüm il prevalansına göre daha yüksekti.
4. MS'nin erkek/kadın oranı 1/2,4 idi. PPMS için kadın/erkek oranı daha azdı.
5. MS hastalarının ortalama hastalık başlangıç yaşı kadın cinsiyet için  $29,33 \pm 7,5$ ; erkek cinsiyet için  $29,53 \pm 7,9$  idi.
6. Hastalarımızın hastalık başlangıç yaşlarına göre bakıldığında 93 (% 6,2)'ü  $\leq 18$  yaş; 1328 (% 83,5)'i 19-39 yaş arası; 163 (% 10,3)'ü  $\geq 40$  yaş idi.
7. Kırk yaş üzeri hastalık başlangıcı olan hastaların özürüllüğü daha fazlaydı.
8. Spinal MRG'si normal olan hastaların özürüllükleri daha düşüktü.
9. Hastaların çoğunluğu kış ve ilkbahar mevsiminde doğmuştu.
10. Kadınların çoğunluğu ev hanımı ve öğrenci, erkeklerin çoğunluğu ise çiftçi ve serbest meslek sahibiydi.
11. Hastalarımızın yarısından fazlası ilköğretim mezunuydu. Üniversite mezunları hasta sayısının en az olduğu grubu oluşturmaktaydı.
12. Hastaların doğum illeri ve ilk on beş yıllarını geçirdikleri iller şu anda yaşadıkları illerle benzerdi.
13. Orta Karadeniz Bölgesine ülke dışı göçler en fazla Balkanlar ve Kafkaslardandı.
14. Samsun ve Sinop illeri, Orta Karadeniz Bölgesi'nde MS prevalansı en yüksek illerdir. Yine aynı iller en fazla ülke dışı göç alan illerdir. Bu nedenle göç ve MS prevalansı arasında ilişki olduğu söylenebilir.
15. Hastalarımızın % 11,6'sına otoimmün hastalık eşlik etmekteydi.
16. Ailede MS sıklığı % 11,2 idi. Ailede MS en fazla kız kardeşte görülmekteydi.
17. Hastaların çoğunluğu şikayetlerinin başladığı yıl tanı almıştı. 2000 yılından sonra hastalık başlangıcı olanlarda tanı alma süreleri kısalıyordu.

- 18.** En sık görülen klinik seyir relapsing remitting formdu.
- 19.** Progresif seyirli MS grubunda, özellikle de PPMS grubunda hastaların özürllülüğü daha fazlaydı.
- 20.** Polisemptomatik klinik başlangıcı olan hasta grubunda yatağa bağımlı hasta sayısı daha fazlaydı.
- 21.** En sık görülen klinik başlangıç semptomu sırasıyla motor, duysal semptomlar, optik nörit ve vertigo idi.
- 22.** Motor, duysal ve serebellar semptomlar ile klinik başlangıcı olan hastaların özürllülükleri daha fazlaydı.
- 23.** MS klinik başlangıcında tanımlanan predispozan faktörler sırası ile stres, viral aşılar, enfeksiyon, postpartum dönem, travma, diyet ve gebelikti.

## KAYNAKLAR

- Abbas K.A., Lichtman H.A. (2007). Temel İmmunoloji. (Editörler: Y. Camcıoğlu, G. Deniz), İstanbul Medikal Yayıncılık, 1. Baskı, 1-103s, İstanbul
- Ahlgren C., Lycke J., Odén A., Andersen O. (2010). High risk of MS in Iranian immigrants in Gothenburg, Sweden. *Mult. Scler.* 16, 1079-82.
- Al-Araji A., Mohammed AI. (2005). Multiple sclerosis in Iraq: does it have the same features encountered in Western countries? *J. Neurol. Sci.* 234, 67-71.
- Al-Araji AH., Oger J. (2005). Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 11, 398-402.
- Al Jumah M., Kojan S., Al Khathaami A., Al Abdulkaream I., Al Blawi M., Jawhary A. (2011). Familial multiple sclerosis: does consanguinity have a role? *Multiple Sclerosis Journal.* 17, 487-489
- Amato MP., Ponziani G. (2000). A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *Neurol. Sci.* 4, 831-8.
- Anderson M. Galvarez –Cermone Ji Bernardi G (1994). Cerebrospinal fluid in the diagnosis of Multiple sclerosis: A concensus report. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 57, 897-902.
- Arias M., Dapena D., Arias-Rivas S., Costa E., López A., Prieto JM., Corredera E. (2011). Late onset multiple sclerosis. *Neurologia*, 26(5):291-296.
- Arnett P., Ben-Zacharia A., Benedict R. (2005). The Goldmann Concensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 11, 328-337.
- Babbe H., Roers A., Waisman A., Lassmann H., Goebels N., Hoehlfeld R. (2000). Clonal expansion of CD8 pozitif T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J. Exp Med.* 192, 393-404.
- Baidina TV., Shutov AA. (1990). Multiple Sclerosis in children. *Zh Neuropatol Psikhiatr. Im SS Korsakova*, 8, 6-38
- Barnes M.P., Baseman E., Cleland P.G. (1985). IVMP for MS in relapse. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 48, 157-159.
- Bashir K., Buchwald L., Coyle PK. (2002). Optimizing immunomodulatory therapy for MS patients. *International journal of MS Care.* 4, 3-7.
- Bentzen J., Flachs E.M., Stenager E., Bronnum-Hansen H., Koch-Henriksen N. (2010). Prevalence of multiple sclerosis in Denmark 1950-2005. *Mult. Scler.* 16, 520-5.
- Bergamaschi R., Berzuini C., Romani A., Cosi V. (2001). Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *J. Neurol. Sci.* 189, 13-21.

- Bergamaschi, R. (2007). Prognostic factors in multiple sclerosis. *Int. Rev. Neurobiol.* 79, 423–447.
- Berger T. (2004). Multiple sclerosis. *Autoimmünität.* 37, 32-14.
- Bir L.S. (2009). Multipl Skleroz: Doğal seyir ve Prognoz Türkiye Klinikleri J. Neur. 2, 9-37.
- Bitsch A., Schuchardt J., Bunkowski S., Kuhlmann T., Brück W. (2000). Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain.* 123, 1174-83.
- Boiko A., Vorobeychik G., Paty D., Devonshire V., Sadovnick D. (2002). Early onset multiples sclerosis: a longitudinal study. *Neurology.* 59, 1006-10.
- Bot J.C., Barkhof F., Polman C.H., Lycklama Nijeholt G.J., De Groot V, Bergers E., Ader H.J., Castelijns J.A. (2004). Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology.* 62, 226-33.
- Bourdette D., Simon J. (2009). The radiologically isolated syndrome. Is it very early multiple sclerosis? *Neurology.* 72, 780–781.
- Boz C. (2009). Multipl Skleroz'da klinik bulgular ve semptomlar. Türkiye Klinikleri J. Neur. 2, 9-14.
- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice.* 5. edition, Mc Graw-Hill international editions. 2001; 954-979.
- Bronnum-Hansen H., Koch-Henriksen N., Stenager E., Nylev S.E. (2005). Suicid among danes with multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 76, 844-850.
- Buchanan R.J., Zuniga M.A., Carrillo-Zuniga G., Chakravorty B.J., Tyry T., Moreau R.L., Huang C., Vollmer T. (2010). Comparisons of Latinos, African Americans, and Caucasians with multiple sclerosis. *Ethn. Dis.* 20, 451-7.
- Carnevale V., Modoni S., Pileri M. (2001). Longitudinal Evaluation of Vitamin D Status in Healthy Subjects from Southern Italy: Seasonal and Gender Differences. *Osteoporos Int.* 12, 1026-30.
- Casetta I., Granieri E. (2000). Clinical infections and multiple sclerosis: contribution from analytical epidemiology. *J. Neuro. Virol.* 6, 147-151.
- Chan JW. (2002). Optik neuritis in multiple sclerosis. *Ocular immunology and inflammation.* 10, 161-86.
- Cohen A.B., Neema M., Arora A., Dell'oglio E., Benedict R.H., Tauhid S., Goldberg-Zimring D., Chavarro-Nieto C., Ceccarelli A., Klein J.P., Stankiewicz J.M., Houtchens M.K., Buckle G.J., Alsop D.C., Guttmann C.R., Bakshi R. (2011). The Relationships among MRI-Defined Spinal Cord Involvement, Brain Involvement, and Disability in Multiple Sclerosis. *J. Neuroimaging.* 29.doi: 10.1111/j.1552-6569.



- Compston D.A.S. (1998). Genetic epidemiology. In: Compston DAS, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H (eds), *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone, London, Edinburgh, New York, Philadelphia, Sydney, Toronto, 45-142.
- Compston A., Coles A. (2002). Multiple Sclerosis. *Lancet*. 359, 1221-31
- Confavreux C., Aimard G., Devic M. (1980). Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain*. 103, 281-300.
- Confavreux C., Hutchinson M., Hours M.M., Cortinovis-Tourniaire P., Moreau T. (1998). Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N. Engl. J. Med.* 339, 285-91.
- Confavreux C., Suissa S., Sadiet P., Bourdès V., Vukusic S. (2001). Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group*. *N. Engl. J. Med.* 344, 319-26.
- Confavreux C., Compston A. (2006). The natural history of multiple sclerosis. In Compston A; editor. *McAlpine's Multiple sclerosis*. London: Churchill Livingstone Elsevier, 183-272
- Coo H., Aronson K.J. (2004). A systematic review of several potential non genetic risk factors for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. 23, 1-12.
- Cook S.D., Dowling P.C. (1977). A possible association between housepets and multiple sclerosis. *Lancet*. 1, 980-982.
- Cross A.H., Stark J.L. (2005). Humoral immunity in multiple sclerosis and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immünol. Res.* 32, 85-97.
- Çelik Y., Birgili O., Kıyat A. (2003). Edirne şehir merkezinde multiple skleroz prevalansı çalışması. 39. Ulusal Nöroloji Kongresi. Antalya.
- Debouverie M., Pittion-Vouyovitch, S., Louis, S., Guillemin, F. (2008). Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur. J. Neurol.* 15, 916–921.
- Debouverie M., Pittion-Vouyovitch, S., Louis, S., Guillemin, F. (2008). Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur. J. Neurol.* 15, 916–921.
- Debouverie M. (2009). Gender as a prognostic factor and its impact on the incidence of multiple sclerosis in Lorraine, France. *J. Neurol. Sci.* 286, 14–17.
- Delalande S., De Seze J., Ferriby D., Stojkovic T., Vermersch P. (2002). Late onset multiple sclerosis. *Rev. Neurol. (Paris)*. 158, 1082-7.
- DeStefano F., Verstraeten T., Jackson L.A., Okoro C.A., Benson P., Black S.B., Shinefield H.R., Mullooly J.P., Likosky W., Chen R.T. (2003). Vaccine Safety Datalink Research Group NIP, Centers for Disease Control, Prevention. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch. Neurol.* 60, 504–509.
- Devonshire V., Duquette P., Dwosh E., Guimond C., Sadovnick A.D. (2003). The immune system and hormones: Review and relevance to pregnancy and contraception in women with MS. *The International MS Journal*. 10, 44-50.

DİE (2005). Türkiye’de eğitim durumu. Türkiye İstatistik Yıllığı.

Diren B.H. (2004). Multipl Skleroz’un Tanı ve İzleminde Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Yeni Uygulamalar. Türkiye Klinikleri J. Neur. 2, 183-195.

Duquette P. (2003). Hormones and pregnancy. The international MS Journal. 10, 35-6

Durelli L., Cocito D., Riccio A., Barlie C., Bergamasco B., Baggio G.F. (1986). High dose intravenous methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: clinical immunological correlations. Neurology. 36, 238-43.

Dyment D., Sadnovich D., Ebers G. (1997). Genetics of multiple sclerosis. Hum. Mol. Genet. 6, 1693-8

Dyment D.A, Ebers G.C. (2004). Genetics of MS. The Lancet Neurology. 3, 104-10.

Ebers G.C., Koopman W.J., Hader W., Sadovnick A.D., Kremenchutzky M., Mandalfino P., Wingerchuk D.M., Baskerville J., Rice GP. (2000). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: 8: familial multiple sclerosis. Brain. 123, 641-9.

Elhami SR., Mohammad K., Sahraian M.A., Eftekhar H. (2011). A 20-Year Incidence Trend (1989-2008) and Point Prevalence (March 20, 2009) of Multiple Sclerosis in Tehran, Iran: A Population-Based Study. Neuroepidemiology. 36, 141-147.

El-Salem K., Al-Shimmery E., Horany K., Al-Refai A., Al-Hayk K., Khader Y. (2006) Multiple sclerosis in Jordan: A clinical and epidemiological study. J. Neurol. 253, 1210-6.

Eraksoy M. (2004). Multipl skleroz’un genetiği. Türkiye Klinikleri J. Neur. 2, 166-170.

Eraksoy M. (2004). Multipl Skleroz’da immünmodulator tedaviler. Türkiye Klinikleri J. Neur. 2, 228-31.

Eraksoy M., Akman Demir G. (2011). Merkezi Sinir Sisteminin Demiyelinizan Hastalıkları In: A.Emre Öge, Betül Baykan (ed.) Nöroloji (2. Baskı) Nobel Tıp Kitabevleri, 603-630, İstanbul.

Farez M.F., Correale J. (2011). İmmünizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. J. Neurol. 24. doi:10.1007/s00415-011-5984-2.

Ferreira Vasconcelos C.C., Santos Thuler L.C., Cruz dos Santos G.A., Papais Alvarenga M., Papais Alvarenga M., Gomes Camargo S.M., Papais Alvarenga R.M. (2010). Differences in the progression of primary progressive multiple sclerosis in Brazilians of African descent versus white Brazilian patients. Mult. Scler. 16, 597-603.

Fisniko L.K., Brex P.A., Altmann D.R., Miszkiel K.A., Benton C.E., Lanyon R. (2008). Disability and T2 MRI lesions:a 20 year follow-up of patients with relapse onset of MS. Brain. 131, 808-17.

Frederiksen J.L., Petrera J. (1999). Serial visual evoked potentials in 90 untreated patients with acute optic neuritis. Surv. Ophthalmol. 44, 54-62.

Freedman M.S., Thompson E.J., Disenheimer F. (2005). Recommended Standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis. Arch. Neurol. 62, 865-70.

- Fuhr P., Kappos L. (2001). Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clin. Neurophysiol.* 112, 2185-9.
- Frohman E.M., Racke M.K., Raine C.S. (2006). Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N. Engl. J. Med.* 2, 942-55.
- Gadea M., Martinez-Bisbal M.C., Marti Bonmati L. (2004). Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing remitting multiple sclerosis. *Brain.* 127,89-98.
- Gholipour T., Healy B., Baruch N.F., Weiner H.L., Chitnis T. (2011). Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis. *Neurology.* 76, 1996-2001.
- Gilden D.H. (2005). Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 4, 195-202.
- Glad S.B., Nyland H.I., Aarseth J.H., Riise T., Myhr K.M. (2009). Long-term follow-up of benign multiple sclerosis in Hordaland County, Western Norway. *Mult. Scler.* 15, 942-950.
- Goelz S.E., Walt L. (2007). Development of neutralizing antibodies to intramuscular interferon $\beta$ 1-a. *Multiple Sclerosis.* 13, 14-20.
- Goncharova Z.A., Baliazin V.A. (2009). Risk factors of multiple sclerosis development in the population of the Rostov region. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im S S Korsakova.* 109, 10-5.
- Granieri E. (1999). Socio-cultural aspects of multiple sclerosis. In: Ebers G (ed), *Environmental Factors in Multiple Sclerosis. 10 th MS Forum Modern Management Workshop*, Schering AG, Educational Service. Berlin, 6-9.
- Greer J.M., Mc Combe P.A. (2011). Role of gender in multiple sclerosis: clinical effects and potential molecular mechanisms. *J. Neuroimmunol.* 234, 7-18.
- Grotto I., Mandel Y., Ephros M., Ashkenazi I., Shemer J. (1996). Major adverse reactions to yeast derived hepatitis B vaccines-a review. *Vaccine.* 16, 329-334.
- Guggenmos J., Schubart A.S., Ogg S. (2004). Antibody cross-reactivity between myelin oligodendrocyte glycoprotein and the milk protein butyrophilin in multiple sclerosis. *Immünol.* 172, 661-8.
- Gusev E.I., Zavalishin I.A., Boiko A.N., Khoroshilova N.L., Iakovlev A.P. (2002). Epidemiological characteristics of multiple sclerosis in Russia. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Korsakova.* 1, 3-6.
- Habek M., Hojsak I., Brinar V.V. (2010). Nutrition in multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 112, 616-2.
- Harbige L.S., Sharief M.K. (2007). Polyunsaturated fatty acids in the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Br. J. Nutr.* 98, 46 -53.
- Hasan Z.N. (2011). Disability and prognosis of relapsing remitting multiple sclerosis, is it different in Iraqi patients? *Neurosciences (Riyadh).* 16, 233-6.

- Hernan M.A. (2005). Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain*. 128,1461-65.
- Hernán M.A., Hohol M.J., Olek M.J., Spiegelman D., Ascherio A. (2000). Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. *Neurol*. 55, 848-54.
- Hittmair K., Mallek R., Prayer D., Schindler E.G., Kollegger H. (1996). Spinal cord lesions in patients with multiple sclerosis: comparison of MR pulse sequences. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 17, 1555-65.
- Houzen H., Niino M., Hata D., Nakano F., Kikuchi S., Fukazawa T., Sasaki H. (2008). Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in northern Japan. *Mult. Scler*. 14, 887-92.
- Inshasi J., Thakre M. (2011). Prevalence of multiple sclerosis in Dubai, United Arab Emirates. *Int. J. Neurosci*. 121, 393-8.
- İdiman E. (2004). Multipl Skleroz'un İmmunopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J. Neur*. 2, 171-176.
- İdiman E. (2009). Multipl Skleroz'da Beyin Omurilik Sıvısı. *Türkiye Klinikleri J. Neur*. 2, 50-57.
- İrkeç C. (2004). Multipl Skleroz'da Akut Atak Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J. Neur*. 2(3):221-23.
- Jackson M.F., Quaal C., Reeves M.A. (1991). Effects of multiple sclerosis on occupational and career patterns. *Axone*. 13, 16-7.
- Jin Y.P., de Pedro-Cuesta J., Söderström M., Link H. (1999). Incidence of optic neuritis in Stockholm, Sweden, 1990-1995: II. Time and space patterns. *Arch. Neurol*. 56, 975-80.
- Kabat E.A., Freedman D.A., (1950). A study of the crystalline albumin, gamma globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of 100 cases of multiple sclerosis and in other diseases. *Am. J. Med. Sci*. 219, 55-64.
- Kakalacheva K., Münz C., Lünemann J.D. (2011). Viral triggers of multiple sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta*. 1812, 132-40.
- Kansu T. (2004). Multiple Skleroz'da nöro-oftalmolojik belirtiler. *Türkiye Klinikleri J. Neur*. 2, 183-7.
- Kantarci O., Siva A., Eraksoy M., Karabudak R., Sütlaş N, Ağaoğlu J., Turan F., Ozmenoğlu M., Toğrul E., Demirkiran M. (1998). Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. *Neurol*. 51, 765-772.
- Karabudak R. (2009). Multipl Skleroz tanısında MR görüntülemenin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J. Neur*. 2, 45-49.
- Keir G., Luxton R.W., Thompson E.J.. (1990). Isoelectric focusing of cerebrospinal fluid immunoglobulin G: an annotated update. *Ann. Clin. Biochem*. 27, 436-43.

- Khaki M., Ghazavi A., Ghasami K., Rafiei M., Payani M.A., Ghaznavi-Rad E., Mosayebi G. (2011). Evaluation of viral antibodies in Iranian multiple sclerosis patients. *Neurosciences (Riyadh)*. 16, 224-8.
- Kıyılıoğlu N. (2000). Multipl Skleroz tanısında elektrifizyolojik yöntemler. *Türkiye Klinikleri J. Neur.* 2, 58-66.
- Ko K.F. (2010). The role of evoked potential and MR imaging in assessing multiple sclerosis: a comparative study. *Singapore Med. J.* 51, 716-20.
- Koch M., De Keyser J., Tremlett H. (2008). Timing of birth and disease progression in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 14, 793-8.
- Koch M., Uyttenboogaart M., Heerings M., Heersema D., Mostert J., De Keyser J. (2008). Progression in familial and nonfamilial MS. *Mult. Scler.* 14, 300-6.
- Koutsouraki E., Costa V., Baloyannis. (2010). Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *Int. Rev. Psychiat.* 22, 2-13.
- Kurtzke J.F. (1975). On the time of onset in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 41, 140-51
- Kurtzke J.K. (1975). A reassessment of the distribution of Multiple sclerosis: parts I and II. *Acta Neurol. scand.* 51, 110-137.
- Kurtzke J.F., Beebe G.W., Nagler B., Kurland L.T., Auth T.L. (1977). Studies on the natural history of multiple sclerosis-Early prognostic features of the later course of the illness. *J. Chronic Dis.* 30, 819-830.
- Kurtzke J.F. (1998). Epidemiology of multiple sclerosis including special reference to developing countries *Eur. J. Neurol.* 5, 5-6.
- Kurtzke J.F. (2000). Multiple sclerosis in time and space—geographic clues to cause. *J. Neuro.Virology.* 6, 134-140.
- Kutzelnigg A., Lassmann H. (2006). Cortical demyelination in multiple sclerosis: a substrate for cognitive deficits? *Neurol. Sci.* 245, 123-6.
- Kutzelnigg A., Luchinetti C.F., Stadelmann C. (2005). Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain.* 128, 2705-12.
- Langer-Gould A., Popat R.A., Huang S.M., Cobb K., Fontoura P., Gould M.K., Nelson L.M. (2006). Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch. Neurol.* 63, 1686-91.
- Lassmann H. (2002). Mechanism of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 104, 168-71.
- Lauer K. (1997). Diet and multiple sclerosis. *Neurol.* 49, 55-61.
- Lauer K. (1999). Ecological features of multiple sclerosis. In: Ebers G (ed), *Environmental Factors in Multiple Sclerosis*. 10th MS Forum Modern Management Workshop, Schering AG, Educational Service, Berlin, 1-5.

- Link H., Huang Y.M. (2006). Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol.* 180, 17-28.
- Luchinetti C., Paris J., Brück W. (2005). The pathology of multiple sclerosis. Jerry Swolinsky, *Neurology Clinics-Multiple sclerosis*. First Philadelphia, W.B. Saunders Company; 77-105.
- Lundmark P., Bränholm I.B. (1996). Relationship between occupation and life satisfaction in people with multiple sclerosis. *Disabil. Rehabil.* 18, 449-53.
- MacAllister W.S., Belman A.L., Milazzo M., Weisbrot D.M., Christodoulou C., Scherl W.F. (2005). Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurol.* 64, 1422-5.
- Magliozzi R., Howell O., Vora A., Serafini B., Nicholas R., Puopolo M. (2007). Meningeal B cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain.* 130, 1089-104.
- Malosse D., Perron H., Sasco A. (1992). Correlation between milk and dairy product consumption and multiple sclerosis prevalence: a worldwide study. *Neuroepi.* 11, 304-12.
- Marrie R.A., Cutter G., Tyry T., Vollmer T., Campagnolo D. (2006). Does multiple sclerosis-associated disability differ between races? *Neurol.* 66, 1235-40.
- Martinelli V., Rodegher M., Moiola L., Comi G. (2004). Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurol Sci.* 4, 350-5.
- Mc Donald W.I., Compston A., Edan G., Goodkin D., Hartung H.P., Lublin F.D. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 50, 121-7.
- Mc Donald I.R., Compston A. (2006). The symptoms and signs of multiple sclerosis. In: Compston A, Confavreux C, Lassman H, Mc Donald IR, Miller DH, Noseworthy J, Smith KJ, Wekerle H; editors. *Mc Alpine's Multiple Sclerosis 4th edition*. Churchill Livingstone Elsevier, 183-269.
- Mc Donnell G.V. (2009). Clinical features of multiple sclerosis. In Oger Joel, ed. *Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist*. 1ed. Vancouver: World Federation Of Neurology, 7-18.
- McLeod J.G., Hammond S.R., Kurtzke J.F. (2011). Migration and multiple sclerosis in immigrants to Australia from United Kingdom and Ireland: a reassessment. I. Risk of MS by age at immigration. *J. Neurol.* 258, 1140-9.
- McNicholas N., Chataway J. (2011). Relapse risk in patients with multiple sclerosis after H1N1 vaccination, with or without seasonal influenza vaccination. *J. Neurol.* 19; doi:10.1007/s00415-011-5944-x.
- McQuaid S., Cunnea P., McMahan J., Fitzgerald U. (2009). The effects of blood brain barrier disruption on glial cell function in multiple sclerosis. *Biochem. soc. trans.* 37, 329-31.

- Meinly E., Hohlfeld R. (2002). İmmünopathogenesis of multiple sclerosis: MBP and beyond. *Clin. Exp. İmmünol.* 128, 395-7.
- Midgard R., Riise T., Nyland H. (1991). Epidemiologic trends multiple sclerosis in More and Romsdal, Norway: A prevalence/incidence study in a stable population. *Neurol.* 41, 887-892.
- Mikaeloff Y., Caridade G., Husson B., Suissa S., Tardieu M. (2007). Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse. *Eur. J. Pediatr. Neurol.* 11, 90-5.
- Milanov I., Topalov N., Kmetski T. (1999). Prevalence of multiple sclerosis in Gypsies and Bulgarians. *Neuroepidemiology.* 18, 218-22.
- Miller A.E., Lublin F.D., Coyle P.K. (2003). Epidemiology and genetics. In Miller A.E., Lublin F.D., Coyle P.K. *Multiple sclerosis in Clinical Practice.* London-Newyork. Martin Dunitz Publishing; 31-5.
- Miller D., Barkhoff F., Montalban X. (2005). Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. Part I. natural history, pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Lancet Neurol.* 4, 281-8.
- Miller G.E., Cohen S., Ritchey A.K. (2002). Chronic psychological stress and theregulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol.* 21, 531-541.
- Milo R., Kahana E. (2010). Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmün Rev.* 9, 387-94.
- Milonas I., Tsunis S.T.L., Logothetis I. (1990). Epidemiology of multiple sclerosis in northern Greece. *Acta. Neurol. Scand.* 81, 43-47.
- Milonas I. (1994). Epidemiological data of multiple sclerosis in northern Greece. In: Lauer K, Firnhaber W (eds), *Multiple Sclerosis In Europe. An Epidemiological update.* LTV Press Leuchtturm-Verlag, 332-333.
- Mirza M. (2002). Multipl sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi.* 24, 40-47.
- Mitsonis C.I., Potagas C., Zervas I., Sfagos K. (2009). The effects of stressful life events on the course of multiple sclerosis: a review. *Int. J. Neurosci.* 119, 315-35.
- Mohr D.C., Hart S.L., Julian L., Cox D., Pelletier D. (2004). Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ.* 328, 731-44
- Montgomery S., Bahmanyar S., Hilert J. (2008). Maternal smoking during pregnancy and multiple sclerosis amongst offspring. *Eur. J. Neurol.* 15, 1395-99.
- Myhr K.M., Riise T., Vedeler C., Nortvedt M.W., Gronning R., Midgard R., Nyland H.I. (2001). Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult. Scler.* 7, 59-65.

- Neau J.P., Artaud-Uriot M.S., Lhomme V. (2011). Vitamin D and multiple sclerosis. A prospective survey of patients of Poitou-Charentes area. *Rev. Neurol.* 167, 317-23.
- Nielsen N.M., Jorgensen K.T., Stenager E., Jensen A., Pedersen B.V., Hjalgrim H., Kjær S.K., Frisch M. (2011). Reproductive History and Risk of Multiple Sclerosis. *Epidemiology.* 22, 546-552.
- Nos C., Sastre-Garriga J., Borrás C., Rio J., Tintore M., Montalban X. (2004). Clinical impact of methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Mult.Scler.* 10, 413-6.
- O'Gorman C., Freeman S., Taylor B.V., Butzkueven H., Australian and New Zealand M.S. Genetics Consortium (ANZgene), Broadley SA. (2011). Familial recurrence risks for multiple sclerosis in Australia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* doi:10.1136/jnnp.2010.233064.
- Okuda D.T., Mowry E.M., Beheshtian A., Waubant E., Baranzini S.E., Goodin D.S., Hauser S.L., Pelletier D. (2009). Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology.* 72, 800-5.
- Oliver C.P. (1824). *La Moelle Epiniere et de ses maladies.* Paris: Crevot.
- Opara J.A., Jaracz K., Broła W. (2010). Quality of life in multiple sclerosis. *J. Med. Life.* 3, 352-8.
- Owens G.P., Gilden D., Burgoon M.P., Yu X., Bennett J.L. (2011). Viruses and Multiple Sclerosis. *Neuroscientist.* 29, 1085-92.
- Özakbaşı S., İdiman E., Baklan B., Yulug B. (2003). Childhood and juvenile onset multiple sclerosis: clinical and paraclinical features. *Brain Dev.* 25,233-6.
- Papathanasopoulos P., Gourzoulidou E., Messinis L., Georgiou V., Leotsinidis M. (2008). Prevalence and incidence of multiple sclerosis in western Greece: a 23-year survey. *Neuroepidemiology.* 30, 167-73.
- Paty D.W., Ebers G.C. (1997). Clinical features. In: Paty D.W., Ebers G.C.; (ed) *Multiple sclerosis.* Philadelphia: FA Davis, 135-91.
- Pehlivan M., Kürtüncü M., Tüzün E., Shugaiv E., Mutlu M., Eraksoy M., Akman-Demir G. (2011). The comparison of socio-economic conditions and personal hygiene habits of neuro-Behçet's disease and multiple sclerosis patients. *Int J Hyg Environ Health.* doi:10.11016/j.ijheh.2011.04.001
- Pittock S.J., Mayr W.T., McClelland R.L., Jorgensen N.W., Weigand S.D., Noseworthy J.H., Rodriguez M. (2004). Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology.* 62, 601-6.
- Pittock S.J., Luchinetti C.F. (2007). The pathology of MS. New insights and potential clinical applications. *The Neurologist.* 13, 45-56.
- Pohl D., Rostasy K., Reiber H., Hanefeld F. (2004). CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology.* 63, 1996-7.



- Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A., Filippi M., Fujihara K., Havrdova E., Hutchinson M., Kappos L., Lublin F.D., Montalban X., O'Connor P., Sandberg-Wollheim M., Thompson A.J., Waubant E., Weinshenker B., Wolinsky J.S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 69, 292-302.
- Polman C.H. Reingold S.C., Edan G., Flippi M., Hartung H.P., Kappos L. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis. 2005 revisions to the 'Mc Donald Criteria '. *Ann. Neurol.* 58, 840-6.
- Poser C., Brinar V. (2004). The nature of multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 106, 159-71
- Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L.C., Mc Donald W.I., Davis F.A., Ebers G.C. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann. Neurol.* 13,227-31.
- Pugliatti M., Riise T., Sotgiu M.A., Sotgiu S., Satta W.M., Mannu L., Sanna G., Rosati G. (2005). Increasing incidence of multiple sclerosis in the province of Sassari, northern Sardinia. *Neuroepidemiology.* 25, 129-34.
- Ramagopalan S.V., Dymont D.A., Herrera B.M., Criscuoli M., Yee I.M., Sadovnick A.D., Ebers G.C. (2007). Clustering of autoimmune disease in families at high risk for multiple sclerosis? *Lancet Neurol.* 6, 206-7.
- Ramagopalan S.V., Dymont D.A., Valdar W., Herrera B.M., Criscuoli M., Yee I.M., Sadovnick A.D., Ebers G.C. (2007). Canadian Collaborative Study Group. Autoimmune disease in families with multiple sclerosis: a population-based study. *Lancet Neurol.* 6, 604-10.
- Riise T., Nortvedt M.W., Ascherio A. (2003). Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology.* 2, 1122-24.
- Robinson K., Rudge P. (1977). Abnormalities of the auditory evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Brain.* 100, 19-40.
- Roggieri M., Polizzi A., Pavone L., Grimaldi L.M. (1999). Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology.* 53, 478-84.
- Rolak L.A., Fleming J.O. (2007). The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologist.* 13, 57-72.
- Ropper A.H., Samuels M.A. (2011). Adams and Victor's Principles of Neurology. (Editör: M. Emre), Güneş Tıp Kitabevleri, 9. Baskı, 874-903s, Ankara
- Rot U., Ledinek A.H., Jazbec S.S. (2008). Clinical, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and electrophysiological characteristics of the earliest multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 110, 233-8.
- Sadovnick A.D., Yee I.M., Guimond C., Reis J., Dymont D.A., Ebers G.C. (2009). Age of onset in concordant twins and other relative pairs with multiple sclerosis. *Am. J. Epidemiol.* 170, 289-96.

- Sahraian M.A., Khorramnia S., Ebrahim M.M., Moinfar Z., Lotfi J., Pakdaman H. (2010). Multiple sclerosis in Iran: a demographic study of 8,000 patients and changes over time. *Eur. Neurol.* 64, 331-6.
- Salemi S., D'Amelio R. (2010). Are anti-infectious vaccinations safe and effective in patients with autoimmunity? *Int. Rev. Immunol.* 29, 270-314.
- Saruhan-Direskeneli G., Esin S., Baykan Kurt B., Örnek İ., Vaughan R., Eraksoy M. (1997). HLA DR and DQ associations with multiple sclerosis in Turkey. *Hum Immunol.* 55:59-65.
- Schubert D., Foliart R. (1993). Increased depression in multiple sclerosis patients: a meta-analysis. *Psychosomatics.* 34, 124-30.
- Schumacher G.A., Beebe G., Kibler F., Kurtland L.T., Kurtzke J.F., Mcdowell F. (1965). Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 122, 552-68.
- Sellner J., Kraus J., Awad A., Milo R., Hemmer B., Stüve O. (2011). The increasing incidence and prevalence of female multiple sclerosis-A critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmun Rev.* 10, 495-502.
- Serafini B., Rosicarelli B., Frabciotta D., Magliozzi R., Reynolds R., Cinque P., Andreoni L., Trivedi P., Salvetti M., Faggioni A., Aloisi F. (2007). Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J. Exp. Med.* 204, 2899-912.
- Serafini B., Rosicarelli B., Magliozzi R., Stigliano E., Aloisi F. (2004). Detection of ectopic B cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol.* 14, 164-74.
- Simone I.L., Carrara D., Tortorella C., Liguori M., Lepore V., Pellegrini F., Bellacosa A., Ceccarelli A., Pavone I., Livrea P. (2002). Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology.* 59, 1922-1928.
- Simpson S.Jr., Blizzard L., Otahal P., Van der Mei I., Taylor B. (2011). Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 10, 240-51.
- Siva A., Saip S., Altintas A., Jacob A., Keegan B.M., Kantarci O.H. (2009). Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease. *Mult. Scler.* 15, 918-27.
- Skerrett T.N., Moss-Morris R. (2006). Fatigue and social impairment in multiple sclerosis: The role of patients cognitive and behavioral responses to their symptoms. *Journal of Psychosomatic Research.* 61, 587-93.
- Smestad C., Sandvik L., Holmoy T. Harbo H.F., Celius E.G. (2008). Marked differences in prevalence of multiple sclerosis between ethnic groups in Oslo, Norway. *Neurol.* 255, 49-55.
- Smolders J., Thewissen M., Damoiseaux J. (2011). Control of T cell activation by vitamin D. *Nat. Immunol.* 12, 3-4.

- Soyuer F., Mirza M., Öztürk A. (2005). Multipl Skleroz'da yaşam kalitesi üzerine yorgunluk ve yetersizliğin etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi*. 27, 147-151.
- Stadelmann C., Brück W. (2008). Interplay between mechanisms of damage and repairing multiple sclerosis. *J. Neurol.* 255, 12-8.
- Storch M., Lassman H. (1997). Pathology and pathogenesis of demyelinating diseases. *Curr. Opin. Neurol.* 10, 186-92.
- Stuart M., Bergstrom L. (2011). Pregnancy and multiple sclerosis. *J. Midwifery Womens Health.* 56, 41-7.
- Sumelahti ML, Hakama M, Elovaara I, Pukkala E., (2010). Causes of death among patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 16, 1437-42.
- Swanton J.K., Rovira A., Tintore M., Altmann D.R., Barkhof F., Filippi M., Huerga E., Miszkil K.A., Plant G.T., Polman C., Rovaris M., Thompson A.J., Montalban X., Miller D.H. (2007). MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol.* 8, 677-86.
- Terzi M., Birinci A., Cetinkaya E., Onar M.K. (2007). Cerebrospinal fluid total tau protein levels in patients with multiple sclerosis. *Acta. Neurol. Scand.* 115, 325-30.
- Terzi M., Kocamanoglu B., Guz H., Onar M. (2009). The Eating Attitudes in Multiple Sclerosis Patients. *Journal of Neurological sciences-Turkish.* 26, 311-317
- Tintore M., Rovira A., Rio J., Tur C., Pelayo R., Nos C. Téllez N., Perkal H., Comabella M., Sastre-Garriga J., Montalban X. (2008). Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology.* 13, 1079-83.
- Trapp B.D., Stys P.K. (2009). Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 8, 280-91.
- Tremlett H.L., Devonshire V.A. (2006). Does the season or month of birth influence disease progression in multiple sclerosis? *Neuroepidemiology.* 26, 195-8.
- Trojano M., Avolio C., Manzari C., Calò A., De Robertis F., Serio G., Livrea P. (1995). Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 58, 300-306.
- Trojano M., Liguori M., Bosco Zimatore G., Bugarini R., Avolio C., Paolicelli D., Giuliani F., De Robertis F., Marrosu M.G., Livrea P. (2002). Age-related disability in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 51, 475-80.
- Tunalı G. (2004). Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri J. Neur.* 2, 161-5.
- Tunalı G., (2004). Multipl Skleroz tanısında beyin omurilik sıvısı muayenesi. *Türkiye Klinikleri J. Neur.* 2, 203-4.
- Turan OF. (2004). Multipl Skleroz'un Ayrıcı Tanısı. *Türkiye Klinikleri J. Neur.* 2, 210-215.

- Türk Börü Ü., Alp R, Sur H., Gül L. (2006). Prevalence of Multiple Sclerosis Door-to-Door Survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*. 27, 17-21.
- Ünal A., Emre U. (2009). Multipl Skleroz'da atak tedavisi. *Türkiye Klinikleri J. Neur.* 2,75-80.
- Van der Meer I.M., Middelkoop B.J., Boeke A.J. (2011). Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Sahara African populations in Europe and their countries of origin: an overview. *Osteoporos Int.* 22, 1009-21.
- Veauthier C., Radbruch H., Gaede G., Pfueller C.F., Dörr J. (2011). Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study *Multiple Sclerosis*. 17, 613-622.
- Wachowius U., Talley M., Silver N., Heinze H.J., Sailer M. (2001). Cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*. 23, 516 -21.
- Weinshenker B.G., Rice G.P.A., Noseworthy J.H., Carriere W., Baskerville J., Ebers G.C. (1991). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain*. 114, 1045-1056.
- Wellek A., Korsukewitz C., Bach J.P, Schock S., Eienbro`C., Seitz F., Spengler A., Hemmer B., Schlegel K., Oertel W.H, Sommer H., Tackenberg B. (2011). Sibling disability risk at onset and during disease progression in familial multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 17, 1-7.
- WHO, (1997). WHO Expanded Program on İmmünization. Lack of evidence that Hipatitis B vaccine causes multiple sclerosis. *Weekly Epidemiological Record*. 72, 149-156.
- Willer C.J., Dymont A., Risch N.J., Sadovnick D.A., Ebers C.G. (2003). Twin concordance and subling recurrence rates in multiple sclerosis. *PNAS*. 100, 12877-82.
- Yeo T.W., De Jager P.L., Gregory S.G., Barcellos L.F., Walton A., Goris A., Fenoglio C., Ban M., Taylor C.J., Goodman R.S., Walsh E., Wolfish C.S., Horton R., Traherne J., Beck S., Trowsdale J., Caillier S.J., Ivinson A.J., Green T., Pobywajlo S., Lander E.S., Pericak-Vance M.A., Haines J.L., Daly M.J., Oksenberg J.R., Hauser S.L., Compston A., Hafler D.A., Rioux J.D., Sawcer S. (2007). A second major histocompatibility complex susceptibility locus for multiple sclerosis. *Ann. Neurol*. 61, 228-236.
- Yong V.W. (2002). Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetat in MS. *Neurology*. 59, 802-8.
- Yüceyar N.A. (2009). Multipl Skleroz'da yeni tedavi seçenekleri. *Türkiye Klinikleri J. Neur.* 2, 106-14.
- Zhu Y., He Z.Y., Liu H.N. (2011). Meta-analysis of the relationship between homocysteine, vitamin B<sub>12</sub>, folate, and multiple sclerosis. *J. Clin. Neurosci.*18, 933-8.
- Zivadinov R., Bakshi R. (2004). Role of MRI in multiple sclerosis II: brain and spinal cord atrophy. *Front Biosci*. 9:647-64.

Zwart S.R., Mehta S.K., Ploutz-Snyder R . (2011). Response to vitamin D supplementation during Antarctic winter is related to BMI, and supplementation can mitigate Epstein-Barr Virus Reactivation. *J Nutr.* 141(4):692-7.

**Ek 1. ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ A.D.**  
**MULTİPL SKLEROZ PREVALANS ve DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER FORMU**

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Cinsiyet: E K

Tel. No: \_\_\_\_\_

Sorumlu merkeze ilk başvuru tarihi: \_\_\_\_\_

Sorumlu merkezde son görüldüğü tarih: \_\_\_\_\_

Doğum tarihi (ay- yıl): \_\_\_\_\_

Doğum yeri (İl-ilçe): \_\_\_\_\_

Mesleği: \_\_\_\_\_

Eğitim yılı: \_\_\_\_\_

Halen yaşadığı yer (İl-ilçe-mahalle): \_\_\_\_\_

İlk 15 Yılıının geçtiği yer (İl-ilçe): \_\_\_\_\_

Yaşadığı yerde ikamete başladığı tarih: \_\_\_\_\_

Yaşadığı yere önceden göç varsa tarih: \_\_\_\_\_

Göç edenin yakınlığı: \_\_\_\_\_

Göç yeri: \_\_\_\_\_

**Özgeçmiş:**

\_\_\_\_\_ (1-özellik taşıyor, 2-Özellik taşıyor- diğer otoimmün hastalıklar, tiroid, psoriasis, rornatoid artrit, sjögren, Behçet, fmf, aşı vb, 3-Özellik taşıyor- genetik hastalık, 4-Diğer, 9-Bilinmiyor)

**Soygeçmiş :**

\_\_\_\_\_ Ailede MS (1- var, 2- yok, 3- şüpheli, 4- diğer, örneğin izole sendromlar, 9 - bilinmiyor)

\_\_\_\_\_ Aiiide MS varsa kimde olduğunu belirtiniz  
(1- annede, 2- babada, 3- kız kardeşte, 4- erkek kardeşte, 5- birden fazla kardeşte, 6- kızında, 1- oğlunda, B- ikizinde, 9-dİğer, örneğin teyze, kuzen, amca vb.)

\_\_\_\_\_ Aiiide bilinen otoimmün hastalık (1- var, 2- yok, 3- şüpheli, 4- diğer, 9- bilinmiyor)

**KLİNİK BİLGİ**

\_\_\_/\_\_\_ Hekime ilk başvuru tarihi (ay/yıl)

\_\_\_/\_\_\_ MS tanısı alma tarİhi-(McDonald) (ay/yıl)

\_\_\_ MS tipi (McDonald kriterlerine göre 1- kesin MS, 2-olası MS)

\_\_\_ MS klinik seyri (1:RR, 2;SP, 3:PP, 4:RP, 5:CIS, 9:diğer)

\_\_\_/\_\_\_ Hastalık başlangıç tarihi (ay/yıl)

Toplam atak

sayısı: EDSS:

**Hastalığın başlangıç şekli**

Başlangıç şekli

(1- monosemptomatik

2- Polisemptomatik monaregional/ tek yerdeki tek lezyonla açıklanabilir,

3- Polisemptomatik-poliregional/ farklı yerlerde farkh lezyonlarla açıklanacak çoğul

semptomlar,

4- Polisemptomatik yerleşimin tek veya çoğul lezyonlu olduğu belirlenemiyor,

- 5- diğer,  
9- bilinmiyor)

**Başlangıç semptomları:**

- \_\_\_\_ Optik nörit/vizyon kaybı  
\_\_\_\_ Dİplopi  
\_\_\_\_ Vertigo  
\_\_\_\_ Dizartri  
\_\_\_\_ Fasyal parezi, miyokimi  
\_\_\_\_ Nevralji  
\_\_\_\_ Diğer kranial nöropatlere ait semptomlarım: disfaji  
\_\_\_\_ Hemiparezi  
\_\_\_\_ Paraparezi  
\_\_\_\_ Tetra parezi  
\_\_\_\_ Triparezi  
\_\_\_\_ Monoparezi  
\_\_\_\_ Parestezi, Disestezi  
\_\_\_\_ Hipoestezi, Anestezi  
\_\_\_\_ Beceriksiz el  
\_\_\_\_ Tremor (el, baş)  
\_\_\_\_ Gövde ataksisi  
\_\_\_\_ Ekstremitte ataksisi  
\_\_\_\_ Sfinkter bozukluğu (üriner, anal)  
\_\_\_\_ Cinsel fonksiyon bozukluğu  
\_\_\_\_ Lhermitte bulgusu  
\_\_\_\_ Psikişik bozukluklar  
\_\_\_\_ Kognitif bozukluk  
\_\_\_\_ Patolojik yorgunluk(fatigue)  
\_\_\_\_ Diğer

**İlk MS atağu ile ilişikili presipitan faktör:**

- \_\_\_\_ Presipitan faktör(1-viral aşı,2- infeksiyon, 3-zayıflama, 4- travma, 5- hamilelik, 6- postpartum, 7- stress/ emosyonel travma, 8- diğer, 9-tanımlanan faktör yok)

**Kranyal MR:**

- \_\_\_\_ **Kranyal MR tarihi** (ay/ yıl)  
• \_\_\_\_ **Lezyon bilgileri** (1- lezyon yok,2- tek lezyon,3-üç veya daha az lezyon, 4- dört veya daha fazla lezyon,9-bilinmiyor)  
\_\_\_\_ **Gadolinium**{ 1- tutulum yok, 2- tutulum var, 3- şüpheli, 4- verilmedi, 5- yok-ancak hasta 4 hafta içinde IVMP almış, 9 -bilinmiyor)

**Spinal MR: Lezyon bilgileri** (1- lezyon yok, 2- tek lezyon, 3- multipl lezyonlar, 9- bilinmiyor)

BOS IgG indeksi(1-normal, 2- artmış, 3- bakılmadı,9- bilinmiyor)

Bakıldıysa değerini belirtiniz \_\_\_\_\_

Bos OKB( 1- pozitif, 2- negatif, 3- bakılmadı, 4- bakıldı güvenilir değer, 9- bilinmiyor)

VEP sonuç (1- normal, 2- tek taraflı patolojik,3-bilateral patolojik)

## **Ek 2. GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM ÖLÇEĞİ**

**(EDSS: Expanded Disability Status Scale)**

**0.0** Normal nörolojik muayene [ Bütün fonksiyonel Sistemlerde (FS) derece 0 ]

**1.0** Özürlülük yok, bir FS' de minimal belirtiler (derece 1)

**1.5** Özürlülük durumu olmaksızın birden fazla FS' de minimal bulgular (birden fazla FS derece 1)

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

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

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

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

**4.0** Tam ambulatuvar hasta. Bir FS' de derece 4 (diğerleri 0 veya 1)'den oluşan göreceli şiddetli özürlülük. Hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.

**4.5** Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak tam ambulatuvar, geri kısmında minimal düzeyde yardıma gereksinim duyar. Nispeten şiddetli özürlülük söz konusudur. Genellikle bir FS derece 4 (diğerleri 0 veya 1) veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. Yardım almadan ve dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

**5.0** Yardımsız 200 metre yürüyebilir; özürlülük tam günlük aktivitesini bozacak kadar şiddetli (özel önlem olmaksızın tam gün çalışabilme gibi, genel olarak FS eşdeğerleri tek başına bir FS' de derece 5, diğerleri 0 veya 1) ya da genellikle 4. basamağın özelliklerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları.

**5.5** Yardımsız veya dinlenmeksizin 100 metre yürüyebilir. Özürlülük tam günlük aktiviteleri engel olabilecek kadar şiddetli. (genel olarak FS eşdeğerleri bir FS' de tek başına bir derece 5, diğerleri 0 veya 1) yada daha önceki basamağın limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları.



**6.0** Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı veya tek taraflı sürekli yardım (koltuk değneği, baston vb.) gerektirir (genel FS eşdeğerleri birden çok FS' de 3 veya daha fazla derece kombinasyonu).

**6.5** Dinlenmeden 200 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir (genel FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 veya daha fazla derece' de bozukluk kombinasyonları).

**7.0** Yardımla bile 5 metrenin üzerinde yürüyemez, esasen tekerlekli sandalyeye muhtaç; standart tekerlekli sandalyeyi sürebilir ve tek başına yer değiştirebilir; günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS' de derece 4+ kombinasyonlarıdır; (çok nadiren, tek başına piramidal derece 5).

**7.5** Bir kaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlı; yer değiştirmek için yardıma ihtiyacı olabilir; sandalyeyi sürebilir, fakat standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilir (genel FS eşdeğerleri birden fazla FS' de derece 4).

**8.0** Esas olarak yatak veya sandalyeye bağımlı ya da tekerlekli sandalye ile hareket edebilir, fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir; genellikle kollarını etkin kullanılabilir (genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle 4+ derecelerin kombinasyonları).

**8.5** Günün büyük kısmında yatağa bağımlıdır; kolların bir miktar etkili kullanılabilir. Bazı kendine bakma fonksiyonlarını devam ettirebilir (genel FS eşdeğerleri birçok sistemde genellikle derece 4+ kombinasyonları).

**9.0** Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir (genel FS eşdeğerlerinin çoğu derece 4+ kombinasyonları).

**9.5** Tamamen çaresiz yatalak; etkin iletişim kurulamaz ya da yiyemez, yutamaz (genel FS eşdeğerleri hemen hepsi derece 4+ kombinasyonları).

**10.0** MS' ye bağlı ölüm.