

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİMDALI**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA OTONOMİK
FONKSİYONLARIN
SEMPATİK DERİ YANITI VE R-R İNTERVAL
DEĞİŞKENLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Aysel MİLANLIOĞLU**

Dr. Vedat BALLIKAYA

VAN -2013

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİMDALİ**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA OTONOMİK
FONKSİYONLARIN
SEMPATİK DERİ YANITI VE R-R İNTERVAL
DEĞİŞKENLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Vedat BALLIKAYA
Uzmanlık Tezi**

Jüri Başkanı

Üye

Üye

TEZ KABUL TARİHİ

...../...../.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan, eğitimimde katkıları olan, tez danışmanlığını yapan ve karşılaştığımız sorunların çözümünde bana yardımcı olan değerli hocam Yrd.Doç. Dr. Aysel MİLANLIOĞLU' na ve eğitimim süresince emeği geçen Prof. Dr. Temel TOMBUL ve Doç. Dr. Refah SAYIN hocalarıma, istatistiksel analizlerde hiç bir yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Sıddık KESKİN' e tez yazımında ve düzenlemesinde bilgi ve tecrübesiyle vermiş olduğu teknik destekten dolayı psikiyatri AD sekreteri Őükrü KADAN' a;

Bu süreçte her türlü fedakarlığı yaparak her zaman yanımda olan ve bana güç veren sevgili eşime, tez verilerimin güvenliğini düşünerek bilgisayarda oyun oynamayı erteleyen kızlarım Asmin ve Heja ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
Teşekkür	III
İçindekiler	IV
Kısaltmalar	VI
Tablolar	VI
Şekiller.....	VII
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	2
1. GİRİŞ	3
2. GENEL BİLGİLER	4
3. OTONOM SİNİR SİSTEMİ ANATOMİSİ	23
4. SONUÇLAR	30
5. TARTIŞMA	42
6. KAYNAKLAR	45
7. EKLER	52

KISALTMALAR

ADEM	: Akut Dissemine Ensefalomyelit
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
EDSS	: Kurtzke Expanded Disability Status Scale
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromiyografi
GA	: Glatiramer asetat
INFβ	: İnterferon beta
IVIG	: İntravenöz Ig G
IVMP	: İntravenöz Metilprednizolon
OKB	: Oligoklonal Bant
KHD	: Kalp Hızı Değişkenliği
KİS	: Klinik İzole Sendrom
MBP	: Miyelin Bazik Protein
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
PPMS	: Primer Progresif Multipl Skleroz
RPMS	: Relapsing Progresif Multipl Skleroz
RRID	: R-R İnterval Değişkenliği
RRMS	: Relapsing-Remitting Multipl Skleroz

- SC** : Subkutan
- SDY** : Sempatik Deri Yanıtı
- SPMS** : Sekonder Progresif Multipl Skleroz
- SSS** : Santral Sinir Sistemi
- UP** : Uyarılmış Potansiyeller
- VEP** : Görsel Uyarılmış Potansiyel

TABLolar

Tablo 1:	Cinsiyete göre hastalardaki klinik otonomik disfonksiyon Şikayetlerin dağılımlı.....	33
Tablo 2:	Multipl Skleroz alt tipi ile klinik otonomik disfonksiyon Şikayetlerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 3:	Expanded disability status scale skoru ile hastalarda ifade edilen klinik otonomik disfonksiyon Şikayetlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 4:	Hasta ve kontrol grubunun sempatik deri yanıtı latans değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 5:	Hasta ve kontrol grubunun sempatik deri yanıtı amplitüd değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 6:	Expanded disability status scale skoru ile dört ekstremiteden elde edilen sempatik deri yanıtı latans değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 7:	Expanded disability status scale skoru ile dört ekstremiteden elde edilen sempatik deri yanıtı amplitüd değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 8:	Üst ve alt ekstremitelerde sempatik deri yanıtı alınan ve en az bir ekstremitede yanıt alınamayan hastaların klinik otonomik disfonksiyon Şikayetleri ile ilişkisi.....	38
Tablo 9:	Hasta ve kontrol grubunun R-R interval değişkenliğinin değerlendirilmesindeki %R ve % D değerlerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 10:	Hastaların R-R interval değişkenliği değerlendirilmesindeki %R değerinin klinik otonomik disfonksiyon Şikayetleri ile ilişkisi.....	41
Tablo 11:	Hastaların R-R interval değişkenliği değerlendirilmesindeki %D değerinin klinik otonomik disfonksiyon Şikayetleri ile ilişkisi.....	41

ŞEKİLLER

Şekil 1:	Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin şematize edilmiş şekli.....	25
Şekil 2:	Otonom Sinir Sistemi.....	27

ÖZET

Giriş

Multipl Skleroz genç erişkinlerde görülen merkezi sinir sistemi ve spinal kordun ak maddesinin süregen, inflamatuvar, demiyelinizan hastalığıdır. Beyin ve bazen spinal kordda oluşan demiyelinizan plaklar piramidal, duyusal, beyin sapı, serebellar, duygudurum ve otonomik disfonksiyona neden olabilmektedir. Bu hastalardaki klinik otonomik disfonksiyon şikayetleri seksüel impotans, mesane sfinkter kontrol bozukluğu, gastroparezik, bağırsak, termo regülatuar, vazö sekretuar ve kardiyovasküler otonomik disfonksiyon şeklinde görülmektedir. Bu semptomların hekimler tarafından klinik pratikte yeterince sorgulanmaması ve çeşitli değerlendirme testleriyle etkilenip etkilenmediğinin değerlendirilmemesi hastalarda ciddi sıkıntılara ve disabilitenin artışına neden olmaktadır.

Amaç

Bu çalışmada biz, Multipl Sklerozlu hastalardaki klinik otonomik disfonksiyon şikayetlerinin sıklığını ve bu durumun hastalık özellikleri ile ilişkili olup olmadığını sempatik deri yanıtı ve R-R interval değişkenliği testlerini kullanarak ve sonuçlarımızı sağlıklı grupta karşılaştırarak ortaya koymayı amaçladık.

Materyal ve metod

McDonalds kriterlerine göre klinik kesin Multipl Skleroz tanılı 50 olgu ile 30 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Hasta grubundaki klinik otonomik disfonksiyon şikayetlerinin olup olmadığına hazırlanan soru bataryasına verilen cevapların değerlendirilmesi ile karar verildi.

Sempatik sinir sistemi fonksiyonunun değerlendirilmesi dört ekstremiteden elde edilen sempatik deri cevabı ile yapıldı. Parasempatik sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirilmesi ise istirahatte ve derin solunum sırasında hesaplanan R-R interval değişkenliği ile ortaya konuldu.

Bulgular

Multipl Skleroz hastalarının %82'de klinik otonomik disfonksiyon şikayetleri mevcuttu. En çok etkilenmenin seksüel fonksiyonlarda (%66) olduğunu ve bu durumun sırasıyla kardiyovasküler, termo regülatuar, gastroparezik, mesane, vazö sekretuar ve en az bağırsak sistem fonksiyonlarında (%46) olduğunu gözlemledik. Klinik otonomik disfonksiyon şikayetlerinin sıklığı relapsing remitting tipe göre sekonder progresif tipinde belirgin daha

yüksekti ve istatistiksel açıdan kardiyovasküler disfonksiyon şikayeti hariç geriye kalan tüm sistem disfonksiyonları sekonder progresif tipinde daha sık olarak bulundu.

Hasta ve kontrol grupları arasında sempatik deri yanıtı latans ve amplitüd değerleri ortalamaları açısından anlamlı bir fark tespit etmedik. Sempatik deri yanıtı değerlendirilmesinde 13 hastada (%26) en az bir ekstremiteden sempatik deri yanıtı kayıdı yapılamadı. Bu hastalardan 2 tanesinde üst ekstremitelerden, 10 hastada alt ekstremitelerden en az birinde yanıt elde edilemez iken 1 (%2) hastada ise 4 ekstremiteden de yanıt elde edilemedi. Alt ekstremitelerdeki sempatik deri yanıtı anormalliği üst ekstremitelere göre daha sık olarak bulundu. % D değerinin sempatik deri yanıtı alınan hastalarda cevap alınamayanlara göre 1,63 katı daha yüksek olduğu görüldü. Ek olarak hastalık süresinin cevap alınamayan hastalarda anlamlı derecede daha uzun olduğu bulundu (p=0.035). Anormal sempatik deri yanıtının sekonder progresif tipte (%92) daha fazla olduğu görüldü. Sonuçlarımıza göre EDSS değeri >4 olan hastalardaki alt ekstremitteki sempatik deri yanıtı anormalliği belirgin daha fazlaydı.

Hasta ve kontrol gruplarının R-R interval değişkenliği açısından karşılaştırılmasında sadece % D değeri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olarak bulundu (p=0.014) ve hastalık süresinin %D değeri ile negatif korelasyon gösterdiği ortaya konuldu. %R değeri her ne kadar tüm klinik otonomik disfonksiyon şikayeti olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük olsa da bu değer sadece seksüel, gastroparezik ve bağırsak disfonksiyon şikayeti olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlılığa ulaştı. %D değeri tüm klinik otonomik disfonksiyon şikayeti olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük olarak bulunsa da klinik otonomik disfonksiyon şikayetlerinin alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmadığı görüldü.

Sonuç

Bu çalışmada biz, Multipl Skleroz hastalığında parasempatik ve sempatik sudomotor aktivitenin düşünüldüğünden daha fazla etkilendiğine, bu etkilenmenin özellikle sekonder progresif tipte ve EDSS değeri yüksek olan hastalarda daha fazla olduğuna, hastaların otonomik disfonksiyon şikayetleri yönünden mutlaka sorgulanması ve takiplerinde bu parametreler yönü ile de değerlendirilmesi gerekliliğine, sempatik deri yanıtı ve R-R interval değişkenliği gibi noninvaziv ve kolay uygulanabilen testlerin klinik pratikte daha sık kullanılmasının gerekliliğine ve bu tür testlerin hastalardaki gözden kolaylıkla kaçırılacak subklinik otonomik değişikliklerin tespit edilmesinde çok yararlı olabileceğine inanıyoruz.

Anahtar kelimeler : Multipl Skleroz, otonomik disfonksiyon , sempatik deri yanıtı , kalp hızı değişkenliği , sudomotor aktivite

SUMMARY

Introduction

Multiple Sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating disease that affects central nervous system and spinal cord's white matter in young adults. These demyelinating plaques of brain and spinal cord may cause pyramidal, sensorial, brain-stem, cerebellar, mood and autonomic dysfunction. The clinical autonomic dysfunction complaints that seen in these patients are seen like sexual impotence, bladder sphincter control disorders, gastroparesis, bowel dysfunction, thermoregulatory, vasosecretory and cardiovascular autonomic dysfunction. In clinical practice, insufficiently questioned of these symptoms by the physicians and insufficient evaluation of these symptoms by various assessment tests may cause serious difficulties and increase in disability.

Objective

In this study, we aimed to evaluate the frequency of clinical autonomic dysfunction complaints and the relationship between these dysfunctions and disease characteristics by using sympathetic skin response and R-R interval variability tests and the comparison of the results of healthy group.

Material and methods

50 patients with a diagnosis of clinically definite multiple sclerosis according to McDonalds criteria and 30 healthy control group were included in this study. It was decided whether the clinical autonomic dysfunction complaints or not in the patients according to the answers to the prepared question questionnaire.

Sympathetic nerve system function was evaluated by the sympathetic skin response from four extremities. The assessment of the parasympathetic nervous system function was exhibited with the variability of R-R interval at rest and during deep breathing.

Findings

82% of the patients had clinical autonomic dysfunction complaints. The most common involvement was seen in the sexual functions (%66) and respectively followed as cardiovascular, thermoregulatory, gastroparesis, bladder, vasosecretory and at least in bowel system functions (%46). The frequency of clinic autonomic dysfunction complaints was more pronounced and higher in the secondary progressive type than the relapsing remitting type and

statistically, all the system dysfunctions were more frequently seen in the secondary progressive type excluding cardiovascular dysfunction complaint.

There was no significant differences between the patient and control sympathetic skin response latency and amplitude value averages. In the evaluation of sympathetic skin response, sympathetic skin response could not be obtained at least one extremity in 13 patients (26%). Among these patients, response was not observed in 2 of the upper, 10 of the lower extremity and in 1 patient (2%) no response could be obtained from four extremities. Sympathetic skin response abnormalities in the lower extremity were found more frequently than the upper extremity. D% value was 1.63 times higher in the patients received sympathetic skin response than non-answered patients. In addition, the duration of the illness was found to be significantly higher in non-answered patients ($p=0.035$). Abnormal sympathetic skin response was higher in secondary progressive type (92%). Also, sympathetic skin response abnormality with lower extremity was higher in the patients whose EDSS value >4 .

In comparison of patient and control groups in terms of R-R interval variability, only D% value was statistically significantly low ($p=0,014$) and also the duration of illness showed negative correlation with this parameter. Although R% value was lower in patients with all the clinical autonomic dysfunction complaints than the patients without these complaints, it reached statistical significance in only patients who have sexual, gastroparesis and bowel dysfunctions. Furthermore, D% value was lower in patients with all the clinical autonomic dysfunction complaints than the patients without these complaints but this finding did not cause statistically significant difference between subtype of clinical autonomic dysfunction complaints.

Result

In the present study, we believe that parasympathetic and sympathetic sudomotor activity in multiple sclerosis disease is more affected than thought and this exposure is specifically high in secondary progressive type and patients with high EDSS. All patients should always be sought in terms of clinical autonomic dysfunction complaints and follow-up with the direction of these parameters should also be assessed. In clinical practice, easily using and non-invasive tests such as sympathetic skin response and R-R interval variability should be frequently applied. Finally, we suggest that such tests may be very useful to identify subclinical autonomic changes easily escape attention.

Key Words: Multiple Sclerosis, autonomic dysfunction, sympathetic skin response, heart rate variability, sudomotor activity

1. GİRİŞ

Multipl Skleroz genç erişkinlerde görülen sinir sisteminin ak maddesini tutan süreğen, enflamatuvar, demiyelinizan bir hastalıktır. Etyolojik neden tam olarak bilinmemekte ancak çevresel, otoimmün, genetiksel faktörler suçlanmaktadır.

Multipl Sklerozda oluşan demiyelinizan plaklar duysal, motor ve görme ile ilgili belirtiler, serebellum ve beyin sapı tutulumu, yürütücü işlevlerde bozukluk, duygulanım bozukluğu ve otonomik disfonksiyon bulgularına yol açabilir.

Otonom sinir sistemi fonksiyonların etkilenmesi kendisini mesane fonksiyon bozukluğu, cinsel işlev bozukluğu, mide, bağırsak, termik, vazo sekretuar disfonksiyon veya kardiyovasküler bozukluklar şeklinde gösterebilir. Hastalardaki en sık görülen otonomik disfonksiyon şikâyeti mesane fonksiyon bozukluğu şeklindedir.

Bugüne kadar literatürde Multipl Skleroz hastalarında otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğunu tespit eden farklı teknikler kullanılarak yapılan çok sayıda çalışma vardır. Bizde bu çalışmada Multipl Skleroz hastalarındaki otonomik disfonksiyon şikâyetlerinin sıklığını, disfonksiyonun hastalık özellikleri ile ilişkisini sempatik deri yanıtı ve R-R interval değişkenliği testlerini kullanarak ve elde edilen sonuçları sağlıklı insanların sonuçlarıyla kıyaslayarak araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Multipl Skleroz (MS); genç erişkinlerde görülen genellikle ataklar ve düzelmeler ile seyreden, genetik olarak duyarlı kişilerde çevresel faktörlerin tetiklediği otoimmün mekanizmalar yoluyla gelişen, santral sinir sisteminin (SSS) demiyelinizan kronik bir hastalığıdır (1). Hastalık sıklıkla genç erişkinlerde görülmekte olup; 20-30 yaş aralığında en siktir. Kadın/erkek oranı 2/1 dir. Başlangıç yaşı geç olan hastalarda, cinsiyet oranı eşit olarak bildirilmektedir (2).

Hastalık ile ilgili ilk bildiri 1824'te, Charles Prosper Ollivier d'Angers tarafından yayınlanmıştır (3). 1838'de Robert Carswell, 1842'de Cruveilhier MS' in patolojik bulgularından ve MS plaklarından bahsetmişlerdir (4). 1849'da Freidrich Theodore von Frerichs yaşayan bir hastada klinik tanıyı koyup, spontan remisyonların görüldüğünü bildirmiştir. 1868'de ise Jean-Martin Charcot MS hastalığının klasik tarifini, klinik ve patolojik bulgu ve tablolarını yazmıştır (5).

Multipl Skleroz genç erişkinlerde edinilmiş nörolojik özürlülüğün en sık nedenidir (6). Hastalığın görülme sıklığı ırka ve coğrafyaya göre değişiklik göstermektedir. Kurtzke, çok sayıdaki epidemiyolojik çalışma sonuçlarını toparlayarak prevelans oranlarına göre yüksek, orta ve düşük prevelans oranları gösteren coğrafi bölgeleri tarif etmiştir. Buna göre prevelans oranı 30/100.000'den büyük olan yüksek riskli, 5-29/100.000 arasında olan orta riskli, 5/100.000'den az olan da düşük riskli coğrafi bölge alanını oluşturmaktadır (7). Prevelans oranları ise genel olarak 1/100.000 ile 200/100.000 arasında değişmektedir. Coğrafi açıdan bakıldığında kutuplar dışında; prevalansın ekvator dan uzaklaştıkça orantılı olarak arttığı, ılıman ve soğuk iklim kuşağında daha sık görüldüğü gözlenmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda ekvatora yakın düşük risk bölgelerinde de yüksek prevalans ve insidans oranları tespit edilmiştir (8). Aynı coğrafyada yaşayan kişilerde beyazlarda daha sık görülmesi ise ırk ve etnik kökenin etkisi olduğunu göstermektedir. Hastalığa yakalanma riskinde göç yaşı da önem arz etmektedir. Onbeş yaş öncesi yüksek riskli bölgeden alçak riskli bölgeye gidenlerde riskin azaldığı ancak 15 yaş sonrası riskin değişmediği bildirilmektedir. Ailesel sıklık ve dağılım birçok genin yatkınlığa katkıda bulunduğunu göstermektedir. Yapılan aile çalışmalarında kardeşte görülme oranları tek yumurta ikizlerinde %26, çift yumurta ikizlerinde ise % 2,5 olarak saptanmıştır (9).

2.1. ETYOPATOGENEZ

Multipl Sklerozun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Epidemiyolojik çalışmalar genetik eğilimi olan bireylerde viral bir infeksiyonun otoimmün cevabı tetikleyerek demiyelinizasyona neden olduğu fikrini desteklemektedir (10). Deneysel olarak oluşturulan alerjik ensefalomyelit modellerinde; MS için önde gelen hedef otoimmün yapı olduğundan miyelin bazik protein (MBP) kullanılarak bu proteine karşı oluşan humoral ve T hücre yanıtları tespit edilmiş; sağlıklı ve MS'li her iki grupta da yanıt oluştuğu görülmüştür. Ancak Relapsing-remitting Multipl Skleroz (RRMS) hastalarında yanıtların daha yüksek oranda bulunması ve beyin omurilik sıvısında (BOS) MBP'ye karşı özgül B ve olası T hücrelerinin varlığı otoimmün yanıtın varlığını desteklemektedir (11). Multipl Skleroz lezyonları patolojik olarak incelendiğinde fokal demiyelinizasyon, skar dokusu ve değişik oranlarda aksonal hasar görülmektedir (12). Fakat hastalığın progresif döneminde patolojik tablo değişir ve fokal demiyelinize ak madde lezyonları saptanmasına rağmen plakların sınırlarını giderek genişlettikleri gözlenir. Plaklar dışında normal görünen ak madde büyük oranda anormal bulgular göstermektedir. Diffuz inflamatuvar süreç, jeneralize mikroglial aktivasyon, diffuz aksonal hasar ve sekonder demiyelinizasyon oluşmaktadır (13). Ayrıca MS'deki beyin atrofisinin kısmen T2 lezyon yükünden bağımsız olması; normal görünen ak madde patolojisinin sadece walleryan dejenerasyonu değil manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile görüntülenemeyen mikroskopik ve diffuz lezyonlarında olduğunu düşündürmektedir (14). Periventriküler beyaz cevher, optik sinirler, medial longitudinal fasikülünde dahil olduğu beyin sapı orta hat yapıları ve dördüncü ventrikül tabanı, serebellar beyaz cevher ve pontoserebellar bağlantılar, omurilik servikal bölgesi ile arka kordon ve subpial yan kordon MS paklarının seçici olarak yerleştiği belli başlı bölgelerdendir (4).

2.2. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Multipl Skleroz çok çeşitli klinik tablolara yol açabilir. Birçok bulgu ve belirtiler karakteristiktir ve pek azı hastalık için patognomiktir. Aksine bazı belirtiler atipik, bazıları ise farklı tanıya götürecek kadar nadirdir. Belirtiler duyuşsal, motor ve görme ile ilgili belirtiler, serebellum ve beyin sapı tutulumu, yürütücü işlevlerde bozukluk, duyulanım bozukluğu, otonomik disfonksiyon ve diğer belirtiler diye sıralanabilir.

2.2.1. Duyusal belirtiler;

Multipl Skleroz hastalarında en çok tanımlanan semptomlar duyusal belirtilerdir. Bu belirtiler; bedenin herhangi bir bölgesinde karıncalanma, batma, yanma, iğnelenme, hissizlik, küntleşme şeklinde tariflenen rahatsızlık hissini içermektedir. Bu yakınmalara karşılık gelecek objektif duyusal bulgular muayenede saptanmayabilir ve günlerce, haftalarca ya da aylarca devam edebilir. Kalıcı duyu kusuru ise çoğunlukla alt ekstremitelerde derin duyu kusuru şeklinde olabilmektedir. Alt ekstremitelerin distallerinde vibrasyon duyusunda azalma, hastalığın erken evrelerinde tek bulgu olarak görülebilir. Lhermitte belirtisi başın öne fleksiyonu ile birlikte elektriklenme hissi, ağrı, iğnelenme şeklinde tanımlanır ve MS'da oldukça sıktır (15, 16).

2.2.2. Motor belirti ve bulgular;

Alt ekstremitelerde daha sık görülen kuvvet kaybı, paraparezi yada parapleji şeklindedir. Nörolojik muayenede birinci motor nöron bozukluğuna işaret eden spastisite, artmış derin tendon refleksi ve ekstensör taban cildi saptanabilir.

2.2.3. Görme ile ilgili belirtiler;

Vakaların %14-23'ünde başlangıç bulgusu olarak görülen optik nörit, ani görme kaybı ve göz hareketlerinde ağrı şikayetleri ile başlar. Genellikle tek taraflıdır. Görme korunduğunda ise santral veya parasantral skotomlar, renkli görme bozukluğu olabilir. Muayenede optik disk ödemi saptanabilir. Diplopi üçüncü, altıncı ve nadiren dördüncü kranial sinir tutulumu nedeniyle oluşur. İnternükleer oftalmopleji ise MS için oldukça patognomonik bir bulgudur (17, 9).

2.2.4. Serebellum ve beyin sapı bulguları;

Serebellar yollar MS'de sıklıkla etkilenmektedir ve bir seri çalışmasında bu sıklığın %37 olduğu belirtilmiştir. Belirtiler gövde ve ekstremitelerde ataksisi, ardı sıra hareketlerde bozulma, tremor, dizartri şeklindedir. Motor güçsüzlük, spastisite, duysal defisit ve vertigo nedeniyle oluşacak klinik belirtilerle karışabileceğinden gerçek sıklığını saptamak güçtür. Örneğin dizartri, serebellar yada bir beyin sapı bulgusu olarak gelişebilir (18). İki yanlı fasiyal paralizi, farenks refleksinin artması, palatal hareketlerde azalma, disfaji, dil hareketlerinin yavaşlaması, dokuzuncu ve onuncu sinir etkilenmesine bağlı nazone konuşma görülebilir. Nistagmusa horizontal planda en sık

rastlanmakla birlikte vertikal bakışta, rotatuar ve karışık tipte nistagmuslar da gözlenebilir (16).

2.2.5. Yürütücü işlevlerde bozukluk;

Sıklıkla bellek bozulması, dikkatsizlik, kavramları özetlemede ve soyutlamada güçlük görülür (19). Hastalığın süresi ve fiziksel özürlülük ile ilişkili değilken MRG deki lezyon yükü bu bozukluk hakkında fikir verebilir.

2.2.6. Duygulanım bozuklukları

Multipl Sklerozda normal popülasyondan daha sık duygulanım bozuklukları görülmektedir. Anksiyete ve depresyon öncü tablolarıdır. Kortikobulber liflerin kesilmesi nedeniyle anlamsız ağlama daha nadir olarak gülme atakları görülebilir (18, 9). Depresyon ve anksiyete en sık görülen psikiyatrik tablo olmasına karşın psikoz, öfori gibi belirtiler eşlik edebilir. Nöropsikiyatrik belirtiler ile demiyelinizan plakların lokalizasyonu ve sayısı arasında pozitif korelasyon tanımlanmaktadır (20,21).

2.2.7. Otonomik bulgular;

Hastalarda sıklıkla mesane, cinsel işlev, bağırsak, termo regülatuar, vazodilatör ve kardiyovasküler otonomik fonksiyonlarının etkilendiği bildirilmektedir (18, 9, 22).

Mesane fonksiyon bozukluğu; sık idrara gitme, yetiştirememe ile kendini göstermektedir ve genellikle kalıcıdır. Multipl Sklerozda en sık görülen otonomik disfonksiyon miksiyonun kontrolündeki yetersizliktir. Hastaların %50-80'inde görülmektedir. En sık olarak acil işeme hissi (urgency inkontinans) ve pollaküri görülür. Bu genellikle suprasegmental bir lezyon nedeniyle detrusör kontraksiyonunun inhibe edilememesine bağlıdır (23, 24). Bunun dışında sık görülen diğer bir semptom mesanenin boşaltımında bekleme ve yetersiz boşaltma sonucu ortaya çıkan üriner retansiyondur. Bu semptom da detrusör kontraksiyonu ile sfinkter relaksasyonu arasındaki koordinasyon bozukluğu sonucu gelişmektedir. Ağır progresif olgularda ise ilk olarak acil işeme hissi ardından idrar inkontinansı görülmektedir. Multipl Sklerozda üriner retansiyon akut relapsda da görülebilmektedir. Kronik retansiyon ise daha nadir ve hastalığın son dönemlerinde sıklıkla üriner enfeksiyon ile birlikte görülür ve ölüme neden olabilir (23).

Cinsel işlev bozukluğu sık görülen diğer bir otonomik disfonksiyon şikayetlerindedir. Hastaların 2/3'ünde cinsel işlev bozukluğu tariflenmektedir. Bu hastalarda, erkeklerde %40-50 görülen parsiyel veya komplet erektil impotans nadiren geçici olup daha sıklıkla kalıcıdır. Bulbokavernöz refleks sıklıkla yoktur. Kadınlarda ise vulval ve vajinal anestezi, orgazm olamama ve vaginal kayganlıkta azalma en sık görülen semptomlardır (23, 24). Sfinkter ve cinsel fonksiyon bozukluğunun derecesi sıklıkla alt ekstremitelerdeki motor fonksiyon bozukluğunun derecesi ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir (24).

Bazı MS hastalarında konstipasyon veya diyare şeklinde bağırsak disfonksiyon şikayetlerinin görülebildiği bildirilmiştir. Konstipasyon bu hasta grubunda fekal inkontinanstaki daha sık görülmektedir. Konstipasyon nedenleri arasında pelvik duvar spastisitesi, gastro-kolik refleks azalması, su içiminin azalması, motilite azlığı, karın kaslarında güçsüzlük, kötü fiziksel durumlar ve kullanılan ilaçlar (örn: antikolinerjikler, antidepresanlar, kalsiyum, antispastisite ilaçları, narkotikler) sayılabilir.

Otonomik disfonksiyona bağlı genel veya lokalize terleme bozuklukları da bildirilmiştir. Multipl Sklerozlu hastalarda özellikle spinal tutulumu olanlarda izole kalan omuriliğin otonomik refleksleri ilgili alanlarda hiperhidroza (aşırı terleme) rastlanabilmektedir (25).

2.2.8. DİĞER BELİRTİLER

2.2.8.1. Nöbet

Multipl Sklerozlu hastalarda normal popülasyondan daha yüksek oranda (%1-5) epilepsiye rastlanılmaktadır. Nöbetlerin daha çok kortikal yada subkortikal alanlardaki lezyonlardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (22).

2.2.8.9. Tonik spazmlar

Tonik spazmlar herhangi bir motilite veya hiperventilasyon ile başlayan kısa süreli unilateral sterotipik kasılmalardır. Bu kasılmalar 30-90 saniye sürer ve vücudun bir tarafının tamamını veya bir kısmını tutmaktadırlar. Eller, el parmakları, ayaklar ve ayak parmaklarında psödodistonik bir postür oluşturabilirler (22).

2.2.8.10. Lhermitte Bulgusu

Başın eğilmesi sonucu omurga boyunca ekstremitelere yayılan elektriklenme gibi bir his ortaya çıkabilir. Bu fenomene Lhermitte bulgusu denir. Lhermitte varlığında spinal korda ait tutulum araştırılmalıdır ancak MS için patognomik bir bulgu değildir.

2.2.8. 11. Yorgunluk

Hastaların çoğunda merkezi yorgunluk (fatigue) vardır. Başlangıcı ani ve şiddetlidir. Hastalar çok basit işleri bile yapamazlar. Yorgunluk özellikle yüksek atmosferik sıcaklıklarda tetiklenir. Hastaların çoğu yaz aylarında fonksiyonlarının zayıflamasından şikayetçidirler. Hastaların 2/3'ü ısıya karşı oldukça hassastır (22).

2.2.8. 12. Uthoff fenomeni

Bu fenomende görme bulanıklığı güçlü bir egzersizin ardından ya da pasif olarak ısıya maruz kalmakla ortaya çıkar. Bu ataklar vücut ısısı normale dönünce ya da dinlenmeden sonra geçer. Ateşle birlikte araya giren infeksiyonlar belirtileri kötüleştirebilir ve bir nöksle karışabilir. Isı duyarlılığı muhtemelen ileti bloğu ile ilgilidir, çünkü demiyelinize aksonlar normal miyelinli liflere göre iletiyi geçirmede yavaştır.

2.2.8.13. Paroksizmal belirtiler

Multipl Skleroz için niteleyicidir. Uyarının lateral yayılmasıyla başka bir deyişle efaptik ileti ile demiyelinizasyon alanlarında aksonlar arasında oluştuğuna inanılır. Belirtiler tipik olarak süre bakımından kısadır (saniyelerden 2 dakikaya kadar) ve sık olarak oluşur. Bazen aynı günde onlarca kez bile tekrarlayabilir. Hiperventilasyon, bazı duysal uyarılar ve postürler ile tetiklenebilir.

2.2.8. 14. Ağrı

Multipl Sklerozda ağrı nadiren de olsa hastalığın rahatsız edici bir başka bulgusu olabilir. Hastaların %80'inde ağrılı kas spazmlarına, aralıklı veya sürekli ekstremitte ağrılarına yada omurga ağrılarına rastlanılmaktadır. Primer ağrı genellikle alt ekstremitede olan disestetik ağrılardır. Ancak trunkal ve üst ekstremitte disestezisi de olabilir. Trigeminal nevraljisi olan genç bir hastada her zaman MS'den şüphelenilmelidir.

2.3. MULTİPL SKLEROZ TİPLERİ

Hastalığın başlangıç şikayetleri, şikayetlerin sonraki süreçteki tekrarlaması ve atak sonrası düzelme durumu göz önüne alındığında klinik hastalık seyrine göre MS'un 4 farklı klinik tipi tarif edilmiştir (9).

1. Relapsing-Remitting Multipl Skleroz
2. Primer Progresif Multipl Skleroz
3. Sekonder Progresif Multipl Skleroz
4. Relapsing Progresif Multipl Skleroz

1. Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS) (Ataklar ve düzelmelerle gidişli MS);

Bu klasik form genellikle tam yada tam olmayan düzelme ile sonuçlanan ağır bir atak ile başlamaktadır. Hastalarının yaklaşık %70'i bu gidişi izlemektedir. İleriki ataklar tahmin edilemeyen aralar ile ortaya çıkabilir. Her bir ataktan sonra hastaya ait özürülük giderek artar. İlerleyen dönemde bu tipin sekonder progresif forma dönebilme eğilimi vardır.

2. Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS);

Hastalık herhangi bir düzelme izlenmeksizin sürekli ilerleyici bir gidişe sahiptir. Progresyon hızı değişkendir. En ağır formunda MS birkaç yıl içinde ölüm ile sonuçlanabilir. Tam tersine daha kronik, yavaş ilerleyici formlarında iyi huylu gidiş benzeri bir seyir de olabilir.

3. Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS)

Erken dönemli relaps ve remisyonlar ile giden klinik form ortalama 5-6 yıl sonra sıklıkla bu forma dönüşmektedir. Ataklarda tam düzelme olmadığından her bir atakta bir önceki ataktan eklenen özürülük ile hastanın kısıtlanması giderek artmaktadır.

4. Relapsing Progresif Multipl Skleroz (RPMS)

Bu hastalık tipinde ilerleyici gidişe sahip hastalarda tabloya eklenen ve belirgin düzelme ile sonuçlanmayan ataklar izlenmektedir.

Hastaların %20 inde iyi huylu gidiş söz konusudur. Bu tabloda ilk belirtiler başladıktan 10 yıl sonra hastalarda tam iş gücü mevcut olup bağımsız hareket

edebilmektedirler. Bu hastalar MS nedeni ile kısıtlanmazlar. Yalnızca hafif belirtiler ile tüm hayatlarını geçirebilirler. Ortalama ilk beş yılı iyi huylu geçiren hastaların gidişlerinde sonraki yıllar için iyi gidiş beklentisi yüksek orandadır. Benign formun varlığı hastalarda belirtilerin başlama tarihinin kaydedilmesinin önemini yansıtmaktadır.

Multipl Skleroz ile ayırıcı tanısı yapılması gereken pek çok klinik tablo vardır. Bunlar MS'in Marburg varyantı, Balo'nun konsantrik sklerozu, tümefaktif MS, Devic hastalığı veya Nöromiyelitis optika, akut dissemine ensefalomyelit ve dissemine subpial demiyelinizasyondur. Bu tabloların klinik özellikleri, BOS bulguları, MRG lezyonları ve patolojisi ile MS'den ayırıcı tanıları yapılmaya çalışılmaktadır (26, 27).

I. Monofazik sendromlar

A. Postenfeksiyöz Ensefalit/Ensefalomyelit/ Akut Dissemine Ensefalomyelit

B. Klinik İzole Sendromlar

- Optik nörit
- Transvers miyelit/miyelopati
- İzole beyin sapı sendromu
- İzole serebellar sendromlar

II. Marburg Varyantı

III. Nöromiyelitis Optika (Devic's hastalığı)

IV. Schilder hastalığı (Miyelinoklastik Diffuz Skleroz)

V. Balo'nun Konsantrik Sklerozu

VI. Tümefaktif Multiple Skleroz

VII. Dissemine Subpial Demiyelinizasyon

A. Postenfeksiyöz Ensefalit/Ensefalomyelit

Postenfeksiyöz Ensefalit/Ensefalomyelit, SSS'nin inflamatuvar ve demiyelinizan hastalığı olup indirekt immün aracılı sendromu yansıtmaktadır. Direkt olarak SSS enfeksiyonunun sekel bulgusu değildir. Akut ensefalit olgularının % 20'sini postenfeksiyöz ensefalitlerin oluşturduğu tahmin edilmektedir. Santral Sinir Sisteminin direkt enfeksiyonu değil öncesinde tetikleyen bir olayı takip eden immün aracılı hasar söz konusudur. Hastalık, multifokal tutulum bulgularının eklendiği bir diffüz

ensefalopati tablosu ile prezente olmaktadır. Klinik tablo monofazik olabileceği gibi tekrarlayıcı da olabilmektedir.

Akut Dissemine Ensefalomyelit

Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM), nonvaskülitik inflamatuvar demiyelinizan immünolojik kökenli olduğu düşünülen SSS'nin genellikle monofazik bir hastalığıdır. Sıklıkla çocuk ve adölesanlarda görülmekle birlikte yetişkinlerde de görülebilir. Bu özelliği klasik MS'den ayıran en önemli noktalardan biridir. Her iki cinsten eşit oranda görülmektedir. Birçok olguda nörolojik sendrom bir enfeksiyöz olaydan birkaç gün veya hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Viral enfeksiyonlar başta olmak üzere viral veya bakteriyel antijenlere karşı hücresel ve/veya humoral immün yanıtın, immün aracılı demiyelinizasyona neden olan miyelin antijenleri ile çapraz reaksiyona girdiği düşünülmektedir. Bazı olgularda nonspesifik üst solunum yolu veya gastrointestinal enfeksiyon veya aşılansmayı takip edebilir (postimmunizasyon ensefalomyeliti) (28, 27).

B. Klinik İzole Sendromlar

Santral sinir sisteminin tek bir alanını etkileyen bazı sendromlar postenfeksiyöz veya MS'in ilk atağı olabilir (29, 30). İzole optik nörit, inkomplet transvers miyelit, izole beyin sapı ve serebellar sendromlar bu duruma örnek olup; klinik izole sendrom (KİS) olarak ifade edilmektedir. Multipl Sklerozun ilk atağı ADEM'e benzer şekilde ancak ensefalopati ve artmış intrakranial basınç bulguları olmadan multifokal bir sendrom olabilir. Unifokal veya multifokal monofazik sendromlarda hiçbir zaman MS gelişmeyebilir. Beyin MRG ve BOS'un normal olması takip eden yıllarda MS gelişme riskinin düşük olacağını gösterirken, anormal bulguların olması % 80-90 risk ile uyumludur.

a. Optik Nörit:

Tipik olarak unilateraldir. Retrobulber ve ağrılıdır. Yakınmalarda kısmi düzelme beklenir. Retinal eksuda veya maküler yıldız yoktur. Disk hemorajileri seyrekir. Optik nöritte MS'e dönüşümü artıran ve azaltan bazı faktörler vardır. Klinik izole sendromlu hastalarda (ör: izole optik nörit veya transvers miyelit) sonradan MS tanısına götüren ataklar genellikle gelişmektedir. Optik nörit olguların % 8-33'ünde ilk MS atağı, % 24-41'inde multifokal ilk atağın bir

parçasıdır ve tüm MS olgularının % 27-66'sında gelişir. İzole optik nörit sonrası MS gelişme riski % 12-85, zaman içerisinde en az % 75 olarak bildirilmiştir. Optik nörit sonrası MS gelişme riski ilk 2-5 yılda belirgin artarken sonra bu risk azalarak devam etmektedir. Multipl Skleroz gelişme risk faktörleri genç yaş (26-40 yaş), rekürren optik nörit, kadın cinsiyet, minör nörolojik semptom öyküsü, beyin MRG lezyonları ve BOS'da oligoklonal bant veya intratekal IgG üretimidir. 10 yaşından küçük olma, makuler yıldız/eksudalar, retinal veya disk hemorajileri, ağır disk ödemi varlığı, beyin MRG lezyonlarının yokluğu ve normal BOS ise azalmış risk ile ilişkili bulgulardır (31, 32).

b. *Transvers miyelit/miyelopati:*

Klinik bulgular parsiyel duysal, belirgin duysal ve motor bulgularla prezente olmaktadır. Lhermitte belirtisi yanısıra bağırsak ve mesane disfonksiyonu, "band-benzeri" abdominal veya göğüsde basınç hissi ve akut distoniler görülebilir. Akut transvers miyelit MS'in ilk atağı olarak (miyelopatik MS) veya izole bir klinik tablo olarak da gelişebilir. Komplet transvers miyelit MS için düşük risk (% 2-8) oluştururken, inkomplet transvers miyelit daha yüksek bir risk (% 72-80) oluşturmaktadır. Beyin MRG'de anormal bulgular (% 59-93), anormal BOS (% 78) veya anormal uyarılmış potansiyeller (% 30) gelecek yıllarda MS gelişmesi için risk faktörleridir. Simetrik motor ve duysal bulgular, MRG'de spinal kordda ödem veya çok seviyede kontrast tutan lezyonların varlığı ise MS gelişimi açısından düşük risk oluşturan faktörlerdir (27).

c. *İzole beyinsapı sendromları:*

Okülomotor sendromlar (internükleer oftalmoparezi, nistagmus), çaprazlaşmış duysal sendromlar, hemiparezi, trigeminal nevralji, hemifasyal spazm görülebilir.

d. *İzole serebellar sendromlar:*

Serebellar tremor, akut ataksik sendrom, paroksizmal tonik sendromlardan paroksizmal tonik spazmlar ve paroksizmal dizartri/ataksi de görülebilir.

II. Marburg Varyantı

Multipl Skleroz varyantı bu ender ve malign form; bilinç bozuklukları, ağır görme kaybı, dizartri, disfaji, solunum yetmezliği ile karakterize, ADEM'den ayırımı oldukça güç olan bir formdur. İlerleyici bir klinik tablo söz konusudur. Medulla spinalis lezyonlarının varlığı prognostik açıdan olumsuz kriter sayılmaktadır (33, 34).

III. Nöromyelitis Optika (Devic sendromu)

Akut transvers miyelit ve eş zamanlı veya kısa süre sonra bu tabloyu takip eden optik nörit ile ortaya çıkan bir tablodur. Pek çok hastada MS'den ayırt edilemeyecek relaps ve remisyonlarla giden bir şekli olabileceği gibi omurilik bulgularının kalıcı olduğu tablo da olabilir. Multipl Skleroza göre Devic sendromundaki optik nöritin prognozu daha kötü olup ciddi görme kayıpları ile sonlanabilir.

IV. Schilder Hastalığı

Diffuz sklerozis veya miyelinoklastik diffüz sklerozis olarak adlandırılan Schilder hastalığı özellikle 5-14 yaşları arasındaki çocukları etkileyen çok ender görülen bir demiyelinizan hastalıktır. Hastalığın başlangıcı genellikle subakuttur fakat hiperakutta olabilir. Enfeksiyöz hastalıklarından kısa bir süre sonra ortaya çıkan yakınmalar baş ağrısı, kırgınlık ve ateş şikayetleri ile başlayabilir. Afazi, hemiparezi, hemihipoestezi, bilinç bozukluğu, irritabilite, konfüzyon, davranış bozukluğu, psikoz gibi oldukça zengin nörolojik bulgular görülebilir. Sağırılık sıktır. Vertigo, nistagmus, fasiyal güçsüzlük, dizartri, disfaji, bakış paralizileri, optik atrofi ve optik nörit, serebellar ve beyin sapı bulguları tabloya eşlik edebilmektedir.

V. Balo'nun Konsantrik Sklerozu

Balo'nun konsantrik sklerozu tanımlaması karakteristik patolojisi olan demiyelinize ve parsiyel olarak miyelinize aksonların konsantrik lamel yapısından gelmektedir. En sık görülen klinik bulgular; baş ağrısı, afazi, kognitif veya davranışsal disfonksiyon ve/veya nöbettir (27, 28).

VI. Tümefaktif Multiple Skleroz

Şüpheli tümörü olan ve beyin biyopsisine dayanarak idiyopatik inflamatuvar demiyelinizan hastalık olarak tanımlanan birçok hasta klinik veya MRG bulgularıyla her yaşdan ve cinsten olmak üzere literatürde tanımlanmıştır (35, 36). Beyaz cevher lezyonuna neden olan MS lezyonlarının boyutu nadiren 2 cm'den büyüktür (37, 38). Beyin MRG'de akut MS plakların etraflarındaki ödeme bağlı olarak kontrast tutulumu görülmektedir (39). Lezyon 3 cm'den büyükse etrafındaki ödemin de katkısı ile soliter bir lezyon izlenimi vererek glioma veya diğer neoplazmları düşündürülebilir.

VII. Dissemine Subpial Demiyelinizasyon

Subpial bölgede demiyelinizasyonla karakterize olup 2002 yılı itibariyle literatürde tanımlanmış 2 olgu bildirilmiştir (40,41). Hastalıkla ilgili yapılmış ayrıntılı epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır. Bu iki olgudan 66 yaşındaki erkek hastada yakınmalar görme bozukluğu ve yürüme güçlüğü ile başlamış olup buna hafıza kaybı, işitme bozukluğu ve akut idrar retansiyonu takip etmiştir. Takip döneminde yakınmalarına körlük, sağırılık ve quadriparezi eşlik etmiştir. Terminal dönemde ise bilinç semikoma düzeyine gerilemiştir (37).

Multipl sklerozu düşündüren klinik tablolar ve prognoza yönelik ip uçları

15-50 yaşlar arasında başlama, SSS'de çok sayıda odağın etkilenme bulguları, optik nöropati, lhermitte bulgusu, internükleer oftalmopleji, yorgunluk, vücut ısısının artmasıyla kötüleşme semptomları bize klinik olarak MS tablosunu akla getirmelidir. Hastalığın seyrinde; kadın cinsiyet, erken başlangıç, ilk atağın duyuşsal atak ya da optik nörit olması, bu atakta düzelme oranının yüksek olması, ilk yıllarda atak sayısının az, ataklar arası sürenin uzun olması iyi prognoz belirtisi iken; geç başlangıç, erkek cinsiyet, başlangıçtan beri progresif seyir, sık ve az düzelen ataklar, serebellar ve/veya motor fonksiyonların etkilenmesi ise kötü prognoz göstergeleridir (42).

Multipl Sklerozda hastaların özürüllük durumları Kurtzke Expanded Disability Status Scale ile (Genişletilmiş Özürüllük Durum Ölçeği) (EDSS) ile değerlendirilmektedir. Bu ölçeğin temeli nörolojik ve psikiyatrik muayene esasına dayanmaktadır. Ölçeğin değerlendirilmesiyle ilgili form Ek 1'de sunulmuştur.

2.4. TANI

Multipl Skleroz klinik bulgulara dayanarak ve/veya laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile desteklenerek tanısı konulabilen bir hastalıktır. Tanıyı kesin koyabilecek bir test yoktur. Yakın zamana kadar Poser kriterleri tanıda oldukça önemli yer tutmuştur. Bu kriterler büyük oranda anamnez ve nörolojik muayeneye dayanmaktaydı (43). 2001'de McDonald ve ark. tarafından Poser kriterlerinin MRG ile desteklenmesi sonucu McDonald kriterleri ortaya konmuştur (44). Ancak McDonald kriterlerinin de özellikle PPMS tanısında bazı tanı güçlüklerine yol açması üzerine 2005 yılında gözden geçirilmiş ve düzeltilmiş McDonald kriterleri yayınlanmıştır (45). Son yayınlanan özelliklerine göre revize edilen McDonald kriterleri Ek-2'de sunulmuştur. Tanıda MRG'nin yaygın olarak kullanıma girmesiyle; MS lezyonlarının yerleşiminin, niteliğinin gösterilmesi ve diğer tanıların dışlanması MS tanısı konulmasında ciddi kolaylıklar sağlamıştır.

Multipl Skleroz tanısını destekleyen beyin MRG bulgularının zaman ve mekan içerisindeki dağılımlarında Barkhof ve ark. (46) ile Tinnore ve ark.'nın (47) yaptıkları çalışmalar esas alınmıştır. Buna göre zaman içindeki dağılım için ilk MRG'nin klinik tablonun başlamasından üç ay ya da daha uzun bir süre sonra çekilmiş olması gerekmektedir. Eğer kontrast tutan lezyon tespit edilmiş ise yeterlidir. Eğer kontrast tutan lezyon yoksa tetkik üç ay sonra tekrar edilir ve sonrasında kontrast tutan lezyon veya T2 ağırlıklı kesitte yeni bir lezyon varsa zaman içindeki dağılım sağlanmış olmaktadır. Eğer ilk MRG klinik olaydan sonra üç ay geçmeden çekilmiş ise olaydan üç ay veya daha uzun bir süre sonra ikinci MRG çekilir. İkinci MRG'de kontrast tutan lezyon varsa bu anlamlıdır. Eğer ikinci MRG negatifse ikinciden üç ay sonra MRG tekrarlanır, kontrast tutan lezyon varsa veya T2 sekansında yeni bir lezyon varsa zaman içindeki dağılım için yeterlidir. 2005 McDonald kriterlerinde; ilk atak başlangıcından en az üç ay sonra çekilen MRG'de kontrast tutan bir lezyon veya atağın başlangıcından en az bir ay sonra çekilen MRG' de yeni bir T2 hiperintens lezyon görülmelidir. Multipl Skleroz tanısı düşünülen hastalarda, BOS incelemesi özellikle IgG'ye ait oligoklonal bant (OKB) varlığını gösterdiği için çok önemlidir. Klinik kesin MS hastalarının % 90'ında OKB varlığı gösterilmiştir. Laboratuvar destekli MS tanısında IgG'ye ait OKB varlığına dayanmaktadır. Oligoklonal bant varlığı hastalığın aktivitesi veya progresyonu

ile ilişkili değildir ve bir kez geliştiğinde kaybolmadan devam etmektedir. Oligoklonal bant pozitifliği IgG artışından daha sensitiftir. Multipl Sklerozda IgG indeksi > 0,7 ve IgG sentez hızı >3.3mg/24saat) olmak üzere artmış olarak saptanmaktadır. Hastalardaki Ig G indeksi aşağıda yazılı formüle göre hesaplanmaktadır (48, 38).

BOS IgG / BOS albumin

$$\text{IgG indeksi} = \frac{\text{BOS IgG}}{\text{BOS albumin}} > 0,7$$

Serum IgG / serum albumin

Uyarılmış potansiyeller (UP) patolojinin yerini duyu yollarındaki ileti hızlarını ölçerek saptamaya çalışmaktadır. Multipl Sklerozlu hastalarda dört tip uyarılmış potansiyel kullanılmaktadır. Bunlar; görsel uyarılmış potansiyeller (visual evoked potential: VEP), somatosensorial uyarılmış potansiyeller (SEP), beyin sapı işitsel potansiyeller ve transkraniyal magnetik stimülasyonla uyarılmış potansiyellerdir. Semptomu olan ancak lezyonu olmayan hastalarda UP ile klinik belirtilere kanıt bulunmaya çalışılmaktadır. Klinik pratikte MS hastaları için en çok VEP kullanılmaktadır. Kesin MS'li hastalarda %83-97 arasında VEP anormalliği saptanmıştır. Multipl Skleroz veya izole optik nöritli hastalarda, VEP'te P100 dalga latansının uzaması optik sinir etkilenmesinin en önemli göstergesi olarak kabul edilmektedir (49).

2.5. TEDAVİ

Multipl Skleroz hastalığının bilinen tam iyileştirici veya önleyici bir tedavisi yoktur. Uygulanan tedaviler atak sıklığını azaltmaya, ataklardan kaynaklanan özürüllüğü ve ilerleyici kötüleşmeyi engellemeye yöneliktir. Bu amaca yönelik olarak akut atak tedavisinde steroidler kullanılmaktadır. Atak döneminde intravenöz metilprednizolon (IVMP) dozu 0.5-1-2 g/gün olarak ve 3-5-10 gün süreyle uygulanmakta, gerektiğinde idame tedaviye 6-120 mg/gün oral prednizolon eklenip, azaltılarak tedaviye devam edilmektedir. Kısa süreli yüksek doz IVMP tedavisinde ciddi yan etkiler gözlenmemekle birlikte, oral prednizolon ile tedaviye devam edilen hastalarda bazı yan etkiler görülmektedir. Bu nedenle kısa süreli kortikosteroid tedavisi önerilmektedir (50, 51).

Atak sıklığını ve şiddetini azaltmak, ilerleyici gidişi önlemek için ise interferon beta (INFβ) 1a ve 1b, glatiramer asetat (GA), natalizumab, intravenöz immunglobulin G (IVIG) gibi immünomodülatör tedavi ve/veya metotreksat, siklofosfamid, azatioprin, siklosporin, mitoksantron gibi immünsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır. İnterferon beta 1a,1b ve GA ile yapılan immünomodülatör tedavilerin RRMS ve SPMS’da atak sıklığını belirgin azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (52, 53). Bu tedavi seçeneklerin rağmen ilerleyici gidiş gösteren bazı SPMS ve PPMS’li hastalarda ise immunosupresif ilaçlarla kombinasyon yapılmaktadır. Kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte INFβ’nın birden fazla yolda işlev göerek lökositlerin proliferasyonunu ve antijen sunumunu, zararlı sitokinlerin üretimini azalttığı ve kan beyin bariyerinden T hücresi göçünü engellediği bilinmektedir (54).

İnterferon beta-1b’nin kullanımda bulunan preparatı, 250 µg, güneşirı, subkutan (sc) yapılan **Betaferon®** (Bayer Schering Health Care Pharm, Berlin, Germany) isimli ilaçtır. İnterferon beta 1a ’nın kullanımda bulunan iki ayrı preparatı bulunmaktadır. Bunlardan ilki, haftada bir kez, 30 µg, intramusküler olarak yapılan **Avonex®** (Biogen İdec. Cambridge, MA, USA), diğeri de haftada 3 kez sc yapılan 22 ve 44 µg dozları olan **Rebif®** (Serono, İnc., Rockland, Massachusetts.) isimli ilaçlardır. Randomize çalışmalar erken tedaviyi desteklemektedir. İnterferon beta 1a alan hastalardan tedavinin daha erken başlatıldığı bir çalışmada, hastalarda özürülülüğün daha az olduğı ve tedaviye daha geç başlanan plasebo grubunun tedavi yararı açısından bu gruba yetişemediğı sonucu ortaya konulmuştur. CHAMPS (55) ve ETOMS (56) çalışmalarında da tedaviye erken başlamanın önemi vurgulanmaktadır. Glatiramer asetatın kullanımda bulunan preparatı hergün sc yapılan **Copaxone®** (Teva Neuroscience, İnc., Kansas City, MO, USA) ticari isimli ilaçtır. İlacın immünolojik etkisi, antijene spesifik supressor T hücrelerinin indüksiyonu, antijen sunumunun inhibisyonu, CD4 T hücrelerinden, Th1’den Th2’ye geçişin sağlanması gibi yollarla olmaktadır (57, 58). Bir çalışmada GA uygulamasının RRMS hastalarda beyin MRG aktivitesi, lezyon yükü ve nüks hızını anlamlı derecede (%33) azalttığı gösterilmiştir (59).

Ticari ismi **Tysabri®** olan natalizumab (Biogen, Cambridge, USA) bir monoklonal antikordur. Multipl Sklerozun “aktif ataklı tiplerinin” tedavisinde monoterapi olarak kabul edilmiştir. Bu antikor, lökosit yüzeyindeki alfa 4 (α4) integrini

hedeflemektedir (60). Natalizumab'ın ana hedefi SSS'deki ensefalitojenik lökosit birikimini engellemektir (61). T-hücre reaktivasyonunun ve B-hücre proliferasyonunun bozulması gibi diğer etkileri olabileceği de öne sürülmüştür (62, 63). AFFIRM çalışmasında (64) tedavi alan hastaların % 96'sında gadolinyum tutan yeni lezyon gözlenmezken, plasebo grubunda bu sayı % 68'dir. Bir ve ikinci yıldan sonra nüks sıklığı yaklaşık 2/3 azalmış olup; ilaç hastalık ilerlemesini anlamlı derecede geciktirmiştir.

İmmunomodulatörlerin yan etkileri

İnterferon beta tedavisinin en sık yan etkisi; flu-like semptom (grip benzeri semptom) ve enjeksiyon yeri reaksiyonudur (65, 66). Bu ilaçların pozitif etkileri birkaç aydan önce görülmemesine rağmen yan etkileri erken dönemde görülebilmektedir (67).

Flu-like semptomlar, ateş, soğuk algınlığı, keyifsizlik, baş ağrısı ve miyalji gibi grip benzeri belirtilerdir (68). Hastaların %75'inde bu semptomların görülebildiği bildirilmiştir (69). Semptomlar genellikle enjeksiyon yapılmasından üç-altı saat sonra başlar ve yaklaşık 24 saatte azalmaktadır. Flu-like semptomların insidansı tipik olarak tedavinin ilk üç ayında azalmasına rağmen tekrarlayabilir veya devam edebilir (70, 71). Bayan hastalar ve düşük vücut ağırlığı olan hastalar flu-like semptomlar için daha yüksek riske sahiptir (68). Profilaktik analjezik ve antipiretik kullanımı flu-like semptomu azaltabilir (72). Enjeksiyon yeri ağrıları intramusküler ve sc enjeksiyon uygulamalarında benzer oranlarda bildirilmiştir (73). Bununla birlikte orta düzey eritemden, ağır nekroza varan çeşitlilikte enjeksiyon yeri reaksiyonları subkutan uygulamalarda daha sık görülmektedir (74). Erken çalışmalarda İNFβ kullanım ile sonu intihara varabilen ağır depresyon olgularının görüldüğü bildirilmiştir (75). Daha yeni yapılan bir çalışmada İNFβ 1a, 1b veya GA ile tedavi edilen 163 hastanın İNF grubunda başlangıçta % 28.8, GA'da %22.7 oranında depresyon var iken tedavinin üçüncü ayında bakılan kontrollerde İNFβ grubunda depresyon oranı % 40 gibi hafif artmış, GA grubu %21.3 olarak bulunmuştur. Bu neden ile interferon tedavisi sırasında hastalarda depresyon varlığını takip etmek önemlidir (76). Lökopeni, nötropeni, lenfopeni ve artmış karaciğer transaminazları gibi anormal laboratuvar değerleri İNFβ kullanırken sık görülebilen diğer yan etkilerdendir. Ayrıca görme bozuklukları, göz hastalıkları, hip-hiper tiroidizm ve menstrual düzensizlikler de nadir de olsa görülebilmektedir (62, 66,

77). Daha nadir olarak alopesi (62), otoimmün troidit, otoimmün hepatit (78), miyastenia gravis (79), hemolitik üremik sendrom (80), trombotik trombositopenik purpura (81), anafilaktik şok (82), insomnia (66), psöriasis (83), ve işitme kaybı (84), sarkoidoz benzeri özellikleri olan granüloamatöz dermatit (85) gibi hastalıkların görülebildiği bazı vaka raporları ile bildirilmiştir.

Fingolimod MS hastalığından sorumlu olan bağışıklık sistemi hücrelerinin kana karışmasını ve beyinde hasar oluşturmasını engellemektedir. Multipl Skleroz tedavisinde günümüze kadar fingolimodun kullanılması ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan en kapsamlı olanı 1272 hasta üzerinde yapılan bir tedavi deneme çalışmasıdır (86). Bu çalışma sonunda ilacın günde 0.5 mg'lık dozunun, hastaların hem klinik hem de radyolojik bulgularında düzelme sağladığı ortaya konulmuştur. Bu çalışmada iki yıllık takip sonunda ilaç alan hastaların plaseboya göre atak sıklıklarında %60' a varan azalma izlenmiştir. Ayrıca ilaç alan hastaların beyinlerinde yeni çıkan plak sayısında azalma ve nörolojik kötüleşme hızlarında yavaşlama dikkati çekmiştir. Düşük doz ilaç alanlarda yüksek doz ilaç alanlara göre daha az yan etki izlenmesi nedeni ile, ilacın düşük dozu piyasaya sürülmüştür. Aynı dönemde fingolimod, haftalık kas içine uygulanan interferonla da karşılaştırılmış ve bu ilaçtan daha etkin olduğu gösterilmiştir (87, 88).

Glatiramer asetatın en sık yan etkisi hastaların %73'ünden fazlasında görülen enjeksiyon yeri reaksiyonudur. Hastalarda daha nadir olarak göğüs ağrısı, dispne, anksiyete, lenfadenopati, atralji, flu-like sendrom, kaşıntı, diyare, mide bulantısı, vazodilatasyon, hipertoni, raş, palpasyon gibi yan etkiler de görülebilmektedir (89). Natalizumab kullananlarda en sık başağrısı, yorgunluk, atralji, daha nadir de kolelitiasis, ve hipersensitif reaksiyonlar gözlenmiştir (90).

Son yıllarda natalizumab tedavisine bağlı progresif multifokal lökoensefalopati tablosunun görülmesi nedeniyle ilacın kullanımı bir süre durdurulmasına rağmen sonradan tekrar ilaç kullanılmaya başlanmıştır (62, 86). Bu tedavinin immün defisitli ve hematolojik maligniteli hastalarda kullanılmaması, immünsüpresan ve antineoplastik tedavi görenlerde de çok dikkatli kullanılması önerilmiştir (87).

Multipl Skleroz hastalarında immünyüpressif tedaviler 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Ancak yan etki profilleri nedeniyle günümüzde bu ilaçlar; immünomodülatör tedaviler ile yeterli yanıt alınamayan hastalarda, sık atak geçiren RRMS'de, ataklı ilerleyici veya agresif gidişli SPMS'de kullanılmaktadırlar. Daha aktif seyreden, klinik olarak sık atak geçiren, MRG ile yoğun aktif lezyonları olan, sekel bırakma ve progresif forma dönüşme eğilimi yüksek olan olgularda daha potent anti-inflamatuar etkinin sağlanabilmesi amacıyla immünyüpressif tedaviler mutlaka akla gelmelidir. İmmünyüpressif tedavi seçenekleri haftada bir kez uygulanan düşük doz metotreksat (7.5-15 mg), bir- üç ayda bir uygulanan mitoksantron (bir kerede 12 mg/m² - total doz 120 mg/ m² geçmeyecek şekilde), azatioprin (1-2 mg/kg/gün) veya periyodik pulse şeklinde uygulanan siklofosamid (800-900 mg/m² ayda bir kez) tedavileridir. Bu tedaviler; hastalarda ciddi yan etkiler gözleendiğinde, kullanılan immünyüpressif ilacın etkisiz olduğuna karar verildiğinde veya total maksimum doza ulaşıldığında kesilmelidir (92, 93).

3. OTONOM SİNİR SİSTEMİ ANATOMİSİ

Otonom sinir sistemi (OSS); kan basıncı, vücut ısısı, terleme, idrar çıkarma, sindirim sistemi düzenlenmesi, salgı bezleri, genitoüriner sistem, dolaşım sistemi gibi istemsiz, bilinç dışı çalışan faaliyetleri yönetmektedir. Bu önemli sistem etkileri çoğu kez birbirine zıt olan iki ayrı yapıya ayrılmıştır:

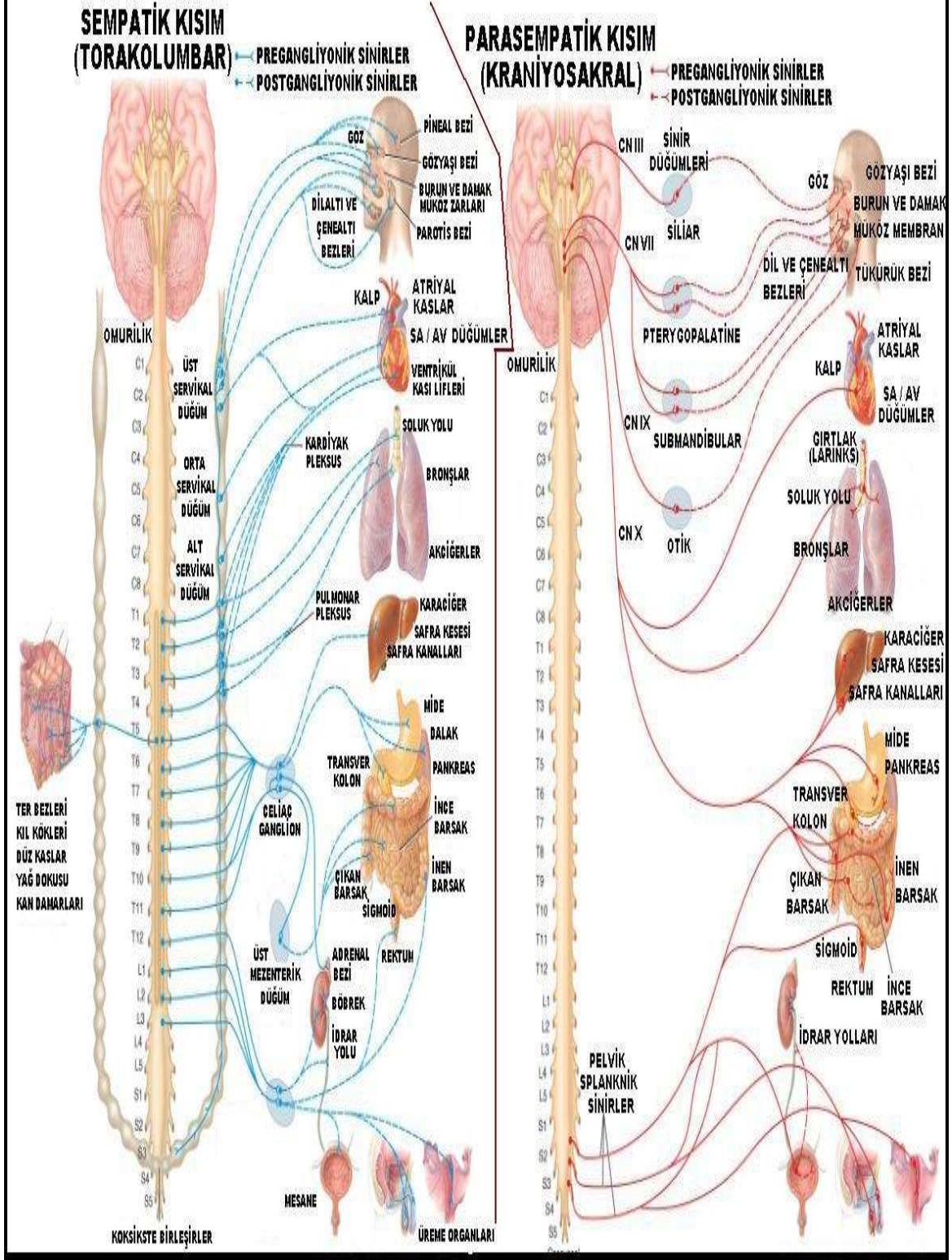
1. Sempatik (torakolomber) sinir sistemi
2. Parasempatik (kraniosakral) sinir sistem

Sempatik sinir sistemi spinal kordun T1-L2 segmentleri arasında intermediolateral yerleşimli preganglionik nöronlardan başlamaktadır. Sempatik preganglionik nöronların çoğu spinal sinirin radiks anteriorları içinde ramus communicans albus (myelinli lifler) ile paravertebral gangliona gelir ve burada postganglionik nöronla sinaps yapar. Paravertebral ganglionlar servikal bölgede 3, torasik bölgede 12, lomber bölgede 4 ya da 5, pelvik bölgede 4 ya da 5, koksigeal bölgede 1 adet olup sempatik zinciri oluştururlar. Paravertebral gangliondan çıkan postganglionik lifler ise ramus communicans griseous (myelinsiz lifler) yoluyla spinal sinire geri döner ve spinal sinirin dalları boyunca damar duvarlarındaki düz kaslara, ter bezlerine, piloerektör kaslara ulaşırlar.

Spinal sinirdeki liflerin %8'i sempatik liflerden oluşmaktadır (94). Bazı preganglionik nöronlar ise paravertebral ganglionda sinaps yapıp splanknik sinirler vasıtasıyla prevertebral (abdominal) ganglionlara ulaşırlar. Çölyak, süperior ve inferior mezenterik ganglion ve erkeklerde spermatik, kadınlarda overian ganglionlar prevertebral (abdominal) ganglionlar olup; abdominal aorta ve ana dalları etrafında yerleşirler. Bu ganglionlardan çıkan postganglionik lifler ise aort çevresinde aşağı doğru ilerleyerek aortik, hipogastrik, pelvik ve iliak pleksusları oluştururlar (94).

Parasempatik sinir sisteminin preganglionik nöronları beyin sapında 3, 7, 9 ve 10. kranial sinirlerin nukleusları ile medulla spinalisin S2-S4 segmentlerinden başlamaktadır. Beyin sapında yer alan parasempatik preganglioner nöron gövdeleri beş parasempatik nukleusu oluşturur ki bunlar Edinger-Westphal, lakrimal, superior salivatuvar, inferior salivatuvar ve vagusun dorsal nukleusudur. Edinger-Westphal nukleusundan başlayan preganglionik lifler 3. kranial sinir içinde silier gangliona; lakrimal nukleustan ve superior salivatuvar nukleustan başlayan preganglionik lifler 7. kranial sinir içinde sırasıyla sfenopalatin ve submandibuler gangliona; inferior salivatuvar nukleustan başlayan preganglionik lifler 9. kranial sinir içinde otik gangliona ulaşırlar. Tüm parasempatik liflerin %75'i vagus içinde yer alır (94). Vagus sinirinin dorsal nukleusundan başlayan preganglionik lifler kalp, akciğer, özefagus, mide, ince bağırsak, kolonun üst yansı, karaciğer, safrakesesi, pankreas ve üreterlerin üst bölümünün innervasyonunu sağlamaktadır (95). Sakral preganglionik lifler nervi erigentesi oluşturarak inen kolon, rektum, mesane, üreterlerin alt bölümü ve dış genital organların parasempatik innervasyonunu sağlar.

OTONOM SINİR SİSTEMİ



Şekil 1: Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin şematize edilmiş şekli

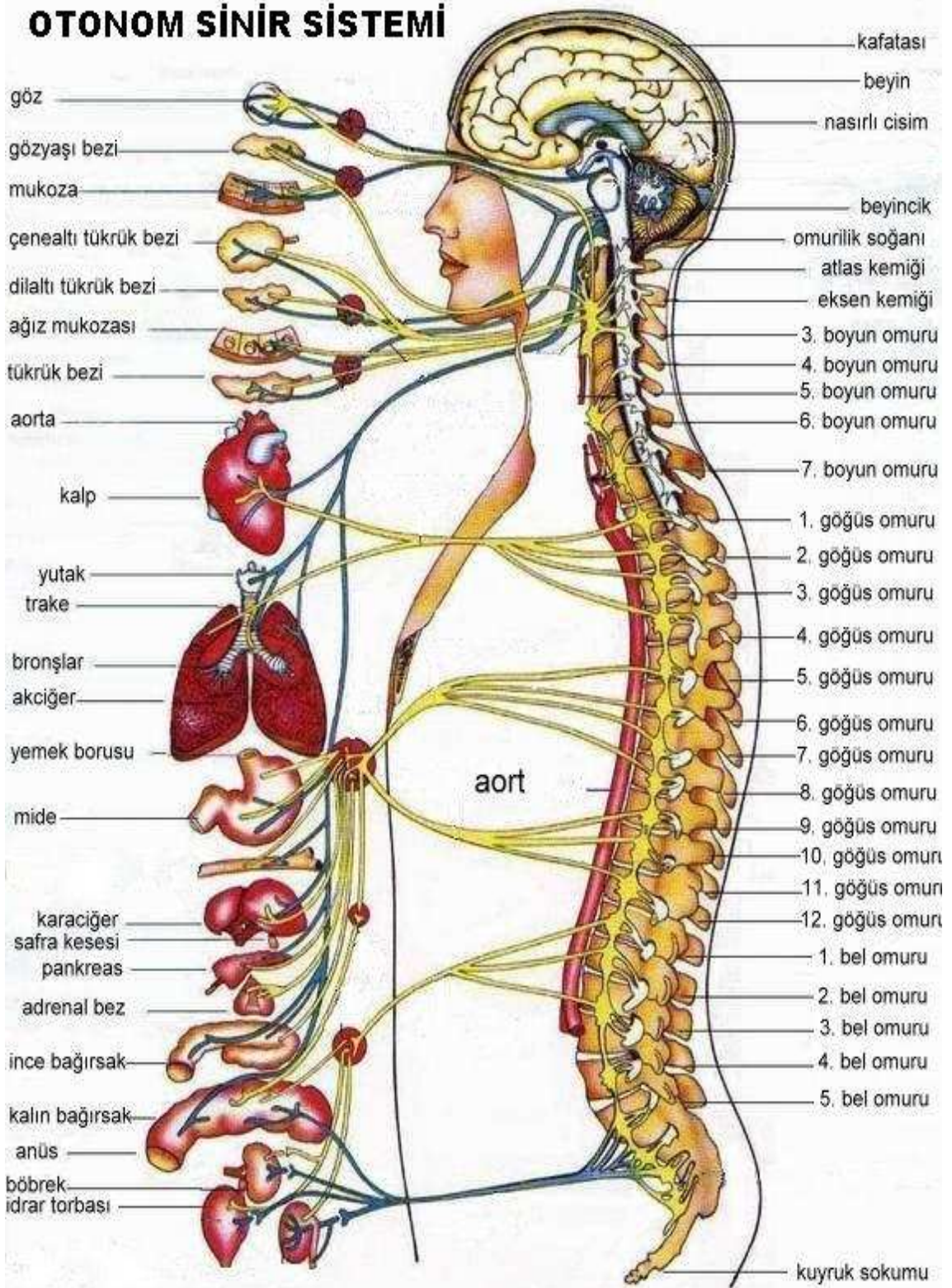
3.1. OTONOM SİNİR SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ

Otonom sinir sisteminde iki önemli nörotransmitter bulunur. Bunlar asetilkolin ve noradrenalin'dir. Parasempatik sinir sisteminin pre ve postganglionik nöronlarının tümü, sempatik sinir sisteminin preganglioner nöronlarının tümü ve ter bezlerine giden postganglioner nöronları nörotransmitter olarak asetilkolini kullanmaktadır. Asetilkolin muskarinik ve nikotinik olmak üzere iki kolinerjik reseptör ile etki eder. Muskarinik reseptörler, parasempatik postganglionik ve sempatik kolinerjik liflerdeki reseptör tipidir. Nikotinik reseptörler ise sempatik ve parasempatik preganglionik nöronlarda, adrenal medullada, ter bezlerinde ve iskelet-kas kavşağında bulunur. Sempatik sinir sisteminin hemen tüm postganglionik lifleri noradrenalin ve adrenerjik reseptörlerle iletimi sağlar. Sadece ter bezlerinde sempatik postganglionik lifler nikotinik reseptörler aracılığı ile asetilkolin ile etki eder.

İlk kez 1948'de Ahlquist tarafından adrenerjik reseptörler α ve β olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Bunların α_1 , α_2 , β_1 , β_2 alt tipleri vardır. α reseptörlerin uyarılması vazokonstriksiyon, pilomotor ereksiyon; β reseptörlerin uyarılması ise vazodilatasyon, kalp hızında ve kasılma gücünde artış, bronkodilatasyon gibi etkilerin ortaya çıkmasını sağlamaktadır.

Sempatik sinir sisteminin uyarılması kalp hızı artışı, tansiyon yükselmesi, terleme, piloereksiyon, pupil dilatasyonu, bronkodilatasyon, periferik vazokonstriksiyon, hiperglisemi, peristaltizmin inhibisyonu, intestinal sfinkterlerde kasılma, erkeklerde ejakulasyon oluşmasını aneden olurken parasempatik sinir sistemi genelde sempatik sinir sistemini dengeleme yönünde hareket eder. Uyarıldığında kalp hızında yavaşlama, periferik vazodilatasyon, pupil konstriksiyonu, bronkokonstriksiyon, peristaltizm artışı, glandların sekresyonunda artış, mesanede kontraksiyon, erkeklerde penil ereksiyon ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak tüm bu fonksiyonlar sempatik sinir sistemi için "döğüş ve kaç" (fight and flight), parasempatik sinir sistemi için "dinlen ve sindir" (rest and digest) olarak özetlenmiştir (94).

OTONOM SİNİR SİSTEMİ



Şekil 2: Otonom Sinir Sistemi

3.2. OTONOMİK SİNİR SİSTEMİNİN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğu yönünden araştırılacak olan hasta öncelikle anamnez ve fizik muayene ile ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Öykü alınırken ortostatik baş dönmelerinin varlığı, derecesi, tetikleyici nedenler, eşlik eden belirtiler (çarpıntı, bulantı, anksiyete hali, solukluk), cilt renk değişiklikleri ve soğukluk, terleme bozuklukları, ağız ve göz kuruluğu, gastroparezi bulguları (anoreksi, şişkinlik hissi, bulantı), nokturnal diyare, inatçı konstipasyon, mesane disfonksiyonu (sık idrar yapma, mesanenin tam boşalmaması, idrarı başlatmakta zorluk), cinsel işlev bozukluğu (libido kaybı, ereksiyon ve ejakülasyon bozukluğu), pupillomotor bozukluk (pupilin karanlığa uyumunun bozulması) yönünden detaylı ve dikkatlice sorgulanmalıdır. Fizik muayenede kan basıncı, kalp hızı, terleme, alopesi ve hipertrikoz gibi trofik değişiklikler, pupil çapının ışığa ve akomodasyona yanıtı gibi uyarıcı bulgulara dikkat edilmelidir.

3.3. OTONOMİK FONKSİYON BOZUKLUĞU ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİ

Otonom sinir sisteminin değerlendirilmesinde kullanılan testlerin ideal olabilmeleri için OSS ile fizyolojik ve klinik olarak ilişkili olmaları, kolay uygulanabilen, noninvaziv ve kolay standardize edilebilen testler olmaları gerekmektedir. İdeal bir otonomik test uygulanımı için hasta rahat ve sakin olmalı, en az bir gündür ilaç kullanımı, kafein, alkol, sigara, ağır egzersiz gibi test sonuçlarını etkileyebilecek faktörlerden kaçınılmalıdır. Ortam ısısı 22–23°C düzeyinde, vücut sıcaklığı ise 34°C üzerinde olmalıdır.

3.4. SEMPATİK DERİ YANITI

Sempatik deri yanıtı (SDY), bir iç veya dış uyaran ile uyarılma sonrası ciltte meydana gelen elektriksel potansiyel değişimini ifade etmektedir. Kısacası SDY sudomotor aktiviteyi yansıtan polisınaptik bir reflektir. Çok değişik yollarla uyarılabilen bu refleks, efferent yol olarak pre ve post ganglionik sempatik sudomotor lifleri kullanıp; son organ olan ter bezlerine ulaşmaktadır. Sempatik deri yanıtı üst beyin sapı retiküler ağı, hipotalamus arka bölümleri ve omuriliğin değişik segmentleri ile koordineli olarak çalışmaktadır (96).

Cildin elektriksel olarak aktif olduğu uzun yıllardır bilinmesine karşın SDY ile ciltteki ter bezlerinin ilişkisi ilk kez 1890'da Tarchanoff tarafından belirlenmiş; Vergaut 1904'de SDY'nin temelini oluşturan psikogalvanik refleks fenomenini tanımlamıştır. Sempatik deri yanıtının klinik nörolojide kullanılması ise daha yenidir. İnsanda ilk klinik uygulama 1960'lı yıllarda yapılmış, 1973'te Goadby ve Dowman, 1984'te ise Shahani ve arkadaşları disotonomik bazı hasta gruplarında SDY sonuçlarını incelemişlerdir (96).

Sempatik deri yanıtı kayıtları klasik olarak cilt direncinin en düşük olduğu avuç içleri ve ayak tabanlarından alınmaktadır. En sık kullanılan uyarım yöntemi kol veya bacağın mikst sinirlerinin elektriksel olarak uyarılmasıdır. Uyarımın hastanın kabul edebileceği en az şiddette olması ve habituasyonu önlemek için düzensiz aralıklarla verilmesi gerekmektedir. 0.2-0.5 milisaniye süreli, 10-30 miliamper şiddetinde uyarım genellikle yeterli olmaktadır.

Sempatik deri yanıtı kayıtlamasında dalga formu genellikle bifazik, trifazik ve nadiren monofaziktir (97). Latans değeri kayıt yerinden etkilenmektedir. Örneğin avuç içinden yapılan bir kayıta SDY latansı 1,3-1,5 saniye arasında değişirken; ayaktan alınan latanslar 1,9-2,5 saniye arasındadır. Amplitüd ise oldukça değişkendir. Bu değişkenlik nedeni ile SDY'nin mutlak yokluğunu anormal cevap olarak değerlendirmek daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

3.5. R-R İNTERVAL DEĞİŞKENLİĞİ

Günlük normal aktiviteler içinde kalbin bir vuruşundan diğerine zamansal değişkenlikler olmaktadır. Buna R-R interval değişkenliği (RRID) denilmektedir. R-R interval değişkenliğinin oluşması 4 farklı sistemin etkilerinin dengede tutulduğunu yansıtmaktadır.

- 1- Otonomik parasempatik yavaşlatıcı etkiler (kalp ritmini yavaşlatır)
- 2- Otonomik sempatik inervasyonun hızlandırıcı, kolaylaştırıcı etkileri (kalp ritmini hızlandırır)
- 3- Humoral mekanizmalar
- 4- Kardiak pacemaker dokusunun intrinsek ritmisitesi (98).

Kalp atım hızının değişiminde esas olarak vagal aktivite sorumludur . İspirasyonla normal kalp atım hızı artarken ekspirasyonla yavaşlamaktadır. R-R interval değişkenliği hastanın yaşına, postürüne ve inspirasyon derinliğine göre değişmektedir. Hasta yatar pozisyonda iken dakikada 5-6 kez optimal olarak forse vital kapasitesi 1,5 litreyi geçecek şekilde derin inspirasyon yapmakta ve R-R mesafeleri takip edilerek kalp atım hızındaki artış izlenmektedir. 20 yaş üzerindeki bir erişkinde kalp atım hızı 20 artarken, 60 yaş üstü hastada ancak dakikada 5-8 atım artacaktır. Solunumla ortaya çıkan kalp ritim düzensizlikleri sık görülen aritmilerdendir. Aynı işlem EMG cihazı kullanılarak kolaylıkla yapılabilir. Test istirahat ve derin solunum sırasında olmak üzere ayrı ayrı uygulanır. El sırtı üzerine iki yüzey elektrod yerleştirilip; cihazın süpürme hızı 100-200 milisaniye/divizyon, sensitivitesi 200-500 mikrovolt/divizyon, frekans bandı 10-100 Hz olarak ayarlanır. Tetik sensitivitesi ve süpürme hızı ayarlandıktan sonra iki QRS kompleksi ekranda görülecek şekilde ekran ayarı yapılır. Birinci QRS tetiklenerek, ikinci QRS kompleksindeki birinciye göre olan zamansal değişimi RRID olarak ölçülür. Ardı ardına 20 trase kayıtları, süperimpoze edilir. Aynı işlem dakikada 6 derin solunum yaptırılarak derin solunum sırasında RRID kaydı alınır. Hem istirahat hem de derin solunum sırasındaki RRID hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılmaktadır.

$$\text{RRID} = (\text{R-R max} - \text{R-R min}) \times 100 / \text{R-R ortalama}$$

Bu matematiksel hesap sonrasında elde edilen istirahat sırasındaki RRID %R (resting) ile ifade edilir iken derin inspirasyonda elde edilen RRID %D (deep breathing) olarak ifade edilmektedir.

3.6. HASTA VE YÖNTEM

Çalışmamıza Yüzüncü Yıl Üniversitesi Profesör Doktor Dursun Odabaş Tıp Merkezi Nöroloji Kliniğinde takip edilen McDonald kriterlerine göre kesin klinik MS hastası olan, atak döneminde olmayan 50 hasta ve kontrol grubu olarak herhangi bir yakınması, ilaç kullanımı, aritmi veya kardiyak bir hastalık öyküsü olmayan 30 sağlıklı birey alındı. Fizik muayene ve elektrofizyolojik değerlendirmede periferik nöropatisi tespit edilen ve OSS'ni etkileyebilecek başka kronik hastalıkları bulunanlar çalışma dışı bırakıldı. Multipl Sklerozlu olgularının özürüllük dereceleri Kurtzke'nin Genişletilmiş Özürüllük Durum Ölçeği (EDSS) kullanılarak belirlendi (Ek-1). Klinik otonomik

fonksiyon bozukluğunun varlığına soru bataryasındaki sorulara cevap olarak verilen evet veya hayır cevapları göz önüne alınarak karar verildi. Sempatik deri yanıtı test prosedürüne "Medelec Synergy Elektromiyografi (EMG) Sistem" cihazı kullanılarak; hasta yatar pozisyonda iken cilt temizlendikten sonra, her iki avuç içi ve ayak tabanına aktif, el sırtı ile ayak sırtına referans yüzeyel elektrodların konulması ile başlandı. Elektriksel uyarı her iki median ve posterior tibial sinire ayrı ayrı habituasyondan kaçınarak en az 20 saniye aralıkla düzensiz olarak verildi. Uyarı süresi 0,01 saniye, uyarı şiddeti 10–30 miliamper arasında tutuldu. Her ekstremiteye 8 uyarı verilerek en az 5 uyarana yanıt alınamıyorsa yanıt yok olarak kabul edildi. Sempatik deri yanıtındaki elde edilen dalganın latansı negatif defleksiyonun başlangıç noktası, amplitüdü ise negatif ve pozitif defleksiyonların tepe noktaları dikkate alınarak ölçüldü. Çalışmamızda SDY en az bir ekstremitede 5 uyarıya yanıt alınmadığında patolojik olarak kabul edildi. R-R interval değişkenliği için her iki el sırtına EMG disk elektrotları yerleştirildi. Cihazın filtre ayarları 0,1- 1000 Hz arasında, sensitivitesi 0,5-2 milivolt ve süpürme hızı 5-10 saniye olarak ayarlandı. R-R intervali değişkenliğinin hesaplanması için en kısa, en uzun ve ortalama R kullanılarak yukarıda bahsedilen formülasyona göre istirahatteki %R ve derin inspirasyon sırasındaki %D değerleri hasta ve kontrol grubu için ayrı ayrı hesaplandı.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm hesaplamalar için SPSS (versiyon 13.0) istatistik paket programı kullanıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için (yaş, hastalık süresi, kullanılan tedavi, son atak süresi, MS tipi, EDSS skoru, 4 ekstremitedeki SDY amplitüd ve latans değerleri, RRID) tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler kullanıldı. Kategorik değişkenler (cinsiyet, kardiovasküler disfonksiyon, termik disfonksiyon, mesane disfonksiyonu, vazo sekretuar disfonksiyon, seksüel disfonksiyon, gastroparezik) sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin grup ortalamalarını karşılaştırmada Student-t testi kullanıldı. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla; Pearson korelasyon katsayıları hesaplandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen McDonald kriterlerine göre klinik kesin MS'li 50 olgunun 35'i kadın (%70), 15'i erkek (%30); kontrol grubunun ise 18'i kadın (%60), 12'si (%40) erkekti. Multipl Skleroz hasta grubunda yaş ortalaması 33,94 yıl (18-56 yıl) iken kontrol grubunda 28,9 yıl (18-49 yıl) olarak bulundu. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Hasta alt gruplarına göre 50 hastanın 37 tanesi RRMS (% 74), 13 tanesi SPMS tip (% 26) olarak değerlendirildi. Relapsing remitting MS hastalarının 29'u kadın, 8'i erkekti. Sekonder progresif MS hastalarının ise 6'sı kadın, 7'si erkekti. Ortalama hastalık süresi 71 ay (5-288 ay) olarak bulundu. Multipl Sklerozlu hastaların en son geçirdikleri atakdan sonra ki geçen ortalama süre 13 aydı (1-70 ay). Hastaların ortalama EDSS skoru 3,5 olup; en düşük 1,5 en yüksek 7,5 olarak hesaplandı. Bu skor ortalaması SPMS'da 5,92 iken RRMS'de 2,97 olarak bulundu.

Tedavi seçenekleri açısından bakıldığında hastaların 17'si interferon beta 1b, 13'ü interferon beta 1a, 4'ü glatiramer asetat, 4'ü natalizumab, 2'si siklosporin, 1'i metotreksat, 1'i azatioprin, 2'si mitoksantron kullanır iken 6 hasta hiç bir tedavi kullanmıyordu.

Klinik otonomik disfonksiyon şikayetine ilişkin uygulanan soru bataryası sonuçlarına göre 9 hasta hiç bir fonksiyonda etkilenmesinin olmadığını belirtir iken 41 hasta bir veya daha fazla fonksiyonda etkilenmesinin olduğunu ifade etti. Bu etkilenmenin dağılımında 33 hasta (%66) seksüel, 32 hasta (%64) kardiyovasküler, 31 hasta (%62) termik, 29 hasta (%58) gastroparezik, 28 hasta (%56) mesena, 25 hasta (%50) vazo sekretuar, 23 hasta (%46) bağırsak disfonksiyonunun olduğunu belirtti. Bu durumda en çok etkilenme seksüel fonksiyonlarda olur iken en az etkilenmenin bağırsak fonksiyonlarında olduğu görüldü.

Cinsiyet ile klinik otonomik disfonksiyon şikayetlerin karşılaştırılması Tablo 1'de ayrıntılı gösterilmiş olup; sadece cinsiyet ile seksüel disfonksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p=0.043$).

	Seksüel dis		KVS dis		Termik dis		Gastroparezi		Mesane dis		Vazo sek dis		Bağırsak dis	
	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok
Kadın	20	15	25	10	22	13	21	14	20	15	18	17	14	21
Erkek	13	2	7	8	9	6	8	7	8	7	7	8	9	6
Total	33	17	32	18	31	19	29	21	28	22	25	25	23	27
P değeri	P=0,043*		P=0,095		P=0,849		P=0,662		P=0,804		P=0,758		P=0,193	

Tablo 1: Cinsiyete göre hastalardaki klinik otonomik disfonksiyon şikayetlerin dağılımı $P \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve * olarak ifade edilmiştir.
dis: disfonksiyon KVS: Kardiyovasküler

Multipl Skleroz alt tipi ile klinik otonomik disfonksiyon şikayetlerinin karşılaştırılması Tablo 2'de ayrıntılı olarak gösterildi. Buna göre sadece kardiyovasküler disfonksiyon ile MS tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamaz iken diğer tüm fonksiyonların SPMS tipinde daha fazla etkilendiği görüldü. Relapsing remitting MS hastaları %59,5'de kardiyovasküler, %54,1'de termik ve seksüel, %48,6'da gastroparezik, %43,2'de mesane, %37,82'de vazo sekretuar, %32,4'de bağırsak disfonksiyonuna ilişkin şikayetlerinin olduğunu ifade eder iken SPMS tipinde hastaların %100 de seksüel, %92,3 de mesane, %84,6 da termik, bağırsak, gastroparezik ve vazo sekretuar, %76,9 da kardiyovasküler disfonksiyona ilişkin şikayetlerin olduğu saptandı.

	Seksüel dis		KVS dis		Termik dis		Gastroparezi		Mesane dis		Vazosek dis		Bağırsak dis	
	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok
Relapsing remitting	20	17	22	15	20	17	18	19	16	21	14	23	12	25
Sekonder progresif	13	0	10	3	11	2	11	2	12	1	11	2	11	2
P	P=0,003*		P=0,259		P=0,050*		P=0,024*		P=0,002*		P=0,004*		P=0,001*	

Tablo 2: Multipl Skleroz alt tipi ile klinik otonomik disfonksiyon şikayetlerinin karşılaştırılması $P \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve * olarak ifade edilmiştir.
dis: disfonksiyon, KVS: Kardiyovasküler

Kurtzke expanded disability status scale skoru ile klinik otonomik disfonksiyon şikayetlerinin karşılaştırılması EDSS değeri ≤ 4 olan ile >4 olan hastalar için ayrı ayrı Tablo 3'de ayrıntılı olarak verildi. Buna göre EDSS skorundaki artış ile kardiyovasküler ve gastroparezik şikayetler dışındaki tüm klinik otonomik disfonksiyon şikayetleri arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu görüldü.

	Seksüel dis		KVS dis		Termik dis		Gastroparezi		Mesane dis		Vazo sek dis		Bağırsak dis	
	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok
EDSS ≤ 4	18	16	19	15	17	17	18	16	15	19	14	20	11	23
EDSS > 4	11	1	10	2	10	2	8	4	10	2	9	3	9	3
P	P=0,017*		P=0,090		P=0,044*		P=0,410		P=0,019*		P=0,044*		P=0,010*	

Tablo 3: Kurtzke expanded disability status scale skoru ile hastalarda ifade edilen klinik otonomik disfonksiyon şikayetlerinin karşılaştırılması

P≤0.05 istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve * olarak ifade edilmiştir.

EDSS: Expanded disability status scale skoru

dis: disfonksiyon, KVS: kardiyovasküler

Hastaların sempatik sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirilmesi için uygulanan SDY sonuçlarında; hastaların latans ortalamaları sağ üst ekstremitede 1459±146, sol üstte 1490±156, sağ altta 2270±357 ve sol altta 2381±500 milisaniye olarak bulundu. Sempatik deri yanıtı amplitüd değerlerinin ortalaması ise sırasıyla sağ üst ekstremitede 1701±963, sol üstte 1815±1014, sağ altta 1149±600 , sol altta 1217±713 milivolt olarak hesaplandı.

Kontrol grubunun SDY latans ortalamaları; sağ üst ekstremitede 1452±175, sol üstte 1437±242, sağ altta 2375±320 ve sol altta 2309±339 milisaniye olarak bulundu. Amplitüd ortalama değerleri ise sırasıyla 1600±903, 1712±1062, 1433±831 ve 1589±1043 milivolt olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubunun SDY latans ve amplitüd değerleri Tablo 4 ve Tablo 5'de özetlendi. Hasta ve kontrol gruplarının SDY latans ve amplitüd ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Sağ üst ekstremit (msn)	1459±146	1352±175	0,080
Sol üst ekstremit (msn)	1490±156	1437±242	0,285
Sağ alt ekstremit (msn)	2270±357	2375±175	0,216
Sol alt ekstremit (msn)	2381±500	2309±242	0,507

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunun sempatik deri yanıtı latans değerlerinin karşılaştırılması

msn: milisaniye

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
Sağ üst ekstremitte amp (mv)	1701±963	1600±903	0,660
Sol üst ekstremitte amp (mv)	1815±1014	1712±1062	0,689
Sağ alt ekstremitte amp (mv)	1149±600	1433±903	0,110
Sol alt ekstremitte amp (mv)	1217±713	1589±875	0,088

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun sempatik deri yanıtı amplitüd değerlerinin karşılaştırılması
mv: milivolt, amp:amplitüd

Hastaların SDY latans ve amplitüd değerlerinin yaş, cinsiyet, hastalık süresi, son atak zamanı, MS tipi, EDSS skoru, klinik otonomik disfonksiyona ilişkin şikayetler ile karşılaştırılması yapıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

Çalışmamızda 13 hastada (%26) en az bir ekstremitede SDY kaydı alınmadı. En az 5 kez verilen uyarı sonrasında üst ekstremitelerden en az birinden yanıt alınamayanlar "üst ekstremiteleri uyarılamayan" ve alt ekstremitelerden en az birinde yanıt alınamayanlar "alt ekstremiteleri uyarılamayan" olarak ifade edildi. Buna göre 2 hastada üst ekstremitelerden en az birinde yanıt alınmaz iken 10 hastada alt ekstremitelerden en az birinde yanıt alınmadı. Bir hastada ise 4 ekstremitede de yanıt alınmadı.

Sempatik deri yanıtının değerlendirilmesinde dört ekstremiteden en az birinden hiç bir yanıt alınamayan hastalar ile sempatik deri yanıtı alınan MS hastalarının yaş, cinsiyet, hastalık süresi, son atak zamanı, MS tipi, EDSS skoru, otonomik disfonksiyona ilişkin şikayetler ve RRID ile karşılaştırılması yapıldı. En az bir üst ekstremiteden cevap alınamayan hastalarda sadece % D değeri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Buna göre cevap alınan grubun % D değerinin, cevap alınamayanların 1,63 katı daha yüksek olduğu görüldü.

En az bir alt ekstremitesinde cevap alınamayan hastalar ile cevap alınan hastalar arasında diğer parametreler açısından anlamlı bir fark görülmez iken sadece hastalık süresinin cevap alınamayan hastalarda anlamlı derecede daha uzun olduğu

görüldü ($p=0.035$). Cevap alınamayan hastaların hastalık süresi ortalaması 108,6 ay iken cevap alınanların 61,55 ay olarak hesaplandı.

Üst ekstremitelerin uyarımı sonucu en az bir üst ekstremitesinde cevap alınamayan 2 hasta (%15,4) SPMS hastasıydı. Relapsing remitting MS grubundaki tüm hastalardan üst ekstremitel uyarımı ile SDY elde edildi. Alt ekstremitelerden elde edilen SDY sadece RRMS hastaların 1 tanesinde (%2,7) alınamaz iken SPMS hastaların 9 tanesinde (%69,2) cevap alınamadı. En az bir üst ekstremitesinde SDY alınamayan hastalara bakıldığında bu hastaların 1 tanesi hiç bir tedavi almıyor iken 1 tanesi immun süpresan tedavi kullanıyordu. İnterferon beta 1a, interferon beta 1b, glatiramer asetat ve natalizumab tedavisi alan tüm hastaların üst ekstremitel SDY alınıyordu.

En az bir alt ekstremitesinde cevap alınamayan hastaların 1'i hiçbir tedavi almaz iken, 2 tanesi (% 15,4) interferon beta 1a, 2 tanesi (%11,8) interferon beta 1b, 5 tanesi (%100) immun süpresan tedavisi kullanıyordu. Glatiramer asetat ve natalizumab tedavisi alan hastaların tümünde alt ekstremitelerden SDY elde edildi.

Kurtzke expanded disability status scale skoru ile üst ekstremitelerden elde edilen SDY cevap varlığı veya yokluğu arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı. Fakat üst ekstremitelerden SDY cevabı alınan hastaların EDSS skoru ile karşılaştırılmasında EDSS değeri >4 olan hastaların üst ekstremitelerden elde edilen SDY amplitüd değerleri her ne kadar EDSS skoru ≤ 4 olan hastalardan daha düşük bulunmuş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ek olarak EDSS skoru >4 olan hastaların üst ekstremitelerden elde edilen SDY latans değerleri her ne kadar EDSS skoru ≤ 4 olan hastalardan daha uzun olarak bulunmuş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmedi.

Kurtzke expanded disability status scale skoru ile alt ekstremitelerden elde edilen SDY cevap varlığı veya yokluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Buna göre alt ekstremitelerden cevap alınamayan 13 hastanın EDSS skoru >4 olarak bulundu. Alt ekstremitelerden SDY cevabı alınan hastaların EDSS skoru ile karşılaştırılmasında EDSS değeri >4 olan hastaların alt ekstremitelerden elde edilen SDY amplitüd değerleri her ne kadar EDSS skoru ≤ 4 olan hastalardan daha düşük

olarak bulunsada bu fark istatikselsel olarak anlamlı olarak görülmedi. Aynı şekilde EDSS skoru >4 olan hastaların alt ekstremitelerden elde edilen SDY latans değerleri her ne kadar EDSS skoru ≤4 olan hastalardan daha uzun olarak bulunmuş olsa da bu fark istatikselsel olarak anlamlı değildi. Bu sonuçlar Tablo 6 ve Tablo 7’de özetlendi.

	Sağ üst ekst. (msn)	Sol üst ekst. (msn)	Sağ alt ekst. (msn)	Sol alt ekst. (msn)
EDSS ≤ 4	1449±146	1491±166	2245±360	2346±512
EDSS > 4	1527±142	1478±80	2428±332	2606±380
P	0,273	0,857	0,295	0,286

Tablo 6: Kurtzke expanded disability status scale skoru ile dört ekstremiteden elde edilen sempatik deri yanıtı latans değerlerinin karşılaştırılması

EDSS: Expanded disability status scale skoru

msn: milisaniye, ekst.: ekstremitte

	Sağ üst ekst. (mv)	Sol üst ekst. (mv)	Sağ alt ekst. (mv)	Sol alt ekstr. (mv)
EDSS ≤ 4	1811 ± 936	1893±1020	1135±671	1265±723
EDSS > 4	1079±639	1246±806	280±421	170±332
P	0,016*	0,050*	0,001*	0,001*

Tablo 7: Kurtzke expanded disability status scale skoru ile dört ekstremiteden elde edilen sempatik deri yanıtı amplitüd değerlerinin karşılaştırılması

P≤0.05 istatikselsel olarak anlamlı bulunmuştur ve * olarak ifade edilmiştir.

EDSS: Expanded disability status scale skoru

mv: milivolt, ekst.: ekstremitte

En az bir üst veya alt ekstremiteden SDY alınamayan hastalar ile SDY alınan hastaların klinik otonomik disfonksiyon şikayetleri ile ilişkisi Tablo 8’de ayrıntılı olarak gösterildi. Buna göre üst ekstremitelerden cevap alınamayan hastalar ile alınan hastalar arasında hiç bir otonomik disfonksiyon şikayeti yönüyle istatikselsel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı. Alt ekstremitelerden cevap alınamayan hastalar ile cevap alınan hastaların karşılaştırılmasında ise sadece kardiyovasküler, gastroparezik ve vazomotor disfonksiyonla ilişki saptanamaz iken diğer klinik otonomik disfonksiyon şikayetlerinin iki grup arasında istatikselsel olarak anlamlı bir ilişkiye neden olduğu görüldü.

		Üst Ekstremitte			Alt Ekstremitte		
		Uyarılan	Uyarılmayan	P	Uyarılan	Uyarılmayan	P
Seksüel dis	var	31	2	0,300	23	10	0,011*
	yok	17	0	0,300	17	0	
KVS dis	var	30	2	0,279	24	8	0,239
	yok	18	0	0,279	16	2	
Termik dis	var	29	2	0,258	22	9	
	yok	19	0	0,258	18	1	0,041*
Gastroparezi	var	27	2	0,219	22	7	0,390
	yok	21	0	0,219	18	3	
Mesane dis	var	26	2	0,201	19	9	0,015*
	yok	22	0	0,201	21	1	
Vazo sek dis	var	23	2	0,149	18	7	0,157
	yok	25	0	0,149	22	3	
Bağırsak dis	var	21	2	0,118	15	8	0,016*
	yok	27	0	0,118	25	2	

Tablo 8: Üst ve alt ekstremitelerde sempatik deri yanıtı alınan ve en az bir ekstremitede yanıt alınamayan hastaların klinik otonomik disfonksiyon şikayetleri ile ilişkisi

P≤0.05 istatikselsel olarak anlamlı bulunmuştur ve * olarak ifade edilmiştir.

dis: disfonksiyon, KVS:Kardiyovasküler

Parasempatik sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirilmesi için uygulanan RRID testinde hastaların ortalama %R değeri 7.18 ± 2.12 , %D değeri 7.48 ± 1.92 olarak bulundu. Kontrol grubunun ise %R değeri 7.44 ± 2.02 , %D değeri 8.85 ± 2.47 olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki % R ve %D değerlerinin karşılaştırmasında; % R değerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemez iken % D değeri hasta grubunda istatikselsel olarak anlamlı derecede daha düşük olarak bulundu ($p=0.014$).

Hasta ve kontrol grubunun RRID değerlendirilmesindeki % R ve %D değerlerinin karşılaştırılması Tablo 9'da gösterildi.

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
%R	$7,18\pm 2,12$	$7,44\pm 2,01$	0,614
%D	$7,48\pm 1,92$	$8,85\pm 2,46$	0,014*

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun R-R interval değişkenliğinin değerlendirilmesindeki %R ve % D değerlerinin karşılaştırılması

P≤0.05 istatikselsel olarak anlamlı bulunmuştur ve * olarak ifade edilmiştir.

%R ve %D değerlerinin yaşı, cinsiyet, hastalık süresi, MS tipi, EDSS skoru, klinik otonomik disfonksiyona ilişkin şikayetler ile karşılaştırılması yapıldı. Bu karşılaştırmada yaşı %R ve %D değeri ile, hastalık süresinin %D değeri ile negatif korelasyon gösterdiği, cinsiyetin ise her iki değer için anlamlı olmadığı görüldü. %D değerinin SPMS hastalarında anlamlı derecede daha düşük olduğu kaydedildi ($p=0.044$).

%R ve %D değerlerinin EDSS skoru ile karşılaştırılmasında ise EDSS değeri >4 olan hastaların %R (sırasıyla 6,13 ve 7,26) ve %D (sırasıyla 7,13 ve 7,46) değerleri her ne kadar EDSS skoru ≤ 4 olan hastalardan daha düşük olarak bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmedi.

Klinik otonomik disfonksiyon şikayeti ile %R ve %D değerleri arasındaki ilişki sırasıyla Tablo 10 ve Tablo 11’de gösterildi. Buna göre %R değeri tüm klinik otonomik disfonksiyon şikayeti olan hastalarda daha düşük olarak bulunmasına rağmen bu değerin sadece seksüel, gastroparezik ve bağırsak disfonksiyon şikayeti olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. %D değeri ise tüm klinik otonomik disfonksiyon şikayeti olan hastalarda daha düşük olarak bulunsa da klinik otonomik disfonksiyon şikayetlerinin alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmadığı görüldü.

	Seksüel dis		KVS dis		Termik dis		Gastroparezi		Mesane dis		Vazosek dis		Bağırsak dis	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
%R	6,9±2,2	7,06±1,6	6,5±2,08	7,8±1,7	6,49±2,03	7,8±1,8	6,48±2,2	7,6±1,5	6,7±2,16	7,2±1,96	6,5±2,2	7,4±1,7	6,1±1,9	7,73±1,8
P	P=0,036*		P=0,28		P=0,26		P=0,036*		P=0,424		P=0,101		P=0,004*	

Tablo 10: Hastaların R-R interval değişkenliği değerlendirilmesindeki %R değerinin klinik otonomik disfonksiyon şikayetleri ile ilişkisi $P \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve * olarak ifade edilmiştir. dis: disfonksiyon

	Seksüel dis		KVS dis		Termik dis		Gastroparezi		Mesane dis		Vazosek dis		Bağırsak dis	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
%D	7,2±2,09	7,4±1,6	7,3±2,12	7,4±1,6	7,1±2,1	7,6±1,6	7,36±2,1	7,45±1,7	7,1±1,8	7,5±2,13	6,9±1,8	7,6±2,03	7,3±2,3	7,4±1,5
P	P=0,840		P=0,970		P=0,404		P=0,0840		P=0,408		P=0,215		P=0,996	

Tablo 11: Hastaların R-R interval değişkenliği değerlendirilmesindeki %D değerinin klinik otonomik disfonksiyon şikayetleri ile ilişkisi

5.TARTIŞMA

Multipl Skleroz genç erişkinlerde görülen SSS ve spinal kordu etkileyen süreğen, enflamatuvar, demiyelinizan bir hastalıktır. Beyin ve bazen spinal kordda oluşan demiyelinizan plaklar piramidal, duyusal, serebellar, beyin sapı ve otonomik disfonksiyona neden olabilmektedir (98). Multipl Sklerozlu hastalardaki klinik otonomik disfonksiyon şikayetleri terleme bozuklukları, seksüel impotans, konstipasyon veya fekal inkontinans şeklindeki bağırsak disfonksiyonu, mesane sfinkter kontrol bozukluğu, anormal özafagus motilitesi veya geçikmiş gatrik boşalma şeklindeki gastrointestinal disfonksiyon ve kardiyovasküler otonomik disfonksiyon şeklinde görülebilmektedir (99). Bu semptomlar hastalardaki disabilitenin artışına neden olur iken hekimler tarafından klinik takipte bu semptomların varlığının yeterli sorgulanmaması ve çeşitli değerlendirme testleriyle otonomik sinir sisteminin etkilenip etkilenmediğinin değerlendirilmemesi ciddi sıkıntılara neden olmaktadır.

Biz bu çalışmada MS hastalarındaki klinik otonomik disfonksiyon şikayetlerinin sıklığını, bu durumun hastalık özellikleri ve EDSS ile ilişkili olup olmadığını SDY ve RRID testleri gibi basit, kolaylıkla uygulanabilir testler kullanarak ve elde ettiğimiz sonuçları sağlıklı gönüllülerle karşılaştırarak ortaya koymayı amaçladık.

Her ne kadar OSS'nin kontrolü tam anlamıyla bilinmese de otonomik fonksiyonların en üst düzey entegrasyonunun hipotalamusda olduğu düşünülmektedir. Hem korteks hem de limbik sistem hipotalamusu etkiler iken hipotalamusun direkt desendan sinir lifleride beyin sapını etkilemektedir (99). Multipl Sklerozdaki klinik kötüleşmedeki artışın OSS fonksiyonlarının bozulmasını arttırdığı ile ilgili geleneksel görüşe ek olarak son yıllardaki in vitro hayvan ve klinik çalışmaları sempatik sinir sistemi esas olmak üzere OSS disfonksiyonunun kendisinin de hastalığın immun patogenezinde rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu alternatif ilişkide sempatik sinir sistemindeki aktivasyonun immun supresif etkiyi artırır iken inhibisyonun da immun cevabı arttırdığı ileri sürülmüştür. Morfolojik olarak lenfoid dokunun aşırı sempatik innervasyonu, makrofajların yanı sıra lenfositlerinde beta adrenarjik reseptörlere sahip olması, sempatik innervasyonun blokajının deneysel otoimmun ensefalit ile

sonuçlanması, MS hastalarının atak döneminde dolaşımdaki T hücrelerindeki beta adrenarjik reseptör ekspresyonunun artması OSS ile immun sistem arasında bugün için halen net olarak anlaşılammış ciddi bir ilişkinin varlığını desteklemektedir (100).

Multipl Skleroz hastalarındaki OSS'nin etkilenmesine yönelik yapılan çalışmalarda hastalardaki otonomik test anormalliklerinin paterni oldukça değişken ve heterojendir. Geçmişteki çalışmaların çoğunda en sık etkilenmenin mesane ve seksüel işlevler ile ilgili olduğu gösterilmiştir (101, 102, 103). Bizim test bataryasına verilen cevaplar ile bir veya daha fazla sistem şikayeti olan hastaların sayısı 41 (%82) olarak bulundu. Kale ve ark. (104) yaptıkları çalışmada hastalara verilen standart soru bataryasına göre bu oranı %65 olarak saptamışlardır. Bizim sonucumuz bu çalışma sonucuna göre biraz daha yüksek olarak bulunmuştur.

Daha önceki çalışmalarda MS'li hastalarda genelde urgency miksiyonun (%65) en sık görülen semptom olduğu bunu seksüel (%26-72), gastrointestinal (%39-68) ve kardiyovasküler (%0-49) disfonksiyon semptomlarının takip ettiği ortaya konulmuştur (105, 106, 107).

Daha önce yapılan çalışmalarla benzer olarak bizde en çok etkilenmenin seksüel fonksiyonlarda (%66) olduğunu ve bu durumun sırasıyla kardiyovasküler, termik, gastrointestinal, mesane, vazo sekretuar ve en az bağırsak sistem fonksiyonlarında (%46) olduğunu gözlemledik. Cinsiyet ile bu şikayetlerin karşılaştırılmasında ise sadece seksüel disfonksiyon ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişkinin olduğunu saptadık ($p=0.043$). Bu sonuca göre erkeklerin %86'sında bayanların ise %57'sinde seksüel disfonksiyonla ilişkili semptomlar vardı.

Tüm sistem fonksiyonları ele alındığında; klinik otonomik disfonksiyon şikayetlerinin sıklığı RRMS'e göre SPMS alt tipinde belirgin daha yüksekti ve istatistiksel açıdan kardiyovasküler disfonksiyon şikayeti hariç geriye kalan tüm sistem disfonksiyonları SPMS alt tipinde daha sık olarak bulundu.

Kurtzke Expanded Disability Status Scale Skoru (EDSS değeri ≤ 4 olan ile >4 olan hastalar) ile klinik otonomik disfonksiyon şikayetlerinin karşılaştırılmasında ise EDSS skorundaki artış ile kardiyovasküler ve gastroparezik şikayetler dışındaki tüm klinik otonomik disfonksiyon şikayetleri arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu görüldü.

Sempatik deri yanıtı el, ayak ve torakolumbar bölge gibi spinal kordun farklı seviyelerindeki sempatik sudomotor aktivitenin iyi değerlendirilmesini sağlayan basit, kolay uygulanılabilen, noninvaziv ve güvenilir bir testtir (108).

Daha önceki yıllardaki çalışmalarda SDY'nın latans ve amplitüd değerleri için birbirinden çok farklı sonuçlar ortaya konulmuştur. Bu farklılık MS hastalarında görülebilen latans uzaması ve amplitüd düşüklüğünün ne zaman patolojik kabul edileceği sorusunu akla getirmiştir. Birçok araştırmacı MS hastaları ile kontrol grubunu karşılaştırarak; SDY yokluğuna ek olarak latans uzaması, amplitüd düşüklüğü yada sağ-sol ekstremiteler arası latans-amplitüd farklılıklarını da patolojik olarak kabul etmişlerdir (109,110,111).

Yokota ve ark. (112) asimetrik amplitüd düşüklüğünü patolojik kabul eder iken Elie ve ark. (113) latans uzamasını patolojik kabul etmişlerdir. Drory ve ark. (114) ise MS hastalarında SDY amplitüdü ile spastisite, güçsüzlük ve serebellar disfonksiyon arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir. Sempatik deri yanıtı latans ve amplitüd normallerinin çalışmalara göre bu kadar değişkenlik göstermesi ve bu değerlerin yaş, deri kalınlığı, vücut ısısı ve ilaç kullanımı gibi pek çok faktörden kolaylıkla etkileniyor olması otonomik fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde SDY latans ve amplitüd değerlerindeki değişikliğin kullanılabilirliğini güçleştirmiştir. Biz, çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında SDY latans ve amplitüd ortalamalarını karşılaştırdığımızda gruplar arasında anlamlı bir fark tespit etmedik. Benzer şekilde hastaların SDY latans ve amplitüd değerlerinin yaş, cinsiyet, hastalık süresi, en son geçirdiği atak sonrasında geçen zaman, EDSS, hastalık alt tipi ve test bataryasındaki otonomik disfonksiyon varlığı ile ilişkisine baktığımızda da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık.

Sempatik sudomotor aktivitenin değerlendirilmesi için uygulanan SDY testi sonucunda en az 5 uyarı sonrasında üst veya alt ekstremitelerden en az birinde SDY elde edemediğimiz hastalarda anormal SDY varlığını kabul ettik ve çalışmamızda 13 hastada (%26) en az bir ekstremitede SDY kaydı alınamadı. Bu hastalardan 2 tanesinde üst ekstremitelerden, 10 hastada alt ekstremitelerden en az birinde yanıt elde edilemez iken 1 (%2) hastada ise 4 ekstremiteden de yanıt elde edilemedi. Daha önceki yıllardaki çalışmalarda MS hastalarındaki SDY anormalliklerinin %53-%94 arasında değiştiği

ortaya konulmuştur. Dağılımdaki bu ciddi farkın cevabın yokluğu yanında amplitüd düşüklüğü ve latansdaki uzamayı anormallik olarak kabul eden farklı değerlendirme kriterlerinden kaynaklandığı bilinmektedir (113,114,115).

Yokota ve ark. (112) ise kesin MS tanısı olan hastalarda somatosensoriyal (%79) ve görsel uyarılmış (%75) potansiyel anormallikleri kadar yüksek oranda anormal SDY (%75) elde etmişlerdir.

Alt ekstremitelerden elde edilen SDY anormallikleri üst ekstremitelerden elde edilene göre daha sıktır ve bizim sonucumuz dabu yönüyle literatür ile uyumlu olarak bulundu. Araştırmacılar bu sonucu, alt ekstremitelere giden sinir liflerinin daha uzun yol izlemesi nedeni ile MS plaklarından daha çok etkilenme olasılığının olduğu şeklinde yorumlamaktadırlar (114). Literatürde 4 ekstremiteden hiç bir cevabın elde edilememesinin % 9-14 arasında değiştiği ortaya konulur iken bizim sonucumuz literatürden biraz daha düşük (%2) olarak bulunmuştur. Ek olarak bu çalışmalarda SDY'nın sudomotor semptomlarla korelasyon göstermediği, bozulmuş santral sempatik yolların kontrolünün ötesinde klinik öneme sahip olmadığı ortaya konulmuştur (113,115).

En az bir üst ekstremiteden cevap alınamayan hastalar ile üst ekstremitelerden SDY cevabı alınan hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, son atak zamanı, MS tipi, EDSS skoru, otonomik disfonksiyona ilişkin şikayetler ve RRID gibi çeşitli parametreler açısından karşılaştırılmasında ise sadece % D değerinin SDY alınan hastalarda cevap alınamayanlara göre 1,63 katı daha yüksek olduğu görüldü. Bu sonuç en az bir üst ekstremitelerden SDY elde edilemeyen hastalarda parasempatik aktivitenin kontrolünde olan ve kardiyovagal fonksiyonları çok iyi yansıtan derin hiperventilasyon sırasındaki kalp hızı değişkenliği olan %D'nin de azaldığı yorumunu yapmamıza neden oldu.

En az bir alt ekstremitelerden SDY cevabı alınamayan hastalar ile cevap alınan hastaların aynı parametreler açısından karşılaştırılmasında ise sadece hastalık süresinin cevap alınamayan hastalarda anlamlı derecede daha uzun olduğu görüldü ($p=0.035$). Bu sonuç MS hastalarının hastalık süresi uzadıkça alt ekstremitelerden SDY'nın elde edilmesinin daha zor olduğu ve bu durumda muhtemelen daha uzun yol alan alt

ekstremiteler sinir liflerinin zaman ilerledikçe daha fazla demiyelizan plak hasarına maruz kalarak sudomotor aktivitenin etkilenebileceği şeklinde yorumlandı.

Biz, çalışmamızda RRMS'li hastaların hepsinde üst ekstremitelerden SDY'nı elde ettik. Alt ekstremitelerden cevap alınamayan hastaların ise sadece 1 tanesi RRMS'e sahipti. Bu bulgu anormal SDY'nın belirgin olarak SPMS (%92) hasta alt tipinde olduğunu gösterdi. Karaszewski ve ark. (116) hızlı progresif MS'lu 23 hastadan 13 tanesinde (%57) SDY elde edemez iken bizim sonucumuzun literatürdeki elde edilen değere göre daha yüksek olduğu görüldü.

Üst ekstremitelerden elde edilen sempatik sudomotor aktivitenin varlığı ile EDSS ilişkisine bakıldığında her ne kadar EDSS değeri >4 olan hastalardaki SDY latans değerleri uzun, amplitüd değerleri düşük bulunsa da istatistiksel olarak EDSS ile üst ekstremitelerden SDY arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Fakat alt ekstremitelerden SDY alınamayan hastaların hepsinin EDSS değeri >4 olarak bulundu. Bu sonuç ile çalışmamızda EDSS değeri >4 olan hastalarda sıklıkla alt ekstremitelerden anormal SDY olduğunu ortaya koyduk.

Bugüne kadar MS'li hastaların kardiyovasküler refleksleriyle ilişkili klasik kardiyovasküler otonomik testler kullanılarak pek çok çalışma yapılmıştır (117,118). Kalp hızı değişkenliği (KHD) ile ilgili çalışmalar 1998'de Monge –Argiles ve ark. (119) ile başlamıştır. Kalp hızı değişkenliği analizi o yıllarda MS hastalarında supin pozisyonda ve uyku sırasında yapılmış bazı araştırmacılar ise 24 saatlik elektrokardiyografik (EKG) monitorizasyonu kullanarak bu bilgilere erişmişlerdir.

Kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi pek çok yöntem kullanılarak yapılabilmektedir. Bu yöntemler içerisindeki en kolay ve yüksek sensitiviteye sahip olanı bir zaman aralığındaki kalp atımının hesaplanması esasına dayanmaktadır. Saari ve ark. (120) çalışmalarında bozulmuş kardiyovasküler regülasyonun göstergesi olarak hem KHD'de hem de kan basıncı reaksiyonunda azalmayı saptamışlar ve kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun hastalardaki beyin manyetik rezonans görüntülemeledeki lezyon yükü ile özellikle beyin sapı yükü ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Mahovic ve Lakusic (121) ise MS hastalarında kalp atımının otonomik kontrolünün hastalık süresi ile ilişkili olduğunu ve süredeki artışın daha fazla beyin

plağı oluşumuna neden olarak kalbin otonomik kontrolünü ve kardiyovasküler refleksleri etkileyerek hastalardaki ilerleyici kardiyak otonomik dengesizliğe neden olduğunu ortaya koymuşlardır.

McDougall ve McLeod (124) MS'li hastalarda parasempatik kardiyovasküler otonomik anormallikleri hastaların %16'sında olduğunu ve bu durumun artmış MS şiddeti ile uyumlu olduğunu diğer taraftan sempatik kardiyovasküler anormalliklerin %13 oranında görülür iken bu durumun MS şiddeti ile ilişkili olmadığını ortaya koymuşlardır.

Multipl Sklerozda anormal KHD'den sorumlu anatomik lokalizasyonun esas olarak beyin sapı ve beyin sapının traktus solitarius ve vagal nukleuslar ile olan konneksiyonlarıdır. Bu anotomik lokalizasyonların hastalık sürecinde oluşan demiyelizan plaklarla etkilenmesi barorefleks mekanizmalarda disfonksiyona neden olarak hastalardaki kardiyovasküler otonomik regülasyonunun bozulmasına neden olduğu bilinmektedir. Bu disfonksiyona bağlı en sık görülen klinik prezentasyon ise ortostatik dizziness, senkop, atriyal fibrilasyon, kardiyak ileti anormallikleri ve ani ölümdür (123).

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasındaki % R değerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemez iken % D değerini hasta grubunda sağlıklı kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. (p=0.014). Bu durum MS'li hastalarda sağlıklı insanlara göre parasempatik kardiyak otonomik anormalliklerin daha çok olduğu şeklinde yorumlandı. Bu sonucumuz 24 saatlik EKG monitorizasyon çalışmasında ki sempatovagal dengeyi gösteren LF/HF oranı dışındaki tüm KHD parametrelerinin RRMS'li hastalarda kontrollere göre düşük bulan Mahovic ve Lakusic'in çalışmasıyla uyumluydu.

%R ve %D değerlerinin yaş, cinsiyet, hastalık süresi, MS tipi, EDSS skoru, klinik otonomik disfonksiyona ilişkin şikayetler ile karşılaştırılması yapıldığında ise yaşın hem %R hem de %D değerini ile, hastalık süresinin ise %D değerini ile negatif korelasyon gösterdiği, cinsiyetin ise her iki değer için anlamlı olmadığı görüldü. %D değerini ile hastalık süresi arasındaki negatif korelasyonun varlığı, hastalık süresi uzadıkça daha fazla demiyelizan plağın oluştuğu ve oluşan bu plakların barorefleks

mekanizmaları bozarak kardiyovasküler parasempatik kontrolün bozulmasına neden olabileceği şeklinde yorumlandı. Ek olarak çalışmamızın sonucunda %D değerinin SPMS hastalarda anlamlı derecede daha düşük olduğu kaydedildi (p=0.044).

Bu parametrelerin EDSS skoru ile karşılaştırılmasında ise EDSS değeri >4 olan hastaların %R ve %D değerleri her ne kadar EDSS skoru \leq 4 olan hastalardan daha düşük bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmedi. Bu sonucumuz EDSS değeri >4 olan hastalarda rakamsal olarak daha düşük KHD parametreleri olduğunu ortaya koyan fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını ifade eden Tombul ve ark.'nın (124) çalışmalarıyla uyumluydu.

Çalışmamızda biz, %R değerini tüm klinik otonomik disfonksiyon şikayetleri için daha düşük bulmuş olsak da bu değer sadece seksüel, gastroparezik ve bağırsak disfonksiyon şikayeti olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlılığa ulaştı. %D değeri ise tüm klinik otonomik disfonksiyon şikayeti olan hastalarda daha düşük olarak bulunsa da klinik otonomik disfonksiyon şikayetlerinin alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmadığı görüldü. Biz bu tür sonuçların, çalışmamızın da limitasyonundan olan küçük örneklem grubunda çalışmak gibi çalışma limitasyonunun aşıldığı daha geniş kohort çalışmalarında daha farklı olabileceğini hatta istatistiksel açıdan daha fazla anlamlı korelasyonun ortaya çıkabileceğini ileri sürüyoruz.

Sonuç olarak bu çalışmada biz, MS hastalığında parasempatik ve sempatik sudomotor aktivitenin düşünüldüğünden daha fazla etkilendiğine, bu etkilenmenin özellikle SPMS tipinde ve EDSS değeri yüksek olan hastalarda daha fazla olduğuna, hastaların otonomik disfonksiyon şikayetleri yönünden mutlaka sorgulanması ve takiplerinde bu parametreler yönü ile değerlendirilmesi gerekliliğine, SDY ve RRID gibi noninvaziv ve kolay uygulanabilen testlerin klinik pratikte daha sık kullanılması gerektiğine ve bu tür testlerin hastalardaki gözden kolaylıkla kaçırılacak subklinik otonomik değişikliklerin tespit edilmesinde çok yararlı olabileceğine inanıyoruz.

6. KAYNAKLAR

1. Tunalı G. Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı, Cilt:2, Sayı:3, Aralık; 2004.
2. Rowland PL. Meritt's Textbook of Neurology, Teenth Edition,Section XIX,Chaption 133:773-792.
3. Oliver CP. La Moelle Epinière et deses maladies. Paris: Crevot;1824.
4. Kumral K, Oktar N. Ege Üniversitesi Nöroloji Bilimler Dergisi M.S. Özel sayısı, Cilt:11, sayı 3-4 Temmuz- Aralık;1994.
5. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. Martin Dunitz press, UK;2003:1-15.
6. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2002;359:1221-1231.
7. Kurtzke JK. A reassessment of the distrubition of multiple sclerosis: parts I and II. Acta Neurol scand 1975;51:110-137.
8. Alshubaili AF, Alramzy K, Ayyad YM, Gerish Y. Epidemiology of multiple sclerosis in Kuwait: new trends in incidence and prevalence. Eur Neurol 2005;53:125-131.
9. Gilroy J. Basic Neurology. Rana Karabudak, çeviri ed. 3.baskı, Güneş Yayınevi, Ankara;2002:199-219.
10. Ebers GC, Sadovnick AD. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. J Neuroimmunol 1994;54 :1-17.
11. Warren KG, Catz I, Johnson E, Mielke B. Anti-myelin basic protein and antiproteolipid protein specific forms of multiple sclerosis. Ann Neurol 1994;35:280-289.
12. Raine CS, Wu E, Ivanyi J, Katz D, Brosnan CF. Multiple sclerosis: a protective or a pathogenic role for heat shock protein 60 in the central nervous system. Lab Invest 1996;75:109-123.
13. Lucchinetti CF, Parisi J, Brück W. The pathology of multiple sclerosis. Neurol Clin 2005;23:77-100.
14. Pelltier J, Suchet L, Witjas T. A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing remitting multiple sclerosis. Arch Neurol 2001;58:105-111.

15. McDonald IR, Compston A. The symptoms and signs of multiple sclerosis. In Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald IR, eds. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. Churchill Livingstone Elsevier. 2006;183-269.
16. Kurtzke JF. Multiple sclerosis: What's in a name. *Neurology*. 1988;28:309-316.
17. Adams RD, Victor M, *Principles of Neurology*. 7. edition, Mc Graw-Hill international editions. 2001:954-997.
18. Paty DW, Ebers GC. Clinical features. In: Paty DW, Ebers GC, eds. *Multiple Sclerosis*. Philadelphia FA Davis; 1997:135-191.
19. Ruchkin DS, Grafman J, Krauss GL, Johnson R Jr, Canoune H, Ritter W. Event-related brain potential evidence for a verbal working memory deficit in multiple sclerosis. *Brain* 1994;117:289-305.
20. Berg D, Supprian T, Thomae J, et al. Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Multiple Sclerosis* 2000;6:156-162.
21. Habek M, Brinar M, Brinar W, Poser CM. Psychiatric manifestation of multiple sclerosis and disseminated encephalomyelitis. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:290-294.
22. Burina A, Sinanovic O. Bladder, bowel and sexual dysfunction in patient with multiple sclerosis. *Med Arch* 2006;60:182-184.
23. Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y. *Nöroloji Ders Kitabı*. 4.baskı. Ankara: Palme yayıncılık, 2000: 358-361.
24. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in Clinical Practice*. Third Edition. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2000:1431-1458.
25. Wiesel P H, Norton C, Glickman S, K mm M. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *European journal of Gastroenterology & Hepatology* 2001;13:441-448.
26. Weinshenker BG, Miller D. Multiple Sclerosis: one disease or many? In: Siva A, Kesselring J, Thompson AJ, eds. *Frontiers in Multiple Sclerosis*. UK: Martin Dunitz, 1999: vol 2: 37-46.
27. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Diagnosis and differential diagnosis. In: Miller AE, Lublin FD, Coyle PK, eds. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. UK: Martin Dunitz, 2003;55-102.
28. Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J* 2003;79:11-17.

29. O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, McDonald WI, Miller DH. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow up. *Brain* 1998;121:494-503.
30. Sailer M, O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, McDonald WI, Miller DH. Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination. *Neurology* 1999;52:599-606.
31. Optic Neuritis Study Group. Y, The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1997;49:1404-1413.
32. Lucchinetti C, Kiers L, O'Duffy A, et al. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 1997;49:1413-1418.
33. Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, Kornfeld M. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993; 34:162-168.
34. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, McDonald WI, Miller DH. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1996; 60:382-387.
35. Rieth K, Di Chiro G, Cromwell L. Primary demyelinating disease stimulating glioma of the corpus callosum. Report of three cases. *Neurosurgery* 1981;55:620-624.
36. Yapici Z, Eraksoy M. Bilateral demyelinating tumefactive lesions in three children with hemiparesis. *J Child Neurol* 2002;17:655-660.
37. Draayer YM, Braff S, Pendlebury W, Panitch H. Tumefactive demyelinating lesions. *Neuroradiology* 1996;38:560-565. Arşiv,2006.
38. Paty D, Moore G. Magnetic resonance imaging changes as living pathology in multiple sclerosis. In: Paty D, Ebers GC, eds. *Multiple sclerosis. Contemporary neurology*, vol 50. Philadelphia: FA Davis, 1997:328-369.
39. Miller DH, Rudge P, Johnson G, et al. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain* 1988;111:927-939.
40. Galaburda AM, Waxman SG, Kemper TL, Jones HR. Progressive multifocal neurologic deficit with disseminated subpial demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1976;35:481-494.
41. Neumann PE, Mehler MF, Horoupian DS, Merriam AE. Atypical psychosis with disseminated subpial demyelination. *Arch Neurol* 1988;45:634-636.
42. Bergamaschi R. Prognosis of multiple sclerosis: clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. *Expert Rev Neurother* 2006;6:357-364.

43. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231.
44. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
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;58:840-846.
46. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Adèr HJ, Losseff N, Valk J. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-2069.
47. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Rio J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, Borrás C, Grivé E, Capellades J, Montalban X. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000;21:702-706.
48. Wihatekar JN, Bashir K, Benveniste N. Cerebrospinal fluid. In: Cook SD, ed. *Handbook of Multiple Sclerosis*. New York: Marcel dekker publishing. 2001;347-375.
49. Hennerici M, Wenzel D, Freund HJ. The comparison of small size rectangle and checkerboard stimulation for the evaluation of delayed visual evoked responses in patients suspected of multiple sclerosis. *Brain* 1977;100:119-136.
50. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesan S. Double-blind randomized, placebo-controlled study of oral high dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurolog*. 1998;51:529-534.
51. Barnes D, Hughes RAC, Morris RW. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997;349:902-906.
52. Zimmermann C, Walther EU, Goebels N, Lienert C, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R. Interferon beta-1b for treatment of secondary chronic progressive multiple sclerosis. *Nervenarzt* 1999;70:759-763.
53. Durelli L, Clerico M. The importance of maintaining effective therapy in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005 ;25:38-43.

54. Chofflon M. Mechanisms of action for treatments in multiple sclerosis. Does a heterogeneous disease demand a multitargeted therapeutic approach? *Biodrugs* 2005;64:594-595.
55. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.
56. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung H, Seeltrayers P, Sørensen PS, Rovaris M, Martinelli V. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. The ETOMS Study Group. *Lancet* 2001;357:1576-1582.
57. Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, Hohlfeld R. Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2001;56:702-708.
58. Teitelbaum D, Aharoni R, Sela M, Arnon R. Cross-reactions and specificity of monoclonal antibodies against myelin basic protein and against the synthetic copolymer-1. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:9528-9532.
59. Comi G, Filippi M, Wollinsky JS. European Canadian multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer acetate Study Group. *Ann Neurol* 2001;49:290-297.
60. Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology* 2005;64:1336-1342.
61. Steinman L. Blocking adhesion molecules as therapy for multiple sclerosis: natalizumab. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:510-518.
62. Niino M, Bodner C, Simard ML, Alatab S, Gano D, Kim HJ, Trigueiro M, Racicot D, Guérette C, Antel JP, Fournier A, Grand'Maison F, Bar-Or A. Natalizumab effects on immune cell responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2006;59:748-754.
63. Stüve O, Marra CM, Jerome KR, Cook L, Cravens PD, Cepok S, Frohman EM, Phillips JT, Arendt G, Hemmer B, Monson NL, Racke MK. Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Ann Neurol* 2006;59:743-747.
64. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW. A randomized, placebo controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:899-910.
65. Avonex (INFβ-1a). Cambridge, MA: Biogen Idec, Inc;2005

66. Rebif (INF β -1a). Rockland, MA: Serono, Inc;2005.
67. Bayas A, Rieckmann P. Managing the adverse effect of interferon beta therapy in multiple sclerosis. *Drug Safety* 2000;22:149-159
68. Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, Miller AE, Arnason BG, Burks JS. Management of patients receiving interferon beta- 1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. *Neurology* 1996;46:12-18
69. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 1999;53:1622-1627.
70. Reess J, Haas J, Gabriel K, Fuhlrott A, Fiola M.. Both paracetamol and ibuprofen are equally effective in managing flu like symptoms in relapsing remitting multiple sclerosis patients during interferon beta 1a therapy. *Mult Scler* 2002;8:15-18.
71. Brandes DW, Bigley K, Hornstein W, Cohen H, Au W, Shubin R. Alleviating flulike symptoms with dose titration and analgesics in MS patients on intramuscular interferon beta 1a therapy: a pilot study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:1667-1672.
72. Río J, Nos C, Marzo ME, Tintoré M, Montalban X. Low dose steroid reduce flu like symptoms at the initiation of INF beta-1b inRRMS. *Neurology* 1998;50:1910-1912.
73. Munschauer EF, Kinkel RP. Managing side effects of interferon- beta in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Clin Ther* 1997;19:883-893.
74. Frohman E, Phillips T, Kokel K, Van Pelt J, O'Leary S, Gross S, Hawker K, Racke M. Disease modifying therapy in multiple sclerosis: strategies for optimizing management. *Neurologist* 2002;8:227-236.
75. Klapper JA. Interferon beta treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:188.
76. Patten SB, Fridhandler S, Beck CA, Metz LM. Depressive symptoms in a treated multiple sclerosis cohort. *Mult Scler* 2003;9:616-620.
77. Betaferon (INF β -1b). Bayer ScheringHealthCare Pharm, Berlin, Germany.
78. Durelli L, Ferrero B, Oggero A, Verdun E, Bongioanni MR, Gentile E, Isoardo GL, Ricci A, Rota E, Bergamasco B, Durazzo M, Saracco G, Biava MA, Brossa PC, Giorda L, Pagni R, Aimo G. Autoimmune events during interferon beta -1b treatment for multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;162:74-83.
79. Blake G, Murphy S. Onset of myasthenia gravis in a patient with multiple sclerosis during interferon beta-1b treatment. *Neurology* 1997;49:1747-1748.

80. Ubara Y, Hara S, Takedatu H, Katori H, Yamada K, Yoshihara K, Matsushita Y, Yokoyama K, Takemoto F, Yamada A, Takagawa R, Endo Y, Hara M, Koida I, Kumada H. Hemolytic üremic syndrome associated with beta interferon therapy for chronic hepatitis. *C Nephron*1998;80:107-108.
81. Herrera WG, Bahzet LB, Harberts SW. Occurrence of a TTP like syndrome in two women receiving interferon beta therapy for relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1999;52:135.
82. Corona T, Leon C, Ostrosky Zeichner L. Severe anaphylaxis with recombinant interferon beta. *Neurology* 1999;52:425.
83. Webster GF, Knobler RL, Lublin FD, Kramer EM, Hochman LR. Cutaneous ulcerations and pustular psoriasis flare caused by recombinant interferon beta injections in patients with multiple sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 116;34:365-367.
84. Kanda Y, Shigeno K, Matsuo H, Yano M, Yamada N, Kumagami H. Interferon induced sudden hearing loss. *Audiology*1995;34:98-102.
85. Mehta CL, Tyler RJ, Cripps DJ. Granulomatous dermatitis with focal sarcoidal features associated with recombinant interferon beta-1b injections. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:1024-1028.
86. Kleinschmidt BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta 1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005;353:369-374.
87. Kappos L, Bates D, Hartung HP, Havrdova E, Miller D, Polman CH, Ravnborg M, Hauser SL, Rudick RA, Weiner HL, O'Connor PW, King J, Radue EW, Yousry T, Major EO, Clifford DB. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007;6:431-441.
88. Multipl skleroz MS tedavisi -nöroloji kliniği.[www.nörolojikliniği.info/multipl skleroz tedavisi.html](http://www.nörolojikliniği.info/multipl-skleroz-tedavisi.html)
89. Copaxone (Glatiramer acetate) Kansas City, MO: Teva Pharm. Inc;2004.
90. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW. A randomized, placebo controlled trial of natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
91. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug MS, Daughtry MM, Van Dyke C. Low-dose oral methotrexate in chronic progressive multiple sclerosis: analyses of serial MRI. *Neurology* 1996;47:1153-1157.

92. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RA, McPherson K, Mertin J, Milanese C. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991;338:1051-5.
93. Snell SR. *Clinical Neuroanatomy* Çev. ed: Mehmet Yıldırım Lippincott-Williams 2000:342-380.
94. Lindsay KW, Bone I, Callender R. *Neurology and Neurosurgery illustrated* Çev. ed: M. Bozbuğa 2000:341-347.
95. Ertekin C. Santral ve periferik EMG Otonom sinir sistemi. 2006:884-909.
96. Akyüz G. Elektrodiagnoz Otonom sinir sistemi elektrofizyolojisi. 2003:437-463.
97. Ertekin C. Santral ve periferik EMG Otonom sinir sistemi 2006:897-898.
98. Gunal DI, Afsar N, Tanrıdag T, Aktan S. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with disease-related parameters. *Eur Neurol* 2002;48:1-5.
99. Nasseri K, Uitdehaag BMJ, van Walderveen MAA, Ader HJ, Polman CH. Cardiovascular autonomic function in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a new surrogate marker of disease evolution? *Europ J Neurology* 1999;6:29-33.
100. Merkelbach S, Haensch CA, Hemmer B, Koehler J, König NH, Ziemssen T. Multiple sclerosis and the autonomic nervous system. *J Neurology* 2006;253: 21-25.
101. Demirkıran M, Sarıca Y, Uğuz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Multiple Sclerosis* 2006;12:209-14.
102. Burina A, Sinanovic O. Bladder, bowel and sexual dysfunction in patient with multiple sclerosis. *Med Arh* 2006;60:182-4.
103. Borello-France D, Leng W, O'Leary M, Xavier M, Erickson J, Chancellor MB, Cannon TW. Bladder and sexual function among women with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004;10:455-61.
104. Kale N, Magana S, Agaoglu J, Tanik O. Assessment of autonomic nervous system dysfunction in multiple sclerosis and association with clinical disability. *Neurology International* 2009;1:15-18.

105. Betts CD, D'Mellow MT, Fowler CJ. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurosurg Psychiatry* 1993;56:245-250.
106. Minderhoud JM, Leemhuis JG, Kremer J, Laban E, Smits PML. Sexual disturbances arising from multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1984;70:299-306.
107. Mattson D, Petrie M, Srivastava DK, McDermott M. Multiple sclerosis. Sexual dysfunction and its response to medications. *Arch Neurol* 1995;52:862-868.
108. Schmid DM, Schurch B, Hauri D. Sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in spinal cord-injured male patients. *Euro Urol* 2000;38:184-193.
109. Shahani BT, Halperini JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response: a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol. Neurosurg. Psychiat* 1984;47:536-42.
110. Baba M, Watahiki Y. Sympathetic skin response in healthy man. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol* 1988;28:277-83.
111. Uncini A, Pulman SL, Lovelace RE, Gambi D. The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits. *Journal of Neurological Sciences* 1988;87:299-306.
112. Yokota T, Matsunaga T, Okiyama R, Hirose K, Tanabe H, Furukawa T, Tsukagoshi H. Sympathetic skin response in patients with multiple sclerosis compared with patients with spinal cord transection and normal controls. *Brain* 1991;114 :1381-1394.
113. Elie B, Louboutin JP. Sympathetic skin response (SSR) is abnormal in multiple sclerosis. *Muscle Nevre* 1995;18:185-189.
114. Drory VE, Nisepeanu PF, Koreyn AD. Tests of autonomic dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1995;92:356-360.
115. Linden D, Diehl RR, Berlit P. Subclinical autonomic disturbances in multiple sclerosis. *J Neurol* 1995;242:374-378.

116. Karaszewski JW, Reder AT, Maselli R, Brown M, Arnason BGW. Sympathetic skin responses are decreased and lymphocyte beta-adrenergic receptors are increased in progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1990;27:366-372.
117. Anema JR, Heijnenbroek MW, Faes TJC, Heimans JJ, Lanting P, Polman CH. Cardiovascular autonomic function in multiple sclerosis. *J Neurological Sciences* 1991;104:129-134.
118. Vita G, Fazio MC, Milone S, Blandino A, Salvi L, Messina C. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis is likely related to brainstem lesions. *J Neurological Sciences* 1993;120:82-86.
119. Monge-Argiles JA, Palacios-Ortega F, Vila-Sobrino JA, Matias-Guiu J. Heart rate variability in multiple sclerosis during a stable phase. *Acta Neurologica Scandinavica* 1998;97:86-92.
120. Saari A, Tolonen U, Pääkkö C, Suominen EK, Pyhtinen J, Sotaniemi K, Myllylä V. Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI lesion load in MS. *Clinical Neurophysiology* 2004;115:1473-1478.
121. Mahovic D, Lakusic N. Progressive impairment of autonomic control of heart rate in patients with multiple sclerosis. *Archives of Medical Research* 2007;38:322-325.
122. McDougall AJ, McLeod JG. Autonomic nervous system function in multiple sclerosis. *J Neurological Sciences* 2003;15:79-85.
123. Schroth WS, Tenner SM, Rappaport BA. Multiple sclerosis as a cause of atrial fibrillation and electrocardiographic changes. *Arch Neurol* 1992;49:422-424.
124. Tombul T, Anlar O, Tuncer M, Hüseyinoğlu N, Eryonucu B. Impaired heart rate variability as a marker of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2011;11:116-120.

7. EKLER

EK-1 KURTZKE EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM ÖLÇEĞİ) (EDSS)

Fonksiyonel Sistemler

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Minimal özürlülük
3. Hafif ya da orta derecede paraparezi ya da hemiparezi veya şiddetli monoparezi
4. Belirgin paraparezi ya da hemiparezi; orta derecede kuadriparezi veya monopleji
5. Parapleji, hemipleji veya belirgin kuadriparezi
6. Kuadripleji
9. Bilinmeyen

Serebellar Fonksiyonlar

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

Beyinsapı Fonksiyonları

0. Normal
1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstra oküler güç kaybı ya da diğer kranial sinirlerde orta derecede yetersizliği
4. Belirgin dizatri ya da belirgin diğer özürlülükler
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı
9. Bilinmeyen

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede vibrasyon ya da şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı ya da pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya bir veya iki ekstremitede devibrasyon duyusunda orta derecede azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru.
3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya da pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da üç-dört ekstremitede hafif derecede dokunma ağrı ve/veya orta derecede tüm duyu testlerinde bozukluk.
4. Bir ya da iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı veya ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma ağrı ve/veya ağır derin duyu kaybı.
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı.
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı
9. Bilinmeyen

Bağırsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

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

Görsel (optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Düzeltilmiş görme keskinliği' nin 20/30'dan daha iyi olduğu skotom
2. Daha kötü gözden fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arasında
3. Daha kötü gözde geniş skotom ya da görme alanlarında orta derecede azalma, fakat en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası

41

4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/100 ile 20/200 arasında; üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az

5. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/200 den az: dördüncü Dereceye ek olarak daha iyi gözde en fazla görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
9. Bilinmeyen

Serebral (mental)Fonksiyonlar

0. Normal

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

Diğer:

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

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

0.5 Özürlülük yok, bir FS' de minimal bulgu

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

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

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

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

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

4.0 Yardımsız tam ambulatuar hasta. Bir FS'de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1)

günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.

4.5 Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulator 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 özürülük (diğerleri O veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

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

5.5 Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürülük günlük Aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır .(Genel olarak bir FS'de 5. derece, diğerleri O veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. Basamaktakini aşan kombinasyonları)

6.0 Yaklaşık100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir . (FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

6.5 Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston v b.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

7.0 Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır , tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir: yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS de4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)

7.5 Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm gününü geçiremez, motor tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS ve eşdeğerleri 4. derece bozukluk veren birden fazla FS)

8.0 Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalye hareket edebilir,

günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

8.5 Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir. Bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde ve üstü dereceleri içerir)

9.0 Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir (genel FS Eşdeğerlerinin çoğu grade 4+ kombinasyonları).

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

10.0 MS' e bağlı ölüm.

EK-2 DÜZENLENMİŞ McDONALD KRİTERLERİ (2005)

Klinik Atak	Objektif Lezyon	Tanı İçin İlave Bilgiler
2 veya daha fazla	2 veya daha fazla	İlave test gerekmiyor
2 veya daha fazla	1	MRG bulguları veya iki veya daha fazla MRG bulgusu ile pozitif BOS bulguları veya farklı tarafı tutan atağı bekle
1 atak	2 veya daha fazla	MRG takipleri veya ikinci klinik atak
1.atak mono semptomatik; klinik izole sendromlar	1	MRG bulguları veya iki veya daha fazla MRG bulgusu ile pozitif BOS bulguları ve MRG takipleri veya ikinci klinik atak
0 (sıfır) Başlangıçtan itibaren progresyon	1	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 + 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 progres

EK-3 HASTALARIN KLİNİK OTONOMİK DİSFONKSİYON ŞİKAYETLERİNE YÖNELİK

UYGULANAN SORU BATARYASI

1- Kardiyovasküler otonomik disfonksiyon

Geçen yıl veya bu yıl, haftada en az bir kez veya daha fazla uzanır pozisyonda, oturduğunuz yerden ayağa kalkarken, yokuş ve merdiven çıkarken; çarpıntı, dizziness, ortostatik hipotansiyon, bulanık görme veya kendini aşırı halsiz, güçsüz hissetme şikayetleriniz oldu mu?

Evet

Hayır

2- Termik disfonksiyon

Geçen yıl veya bu yıl, haftada en az bir kez veya daha fazla kol ve bacaklarda sıcaklık veya soğukluk hissettiniz mi?

Evet

Hayır

3- Mesane disfonksiyonu

Geçen yıl veya bu yıl, ayda en az bir kez veya daha fazla mesane kontrolünde kayıp, mesanenin tamamen boşaltılmasında zorluk hissettiniz mi?

Evet

Hayır

4- Seksüel disfonksiyon

Geçen yıl veya bu yıl, ayda en az bir kez veya daha fazla ereksiyonda zorluk veya orgazm olmada, ejakülasyonda zorluk, libido kaybı yaşadınız mı?

Evet

Hayır

5- Gastroparezi

Geçen yıl veya bu yıl, ayda en az bir kez veya daha fazla yemek yedikten hemen sonra bulantı-kusma, yemek yerken erken doyma hissi veya yemek yedikten sonra abdominal rahatsızlık hissi hissettiniz mi?

Evet

Hayır

6- Vazosekretuar disfonksiyon

Geçen yıl veya bu yıl, haftada en az bir kez veya daha fazla ekstremitelerde terleme artışı veya azalması, göz veya ciltte kuruluk, salgıda artma (terlemede ve yağlanmada artış), ciltte solukluk, kızarıklık fark ettiniz mi?

Evet

Hayır

7- Bağırsak disfonksiyonu

Geçen yıl veya bu yıl, ayda en az bir kez veya daha fazla kabızlık veya ishal şeklinde şikayetleriniz oldu mu?

Evet

Hayır