



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA ATAK VE  
REMİSYON DÖNEMLERİNDE SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN VE  
NÖROPSİKOLOJİK TESTLERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Elif Nalan GÖKÇEN TOLGAY

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA ATAK VE  
REMİSYON DÖNEMLERİNDE SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN VE  
NÖROPSİKOLOJİK TESTLERLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Elif Nalan GÖKÇEN TOLGAY**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Ömer Faruk TURAN**

**BURSA-2011**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	i
İngilizce Özet .....	v
Giriş .....	1
Multipl Skleroz.....	1
D Vitamini ve İmmun Sistem Üzerindeki Etkisi.....	9
Multipl Skleroz'da D vitamininin rolü.....	13
Gereç ve Yöntem.....	17
Bulgular .....	20
Tartışma.....	28
Sonuç.....	35
Kaynaklar.....	37
Ekler.....	46
Teşekkür.....	63
Özgeçmiş.....	64

## ÖZET

Çalışmamıza McDonald tanı kriterlerine göre kesin Relapsing Remiting Multipl Skleroz (RRMS) tanısı almış olan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği ve MS Polikliniği'nde izlenen 32 MS hastası ve kontrol grubuna da herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan 15 sağlıklı gönüllü alındı. RRMS hastalarında atak sırasında alınan serum örneklerinden D vitamini metabolizmasına yönelik olarak 25 hidroksivitamin D, PTH, TSH, Ca, P, Mg, Cl, ALP, Kreatinin çalışıldı ve nörolojik muayeneleri yapılarak Expanded Disability Status Scale (EDSS) – Genişletilmiş Özürlülük durum ölçeği'ne göre özürlülük durumları belirlendi. Hastaların yorgunluk, dikkat, depresyon, anksiyete ve kognitif durumları, uzman psikolog tarafından Fatigue Severity Scale (FSS) - Yorgunluk Şiddet Skalası, Paced Auditory Serial Addition Test (PASSAT), Beck Depresyon Envanteri, Sürekli kaygı ölçeği (STAI Form TX-1-2), Mini Mental State examination (MMSE) ve MS'te Benedict Kognitif Bozukluk testleri ile psikometrik olarak değerlendirildi. Atak döneminde değerlendirilen tüm hastalar 2 ay sonra remisyon döneminde de aynı parametreler açısından yeniden değerlendirildi ve MS'lilerde relaps ve remisyon dönemlerindeki D vitamini metabolizması ile ilgili değişiklikler karşılaştırıldı. Aynı yaş grubunda ve benzer eğitim seviyesindeki, önemli herhangi bir sağlık problemi ve nörolojik hastalığı olmayan 15 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunda da aynı parametreler incelenerek, MS hastalarının relaps ve remisyon dönemlerindeki verileri ile karşılaştırıldı.

Hastalara yaşı, cinsiyeti, doğum yeri, şu anda nerede yaşadığı, ne zamandan beri yaşadığı, daha önce nerede yaşadığı, diyet alışkanlıkları, güneş ışınlarına maruziyet derecesi, daha önce steroid alıp almadığı, aldı ise kaç defa ve ne yolla (İV, Oral) aldığı, daha önce D vitamini tedavisi alıp almadığı, kaç yıllık MS hastası olduğu, kaç atak geçirdiği, immun modülatör tedavi alıp almadığı, başka bir otoimmun

hastalığının olup olmadığı, ailede başka MS hastası olup olmadığı, sigara kullanıp kullanmadığı, devamlı kullandığı ilaçlar olup olmadığı hakkında sorular içeren 21 soruluk bir anket uygulandı. Anketlerden elde edilen veriler ile biyokimyasal sonuçlar, EDSS skorları ve psikometrik test sonuçları istatistiksel korelasyon yöntemleri ile karşılaştırıldı. Sonuçlar literatür verileri ile karşılaştırılarak tartışıldı.

Çalışmamızda MS hastalarında serum 25(OH)D düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu, serum 25(OH)D seviyeleri ile EDSS skorları arasında ters orantı olduğu tespit edildi, RRMS hastalarında serum 25(OH)D seviyelerinin relaps dönemlerinde remisyon dönemlerine göre daha da düşük olduğu gösterildi. D vitamini metabolizması ile ilgili diğer biyokimyasal parametrelerle ilgili olarak hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Hastalara uygulanan yorgunluk, dikkat, depresyon, anksiyete ve kognitif durumları ile ilgili psikometrik testlerde kontrol grubuna göre daha kötü skorlar elde edildi ve bu skorların relaps dönemlerinde daha da kötüleştiği gözlemlendi. Ancak bu skorlar ile serum 25(OH)D seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Anahtar kelimeler:** Multipl skleroz, D vitamini, 25(OH)D.

## **SUMMARY**

### **The Assessment of Serum Vitamin D Levels and Relation Between these Levels and Neuropsychologic Tests at Relaps and Remission Periods in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis**

In our study, we assessed 32 patients who had diagnosed RRMS certainly according to McDonald criteria and followed in Uludag University Medical Faculty Neurology Clinic and Polyclinic and 15 healthy volunteers. 25(OH)D, PTH, TSH, Ca, P, Mg, Cl, ALP and kreatinin levels detected in blood at relaps time in RRMS patients according to vitamin D metabolism. Neurologic examination were performed and Expanded Disability Status Scale (EDSS) were determined. The patients were assessed by expert psychologist with Fatigue Severity Scale (FSS), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Beck Depression Scale, STAI Form TX-1-2, Mini Mental State Examination (MMSE), Benedict Cognitive Impairment tests psychometrically. All parameters in relaps period were compared with remission period two months later. Also the same parameters examined in 15 healthy volunteers whose age and education level were similar to patients. The data was compared with RRMS patients relaps and remission data.

The questionnaire including age, sex, birth town, living town, previous living town, diet habits, degree of exposing to sunlight, steroid usage, usage time and method (iv, oral), vitamin D usage, duration of MS disease, relaps numbers, profilactic therapy, another autoimmun disease presence, MS presence in family, smoking, regular medication state was applied to patients. The data from questionnaire was compared with biochemistry results, EDSS scores and psychometric test result using statistical correlation methods. And then the results were compared with lecture data and discussed.

We found lower serum levels of 25(OH)D in MS patients than control group and there was negative correlation between serum 25(OH)D levels and EDSS scores. There was no significant difference between patients and control group according to other biochemical statistically. The psychometric test scores about fatigue, attention, depression, anxiety and cognitive state were lower in patients and these scores got worse at relapsing period. But there was no significant difference between these scores and serum 25(OH)D levels statistically.

**Key words:** Multiple sclerosis, Vitamin D, 25(OH)D

# GİRİŞ

## 1. Multipl Skleroz

MS, çoğunlukla genç erişkin yaşta başlayan, yineleyen nörolojik fonksiyon bozukluklarıyla seyreden, etyolojisi henüz çok iyi bilinmeyen, kronik, inflamatuvar ve demiyelinizan Santral Sinir Sistemi (SSS) hastalığıdır. Kırk yaşın altında genç erişkinlerde travmadan sonra en sık özürülük ve yeti yitimi yapan nörolojik hastalıktır (1-3).

Hastalıktan, ilk kez Fransız araştırmacı Charles Prosper Ollivier d'Angers 1824 yılında parapleji nedenlerinin yer aldığı spinal kord hastalıkları kitabında bahsetmiştir. Bundan kısa bir süre sonra Carswell patolojik anatomi atlasında bir MS olgusu sunmuştur. Devamında Cruveilhier klinik olgu sunumları ile birlikte MS in tüm patolojik tanımını atlasında yayınlamıştır. Frerichs, Valantiner, Turck, Rokitansky ve Rindfleisch konuya önemli katkılarda bulunmuşlardır. Sonraki yıllarda Jean- Martin Charcot ve asistanı Edme Vulpian, paralizi ve tremoru olan genç hastalardan oluşan otopsi serilerinde spinal kordda, beyin sapında ve beyinde gri yama tarzı tutulumların olduğunu göstermişlerdir. 1866 yılında Charcot'un " *sclérose en plaque disseminée*" tanımı literature geçmiştir. MS bugünkü anlamda klinik ve patolojik özellikleriyle ilk olarak 1868'de yine Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. Charcot, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerinin diğer hastalıklardan farklı olduğunu vurgulamış, klinik spektrumunu ve histolojik görünümünü tanımlamış, inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğuna dikkat çekmiştir. Sonraki yaklaşık 150 yıl boyunca hastalık hakkındaki bilgilerimiz bu eski tanım üzerine oturtulmuştur. Günümüzde Multipl Skleroz, klinik karakteristik özellikleri, MRI bulguları ve farklı patolojik özellikleri ile sınıflandırılmıştır (4-6).

Yirminci yüzyılın ilk yarısında hastalığın etyolojisinde spiroket ve sifiliz gibi enfeksiyöz ajanların, vasküler mekanizmaların rolü araştırılmış, tedaviye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Demiyelinizan hastalıkların



anlaşılmasında en önemli adım, 1935'te Rivers, Sprint ve Berry'nin MS'in bir hayvan modeli olan Deneysel Otoimmün Ensefalomyeliti (Experimental Autoimmun Encephalomyelitis, EAE) tanımlamaları ile atılmış ve bu hipotezin MS'in immünopatogenezinin anlaşılmasında belirgin katkısı olmuştur. (6-8)

MS çok nadir görülen bir hastalık değildir. Dünya üzerinde 2 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir. Sadece ABD'de 400 000 kişiyi etkiler. Görülme sıklığı coğrafi konuma göre 5-200/100.000 olduğu düşünülmektedir. Türkiye'de yapılmış resmi bir prevalans yada insidens çalışması olmamakla birlikte Kıbrıs Türk kesiminde yapılan bir epidemiyolojik çalışma MS sıklığının 24/100 000 olduğunu ortaya koymuştur. Bir başka çalışmaya göre de Edirne'de 34/100 000 ve Maltepe'de 101/100 000 olarak bulunmuştur. MS'e sıcak bölgelerde daha az rastlanmaktadır. Ekvatorda hemen hemen hiç görülmezken kuzey ve güney yarımkürede kutuplara doğru gittikçe MS sıklığında artış görülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitamininin MS'in gelişmesi ve atakların önlenmesinde önemli bir çevresel faktör olduğu gösterilmiştir. Güneş ışığının az olduğu coğrafi bölgelerde D vitamini sentezi de az olduğundan MS riski artmaktadır. Genellikle otoimmün hastalıklar, özellikle de MS kadınları erkeklerden daha fazla etkiler. Kadın/erkek oranı 1.77/1'dir. Kadınlardaki ortalama başlangıç yaşı, erkeklerden 5 yıl daha öncedir. Belirtiler, en sık 20 ile 40 yaşları arasında başlamaktadır, ancak nadiren 10 yaşından önce ya da 60 yaşından sonra da başlayabilmektedir. MS, beyaz ırkta ve Avrupa kökenlilerde daha sık görülür, buna karşın Asya kökenlilerde ve siyahlarda risk düşüktür (1-3, 9-16).

En sık görüldüğü bölgeler Kuzey Avrupa, Kuzey ABD, Kanada, Güneydoğu Avustralya ve Yeni Zelanda'dır. Bu ülkelerdeki prevalans 30-80/100,000 veya biraz daha fazladır. Orta sıklıkta görüldüğü bölgeler Güney Avrupa, Güney ABD, Kuzey Avustralya, Kuzey İskandinavya, Güney Afrika ve Güney Amerika'dır (5-29/100.000). Asya (Çin, Japonya), Afrika, Meksika ve Güney Amerika'nın kuzeyi de düşük prevalansa sahip bölgelerdir (<5/100,000) (1).

Prevalansın coğrafi bölgelere göre belirgin değişkenlik göstermesi, buna sebep olabilecek çevresel bir faktörün MS patogenezinde rol

oynayabileceği konusunda merak uyandırmış ve MS prevalansının yüksek olduğu ülkelere göç eden topluluklar üzerinde birtakım epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Bu veriler puberte yaşından sonra yüksek risk taşıyan bir bölgeden düşük risk taşıyan bir bölgeye göç eden kimselerde önceki riskin devam ettiğini, çocukluk çağında göç edenlerde ise riskin yeni yaşam bölgesi ile uyumlu olduğunu göstermiştir. Buna neden olan faktörlerin güneş ışığına maruz kalma, ısı ve nem değişiklikleri gibi bir takım çevresel etkenler, viral yada bakteriyel enfeksiyöz ajanlar yada beslenme alışkanlıkları olabileceği düşünülmektedir (1, 8, 11, 17)

MS'in nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın, genetik yatkınlığı olan kişilerde, bazı çevresel faktörlerin ve viral enfeksiyonların katkısıyla, SSS'de gelişen otoimmün yanıt sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir (1, 8, 17, 18). Son yıllarda yapılan gözlemsel çalışmalarda güneş ışığı ve diyet ile alınan ve immun modülatör bir madde olan Vit D3 (25 hidoksivitamin D)'nin, MS'in gelişmesi ve atakların önlenmesinde önemli bir çevresel faktör olabileceği vurgulanmaktadır (13-15).

MS'in ailesel kümelenmesi de bilinen bir gercektir. MS hastalarının yaklaşık % 15'inde ailede etkilenmiş bir başka birey daha vardır; en yüksek risk ise hastanın kardeşlerinde söz konusudur. Monozigot ikizlerde konkordans %20-25, dizigotlarda ise %2.4-5'tir. Ailesinde MS olan bireylerde hastalık riskinin arttığına ait veriler ve ikizlerle ilgili yapılan çalışmalar, MS'te genetik faktörlerin rol oynadığını, ancak bunun daha çok genetik yatkınlık şeklinde olduğunu düşündürmektedir (1, 8, 10).

Altıncı kromozomun kısa kolunda yerleşen HLA DR ve DQ bölgesine yakın bir genin bu hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir. MS poligenik bir hastalıktır. MS'de sıklıkla HLA DR15, DQ6, A3, B7, DW2 DR3 ve DR2 birlikteliği görülür Bu belirteçlerden birinin bulunması kişinin MS geliştirme riskini 3 ila 5 kat artırır (8, 10, 19)

MS lezyonlarının histolojik görünümü, genetik bilgiler, hastalığın EAE'ye benzerliği, immünomodülatör ve immünosupresif tedaviye verdiği yanıt, MS'in, miyeline spesifik aktif CD4+ T helper (Th) hücreleriyle ortaya

çıkan otoimmün bir hastalık olduğu fikrini desteklemektedir. Humoral immün sistemin de hastalık sürecinde rol oynadığı, hastaların çoğunun BOS'unda SSS'de bulunan B lenfositleri tarafından üretilen oligoklonal immün protein antikorlarının bulunmasından anlaşılmaktadır (10, 17, 18, 20, 21).

MS'in immünopatogenezi, T lenfositler üzerine odaklanmıştır. T lenfositler, CD4+ ve CD8+ T hücreleri olarak ikiye ayrılmaktadır. CD4+ T helper hücreler, MHC-sınıf II molekülü ile sunulan eksojen antijenleri tanıırken, CD8+ T süpresör hücreler, MHC-sınıf I molekülü ile sunulan endojen antijenleri tanırlar. CD4+ T hücreleri, 2 farklı Th hücrelerine dönüşür. Th1 hücrelerinin proinflamatuvar etkileri vardır, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında (EAE gibi) rol oynarlar. Th2 hücrelerinin ise, antiinflamatuvar etkileri vardır, antikor aracılı olaylarda yer alır ve Th1 hücrelerinin etkilerini antagonize ederler (22, 23).

Th1 hücreleri, IL-1, IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  salgılar. IFN- $\gamma$ , Th1 gelişimini artırırken, Th2 çoğalmasını azaltır. Th1 hücreleri, salgıladıkları bu sitokinler ile inflamasyonu artırır. Th2 hücreleri ise, çoğu antiinflamatuvar etkili olan IL-3, IL-4, IL-5, IL 10, IL-13, IL-16 ve TGF- $\beta$  salgılar. Ayrıca Th2 hücreleri, Th1 hücrelerinin etkilerini antagonize ederek, akut ve kronik inflamasyonu azaltırlar (8, 22, 24-27).

MS'deki immünolojik olaylar, CD4+ T hücrelerinin periferde sensitize olmasıyla başlar. Bu sensitizasyon, bir otoantijenin antijen sunan hücre (APC) ile SSS'ye giren lenfositlerdeki spesifik T hücre reseptörüne (TCR) sunulması ile olur. Antijen ile APC'nin karşılaşması sonucu, nötr CD4+ T hücreleri, T hepler hücrelerine dönüşür. Aktif T hücreleri, serebrovasküler endotelyumdaki matriks metalloproteinaz (MMPs) gibi proteolitik enzimler aracılığı ile KBB'ni geçerek SSS parankimine ulaşır. Bu adım, MS patogenezinde başlatıcı olaydır (5, 8, 24, 28). KBB'yi geçen CD4+ Th1 hücreleri, IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$  ve diğer sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını sağlar ve KBB'nin daha fazla bozulmasına neden olurlar. Sonrasında hücrelerin içeri girmesi, miyelin ve oligodendrositlere direkt hasar veren mikroglia'yı aktive eder veya nitrik oksit ve serbest radikaller gibi doku hasarı yapan moleküllerin üretimine yol açar. Bu inflamatuvar süreç sonucunda

miyelin ve oligodendrositler hasarlanır ve demiyelinizasyon meydana gelir. Bunu da akson hasarı ve astrositik proliferasyon izler (8, 29, 30).

MS lezyonlarının patolojik göstergeleri Kan-Beyin Bariyeri (KBB)'nin yıkımı, multifokal inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, reaktif gliozis ve akson dejenerasyonunu içerir. SSS miyelininin ve oligodendrositlerin immun-bağımlı yıkımı MS'in primer patolojisini oluşturur (7).

MS'de beynin makroskopik incelemesinde değişken derecelerde atrofi ve ventrikuler dilatasyon görülür. Beynin kesit yüzeyinde aktif plaklar, sınırları net olarak ayırt edilemeyen, beyazımsı sarı veya pembe renkli izlenir. Daha eski plaklar ise translusen yada mavi-gri renkte görülürler.

Mikroskopik olarak, aksonların göreceli olarak korunduğu oligodendrosit kaybı ve astroglial skarlaşma ile çok sayıda demiyelinizasyon alanı ve beyaz maddede multipl inflamasyon ile karakterizedir. Aktif plakların histolojik incelemesinde perivasküler T lenfositler, makrofajlar ve bazen plazma hücre infiltrasyonu görülür. Plağın merkezinde en belirgin olan makrofajlar, miyelin lamellerinin aksonlardan soyulmasında önemli bir rol oynar. Plakta reaktif astrositler de bulunur. İmmunhistokimyasal çalışmalarda süregelen immun reaktivitenin göstergesi olarak aktif plaklarda sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (1, 2, 3, 5, 7).

MS patogenezinde miyelin basic proteinin (MBP) önemli rolü olduğu söylenmesine rağmen, proteolipid protein (PLP), miyelin associated glikoprotein (MAG) ve miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) gibi miyelin proteinlerinden hiçbirisinin MS'de otoimmün hedef olduğu gösterilememiştir (17, 31).

Hastalığın karakteristik özellikleri relaps ve remisyonlarla seyretmesi ve SSS'de birden fazla lezyona ait klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasıdır. Klinik bulguların yavaş yavaş kaybolması da MS için tipiktir (3, 18)

Atak, akut veya subakut başlangıçlı, günler haftalar içerisinde en yüksek düzeye ulaşan, sonrasında semptom ve bulgularda değişken derecelerde düzelmeyen görüldüğü klinik disfonksiyon olarak

tanımlanmaktadır. Atak için minimum süre 24 saattir ve iki atak arasında en az bir aylık bir süre olmalıdır (32).

Duysal belirtiler en sık karşılaşılan ilk belirtilerdir. Hastaların % 52-70'inde ortaya çıkar. Duyu kaybı, paresteziler, dizesteziler ve hiperesteziler siktir. Bunlar herhangi bir dağılımda olabilir, bir ya da iki ekstremitede, extremitelerin bir bölgesine sınırlı, gözde, yüzde ya da dağınık olarak bulunabilir (6, 10, 33). Sık karşılaşılan bir tablo, ayakta ya da elde karıncalanma hissinin başlaması ve sonra ipsilateral olarak yükselmesidir. Lhermitte bulgusu (genellikle boyun fleksiyonundan sonra ortaya çıkan, ekstremitelere veya sırtta doğru yayılan ani başlangıçlı elektriklenme hissi) izlenebilir. Brown-Sequard sendromu tipi duyu bozukluğu görülebilir. MS hastalarının büyük çoğunluğu kalıcı duyu kusuru gösterirler. Genellikle alt ekstremitede distalinde vibrasyon ve pozisyon duyusu azalmıştır.

Motor belirtiler ikinci sıklıkta izlenen başlangıç belirtileridir ve en sık bir veya her iki alt ekstremitede izlenirler. Kas zaafı, refleks artışı ve spastisite görülür. Motor belirti ve bulgular, akut ya da kronik ve ilerleyici olarak görülebilir. Genellikle diğer belirtilerle birlikte dir. Paraparezi, quadriparezi, hemiparezi veya bir ekstremitede güçsüzlük sık karşılaşılan belirtilerdir. Kas atrofisi genellikle kullanılmamaya bağılı olarak gelişir. MS'de spinal kord bulguları (Transvers Miyelit), sıklıkla asimetrik ve inkomplettir. Birkaç saat ve gün içinde ortaya çıkan paraparezi, seviye veren duyu kusuru, bilateral babinski yanıtı ve sfinkter kusurları bulunabilir.

Optik nöropati, üçüncü sıklıkta izlenen başlangıç belirtileridir (% 17). Hastaların % 50'den fazlası yaşamının bir döneminde bir optik nöropati atağı gecirebilir (6, 33). En sık karşılaşılan belirti, bir gözde birkaç gün içerisinde gelişen görme azalmasıdır. Özellikle göz hareketleri sırasında oluşan göz çevresindeki ağrıya fotofobi eşlik edebilir. Afferent pupil defekti, görme keskinliğinin azalması, renk algılamasında bozulma ve görme alanı testinde sıklıkla tipik olarak santral veya parasantral bir skotom vardır. Gözdibi muayenesi genellikle normaldir (retrobulber norit), fakat bazen optik sinir başında şişmeyle beraber hemoraji veya eksudalar görülebilir (papillit). Kalıcı görme bulanıklığı, değişen renk algısı, Uthoff fenomeni (görme bulanıklığı

güçlü bir egzersizi takiben veya pasif olarak ısıya maruz kalma ile ortaya çıkar ve vucut ısı normalde dönünce veya dinlenmeyi takiben düzelir) görülebilir. Bazen hastalarda optik nöropati öyküsü olmaksızın, göz dibi muayenesinde ve uyandırılmış potansiyel incelemelerinde, sıklıkla optik sinir tutulumuna ait bulgu olabilir.

Serebellar belirtiler, hastalığın başlangıcında sık değildir. Hastalık ilerledikçe yaklaşık % 50 oranında ortaya çıkar. Sık görülen belirtiler, yürüme ataksisi, dismetri, disdiadokokinezi, dizatri, nistagmus ve intansiyonel tremordur.

Beyin sapı bulgularından en sık görüleni bakış ile ortaya çıkan horizontal nistagmusdur. MS'in en karakteristik bulgularından biri de internükleer oftalmoplejidir (İNO). Tek taraflı veya bilateral olabilir. Bunlara ek olarak horizontal ve vertikal bakış parezileri görülebilir. Bazen 9. ve 10. sinir tutulumu ve buna bağlı yutma güçlüğü ve nazone konuşma olur, genellikle geç dönemde görülür. Fasial güçsüzlük, miyokimi, blefarospazm olabilir. Akut tek taraflı işitme kaybı oldukça nadir bir belirtidir.

Genitoüriner sistem belirtileri, sık idrara çıkma, yetişememe, idrar yapmaya başlamada güçlük ve tam boşaltamama gibi şikayetlerdir ve sıklıkla izlenir. Konstipasyon veya gaita inkontinansı daha az görülür. Her iki cinstede yaklaşık %50 oranında libido kaybı görülmektedir. Doğrudan nörolojik etkilenmenin yanında, duyu kaybı, fiziksel sınırlılıklar, depresyon, yorgunluk ek olarak hastalardaki seksüel güçlüklerle katkıda bulunur (10).

Kognitif bozukluklar MS hastalarının % 40-70'inde bulunur. Yaş, hastalığın süresi, fizik özürülük, kognitif işlev bozukluğu hakkında önceden fikir vermez. MS'de MRI'da görülen total lezyon yükü, kortikal atrofi, genişlemiş ventriküller ve korpus kallosumun incilmesi kognitif bozulmanın derecesi ile bağlantılı olabilir (10).

Psikiyatrik belirtiler, MS hastalarında genel popülasyona göre daha sıktır. MS te depresyon çok sık görülür. Ayrıca bipolar bozukluk, anksiyete bozukluğu ve nadiren de psikotik durumlara rastlanmaktadır. Yorgunluk, MS olgularında en sık görülen semptomlardandır. MS'de uyku bozukluğu da görülmektedir ve depresyonla ilişkisi olabileceği düşünülmektedir.

Paroksizmal belirtiler MS için niteleyicidir. Belirtiler tipik olarak süre bakımından kısadır (saniyelerden 2 dakikaya kadar), ve sık olarak oluşur, bazen günde onlarca kez tekrarlayabilir. En sık görülen paroksizmal belirti trigeminal nevraljidir, % 5 oranında görülebilir (Lhermitte bulgusu, hemifasial spazmlar ve vücudun diğer yerlerinde görülen nevraljiler de paroksizmal belirtileri oluşturur. Hiperventilasyon, bazı duysal uyarılar ve postürler, bu belirtiler için uyarıcı özellikte olabilir. Tonik spazmlar, sıklıkla bir taraftaki kol ve bacağı etkilerler, bazen yüz, bir bacak, her iki bacak etkilenir. Bu spazmlar kortikospinal yolak boyunca herhangi bir yerden kaynaklanabilirler. Genellikle akut bir ataktan düzelleme fazı sırasında başlarlar, birkaç ay sonra da tekrarlarlar. Yoğun ağrı, aynı tarafta ya da çarpaz duysal belirtiler bunlara eşlik edebilir. Epileptik nöbetler MS'li hastaların % 5'inde görülür (1, 3, 5, 6, 8, 33).

Hastalığın klinik gidişinde temel olarak 4 değişik form belirlenmiştir:

1- Relapsing Remitting MS (RRMS): En sık görülen klasik formdur. %80-85 sıklıkta görülür. Klinik bulgular tamamen düzeler veya sekel kalabilir. Ataklar arasında progresyon görülmez. Bu olguların yarısından fazlası sekonder progresif forma dönüşmektedir.

2- Sekonder Progresif MS (SPMS): Önceleri RRMS gibi seyir vardır, fakat daha sonra atak eşlik etsin ya da etmesin, progresyon gösterir. RRMS olgularının yaklaşık %50-80'i bu forma dönüşür.

3- Primer Progresif MS (PPMS): %10-15. Başlangıçtan itibaren yavaş ve devamlı nörolojik bozukluk söz konusudur. Ataklar yoktur. Geçici hafif iyileşmeler görülebilir.

4- Progresif Relapsing MS (PRMS): %5'den daha az. Başlangıçta yavaş seyirli nörolojik bozukluk varken, daha sonra buna relapslar eklenir. Ataklar arasında progresyon görülür (23, 34, 35).

MS'de klinik gidiş çok değişkendir. Yukarıda bahsedilen dört klinik formun haricinde otopside veya MRG'de saptanan, fakat klinik belirtisi olmayan asemptomatik MS olguları da vardır. Ayrıca hastaların yaklaşık %10-15'i hayatı boyunca ikinci bir atak geçirmemektedir. Hastaların ortalama atak sayısı yılda 0,4-0,6 olarak bildirilmekte, fakat ilk atakla ikinci atak

arasındaki süre oldukça farklılık gösterir. Genelde hastalığın ilk yıllarında ataklar daha fazla görülmektedir (1, 3, 8).

Erken başlangıç, kadın cinsiyet, optik nörit veya duyuusal septomlarla prezentasyon, atak sonrasında minimal özürülük kalması ve ataklar arasında uzun süreli iyilik halinin olması iyi seyir ile ilişkilidir. Aksine erkek cinsiyet, ileri yaş, motor, serebellar ve sfinkter tutulumu bulguları ile başlangıç, ilk 5 yılda EDSS nin hızlı artışı ise kötü prognoz belirtileridir (36).

MS'de klinik gidişin değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan skala, EDSS'dir (Kurtzke's Expanded Disability Status Scale). Bu skala ile 8 fonksiyonel sistemdeki (FS) yetersizlik ölçülmektedir. EDSS'de '0' normal nörolojik muayeneyi gösterirken, '10' ise MS'e bağlı ölümü göstermektedir (1, 37). Bu skala kognitif fonksiyonlar ve üst ekstremitte dizabilitesini çok iyi değerlendirememekle birlikte klinik çalışmalarda MS'e bağlı etkilenimi gösterebilen standart bir ölçektir (38).

MS tanısı, klinik bir tanı olup, genellikle öykü ve muayene ile tanı konur. Bununla beraber, hastaların büyük bir kısmına diğer hastalıkları dışlamak ve tanının doğruluğunu saptamak için, bazı klinik testler yapılır.

MS tanısı için kriterler 1965'de Schumacher ve 1983'de Poser tarafından tanımlanmıştır (39, 40). 2000 yılında tanımlanan, 2005 ve 2010'da yeniden revize edilen Mc Donald kriterleri ile, MR görüntüleri tanı için en önemli dayanak haline geldi. Lezyonların mekansal ve zamansal yayılımını belirlemek için MR kriterleri belirlendi. RRMS tanımı daha açık bir şekilde yapıldı (39, 41-46).

## **2. D Vitamini ve İmmun Sistem Üzerindeki Etkisi**

MS'e yatkınlıkta genetik faktörlerin güçlü etkisinin yanında çevresel faktörlerin de önemli ölçüde etkili olduğu bilinmektedir. 25(OH)D, MS'in etyopatogenezi ile ilgili araştırmalarda giderek daha da ilgi çekmektedir. Son yıllarda yapılan gözlemsel çalışmalarda güneş ışığı ve diyet ile alınan ve immün modülatör bir madde olan 25(OH)D'nin, MS'in gelişmesi ve atakların



önlenmesinde önemli bir çevresel faktör olabileceği vurgulanmaktadır (13, 14, 15). Güneş ışınlarına maruziyetin azalması ile doğru orantılı olarak düşük serum 25(OH)D düzeylerinin MS gelişimi için bir risk faktörü olduğu ve RRMS hastalarında relaps dönemlerinde remisyon dönemlerine göre serum 25(OH)D seviyelerinin daha da düştüğü gösterilmiştir (13, 14). Bu veriler doğrultusunda D vitamininin otoimmün mekanizmalarda önemli rolü olduğu düşünülmektedir (47).

Periferik kan mononükleer hücrelerinde D vitamin reseptörlerinin (VDR) tespitiyle, immün sistem regülasyonunda D vitamininin rolü olduğu anlaşılmıştır (48-50). T hepler hücreler tüm antijen spesifik immün cevapta merkezi bir role sahiptir ve 2 subtipi mevcuttur (Th1 ve Th2) (86). Th1 hücreler hücresel bağışık yanıtta esastır, tümör ve intrasellüler patojenlere karşı (virüsler) yanıtta rol alırlar. Bu hücreler İnterferon-gama (INF- $\gamma$ ), İnterlökin-2 (IL-2) ve Tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) sekrete ederler. Otoimmün hastalıklarda Th1 hücreleri vücudun kendi proteinlerine karşı yönelirler. Multipl skleroz, tip1 DM ve inflamatuvar barsak hastalıkları Th1 hücreleri aracılığı ile oluşmaktadır. Th2 hücreleri ise antikor aracılıklı bağışık yanıtta rol alırlar, İnterlökin-4 (IL-4) ve İnterlökin-5 (IL-5) sekrete ederler. Ekstrasellüler patojenlere (bakteri ve parazitle) konak yanıtında Th2 hücreleri gerekir (52). Th1 ve Th2 hücreler 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamininin direkt hedefleridir. Sessiz CD4+T hücreler D vitamin reseptörü (VDR) eksprese ederler ancak bu düşük konsantrasyondadır. Aktivasyondan sonra bu konsantrasyon 5 kat artar. 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini artırılmış Th1 hücrelerinin proliferasyonunu, INF- $\gamma$ , IL-2 ve IL-5 üretimini azaltırken, Th2 hücrelerinden ise IL-4 üretimini artırır (53, 54). İn vivo ortamda D vitamininin otoimmün hastalıkları baskılamadaki rolünün IL-2 ve IL-4 sekresyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir. D vitamininin uyarılmış B lenfositlerdeki etkisi ise, bu hücrelerde immunglobulin salgılanmasını baskılaması şeklindedir (47, 55, 56). D vitamini promiyelositlerin proliferasyonunu baskılar ve bu hücrelerin monositlere dönüşmesine neden olur.

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini ihtiyacının çok az bir miktarı doğal gıdalardan( yağlı balık, balık karaciğeri, yumurta sarısı gibi)

karşılırken, önemli bir kısmı da güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmektedir. Güneş ışığına maruz kalma engellenmedikçe vücudun tüm ihtiyacı deride sentez edilmek suretiyle karşılanabilir. Bunun için haftada 2 saat ellerin ve yüzün etkili güneş ışığına maruz kalması çoğunlukla yeterlidir. Ciltte güneş ışınları etkisi ile sentezlenen bu ön madde, karaciğer ve böbrekte iki defa transformasyona uğrayarak, biyolojik aktif şekline dönmektedir (47).

D Vitamini kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler (47).

D vitamininin, sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (57).

D vitamini bir sterol türevidir. Bunlardan en önemlileri diyet ile alınan bitkisel kökenli ergosterolden türeyen ergokalsiferol (1,25(OH)D) (Vitamin D2) ve hayvansal kökenli deride kolesterolün oksitlenme ürünü olan kolekalsiferoldür (25(OH)D) (Vitamin D3). İnsan vücudunda sadece D3 vitamini sentezlenir (58-61).

25(OH)D vitamini vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Serumdaki yarı ömrü 21 gündür. Normal serum konsantrasyonu 8- 80 ng/ml (20- 200 nmol/L) arasında değişir. Bazı yayınlarda Serum 25-(OH) D vitamini düzeyinin <20 ng/ml olması eksiklik, 20-32 ng/ml olması yetersizlik, 32-100 ng/ml arasında olması normal olarak kabul edilmiştir (47, 59).

D vitamini sentezini etkileyen faktörler enlem, deniz seviyesi, mevsim, günün saati (11.00-15.00 arası en etkili saatlerdir), atmosferdeki ozon miktarı, bulutlar, aerosoller, cilt tipi, yaş, giyim, güneş koruyucular olarak sayılabilir (58, 62-64).

Güneş koruyucular cildin D vitamini yapımını engellemektedir. Ülkemizin mevsimsel özellikleri göz önüne alındığında, mor ötesi ışınlarının D vitamini sentezi özelliğinden yararlanmak için güneş koruyucusuz olarak güneş ışınlarına maruz kalınması gereklidir (63, 65, 66).

Güneş ışınlarına maruziyet her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yoldur. Ancak değişik nedenlerle güneş ışınlarından yarar sağlanamadığında diyet ile destek yapılmalıdır (47, 67-70).

D vitaminin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D ve 25(OH)D düzeyleri değerlendirilir. Serum 25(OH)D vitamin değerleri en uygun laboratuvar test olarak kabul edilir (57).

1980'li yılların başına kadar D vitamininin yalnızca kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütülmekte iken son 20-25 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görülmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitamininin otoimmün hastalıklar, multipl skleroz, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, diyabet, birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalığın engellemesinde veya bulgularının hafifletilmesinde etkili olduğu bildirilmektedir (57, 59, 70-76).

Laboratuvar, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar D vitamininin en sık meme, prostat, kolon, deri ve pankreas kanseri olmak üzere yirmiye yakın kanser tipinden koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir (77).

Tüberküloz, pnömoni ve bazı viral enfeksiyonlarda D vitamini değerlerinin tespit edilemeyecek kadar düşük olduğu ve D vitamini eksikliğinin bir risk oluşturduğu bildirilmektedir (78-82).

Yapılan çalışmalar gebe deney hayvanlarında D vitamininin iskelet, kardiyovasküler ve nörolojik gelişim üzerine önemini vurgulamaktadır. Annelerinde şiddetli D vitamin eksikliği olan yavru farelerin beyinlerinde kalıcı hasar geliştiğini saptamışlardır. D vitamin eksikliği durumunda korteks anomalileri, lateral ventriküllerin genişlemesi ve beyinde daha fazla hücre proliferasyonu gözlenmiştir (83, 84).

Yetersiz D vitamini desteği gören çocuklarda ileri yaşlarda şizofreni görülme riskinin arttığı bildirilmektedir. Yazın doğan çocuklarda şizofreninin daha sık olduğu, bunun da annenin gebeliğinin kış aylarına rastlaması sebebi ile bu dönemde yeterince güneş ışınına maruz kalamamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca temmuz-ağustos aylarında doğanlarda öğrenme güçlüğü'nün daha fazla olduğu görülmüştür (85, 86).

D vitamini değerleri daha yüksek olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalitenin daha az görüldüğü, transplantasyon sonrası doku kabulünde, fibromiyalji ve psoriasis tedavisinde, D vitamininin önemli yeri olduğu bildirilmektedir (47, 53, 87-89). D vitamininin otoimmün tiroidit gelişmesini etkili bir şekilde önlediği ve hücrelerde HLA class II ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (57, 90, 91).

Multiple Skleroz, Sjögren sendromu, romatoid artrit, tiroidit ve crohn hastalığının düşük vitamin D değerleri ile ilişkili olduğu bilinen bir gerçektir (92-95).

### **3. Multipl Sklerozda D vitamininin rolü**

MS'e yatkınlıkta genetik faktörlerin güçlü etkisinin yanında çevresel faktörlerin de önemli ölçüde etkili olduğu bilinmektedir. Çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkışında ya da alevlenmesinde değiştirilebilirlik özellikleri nedeni ile bilimsel çalışmalarda ilgi odağıdır (94).

MS'in genel olarak, genetik yatkınlığı olanlarda ortaya çıkan immün-aracılıklı bir hastalık olduğuna inanılır. Prevalans ve insidansının dünyada neden bu denli bir farklılık arz ettiği tam olarak açıklanamamakla birlikte, birtakım genetik ve çevresel açıklamalar yapılagelmiştir. MS gelişimi için, halen iyi anlaşılamamış genetik ve çevresel faktörlerin birlikteliği gereklidir. Son yıllarda yapılan gözlemsel çalışmalardan elde edilen bilgilere göre güneş işığı ve diyet ile alınan Vit D3 (25 hidoksivitamin D)'nin, MS'in gelişmesi ve atakların önlenmesinde önemli bir çevresel faktör olabileceğini vurgulamaktadır (13-15). 25(OH)D, MS'in etyopatogenezi ile ilgili araştırmalarda giderek daha da ilgi çekmektedir. Son yıllarda bu konu ile ilgili klinik gözleme dayalı, in vitro ve MS'in hayvan modellerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır. MS'in coğrafi dağılımına bakıldığında ekvator dan uzaklaşıp kutuplara yaklaşıldıkça, prevalansında artış dikkati çekmektedir. Ekvator da neredeyse hiç MS grlmazken enlem olarak ekvator dan uzaklaştıkkça MS riskinin arttığı gösterilmiştir. Güneş işınlarına maruziyetin azalması ile doğru orantılı olarak düşük serum 25(OH)D düzeylerinin MS

gelişimi için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. 25(OH)D, kalsiyum ve kemik metabolizmasındaki rolünün yanısıra, hücre proliferasyonunu ve diferansiyasyonu da regüle eder ve immün reaksiyonlarda rol alır. Sert iklimlerde kış boyunca güneş ışınlarına maruziyetin azalmasının bir sonucu olarak immün-cevaplari regüle eden 25(OH)D'nin serum konsantrasyonunda düşme olur, bu da MS'in dünya üzerinde dağılımındaki farklılığa yönelik çevresel faktörlerle ilgili bir açıklama olabilir. Güneş ışığının az olduğu coğrafi bölgelerde 25(OH)D sentezi de az olacağından MS riski artmaktadır (12, 14, 15, 96, 97). Düşük 25(OH)D yüksek MS gelişimi riskiyle korelasyon göstermektedir. Sağlıklı kontrol popülasyonlarına göre MS'lilerde daha düşük 25(OH)D seviyeleri rapor edilmiştir. MS aktivitesi ile 25(OH)D serum seviyesi arasında ters ilişki vardır. Yapılan çalışmalarda düşük serum 25(OH)D düzeylerinin yüksek EDSS skorları ile birlikte olduğu tespit edilmiştir (13, 15, 98). RRMS hastalarında 25(OH)D seviyelerinin relaps dönemlerinde remisyon dönemlerine göre daha da düşük olduğu gösterilmiştir (13, 14). Son çalışmalar ile güneş ışığı maruziyeti, disabilite ve 25(OH)D arasındaki ilişki ortaya koyulmuş ve uygun miktardaki 25(OH)D süplemantasyonu ile MS'li hastaların kanlarında antienflamatuar sitokinlerin proliferasyonu görülmüştür. Ancak bu ilişki sadece 25(OH)D ile ilgilidir. D vitamininin diğer metaboliti olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin serum seviyesi ile bu tür bir ilişkiye rastlanmamıştır (13, 99). Yakın geçmişte yapılan retrospektif bir olgu-kontrol çalışması, serum 25(OH)D seviyelerindeki yükselmeye MS riskindeki düşmenin ortaya çıktığını, bunun özellikle de en yüksek 25(OH)D seviyelerinde ( $\geq 100$  nmol/L) görüldüğünü göstermiştir (100).

Serum 25(OH)D düzeyi ile Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) parametreleri ve beyin omurilik sıvısındaki IgG indeksleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (14).

25(OH)D'nin normal serum konsantrasyonu 8- 80 ng/ml (20- 200 nmol/L) arasında değişir. 25(OH)D'nin serum konsantrasyonu ile ilgili olarak birçok çalışmada 0-20 nmol/L ciddi hipovitaminoz , 20-37 nmol/L hafif hipovitaminoz, 37 nmol/L yeterli olarak kabul edilmiştir (14, 47, 101).

D vitamininin MS in gelişmesini önleyici etkisi immun sistem üzerindedir. D vitamini büyük oranda deride güneş ışınları tarafından sentezlenir. Daha az miktarda da diyet ile alınır. Dolaşımda iki ana metaboliti bulunur. 25(OH)D ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Bunlardan biyolojik olarak aktif olan 25(OH)D, proenflamatuar hücre ve sitokinleri inhibe eden, antiinflamatuvar hücre ve sitokinlere ise destek olan potent bir immün modülatördür. 25(OH)D reseptörlerinin immün sistem hücrelerinde yaygın bir biçimde bulunduğu gösterilmiştir. 25(OH)D İntrasellüler D vitamini reseptörleri aracılığı ile immunostimulan etki oluşturduğu ve anti-inflamatuar immun yanıtta ve T hücre fonksiyonlarının regülasyonunda önemli rol aldığı bilinmektedir (15, 102, 103).

İngiltere’de Ramagopalan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum 25(OH)D düzeyinin periferal T-hücre homeostasisiyle paralellik gösterdiği ortaya koyulmuştur. Ayrıca RRMS hastalarında 25(OH)D süplemantasyonunun T-hücrelerinin miyelin antijenlerine karşı proliferatif cevabında bir düşüşe yol açtığı da görülmüştür. Hastaların 25(OH)D süplemantasyonuna verdiği yanıtın, D vitamini ile ilişkili genlere ve MHC class II genotiplerine bağlı olabileceği düşünülmüştür (104).

MS’in insidansını etkileyecek faktörlerin gösterilebilmesi ve MS gelişimini önleyebilecek potansiyel destek tedavilerin belirlenmesi için hala geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır. Deneysel allerjik ensefalomyelitte (EAE) her iki metabolitin birlikte kullanımı ile yapılan süplemantasyonun hastalığı remisyona soktuğu görülmüştür. D vitamininin dolaşımda süplemantasyonla artırılması MS için etkili biçimde önleyici veya iyileştirici olabilmektedir. EAE’de Vit D süplemantasyonu ile serum 25(OH)D seviyesinde yükselme olurken 1,25(OH)<sub>2</sub>D’nin serum seviyesini yükselmediği görülmüştür. 25(OH)D süplemantasyonu sadece MS’i önlemek için değil, MS aktivitesini zayıflatmakta da önerilmektedir. Yüksek doz süplemantasyonu ile serum 25(OH)D seviyeleri kolaylıkla 100 nmol/L’ye çıkabilir. 25(OH)D düzeyinin yükseltilmesi ile relaps riskinin düşmesi arasındaki doğrusal bir ilişkinin olduğu varsayıldığında, bu süplemantasyon müdahalesinin relaps riskine olan etkisinin oldukça önemli olduğu görülmektedir. Bununla birlikte

25(OH)D'nin potansiyel terapötik etkisi ve ne kadar 25(OH)D ile destek yapılması gerektiği halen belirsizliğini korumaktadır. Düşük dozla yapılan süplemantasyon relaps riskini düşürmede yetersiz kalabilir. Ayrıca yüksek doz ile yapılan vit D süplemantasyonunda her ne kadar kısa vadede yan etki tespit edilmemiş olsa da, uzun vadede güvenilirlik ve etkinlik halen iyi tanımlanmamıştır. Uluslararası bir konsensüs toplantısında 25(OH)D'nin 70-80 nmol/L seviyelerinde olmasının kalsiyum metabolizması için yeterli olduğu bildirilmiştir. Yakın tarihli bir meta-analizde ise 25(OH)D'nin osteoporozu korumadaki sınır değerinin 70 nmol/L olduğu sonucuna varılmıştır. Bunlara dayanarak birçok çalışma bu değerlere göre düzenlenmiştir (13, 97).

Çalışmalar sadece relaps aktivitesi, disabilite progresyonu ve MR parametreleri gibi klasik sonuçlara odaklanmamalıdır. MS'te görülen diğer semptomlar arasında olan depresif bulgular ve kognitif zayıflama da düşük D vitamini düzeyleri ile ilişkili olabilir (97).

Bu konu ile ilgili tam bir bilgi bütünlüğünün sağlanabilmesi için psikometrik parametrelerin de dahil edilmesiyle kurgulanacak, MS aktivitesinde ve önlenmesinde D vitamininin rolü ve süplemantasyonun etkisi ile ilgili daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı (U.Ü. Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu; Onam tarihi: 15 Haziran 2010 Karar no: 2010-3/10) Multipl Skleroz Polikliniği'nde Temmuz-Aralık 2010 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya U.Ü.T.F. Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniği'ne başvuran ve/veya takipte olan McDonald tanı kriterlerine göre RRMS tanısı konulan ve çalışmayı kabul edip bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan 32 RRMS hastası ile herhangi bir hastalığı olmayıp nörolojik muayenesi normal olan 15 sağlıklı gönüllü alındı. Tüm olgular daha önce herhangi bir sebeple D vitamini tedavisi almamışlardı.

Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cins ve eğitim düzeyleri ana demografik özellikler olarak belirlendi. Hastalıkla ilişkili değişkenler olarak MS hastalık süresi, atak sayısı, EDSS skorları, serum D vitamini seviyesi, depresyon, kognisyon, anksiyete ve yorgunluk ile ilgili nöropsikolojik testler değerlendirilmeye alındı.

Olgularda kognisyonu etkileme riski sebebi ile Vit B12, folik asit değerleri incelendi. Değerleri normal sınırlarda olanlar çalışmaya alındı. Olgularda ek nörolojik hastalık veya ciddi sistemik hastalık bulunmaması göz önünde bulunduruldu.

### Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. McDonald tanı kriterlerine göre MS tanısı almış olma
2. 20-50 yaş aralığında olma
3. Ek nörolojik hastalık ve defisitinin bulunmaması
4. En az ilkokul mezunu olmak
5. Kognitif performansı etkileyecek metabolik bozukluğun olmaması
6. Çalışmaya katılmayı ve sürdürmeyi kabul ederek onam formunu imzalamak



## **Çalışmaya Alınmama Kriterleri**

1. 20 yaşından küçük, 50 yaşından büyük olma
2. Eşlik eden ciddi sistemik hastalığın olması
3. Çalışmaya uyum gösteremeyecek sosyokültürel düzey
4. Yakın tarihte D vitamini replasman tedavisi almış olmak
5. Onam formunu imzalamamak

## **Nöropsikolojik Değerlendirme**

Çalışmamızda hasta grubuna 2'şer, kontrol grubuna da 1'er defa olmak üzere tüm olgulara uzman bir psikolog tarafından yaklaşık 1 saat süren kognisyon, yorgunluk, depresyon, anksiyete ve dikkat ile ilgili testler uygulandı. Hastalara Fatigue Severity Scale-FSS (Yorgunluk Şiddet Skalası), Paced Auditory Serial Addition Test-PASAT (Hızlandırılmış İşitsel Seri Toplama Testi), Beck Depresyon Envanteri-BDE, Sürekli ve Durumluk Kaygı Ölçeği (STAI Form TX-1-2), Mini Mental State Examination-MMSE (Standardize Mini Mental Test), MS'te Benedict Kognitif Bozukluk testi (105-112) uygulamaları yapıldı.

## **Biyokimyasal Değerlendirme**

Çalışmamızda hasta grubunda atak ve remisyon dönemlerinde 2 defa, kontrol grubunda da 1'er defa olmak üzere tüm olgularda serum örneklerinden D vitamini metabolizmasına yönelik olarak 25 hidroksivitamin D (25(OH)D), paratiroid hormon (PTH), tiroid stimulan hormon (TSH), kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ), fosfor (P), Magnezyum ( $Mg^{+2}$ ), klor ( $Cl^{-1}$ ), alkalen fosfataz (ALP) ve kreatinin çalışıldı.

## **Kullanılan İstatiksel Yöntemler**

İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında verilerin dağılım yapısına göre bağımsız örnekler t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı iki grubun karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Betimleyici istatistikler olarak ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) değerleri verildi.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatiksel program olarak SPSS 13.0 paket program uygulandı.

## BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Kliniği ve MS polikliniğinde McDonald tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı ile takip edilmekte olup, MS atak bulguları ile başvuran ve yapılan tetkikler sonucunda atak geçirdiği tespit edilen 32 hasta ile herhangi bir nörolojik problemi olmayan 15 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 47 olgu çalışmaya alındı. Hastalar 2 ay sonra remisyon dönemlerinde prospektif olarak yeniden değerlendirildi. Takip süresince çalışmadan ayrılan olgu olmadı.

Hastaların %62.5'u immün modülatör tedavi alırken, %37.5'u almıyordu. İmmün modülatör tedavi alan hastaların %60'ı İnterferon, %25'i Glatiramer asetat, %15'i ise Natalizumab kullanıyordu. Bu hastaların %28'i daha önce başka bir immün modülatör tedavi almış, %71.9'u ise almamıştı.

Hastaların hepsi atak zamanlarında steroid tedavisi almışlardı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm olguların beslenmeleri düzenliydi ve günde en az 1-2 saat güneş ışınlarına maruz kalıyorlardı. Olguların hiçbirisi bu güne kadar D vitamini tedavisi almamıştı.

Hastaların % 21.8'inin MS e eşlik eden başka bir otoimmün hastalığı da vardı. Hastaların %12.5'unda ailede başka bir MS hastası daha vardı. Hastaların %43.8'i sigara kullanıyor, %56.3'ü sigara kullanmıyordu.

İmmün modülatör tedavi hariç tutulduğunda hastaların %46.9'unda devamlı olarak bir yada birkaç ilaç kullanımı vardı. %53,1'i ise herhangi bir ilaç kullanmıyordu. İlaç kullananların %6.3'ü analjezik, %18.8'i antidepresan, %9.4'ü analjezik ve antidepresan, %12.5'u da diğer grup ilaçlar (antiallerjik, hormon replasman, vb.) kullanıyordu.

**Tablo-1: Olguların gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımı.**

	<b>Tüm olgular (n=47)</b>	<b>Hasta (n=32)</b>	<b>Kontrol (n=15)</b>
<b>Yaş</b>	32.63±6.89	31.84±7.10	34.33±6.32
<b>Cinsiyet K/E</b>	39/8	26/6	13/2

Olguların yaş ortalaması 32,634±6.89 idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.253).

**Tablo-2: Olguların gruplar arası eğitim düzeyleri.**

<b>Eğitim durumu</b>	<b>Tüm olgular (n=47)</b>	<b>Hasta (n=32)</b>	<b>Kontrol (n=15)</b>
<b>İlköğretim</b>	18(%38.3)	15(%46.9)	6(%40.0)
<b>Lise</b>	11(%23.4)	9(%28.1)	2(%13.3)
<b>Üniversite</b>	18(%38.3)	8(%25.0)	7(%46.67)

Olguların eğitim durumları açısından ilköğrenim, ortaöğrenim ve yüksek öğrenim şeklinde üç gruba ayrıldı. Hasta ve kontrol grupları arasında eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.278).

**Tablo-3: Hastaların atak ve remisyon dönemi EDSS karşılaştırılması.**

	<b>Atak (n=32)</b>	<b>Remisyon (n=32)</b>
<b>EDSS</b>	3.5(1.5-5)	2(0-3.5)

EDSS: Genişletilmiş Özürülük Durumu Derecesi

Atak ve remisyonadaki hastaların EDSS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.001$ ).

**Tablo-4: Hastaların atak ve remisyon dönemi D vitamini düzeyi, EDSS ve atak sayısı arasındaki ilişki.**

	<b>VİT- D (Atak)</b>	<b>VİT-D (Remisyon)</b>	<b>EDSS (Atak)</b>	<b>EDSS (Remisyon)</b>
<b>VİT- D (Atak)</b>	-	$p<0.001$ $r=0.764$	$p=0.875$	-
<b>VİT- D (Remisyon)</b>	$p<0.001$ $r=0.764$	-	-	$P=0.866$
<b>ATAK SAYISI</b>	$p=0.491$	$p=0.287$	<b><math>p=0.028</math> <math>r=0.389</math></b>	<b><math>p=0.016</math> <math>r=0.422</math></b>

VİT-D(Atak): Ataktaki hastaların serum 25(OH)D seviyesi,

VİT-D(Remisyon): Remisyonadaki hastaların serum 25(OH)D seviyesi,

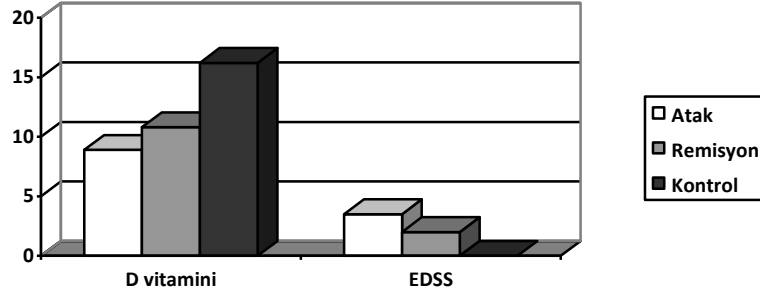
EDSS(Atak): Ataktaki EDSS, EDSS(Remisyon): Remisyonadaki EDSS

Atak sırasındaki D vitamini düzeyi ile remisyon dönemindeki D vitamini düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon (ilişki) bulundu.

Atak ve remisyonadaki EDSS ile atak sayısı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon (ilişki) bulundu.

Atak sayısı ile atak ve remisyon dönemindeki hastaların serum D vitamini seviyeleri arasında aşağıdaki grafikte görüldüğü gibi ters orantılı bir ilişki olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşılamadı.

MS yılı ile ataktaki ve remisyondaki EDSS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Aynı şekilde MS yılı ile ataktaki ve remisyondaki D vitamini seviyeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.



**Şekil-1: MS'te D vitamini ile EDSS arasındaki ilişki**

**Tablo-5: Gruplar arası laboratuvar test sonuçları dağılımı.**

	Tüm olgular (n=47)	Ataktaki hastalar (n=32)	Remisyon daki hastalar (n=32)	Kontrol (n=15)
<b>PTH</b>	27(9.6-63.5)	25.3(9.6-63.5)	28.5(15.5-65.4)	33.4(11.1-53.4)
<b>VİT-D</b>	9.9(4-40)	8.9(4-29)	10.8(5-30)	16.2(6-40)

PTH: Paratiroid Hormon, VİT-D: Vitamin D

Ataktaki hastalar ile kontrol grubu arasında serum vitamin D değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.002$ ). Serum PTH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.405$ ).

Remisyon  
daki hastalar ile kontrol grubu arasında serum vitamin D değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak p değeri

anlamlılık düzeyine yakın bulundu ( $p=0.058$ ). Serum PTH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.690$ ).

Ataktaki hastalar ile remisyonadaki hastalar arasında serum vitamin D değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.001$ ). Serum PTH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.161$ ).

Serum Kreatinin, ALP, TSH, klorür, kalsiyum, magnezyum ve fosfor değerleri açısından ataktaki hastalar ile remisyonadaki hastalar arasında, ataktaki hastalar ile kontrol grubu arasında ve remisyonadaki hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmadı.

**Tablo-6: Gruplar arası nöropsikolojik test sonuçları dağılımı.**

	<b>Tüm olgular (n=47)</b>	<b>Ataktaki hastalar (n=32)</b>	<b>Remisyonadaki hastalar (n=32)</b>	<b>Kontrol (n=15)</b>
<b>MMSE</b>	28(19-30)	26.5(19-30)	27(19-30)	29(24_30)
<b>BECK</b>	11(0-33)	12.5(2-33)	11.5(0-41)	3(0-16)
<b>BENEDİCT</b>	11(0-49)	15(0-52)	13(0-49)	0(0-24)
<b>YORGUNLUK</b>	29(9-63)	40(13-63)	35(9-63)	17(9-63)
<b>PASSAT</b>	44(13-60)	39.5(13-57)	43(5-59)	53(18-60)
<b>DURUMLUK KAYGI</b>	41(20-70)	44(25-70)	42(20-62)	31(20-48)
<b>SÜREKLİ KAYGI</b>	44(22-67)	49(28-67)	46(24-72)	31(22-58)

Ataktaki hastalar ile kontrol grubu arasında MMSE, BECK DEPRESYON ENVANTERİ, BENEDİCT KOGNİSYON TESTİ, YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ, PASAT, DURUMLUK ve SÜREKLİ KAYGI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.01$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.01$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.007$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ).

Remisyondaki hastalar ile kontrol grubu arasında MMSE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak  $p$  değeri anlamlılık düzeyine yakın bulundu ( $p=0.055$ ). Remisyondaki hastalar ile kontrol grubu arasında BECK DEPRESYON ENVANTERİ, BENEDİCT KOGNİSYON TESTİ, YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ, PASAT, DURUMLUK ve SÜREKLİ KAYGI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.022$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.01$ ,  $p=0.018$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ).

Ataktaki hastalar ile remisyondaki hastalar arasında MMSE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.016$ ). BECK DEPRESYON ENVANTERİ, BENEDİCT KOGNİSYON TESTİ, YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ, PASAT, DURUMLUK ve SÜREKLİ KAYGI ölçekleri değerleri açısından farklılıklar saptandı ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde değildi ( $p=0.377$ ,  $p=0.482$ ,  $p=0.428$ ,  $p=0.082$ ,  $p=0.238$ ,  $p=0.708$ ).

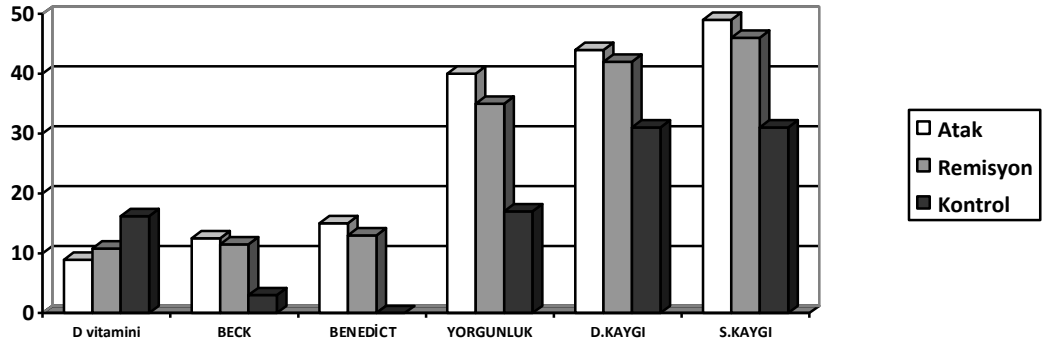


**Tablo-7: Hastaların atak ve remisyon dönemi serum D vitamini düzeyi ve EDSS leri ile nöropsikolojik test sonuçlarının karşılaştırılması.**

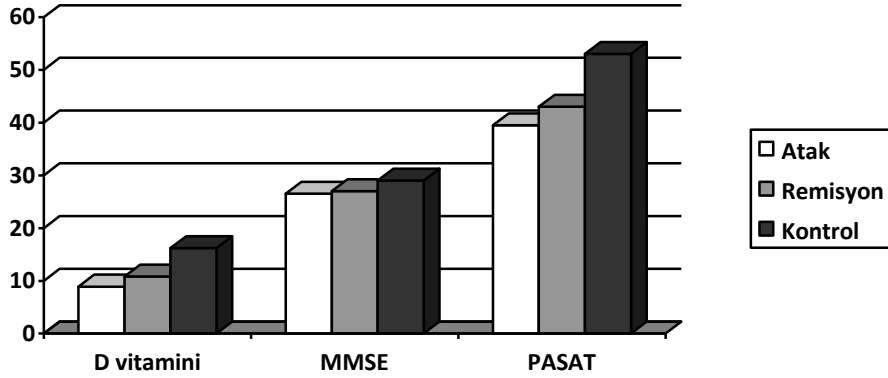
	VİTAMİN D (Atak)	VİTAMİN D (Remisyon)	ATAK SAYISI	EDSS (Atak)	EDSS (Remisyon)
<b>MMSE</b>	p=0.883	p=0.797	p=0.188	p=0.193	p=0.548
<b>BECK</b>	p=0.974	p=0.896	p=0.533	p=0.193	p=0.123
<b>BENEDİCT</b>	p=0.257	p=0.351	p=0.191	<b>p=0.014</b>	p=0.590
<b>YORGUNLUK</b>	p=0.508	p=0.716	p=0.318	p=0.639	p=0.066
<b>PASSAT</b>	p=0.323	p=0.480	<b>p=0.015</b>	p=0.084	p=0.236
<b>D KAYGI</b>	p=0.576	p=0.560	p=0.363	p=0.440	<b>p=0.011</b>
<b>S KAYGI</b>	p=0.509	p=0.562	p=0.772	p=0.702	p=0.100

Atak sayısı ile PASAT arasında istatistiksel olarak pozitif yönde korelasyon saptandı.

Hastaların atak ve remisyon dönemi serum D vitamini düzeyleri ile nöropsikolojik testleri arasında genel olarak istatistiksel bir ilişki saptanmadı. Ancak aşağıdaki grafiklerde görüldüğü gibi serum D vitamini seviyesi arttıkça Beck, Benedict, yorgunluk ile durumluk ve sürekli kaygı ölçeklerinin skorlarında düşme olmaktadır. Tersine serum D vitamini seviyesi arttıkça MMSE ve PASAT skorlarında artış olmaktadır.



**Şekil-2: Atak ve remisyonadaki MS hastaları ile kontrol grubunun D vitamini ile nöropsikolojik test sonuçları arasındaki negatif yöndeki ilişki.**



**Şekil-3: Atak ve remisyonadaki MS hastaları ile kontrol grubunun D vitamini ile nöropsikolojik test sonuçları arasındaki pozitif yöndeki ilişki.**

## TARTIŞMA

D vitamini diğer vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenmekte ve dolayısıyla hormon olarak kabul edilmektedir. Vitamin D reseptörlerinin (VDR) birçok dokuda keşfi ile D vitamininin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması dışında da birçok fonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Bu fonksiyonlardan en çok araştırılıp tartışılanlardan birisi de D vitamininin otoimmün hastalıklar ve özellikle de MS patogenezi üzerine olan etkileridir.

MS'in soğuk ve güneş ışıklarının az olduğu coğrafi bölgelerde daha sık görülmesi öteden beri dikkat çeken bir konu olmuştur. MS hastalarındaki en erken gözlemler, hastalığın bazı özelliklerinin mevsimsel olarak dalgalandığını göstermektedir. İsviçre'de kış ve ilkbahar aylarındaki relapsların yaz aylarındaki relapslardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (97). Yapılan bir başka çalışmada da mayıs ayında doğan bireylerde MS riskinin diğerlerine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durumun kış aylarına denk gelen gebeliklerde annenin serum D vitamini düzeyinin düşük olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (14, 113).

25(OH)D'nin normal serum konsantrasyonu 8- 80 ng/ml (20- 200 nmol/L) arasında değişir. 25(OH)D'nin serum konsantrasyonu ile ilgili olarak birçok çalışmada 0-20 nmol/L ciddi hipovitaminoz, 20-37 nmol/L hafif hipovitaminoz, 37 nmol/L yeterli olarak kabul edilmiştir (14, 47, 101). Çalışmamızda kullanılan kite, çalışılan cihazın kalibrasyonuna ve laboratuvar standartlarına göre, serum 25(OH)D'nin referans aralığı 11- 43 ng/dl olarak kabul edilmiş ve 11 ng/dl nin altındaki değerler D vitamini yetersizliği olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubundaki tüm olguların beslenmeleri düzenli idi. Tüm olgular D vitamini sentez için yeterli oranda (günde en az 1-2 saat) güneş ışıklarına maruz kalıyorlardı. Olguların hiçbirisi D vitamini tedavisi almamıştı.

267 MS hastasının katıldığı geniş bir popülasyonda yapılan bir çalışmada MS hastalarında serum 25(OH)D değerleri ile EDSS skorları arasında ters orantı tespit edilirken, benzer ilişkiye 1,25(OH)<sub>2</sub>D ile EDSS

skorları arasında rastlanmamıştır. Ayrıca MS hastalarında relaps ve remisyon dönemleri arasında da 1,25(OH)<sub>2</sub>D metabolitinde bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Bu çalışma, geniş bir MS popülasyonu üzerinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D ve 25(OH)D'nin birlikte ele alındığı ilk çalışmadır. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda da bu verileri destekler sonuçlar elde edilmiştir (13, 114). Dolayısıyla bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda D vitamini etkisini değerlendirmek için hep serum 25(OH)D değeri kriter olarak alınmıştır. Biz de bu verilere dayanarak çalışmamızda serum 25(OH)D seviyesini değerlendirdik, 1,25(OH)<sub>2</sub>D seviyesini değerlendirme dışı bıraktık.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda D vitamini ile MS'e bağlı dizabilite arasında doğrudan bir ilişki olduğu vurgulanmaktadır. Bu çalışmalarda MS hastalarında EDSS ile serum 25(OH)D seviyeleri arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (13, 115). Bu konu ile ilgili olarak yapılan bazı çalışmalarda PPMS ve SPMS hastalarında serum D vitamini ile EDSS arasındaki negatif korelasyonun RRMS hastalarına göre daha belirgin olduğu saptanmıştır (13). Bizim çalışmamızda da her ne kadar istatistiksel anlamlılık yakalanmamış olsa da hastaların serum 25(OH)D seviyeleri ile EDSS skorları arasında literatürle uyumlu biçimde grafiksel olarak gösterilebilen ters orantı olduğu görüldü.

Atak sayısı ile EDSS arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Ancak atak sayısı ile atak ve remisyon dönemindeki hastaların serum 25(OH)D seviyesi arasında literatür verilerinin tersine istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

MS yılı ile ataktaki ve remisyonadaki EDSS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Aynı şekilde MS yılı ile ataktaki ve remisyonadaki D vitamini seviyeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşılamamış olmasının, örneklem genişliğinin yetersizliği ve hastaların RRMS tipinde oldukları için EDSS skorlarının progresif MS tiplerine göre daha düşük olması ile ilişkili olabileceği sonucuna varıldı.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda relaps aktivitesinin de serum 25(OH)D seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. RRMS popülasyonlarında relaps dönemlerindeki serum 25(OH)D seviyelerinin remisyon dönemlerindeki kadar düşük olduğu saptanmış ve yüksek relaps oranlarına düşük serum 25(OH)D seviyelerinin eşlik ettiği gözlemlenmiştir (14, 97). Bir çalışmada, 5 yıldan daha uzun süredir RRMS tanısı olan ve önceki 2 yıl içinde 1 yada daha fazla relapsı olan hastalarda, son 2 yıldır relapsı olmayan hastalara göre serum 25(OH)D seviyelerinin dikkate değer derecede daha düşük olduğu tespit edilmiştir (13). İlginç olarak, daha uzun süreli RRMS hastaları ile yapılan geniş bir prospektif ve longitudinal çalışmada, serum 25(OH)D seviyelerinde her 10 nmol/L'lik artışın, relaps riskinde %9-12'lik bir düşüşe tekabül ettiği gösterilmiştir (116). Ayrıca RRMS'li çocuklarda yapılan prospektif bir başka çalışmada ise her 10 nmol/L'lik artışın, relaps riskinde bir önceki çalışmaya benzer şekilde %14'lük bir düşüşe sebep olduğundan bahsedilmiştir (117). Çalışmamızda RRMS hastalarında remisyon döneminde, kontrol grubuna göre serum 25(OH)D seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın bir şekilde düşük olduğu tespit edildi. Hastaların relaps dönemlerinde bu farkın daha da derinleştiği görüldü. Relaps dönemindeki MS hastaları ile kontrol grubu arasında serum 25(OH)D seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Benzer şekilde hastaların relaps ve remisyon dönemlerindeki serum 25(OH)D seviyeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak serum PTH, TSH, ALP, kreatinin, klorür, kalsiyum, magnezyum ve fosfor değerleri açısından ataktaki hastalar ile remisyondaki hastalar arasında, ataktaki hastalar ile kontrol grubu arasında ve remisyondaki hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (14, 118).

Yapılan çalışmalarda RRMS hastalarında serum 25(OH)D düzeyi ile Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) parametreleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (14, 119). Almanya'da ilkbahar ve erken yaz aylarında MR'daki T1 sekanslarında gadolinum tutan lezyonların daha fazla olduğu,

sonbaharda ise daha az olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu gözlemler, D vitamini serum konsantrasyonlarıyla ilişkilendirilmemiştir (120). 2010 da yapılan bir çalışmada PPMS ve SPMS hastalarında gelişen beyin atrofisinin, düşük serum 25(OH)D düzeyi ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (121). Bu veriler doğrultusunda çalışma popülasyonumuz RRMS hastaları olduğu için MR lezyonları ile D vitamini arasındaki ilişki incelenmemiştir.

D vitamini yetersizliğinde başta MS ve tip 1 diyabet olmak üzere tiroidit, astım, psoriasis, tip 2 diyabet, romatoid artrit gibi birçok otoimmün hastalık insidansında artış olduğu bilinmektedir (122-124).

D vitamininin MS in aktivasyonunu önleyici etkisi de immun sistem üzerindedir. 25(OH)D, proenflamatuar hücre ve sitokinleri inhibe eden, antiinflamatuvar hücre ve sitokinlere ise destek olan potent bir immün modülatördür. 25(OH)D reseptörlerinin immün sistem hücrelerinde yaygın bir biçimde bulunduğu gösterilmiştir. 25(OH)D'nin bu reseptörler aracılığı ile anti-inflamatuar immun yanıtta ve T hücre fonksiyonlarının regülasyonunda önemli rol aldığı bilinmektedir (15, 102, 103). Çalışmamızda her ne kadar D vitamininin immün modülatör rolü ile ilgili kantitatif bir değerlendirme yapılmamış ise de hastalarımızın % 21.8'inde MS'e eşlik eden başka bir otoimmün hastalığın (Tiroidit, astım, diyabet) da olması yukarıda bahsi geçen otoimmün mekanizmaların devrede olduğunu düşündürmektedir.

MS'in ailesel kümelenmesi bilinen bir gerçektir. MS hastalarının yaklaşık % 15'inde ailede etkilenmiş bir başka birey daha vardır. En yüksek risk ise hastanın kardeşlerinde söz konusudur. Sandovnick ve arkadaşları tek bir biyolojik ebeveynin paylaştığı yarım kardeşler arasında MS gelişme riski ile her iki ebeveynin ortak olduğu tam kardeşler arasında MS gelişme riskini karşılaştırarak hastalığın kalıtsal yönünü incelemiştir. Tam kardeşlerdeki risk yarım kardeşlerdeki riske oranla 2-3 kat daha yüksek bulunmuştur. Sonuçların, genetik geçiş hipotezini desteklediği düşünülmektedir (10). Bizim çalışmamızda da hastaların %12.5'unda ailede başka bir MS hastası daha olduğu öğrenildi. Bunlar arasında kardeşi MS hastası olanların oranı da %6.25 olarak saptandı.

Birçok çalışmada MS hastalarında sık görülen depresif bulgular ve kognitif yıkımın da 25(OH)D yetmezliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüş ve yeni yapılacak çalışmalara bu parametrelerin de dahil edilmesiyle tam bir bilgi bütünlüğü sağlanabileceği vurgulanmıştır (97). Ülkemizde çok yakın tarihlerde yapılan bir çalışmada Vitamin D reseptör(VDR) geni polimorfizimi ve serum 25(OH)D düşüklüğünün nörodejenerasyona yol açarak kognitif yıkım ve Alzheimer hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (125). Başka bir çalışmada serum 25(OH)D düşüklüğünün nörokognitif disfonksiyona sebep olduğu öne sürülerek D vitamininin nöroprotektif bir ajan olabileceği ve hatta eksikliğin demans tanısında bir mediatör olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (126). D vitamininin beyin fonksiyonları üzerindeki etkileri ile ilgili olarak son 10 yılda yapılan çalışmalar sonucunda D vitamininin beyin gelişiminde ve beyin fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkili bir nöroaktif steroid olduğu gösterilmiş ve eksikliğin şizofreni, Parkinson, Alzheimer, depresyon, kas zayıflığı ve kognitif yıkım gibi birçok nöropsikiyatrik hastalık ile ilişkili olabileceğine dikkat çekilmiştir. D vitamini eksikliğinde nörokognitif test skorlarında kötü performans gözlemlendiği vurgulanmıştır (127, 128).

Düşük serum vitamin D seviyeleri ile depresyon tanısı yada anksiyete ve uyku bozukluğu gibi semptomlar arasında çok sıkı bir ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiş ve antidepressan tedaviye ek olarak uygulanacak olan D vitamini suplementasyonunun tedavi başarısını arttırdığı vurgulanmıştır (129-136).

D vitamini yetmezliğinin kronik yorgunluğa sebep olabileceğine dikkat çeken bazı yayınlarda da D vitamini suplementasyonu ile belirgin düzelmeye tarif edilmektedir (137-139). Bir çalışmada ise MS hastalarında serum D vitamini seviyeleri ile depresyon ve yorgunluk semptomları arasındaki ilişki araştırılmış ve düşük serum 25(OH)D seviyeleri ile depresif semptomlar arasında istatistiksel olarak pozitif yönde bir korelasyon saptanırken, serum 25(OH)D seviyeleri ile yorgunluk arasında istatistiksel bir ilişki bulunamamıştır (140).

Çalışmamızda MS'te D vitamininin kognisyon, depresyon, yorgunluk ve anksiyete üzerindeki etkilerini araştırmak üzere hastalara atak ve

remisyon dönemlerinde birtakım nöropsikolojik testler uygulandı. Aynı testler kontrol grubuna da uygulanarak sonuçlar D vitamini seviyeleri ile karşılaştırıldı. Kontrol grubu ile hem ataktaki hem de remisyonadaki hastaların nöropsikolojik test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, atak ve remisyonadaki hastaların nöropsikolojik test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hastaların atak ve remisyonadaki serum 25(OH)D düzeyleri ile nöropsikolojik testleri arasında genel olarak istatistiksel bir ilişki saptanmadı. Ancak serum 25(OH)D seviyesi arttıkça Beck, Benedict, yorgunluk ve anksiyete ölçeklerinin skorlarında azalma, tersine serum 25(OH)D seviyesi arttıkça MMSE ve PASAT skorlarında artma olduğu grafiksel olarak gösterildi. Sonuç olarak MS hastalarında serum 25(OH)D seviyelerinin azalması ile paralel olarak kognisyon, depresyon, yorgunluk ve anksiyete skorlarının olumsuz yönde etkilendiği ve bu etkilenmenin serum 25(OH)D seviyesinin belirgin olarak düştüğü relaps dönemlerinde daha da belirginleştiği gözlemlendi. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyinin yakalanamamış olması hasta sayısının yetersizliği ve hasta popülasyonunun, progresif MS tiplerine göre dizabilitenin daha az görüldüğü RRMS tipinde olması ile ilişkilendirildi.

MS'te diğer tedavilere ek olarak uygulanan uygun dozda D vitamini tedavisinin MS dizabilite progresyonunu azalttığını ve relapsları önlediğini gösteren birçok çalışma vardır (141-143). Uygun miktardaki 25(OH)D süplemantasyonu ile MS'li hastaların serumlarında antienflamatuvar sitokinlerin proliferasyonu olduğu ve T-hücrelerinin miyelin antijenlerine karşı proliferatif cevabında bir azalma olduğu görülmüştür (13, 99, 104). D vitamini süplemantasyonu uygulanarak EDSS leri takip edilen MS'ilerde yüksek doz D vitamini alan 25 hastanın 2'sinde EDSS skorunda artma olurken, düşük doz D vitamini alan 24 hastanın 9'unda artma olduğu gözlenmiştir (144).

Bu konu ile ilgili şubat 2011 de başlatılan ve interferon tedavisine ek olarak uygulanan D vitamini tedavisinin mevsimsel değişimini saptamak amacı ile hastaların 1 yıllık takibini öngören çok merkezli, çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışma halihazırda devam etmektedir (145).



Bu çalışmalardan elde edilen ümit verici veriler doğrultusunda diğer tedavilere ek olarak uyulanacak D vitamini tedavisinin, MS'e bağlı dizabilite progresyonunun önlenmesinde, RRMS'de relapslara karşı koruyucu olarak ve MS'e sıklıkla eşlik eden depresyon, anksiyete, kognitif yıkım ve yorgunluk semptomlarının azaltılmasına yönelik olarak kullanılabilceği öngörülebilir.

## SONUÇ

32 RRMS hastasının relaps ve remisyon dönemlerindeki serum D vitamini düzeyleri ve nöropsikolojik testlerinin 15 sağlıklı gönüllünün verileri ile karşılaştırıldığı ve literatür ile tartışıldığı çalışmamızda;

- Hastaların serum 25(OH)D seviyeleri ile EDSS skorları arasında relaps dönemlerinde daha belirgin olmak üzere, hem relaps hem de remisyon dönemlerinde ters orantı tespit edildi. Yani hastaların serum 25(OH)D seviyeleri düştükçe özürülük skorlarının arttığı görüldü.

- Atak sayısı ile relaps ve remisyon dönemindeki hastaların serum 25(OH)D seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

- MS hastalık süresi ile relaps ve remisyon dönemlerindeki EDSS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

- MS hastalık süresi ile relaps ve remisyon dönemlerindeki serum D vitamini seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

- RRMS hastalarında remisyon döneminde, kontrol grubuna göre serum 25(OH)D seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın bir şekilde düşük olduğu tespit edildi.

- Relaps dönemindeki MS hastaları ile kontrol grubu arasında serum 25(OH)D seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

- Hastaların relaps ve remisyon dönemlerindeki serum 25(OH)D seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu.

- Serum PTH, TSH, ALP, kreatinin, klorür, kalsiyum, magnezyum ve fosfor değerleri açısından ataktaki hastalar ile remisyonadaki hastalar arasında, ataktaki hastalar ile kontrol grubu arasında ve remisyonadaki hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

- Hastalarımızın % 21.8'inde MS'e eşlik eden başka bir otoimmün hastalığın (Tiroidit, astım, diyabet) da olduğu gözlemlendi.

- Hastalarımızın %12.5'unda ailede başka bir MS hastası daha olduğu görüldü. Bunlar arasında kardeşi MS hastası olanların oranı da %6.25 olarak saptandı.
- Hastalarımızın %43.8'i sigara kullandığı, geri kalan %56.3'ünün sigara kullanmadığı saptandı.
- Hastalarımızın %62.5'inin immun modölatör tedavi aldığı, geri kalan %37.5'inin de herhangi bir immun modölatör tedavi almadığı saptandı.
- İmmun modölatör tedavi hariç tutulduğunda hastaların %46.9'unda devamlı olarak bir yada birkaç ilaç kullanımı olduğu görüldü. İlaç kullananların %6.3'ünün analjezik, %18.8'inin antidepresan, %9.4'ünün analjezik ve antidepresan, %12.5'inin de diğer grup ilaçlar (antiallerjik, hormon replasman, vb.) kullandıkları saptandı.
- Kontrol grubu ile hem ataktaki hem de remisyonadaki hastaların nöropsikolojik test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, atak ve remisyonadaki hastaların nöropsikolojik test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.
- MS hastalarında serum 25(OH)D seviyelerinin azalması ile paralel olarak kognisyon, depresyon, yorgunluk ve anksiyete skorlarının olumsuz yönde etkilendiği ve bu etkilenmenin serum 25(OH)D seviyesinin belirgin olarak düştüğü relaps dönemlerinde daha da belirginleştiği gözlemlendi.

## KAYNAKLAR

1. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM. Çeviri editörü: Tan E, Özdamar SE. Neurology in Clinical Practice. Beşinci edisyon. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008
2. Mirza M. Multipl Sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. Erciyes Tıp Dergisi 2002;24:40-7.
3. Rowland LP. Merritt's Neurology. In: Multiple Sclerosis. 10th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 773-92.
4. Murray TJ. Multiple Sclerosis. The History of a Disease. 2005.
5. Oğul E (editör). Klinik Nöroloji. In: İdiman E, Turan ÖF. Demiyelinizan hastalıklar. Birinci edisyon. İstanbul: Nobel & Güneş; 2002.159-85.
6. Öge E, Baykam B (editor). Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011. 603-30.
7. Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. Neurology 2007;68(3):22- 31
8. Aeron EM, Fred DL, Patricia KC. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. First ed. London: Taylor & Francis Group; 2003;103-29
9. Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. Phys Med Rehabil Clin N Am 2005;16: 327-49.
10. Victor M and Ropper AH. Principles of Neurology. Seventh Edition. 2001;36:954-979.
11. Turk Boru U, Alp R, Sur H, Gul L. Prevalance of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, İstanbul, Turkey. Neuroepidemiology 2006;27:17-21,
12. Niino M, Fukazawa T, Kikuchi S, Therapeutic potential of vitamin D for MS. Curr Med Chem 2008;15(5):499-505,
13. Smolders J, Menheere P, Kessels A. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in MS. Mult Scler 2008 Nov;14(9):1220-4.
14. Soilu-Hanninen M. Laaksonen M. A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in MS. Neurol Neurosurg Psychiatry 2008 Feb;79(2):152-7.
15. Cantorna MT. Vitamin D and MS: an update. Nutr Rev 2008 Oct;66(10):135-87.
16. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008; 7: 268–77
17. Prat E, Martin R. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. J Rehabil Res Dev 2002;39:187-99.
18. McDonald WI, Noseworthy JH. Multiple Sclerosis 2. In: Roland Martin, Claudia F. Lucchinetti, W. Brück (eds). Immunology, Pathology and Pathogenesis. 1st editon. Philadelphia: Butterworth-Heinemann 2003; 33-113.
19. Kantarcı OH. Genetics and natural history of multiple sclerosis. Semin Neurol 2008;28:7-16.
20. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. Neurol Clin 2005;23:77-105.

21. Dittel BN. CD4 T cells: Balancing the coming and going of autoimmune-mediated inflammation in the CNS. *Brain Behav Immun* 2008;22:421-30.
22. Martino G, Furlan R, Brambilla E. Cytokines and immunity in multiple sclerosis: The dual signal hypothesis. *Neuroimmunol* 2000;109: 3-9.
23. Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2006;110:35-56.
24. Gironi M, Bergami A, Brambilla E. Immunological markers in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000; 21(4 Suppl 2): 871-5.
25. Altıntaş A, Kantarcı O, Siva A. Multipl Skleroz'da sitokin düzeyleri. *Türk Nöroloji Dergisi* 2000; 6:1-9.
26. Rohowsky-Kochan C, Molinaro D, Cook SD. Cytokine secretion profile of myelin basic protein-specific T cells in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000;6:69-77.
27. Navikas V, Link J, Palasik W. Increased Mrna expression of IL-10 in mononuclear cells in multiple sclerosis and optic neuritis. *Scand J Immunol* 1995;41:171-8.
28. Kieseier BC, Hemmer B, Hartung HP. Multiple sclerosis – novel insights and new therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol* 2005;18: 211-20.
29. Giovannoni G, Heales SJ, Land JM. The potential role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998;4:212-6.
30. Hohlfeld R. Biotechnological agents evree immunotherapy of multiple sclerosis. Principles, problems and perspectives. *Brain* 1997;120:865-916.
31. Kleine TO, Zwerenz P, Graser C. Approach to discriminate subgroups in multiple sclerosis with cerebrospinal fluid (CSF) basic inflammation indices and TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8. *Brain Res Bull* 2003; 61:327-46.
32. McDonald WI, Compston A, Edan G. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
33. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple sclerosis in clinical practice. *Martin Dunitz* 2003: 1-14, 31-53.
34. Revel M. Interferon- $\beta$  in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2003;100:49-62.
35. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*1996;46:907-11.
36. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology* 2002;59:1-33
37. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
38. İdiman E, Özakbaş S, Yozbatıran N, Uzunel F, Oğuz M. *Türk Nöroloji Dergisi* 2004;10(5):407-11.
39. Leary SM, Porter B, Thompson AJ. Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. *Postgrad Med j* 2005; 81: 302-308.

40. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13: 227-231
41. Filippi M, Torterella C, Rovaris M. Magnetic resonance imaging of multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2002;12(4):289-301.
42. Pretorius PM, Quaghebeur G. The role of MRI in the diagnosis of MS. *Clin Radiol* 2003;58(6):434-48.
43. Misulis KE. *Essentials of clinical neurophysiology*. 3 th ed. Butterworth Heinemann; 2003
44. Wihatekar JN, Bashir K, Beveniste N. Handbook of multiple sclerosis. In: *Cerebrospinal fluid*. 2001:347-75
45. Polman CH , Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58(6):840-6
46. Türkiye Klinikleri. *Noroloji. Multipl Skleroz Özel Sayısı Aralık* 2004;2(3).
47. Braunwald E, Fauci S, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Çeviri editörü: Sağlık Y. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. 15.Eds. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004;2060-75.
48. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1308-10.
49. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983;221:1181- 3.
50. Manolagas SC, Wernitz DA, Tsoukas CD, Provvedini DM, Vaughan JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Lab Clin Med* 1986;108:595-600.
51. Bemiss CJ, Mahon BD, Henry A. Interleukin- 2 is one of the Targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2002;402:249- 54.
52. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25 dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutri* 2004;80:1717- 20.
53. Hullett DA, Cantorna M, Redaelli C. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Transplantation* 1998;66:824- 8.
54. Cantorna MT, Humpal-Winter J, DeLuca HF. In vivo upregulation of interleukin- 4 is One mechanism underlying the immunoregulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Arch Biochem Biophys* 2000;377:135- 8.
55. Abe E, Miyaura C, Sakagami H. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1, 25- dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci* 1981;78:4990- 4.
56. Tanaka H, Abe E, Miyaura C. 1-alpha, 25- dihydroxycholecalciferol and a human myeloid leukaemia cell line (HL- 60). *Biochem J* 1982;204:713-9.

57. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1678- 88.
58. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ* 2005;172:769-70.
59. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *J J Clin Nutr* 2004;80:1689- 96.
60. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G. İç Hastalıkları. *Güneş Kitapevi*. 1999;(22):2217-19.
61. Koo WWK, Tsang RC. Calcium and Magnesium Homeostasis. In: MacDonald MH, Seshia MMK, Mullet MD. *Management of the Newborn*. Philadelphia: Lippincott W&W; 2005;847- 75.
62. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:17- 25.
63. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005;81:1287– 9.
64. Dawodu A, Absood G, Patel M, Agarwal M, Ezimokhai M, Abdulrazzaq Y. Biosocial factors affecting vitamin D status of women of childbearing age in the United Arab Emirates. *J Bios Sci* 1998;30:431- 7.
65. Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. *Highlights* 2004;12:19- 23.
66. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin J, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D<sub>3</sub> synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64: 1165– 8.
67. Lucas RM, Repacholi MH, McMichael AJ. Is the current public health message on UV exposure correct? *Bull World Health Organ* 2006;84: 485-95.
68. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:26-32.
69. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005;10:94-111.
70. Holick MF. The Vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005;135:2739- 48.
71. Mathieu C, Van Etten E, Decallonne B, Guilletti A, Gyseman C, Bouillon R. Vitamin D and 25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> as modulators in immun system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;90:449-52.
72. Mathieu C, Adorini L. The coming age of 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8:174-9.
73. Raiten DJ, Picciano MF. Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1673- 7.
74. Calvo MS, Whitting SJ. Vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential disease specific biomarkers of vitamin D sufficiency. *J Nutr* 2005;135:301- 3.

75. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth- cohort study. *Lancet* 2001;358:1500- 3.
76. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin- dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:51.
77. Holic MF. Vitamin D and Sunlight: Strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;11.
78. Ustianowski A, Shaffer R, Collin S. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. *J Infect* 2005;50:432- 7.
79. Wejse C, Olesen R, Rabna P. Serum 25-hydroxyvitamin D in a West African population oftuberculosis patients and unmatched healthy controls. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1376- 83.
80. Norval M. The Effect of ultraviolet radiation on human viral infections. *Photochem Photobiol* 2006;82:1495- 504.
81. Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr* 2004;50:364- 8.
82. Muhe L, Lulseged S, Mason KE. Case control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997;349:1801- 4.
83. Morris GS, Zhou Q, Hegsted M. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1245– 50.
84. Weishaar RE, Simpson RV. Vitamin D3 and cardiovascular function in rats. *J Clin Invest* 1987;79:1706– 12.
85. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003;118:641- 53.
86. McGrath JJ, Saha S, Lieberman DE. Season of birth is associated with anthropometric and neurocognitive outcomes during infancy and childhood in a general population birth cohort. *Schizophr Res* 2006;81:91-100.
87. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:39- 48.
88. Ortlepp JR, Krantz C, Kimmel M. Additive effects of the chemokine receptor 2, vitamin D receptor, interleukin- 6 polymorphisms and cardiovascular risk factors on the prevalence of myocardial infarction in patients below 65 years. *Int J Cardiol* 2005;105:90- 5.
89. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1026- 33.
90. Fournier C, Gepner P, Sadouk M. In vivo beneficial effects of cyclosporine A and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the induction of experimental autoimmune thyroiditis. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;54:53- 63.



91. Kahn HJ, Kuttler B, Mathieu C. 1,25- Dihydroxyvitamin D3 reduced MHC antigen expression on pancreatic beta-cell in vitro. *Transplant Proc* 1997;26:2156- 7.
92. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15:2579- 85.
93. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980;209:823- 5.
94. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:60-4.
95. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saaq KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:72-7.
96. Ascherio A, Munger L, Simon C. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2010;9(6):599-612.
97. Smolders J. Vitamin D and multiple sclerosis: Correlation, causality nad controversy. *SAGE-Hindawi Autoimmune diseases* 2011, review article ID 629538.
98. Soilu-Hanninen M, Airas L, Mononen I. 25(OH)D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:266-71.
99. Mahon B, Gordon S, Cruz J, Cosman F, Cantorna M. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol* 2003;134:128-32.
100. Munger K, Levin L, Hollis BW. Serum hydroxyvitamin levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832-8.
101. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, Vitamin D, ferritin, TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1109:385-400.
102. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R. Vitamin D as an immunomodulator in MS. a review. *J Neuroimmunol* 2008;194(1-2):7-17.
103. Tetlow LC, Woolley DE. The effects of 1 alpha 25 dihidroksivitamin D (D3) on matrix metalloproteinases and prostaglandin production by cells of the rheumatoid lesion. *Arthritis Res* 1999;1(1):63-70.
104. Ramagopalan S, Maugeri N, Handunnetthi L. Expression of the multiple sclerosis associated MHC class II allele HLA-DRB1 is regulated by vitamin D. *PLoS Genetics* 2009;5(2):e1000369.
105. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbiyik DI, Guney Z, Karabudak R. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int J Rehabil Res* 2007;30(1):81-5.
106. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121-3.
107. Lezak MD. *Memory I: Tests. Neuropsychological assessment.* (3rd ed). New York: Oxford university press 1995;11:429-98.

108. Forn C, Belenguer A, Belloch V, Sanjuan A, Parcet MA. Anatomical and functional differences between the Paced Auditory Serial Addition Test and the Symbol Digit Modalities Test. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2010;15:1-9.
109. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4(6):561-71.
110. Aydemir Ö, Köroğlu E. Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler. *Hekimler yayın birliği* 2006;121-291.
111. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-98.
112. Benedict RHB, Munschauer F, Linn R, Miller C, Murphy E, Foley F, Jacobs L. Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Mult Scler* 2003;9(1):95-101.
113. Willer CJ, Dymant DA, Sadovnick AD. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* 2005;330:120.
114. Smolders J, Menheere P, Thewissen M, Peelen E, Tervaert JW, Hupperts R, Damoiseaux J. Regulatory T cell function correlates with serum 25-hydroxyvitamin D but not with 1,25-dihydroxyvitamin D, parathyroid hormone and calcium levels in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(12):243-6.
115. Van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *Journal of Neurology* 2007; 254(5):581–590.
116. Simpson S, Taylor B, Blizzard L. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2010;68(2):193–203.
117. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiplesclerosis. *Annals of Neurology* 2010;67(5):618–624.
118. Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2007;86(3):645-51.
119. Neau JP, Artaud-Uriot MS, Lhomme V, Bounaud JY, Lebras F, Boissonnot L, Moinot N, Ciron J, Larrieu D, Mathis S, Godeneche G, Ingrand P. Vitamin D and multiple sclerosis. A prospective survey of patients of Poitou-Charentes area. *Rev Neurol* 2011;167(4):317-23.
120. Auer DP, Schumann EM, Kumpfel T, Gossl C, Trenkwalder C. Seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2000;47(2):276–7.
121. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Qu J, Cookfair D, Duan X, Bang E, Bergsland N, Hussein S, Cherneva M, Willis L, Heininen-Brown M, Ramanathan M. Vitamin D metabolites are associated with clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(2):189-95.

122. Bell DS. Protean manifestations of vitamin d deficiency, part 2: deficiency and its association with autoimmune disease, cancer, infection, asthma, dermopathies, insulin resistance, and type 2 diabetes. *South Med J* 2011;104(5):335-9.
123. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy EV, Dankó K, Szekanecz Z, Langevitz P, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol* 2011;8(3):243-7.
124. Zhang HL, Wu J. Role of vitamin D in immune responses and autoimmune diseases, with emphasis on its role in multiple sclerosis. *Neurosci Bull* 2010;26(6):445-54.
125. Gezen-Ak D, Dursun E, Yilmazer S. The effects of vitamin D receptor silencing on the expression of LVSCC-A1C and LVSCC-A1D and the release of NGF in cortical neurons. *PLoS One* 2011;6(3):e17553.
126. Buell JS, Tucker KL. The value of physiologic vitamin D as a biomarker of dementia. *Drugs Today* 2011;47(3):223-31.
127. Kesby JP, Eyles D, Burne T, McGrath JJ. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. *Mol Cell Endocrinol* 2011;1.
128. Nimitphong H, Holick MF. Vitamin D, neurocognitive functioning and immunocompetence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14(1):7-14.
129. Howland RH. Vitamin D and depression. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2011;49(2):15-8.
130. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86(1):50-60.
131. Stalpers-Konijnenburg SC, Marijnissen RM, Gaasbeek AB, Oude Voshaar RC. Can I have some sunshine to cheer me up? Vitamin D deficiency and depression in the elderly. *Tijdschr Psychiatr* 2011;53(6):365-370.
132. Murphy PK, Mueller M, Hulsey TC, Ebeling MD, Wagner CL. An exploratory study of postpartum depression and vitamin D. *J Am Psychiatr Nurses Assoc* 2010;16(3):170-7.
133. Molnar E, Gonda X, Rihmer Z, Bagdy G. Etiopathology and therapy of seasonal affective disorder. *Neuropsychopharmacol Hung* 2010;12(4):483-94.
134. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Jacka FN, Dodd S, Nicholson G, Berk M. Annual high-dose vitamin D3 and mental well-being: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2011;198(5):357-64.
135. Zender R, Olshansky E. Women's mental health: depression and anxiety. *Nurs Clin North Am* 2009;44(3):355-64.
136. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee AS, Curran ES, Finch MB. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2007;26(4):551-4.
137. Hoeck AD, Pall ML. Will vitamin D supplementation ameliorate diseases characterized by chronic inflammation and fatigue? *Med Hypotheses* 2011;76(2):208-13.

138. Knutsen KV, Brekke M, Gjelstad S, Lagerløv P. Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: a cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. *Scand J Prim Health Care* 2010;28(3):166-71.
139. Berkovitz S, Ambler G, Jenkins M, Thurgood S. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in chronic fatigue syndrome: a retrospective survey. *Int J Vitam Nutr Res* 2009;79(4):250-4.
140. Knippenberg S, Bol Y, Damoiseaux J, Hupperts R, Smolders J. Vitamin D status in patients with MS is negatively correlated with depression, but not with fatigue. *Acta Neurol Scand* 2010;29.
141. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Widespread vitamin D insufficiency: A new challenge for primary prevention, with particular reference to multiple sclerosis. *Presse Med* 2011;40(4 Pt 1):349-56.
142. Jagannath VA, Fedorowicz Z, Asokan GV, Robak EW, Whamond L. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD008422.
143. Hanwell HE, Banwell B. Assessment of evidence for a protective role of vitamin D in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(2):202-12.
144. Burton JM, Kimball S, Vieth R. A phase I/dose-escalation trial of vitamin D<sub>3</sub> and calcium in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74(23):1852-9.
145. Smolders J, Hupperts R, Barkhof F, Grimaldi LM, Holmoy T, Killestein J, Rieckmann P, Schlupe M, Vieth R, Hostalek U, Ghazi-Visser L, Beelke M. Efficacy of vitamin D(3) as add-on therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: A Phase II, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neurol Sci* 2011;25.

## EKLER

### EK-1: Multipl Skleroz McDonald tanı kriterleri (2010)

Klinik Atak	Objektif lezyon	Tanı için gerekli ilave bilgiler
2 veya daha fazla atak	2 veya daha fazla lezyon	İlave test gerekmiyor.
2 veya daha fazla atak	1 objektif lezyon	MRG bulguları veya iki veya daha fazla MRG bulgusu veya farklı tarafı tutan klinik atak
1 atak	2 veya daha fazla lezyon	MRG'de zamansal yayılım veya ikinci klinik atak
1 atak monosemptomatik; klinik izole sendromlar	1 objektif lezyon	MRG'de zamansal ve mekansal yayılım veya ikinci klinik atak
0 atak Başlangıçtan itibaren progresyon	1 objektif lezyon	Pozitif BOS ve MRG bulguları, 1. Beyinde 9 veya daha fazla T2 lezyonu veya 2. omurilikte 2 veya daha fazla lezyon veya 3. beyinde 4-8 ve + omurilikte 1 lezyon veya 4. Anormal VEP bulgusu ile birlikte 4-8 beyin lezyonu veya beyinde 4 den az lezyon+omurilikte 1 lezyon ve MRG kontrolü ve 1 yıl progresyon

\*uzaysal yayılım gösteren pozitif MRI: Dokuz T2 hiperintens lezyon veya gadolinium tutan bir lezyon; 1 infratentorial lezyon, 1 jukstakortikal lezyon, 3 periventriküler lezyon

\*zamansal yayılım gösteren pozitif MRI: yeni bir bölgede ilk klinik olayın başlamasında en az 3 ay sonra kontrast tutan lezyon saptanması; ilk klinik olayın başlamasından en az 30 gün sonra gerçekleştirilen referans taramaya göre herhangi bir zamanda ortaya çıkan yeni bir lezyonun saptanması

\*pozitif BOS: kabul edilmiş yöntemlerle serumdaki bu tip bantlardan farklı oligoklonal bantlar saptanması veya artmış IgG indeksi

## **EK-2: EDSS Skalası**

### **GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUMU DERECEİ**

#### **FONKSİYONEL SİSTEMLER**

##### **Piramidal Fonksiyonlar**

**0.** Normal

**1.** Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

**2.** Minimal özürlülük

**3.** Hafif ya da orta paraparezi veya hemiparezi; ağır monoparezi.

**4.** Belirgin paraparezi veya hemiparezi; orta kuadriparezi; ya da monopleji.

**5.** Parapleji, hemipleji, ya da belirgin kuadriparezi.

**6.** Kuadripleji.

**9.** Bilinmeyen

##### **Serebellar Fonksiyonlar**

**0.** Normal

**1.** Özürlülük olmaksızın anormal bulgular

**2.** Hafif ataksi

**3.** Orta trunkal ya da ekstremitate ataksisi

**4.** Ağrı ataksi, tüm ekstremiteler

**5.** Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe

**9.** Bilinmeyen

**X.** incelemede zayıflık testi etkiliyorsa (piramidalde 3. derece ve fazlası) o numaradan sonra eklenir.

##### **Beyin Sapı Fonksiyonları**

**0.** Normal

**1.** Yalnızca bulgular

**2.** Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler

**3.** Ağır nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük

**4.** Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük

5. Yutma ya da konuşma yeteneginin kaybı

9. Bilinmeyen

### **Duysal Fonksiyonlar**

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede yalnızca vibrasyon veya sekil çizmede azalma

2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusundan hafif azalma, ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyonda orta derecede azalma; ya da 3-4 ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru (örn, sekil çizme)

3. Bir yada iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusunda orta derecede azalma, ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da 3-4 ekstremitede hafif derecede dokunma, ağrı ve/veya orta derecede tüm proprioseptif testlerde bozukluk

4. Bir ya da iki ekstremitede tek başına ya da kombine olarak, belirgin derecede dokunma, ağrı duyusunda azalma ya da propriosepsiyon kaybı; ya da ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma, ağrı ve/veya ağır propriosepsiyon kaybı

5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı (temel olarak); ya da dokunma, ağrı duyularında orta derecede azalma ve/veya propriosepsiyonda vücudun kafa altında kalan bölümlerinin çoğunda kayıp

6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

9. Bilinmeyen

### **Barsak ve Mesane Fonksiyonları**

0. Normal

1. idrara başlamada hafif derecede duraklama (aciliyet), idrara sıkısma hissi ya da idrar retansiyonu

2. Orta derecede idrar duraklaması (aciliyet), idrara sıkısma, barsak veya mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma

3. Sık idrar kaçırma

4. Neredeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği

5. Mesane fonksiyonunun kaybı

6. Mesane ve barsak fonksiyonunun kaybı

9. Bilinmeyen

## **Görsel (ya da Optik) Fonksiyonlar**

### **0. Normal**

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan iyi olduğu skotom
2. Kötü gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 - 20/59 arasında
3. Kötü gözde geniş skotom, ya da görme alanında derecede azalma ancak maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arasında
4. Kötü gözde görme alanında belirgin azalma ve maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/100- 20/200 arasında; 3. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Kötü gözde düzeltilmiş maksimum görme keskinliği 20/200'den az; 4.derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Besinci derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 ya da daha az

### **9. Bilinmeyen**

## **Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar**

### **0. Normal**

1. Yalnızca mood bozukluğu (DSS skorunu etkilemez)
2. Mental fonksiyonlarda hafif azalma
3. Mental fonksiyonlarda orta derecede bozulma
4. Mental fonksiyonlarda ileri derecede bozulma (orta dereceli kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da kronik beyin sendromu

### **9. Bilinmeyen**

## **Diğer Fonksiyonlar**

### **0. Yok**

1. MS' e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular (ayrıntılıdırınız)
9. Bilinmeyen



## **EDSS (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE) GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUMU DERECESİ**

- **0.0** : Normal Nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin [FS] tümünde 0 derece)
- **1.0** : Özürlülük yok, birden fazla FS' de minimal bulgu (derece 1.)
- **2.0** : Bir FS' de minimal özürlülük (bir FS 2. Basamak; digerleri 0 ya da 1).
- **2.5** : İki FS' de minimal özürlülük (iki FS 2. Derece, digerleri 0 ya da 1)
- **3.0** : Bir FS' de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece, digerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS' de hafif özürlülük (3/4 FS 2. Derece, digerleri 0 ya da 1), tam ambulatuar hasta.
- **3.5** : Tam ambulatuar hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürlülük (bir adet 3. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya beş FS 2. derecede (digerleri 0 ya da 1)
- **4.0** : Yardımsız tam ambulatuar hasta, bir FS' de 4. derece ağır özürlülük (digerleri 0 veya 1) olmasına karşın hasta günün önemli bir bölümünde yardıma ihtiyaç duymaz. Geri kalan bölümünde hafif bir desteğe gereksinim duyar. Veya önceki basamakların limitlerini aşan daha küçük derecelerin kombinasyonları. 500 metreden daha uzun bir mesafeyi yardım almadan ve dinlenmeden yürüyebilir.
- **4.5** : Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS' de 4. derece görece olarak ağır özürlülük (digerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını asacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.
- **5.0** : Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel kışak olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak FS esdeğeri tek başına bir FS' de derece 5, digerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini asan kombinasyonları)

- **5.5** : Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürnlük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS esdegerleri bir FS' de tek basına 5. derece, diğerleri 0veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini asan kombinasyonları)
- **6.0** :Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS esdegerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- **6.5** : Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston v.b.) gerekir. (FS esdegerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)
- **7.0** : Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS esdegerleri bir FS'de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)
- **7.5** : Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS esdegerleri 4. Derece bozukluk içeren birden fazla FS)
- **8.0** : Esas olarak yataga ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS esdegerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
- **8,5** : Günün çoğunda yataga bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir. (FS esdegerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)
- **9.0** : Ümitsizce yataga bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS esdegerleri çoğu 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar)

- **9.5** : Tümüyle ümitsiz, yataga bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutmayeme bozulmuştur. (FS esdeğerleri neredeyse tümü 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır)
- **10.0** : MS'e bağlı ölüm

### **EK-3: FATİGUE SEVERİTY SCALE (FSS)**

#### **(YORGUNLUK ŞİDDET SKALASI)**

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

## EK- 4: STAI FORM TX-1

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

	Hiç	Biraz	Çok	Tamamiy
1. Şu anda sakinim.	(1)	(2)	(3)	(4)
2. Kendimi emniyette hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
3. Şu anda sinirlerim gergin.	(1)	(2)	(3)	(4)
4. Pişmanlık duygusu içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
5. Şu anda huzur içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
6. Şu anda hiç keyfim yok.	(1)	(2)	(3)	(4)
7. Başıma geleceklerden endişe ediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
8. Kendimi dinlenmiş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
9. Şu anda kaygılıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
10. Kendimi rahat hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
11. Kendime güvenim var.	(1)	(2)	(3)	(4)
12. Şu anda asabım bozuk.	(1)	(2)	(3)	(4)
13. Çok sinirliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
14. Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
15. Kendimi rahatlamış hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
16. Şu anda halimden memnunum.	(1)	(2)	(3)	(4)
17. Şu anda endişeliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
18. Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
19. Şu anda sevinçliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
20. Şu anda keyfim yerinde.	(1)	(2)	(3)	(4)

## EK-5: STAI FORM TX-2

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

	Hemen Hiç	Bazen	Çok	
	Bir Zaman		Zaman	Her Zaman
21. Genellikle keyfim yerindedir	(1)	(2)	(3)	(4)
22. Genellikle çabuk yerulurum	(1)	(2)	(3)	(4)
23. Genellikle kolaylağlarım	(1)	(2)	(3)	(4)
24. Başkaları kadar mutlu olmak isterim	(1)	(2)	(3)	(4)
25. Çabuk karar veremediğim için fırsatları	(1)	(2)	(3)	(4)
26. Kendimi dinlenmiş hissederim	(1)	(2)	(3)	(4)
27. Genellikle sakin, kendime hakim ve	(1)	(2)	(3)	(4)
28. Güçlüklerin yencmiyeceğim kadar biriktiğini	(1)	(2)	(3)	(4)
29. Önemsiz şeyler hakkında	(1)	(2)	(3)	(4)
30. Genellikle mutluyum	(1)	(2)	(3)	(4)
31. Herşeyi ciddiye alır ve etkilenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
32. Genellikle kendime güvenim yoktur	(1)	(2)	(3)	(4)
33. Genellikle kendimi ernniyette	(1)	(2)	(3)	(4)
34. Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan	(1)	(2)	(3)	(4)
35. Genellikle kendimi hüzünlü	(1)	(2)	(3)	(4)
36. Genellikle hayatımdan memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
37. Olur olmaz düşünceler beni	(1)	(2)	(3)	(4)
38. Hayal kırıklıklarını öylesine ciddiye				
hiç unutamam	(1)	(2)	(3)	(4)
39. Akli başında ve kararlı bir insanım	(1)	(2)	(3)	(4)
40. Son zamanlarda kafama takılan konular beni				
tedirgin eder	(1)	(2)	(3)	(4)

## Ek-6: ANKET

- 1- Cinsiyetiniz
- 2- Yaşınız
- 3- Doğum yeriniz?
- 4- Kaç yıllık MS hastasıınız?
- 5- Kaç atak geçirdiniz?
- 6- Şu anda immun modölatör tedavi alıyor musunuz?
- 7- Daha önce başka bir immun modölatör tedavi aldınız mı?
- 8- Şu anda hangi şehirde yaşıyorsunuz?
- 9- Kaç yıldır bu şehirde yaşıyorsunuz?
- 10- Daha önce hangi şehirde yaşıyordunuz?
- 11- Düzenli beslenir misiniz?
- 12- Hergün en az yarım saat kadar güneş ışınlarına maruz kalır mısınız?
- 13- Daha önce steroid (Kotrizon] tedavisi aldınız mı?
- 14-Kaç defa?
- 15- Ne şekilde?
- 16- Daha önce D vitamini tedavisi aldınız mı?
- 17- Başka bir otoimmun (Tiroid, Romatizmal) hastalığınız var mı?
- 18-Ailenizde başka bir MS hastası var mı? Varsa kim?
- 19- Şu anda sigara kullanıyor musunuz?
- 20- Daha önce kullanıp bıraktıysanız ne kadar kullandınız ve ne zaman bıraktınız?
- 21- Devamlı kullandığınız ilaç var mı? Nedir?

## Ek-7: MS'TE BENEDİCT KOGNİTİF BOZUKLUK ÖZ BİLDİRİM FORMU

1.	Dikkatin kolay dağılması	0	1	2	3	4
1.	Başkalarını dinlemekte güçlük	0	1	2	3	4
2.	Anlamada yavaşlama	0	1	2	3	4
3.	Randevuları unutma	0	1	2	3	4
4.	Okuduklarını unutma	0	1	2	3	4
5.	Seyrettiklerini unutma	0	1	2	3	4
6.	Kendisine söylenenleri unutma	0	1	2	3	4
7.	Sık sık hatırlatılma ihtiyacı	0	1	2	3	4
8.	Planlanan işleri karıştırma , yapamama	0	1	2	3	4
9.	Soruları uygun şekilde cevaplayamama	0	1	2	3	4
10.	İki şeyi birden takip edememe	0	1	2	3	4
11.	Konuşmaları takip edememe	0	1	2	3	4
12.	Kendine hakim olamama	0	1	2	3	4
13.	Nedensiz gülp ağlamalar	0	1	2	3	4
14.	Kendisi ile ilgili çok konuşma	0	1	2	3	4

### **Derecelendirme**

Hiç/Asla (0)

Nadiren /Bazen (1)

Genellikle/Oldukça (2)

Sık sık/Çoğunlukla (3)

Hep/Her zaman (4)



## Ek-8: BECK DEPRESYON ENVANTERİ

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

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

6. a) Cezalandırılıyormuşum gibi duygular içinde değilim.  
b) Sanki, bazı şeyler için cezalandırılabilirmişim gibi duygular içindeyim.  
c) Cezalandırılacakmışım gibi duygular içinde yaşıyorum.  
d) Bazı şeyler için cezalandırılıyorum.
7. a) Kendimi hayal kırıklığına uğratmadım.  
b) Kendimi hayal kırıklığına uğrattım.  
c) Kendimden hiç hoşlanmıyorum.  
d) Kendimden nefret ediyorum.
8. a) Kendimi diğer insanlardan daha kötü görmüyorum.  
b) Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.  
c) Kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum.  
d) Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
9. a) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.  
b) Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum ama böyle bir şeyi yapamam.  
c) Kendimi öldürebilmeyi çok isterim.  
d) Eğer bir fırsatını bulursam kendimi öldürürüm.
10. a) Herkesten daha fazla ağladığımı sanmıyorum.  
b) Eskisine göre şu sıralarda daha çok ağlıyorum.  
c) Şu sıralarda her an ağlıyorum.  
d) Eskiden ağlayabilirdim ama şu sıralarda istesem de ağlayamıyorum.
11. a) Eskisine göre daha sinirli ve daha tedirgin sayılmam  
b) Her zamankinden biraz daha fazla tedirginim.  
c) Çoğu zaman sinirli ve tedirginim.  
d) Artık hiçbir şeyden etkilenmeyecek kadar güçsüzüm.
12. a) Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.  
b) Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.  
c) Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.  
d) Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.

13. a) Eskisi gibi rahat ve kolay kararlar verebiliyorum.  
b) Eskisine kıyasla şu sıralarda karar vermeyi daha çok erteliyorum.  
c) Eskisine göre karar vermekte oldukça güçlük çekiyorum.  
d) Artık hiç karar veremiyorum.
14. a) Eskisinden daha kötü bir dış görünüşüm olduğunu sanmıyorum.  
b) Sanki yaşlanmış ve çekiciliğimi kaybetmişim gibi düşünüyor ve üzülüyorum.  
c) Dış görünüşümde artık değiştirilmesi gibi mümkün olmayan ve beni çirkinleştiren değişiklikler olduğunu hissediyorum.  
d) Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
15. a) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.  
b) Bir işe başlayabilmek için eskisine göre daha fazla çaba harcıyorum.  
c) Ne iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.  
d) Hiç çalışmıyorum.
16. a) Eskisi kadar rahat ve kolay uyuyabiliyorum.  
b) Şimdilerde eskisi kadar rahat ve kolay uyuyamıyorum.  
c) Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta güçlük çekiyorum.  
d) Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
17. a) Eskisine göre daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.  
b) Eskisinden daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.  
c) Şimdilerde neredeyse her şeyden kolay ve çabuk yoruluyorum.  
d) Artık hiçbir şey yapamayacak kadar yoruluyorum.
18. a) İştahım eskisinden pek farklı değil.  
b) İştahım eskisi kadar iyi değil.  
c) Şimdilerde iştahım epey kötü.  
d) Artık hiç iştahım yok.

19. a) Son zamanlarda pek kilo kaybettiğimi sanmıyorum.  
b) Son zamanlarda istemediğim halde iki buçuk kilodan fazla kaybettim.  
c) Son zamanlarda beş kilodan fazla kaybettim.  
d) Son zamanlarda yedi buçuk kilodan fazla kaybettim.
20. a) Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.  
b) Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sıkıntılarım var.  
c) Ağrı, sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyler düşünmek zor geliyor.  
d) Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka şeyleri düşünemiyorum.
21. a) Son zamanlarda cinsel yaşantımda dikkatimi çeken bir şey yok.  
b) Eskisine göre cinsel konularla daha az ilgileniyorum.  
c) Şimdilerde cinsellikle pek ilgili değilim.  
d) Artık cinsellikle hiçbir ilgim kalmadı.

## Ek-9: STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

**Ad Soyad:**

**Tarih:**

**Yaş:**

**Eğitim (Yıl):**

**Meslek:**

**Aktif El:**

**Toplam Puan:**

**YÖNELİM** (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz?..... ( )  
Hangi mevsimdeyiz? ..... ( )  
Hangi aydayız? ..... ( )  
Bugün ayın kaçı?..... ( )  
Hangi gündeyiz?..... ( )  
Hangi ülkede yaşıyoruz?..... ( )  
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız? ..... ( )  
Şu an bulunduğunuz semt neresidir? ..... ( )  
Şu an bulunduğunuz bina neresidir? ..... ( )  
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız?..... ( )

**KAYIT HAZIRLIĞI** (Toplam puan 3)

- Masa ..... ( )  
Bayrak ..... ( )  
Elbise ..... ( )

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

- 100, 93, 86, 79, 72, 65, 58, 51, 44, 37, 30, 23, 16, 9, 2..... ( )

**HATIRLAMA** (Toplam puan 3)

- Masa ..... ( )  
Bayrak ..... ( )  
Elbise ..... ( )

**MİCAN** (Toplam puan 9)

- a) Kalem (1 puan)..... ( )  
    Saat (1 puan)..... ( )  
b) "Eğer ve fakat istemiyorum" (1 puan)..... ( )  
c) Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın (1 puan) ..... ( )  
    İki elinizle ikiye katlayın (1 puan) ..... ( )  
    Yere bırakın lütfen (1 puan)..... ( )  
d) Hastanıza arka sayfadaki yazıyı okutunuz ve yapmasını isteyiniz (1 puan) ..... ( )  
e) Hastanıza anlamlı bir cümle yazdırınız (1 puan)..... ( )  
f) Hastanıza arka sayfadaki şeklin aynısını çizdiriniz (1 puan)..... ( )

## TEŞEKKÜR

Sabırlı, anlayışlı, destekleyici tarzıyla tezimin danışmanlığını üstlenen, tüm aşamalarında bana yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Ömer Faruk Turan'a,

Uzun ve yorucu eğitimimde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, gerekli eğitim olanaklarını sağlayan, asistanları olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mustafa Bakar, Prof. Dr. İbrahim Bora, Prof. Dr. Mehmet Zarifoğlu ve Doç. Dr. Necdet Karlı'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca yol gösterici olup, bilgi ve deneyimlerini paylaşan Yard. Doç. Dr. Sevda Erer Özbek, Yard. Doç. Dr. Özlem Taşapılıoğlu ve Uz. Dr. Ayin Bican'a,

Tezimin hazırlanması ve laboratuvar çalışmaları esnasında büyük destek ve yardımlarını gördüğüm Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof. Dr. Emre Sarandöl'e,

Uzmanlık eğitimime katkısı olan Psikiyatri Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İç Hastalıkları ve Acil Tıp Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim sayesinde tanışıp birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, özellikle Dr. Vecdi Cantürk'e,

Her zaman uyum içinde çalıştığım tüm klinik ve poliklinik hemşire, teknisyen, sekreter ve personeline, özellikle tezimin yazımı aşamasında yardımlarını esirgemeyen Bahar Dikmen'e,

Tez hastalarımın nöropsikolojik testlerini yapmak için özveri ile zaman ayıran sevgili arkadaşım Uzm. Psikolog Nevin Türkeş'e,

Hastaların çalışmaya dahil edilmesinde ve hastalara ulaşılmasında katkılarından dolayı hemşire Mergül Çavuşoğlu'na,

Tezimin istatistiklerini yapan Arş. Gör. Deniz Sığırlı'ya,

Tezimde kullanılan biyokimyasal kitlerin temininde destek sağlayan Schering ilaç firmasına çok teşekkür ederim.

Son olarak, beni sevgi ve özveriyle yetiştiren, her zaman yanımda olan canım annem ve babama, her türlü desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili kardeşlerime, çalışmalarımın bitmesini sabırla bekleyen hayatımın mucizesi sevgili kızım Ece'ye, ilgili ve özverili yaklaşımı ile yaşantımın her aşamasında yanımda olup beni her zaman ve her koşulda destekleyen sevgili eşim Levent'e sonsuz sevgilerimle....

## ÖZGEÇMİŞ

1967 yılında Urfa'da doğdum. İlk öğrenimimi İstanbul Recaizade Mahmut Ekrem İlköğretim okulu, orta ve lise öğrenimimi Boğaziçi Behçet Kemal Çağlar Lisesi'nde tamamladım. 1991 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 1991-1993 yılları arasında Sivas merkez Kızılırmak Sağlık Ocağı'nda görev yaptım. 1993-1996 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimimi tamamladım. 1996-2006 yılları arasında Adalet Bakanlığı İstanbul Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Morg İhtisas Dairesi ile özellikle Nöroloji ve Psikiyatri hastalarının incelendiği 4. İhtisas Kurulu'nda uzman raportör olarak çalıştım. 2006 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu bölümde eğitimime devam etmekteyim. İngilizce biliyorum. Evli ve 1 kız çocuk annesiyim.