MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA ÜROLOJİK SEMPTOM SIKLIĞININ HASTALIK PROGRESYONU İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR HATİCE ÖMERCİKOĞLU ÖZDEN

UZMANLIK TEZİ

Danışman : Doç. Dr. Kadriye Ağan Yıldırım

İSTANBUL 2014

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA ÜROLOJİK SEMPTOM SIKLIĞININ HASTALIK PROGRESYONU İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR HATİCE ÖMERCİKOĞLU ÖZDEN

UZMANLIK TEZİ

Danışman : Doç. Dr. Kadriye Ağan Yıldırım

İSTANBUL 2014

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ **i**

ÖZET **ii**

ABSTRACT **iv**

KISALTMALAR **v**

TABLOLAR LİSTESİ **vi**

1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1.Tarihçe 2

2.2.Epidemiyoloji 3

2.3.Genetik 4

2.4.Etiyoloji 4

2.5.Patogenez 4

2.6.Patoloji 7

2.7. Klinik Özellikler 9

2.7.1. Duyusal Belirtiler 9

2.7.2.Motor Belirtiler 10

2.7.3. Görme ile İlgili Belirtiler 10

2.7.4. Serebellar Belirtiler 11

2.7.5. Spinal Kord Belirtileri 11

2.7.6. Genitoüriner Sistem Belirtileri 11

2.7.7. Kognitif Belirtiler 12

2.7.8. Psikiyatrik Belirtiler 12

2.7.9. Epilepsi 13

2.7.10. Paroksismal Semptomlar 13

2.7.11. Yorgunluk ve Uyku Bozuklukları 13

2.7.12. Ağrı 13

2.7.13. Konstipasyon ve Diyare 13

2.8.Hastalığın Seyri ve Prognoz 14

2.8.1. Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RR-MS) 14

2.8.2. Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SP-MS) 14

2.8.3. Primer Progresif Multipl Skleroz (PP-MS) 14

2.8.4. Relapsing-Progresif Multipl Skleroz (RP-MS) 14

2.9. MS'te Laboratuar İncelemeleri 15
2.9.1. Kan Testleri 16
2.9.2. BOS analizi 16
2.9.2.1. Genel BOS incelemeleri 16
2.9.2.2. MS tanısına Özel testler 17
2.9.3. Radyolojik incelemeler 19
2.9.4. Uyandırılmış potansiyeller 20
2.9.4.1.VEP 20
2.9.4.2.BAEP 21
2.9.4.3.SEP 21
2.9.5. Ürodinamik testler 22
2.9.6. Nörokognitif testler 24
2.10. Tanı Kriterleri 24
2.11.MS Ayırıcı tanısı 27
2.11.1. Sistemik Lupus Eritromatosis 27
2.11.2. Sjögren Sendromu 27
2.11.3. Sarkoidoz 27
2.11.4. Behçet Hastalığı 27
2.11.5. Lyme Hastalığı 27
2.11.6. Sifiliz 28
2.11.7. Vitamin B12 eksikliği 28
2.12. Tedavisi 28
2.12.1. Atak tedavisi 28
2.12.2. Uzun dönem tedavisi 29
2.12.2.1. İmmunmodulatuar tedaviler 29
2.12.2.2. İmmunsupressif tedaviler 29
2.12.3. Semptomatik Tedavi 30

3. GEREÇ ve YÖNTEM **30**

3.1. Araştırmanın Örneklemi 30

3.2. Kullanılan Ölçekler, Testler ve İncelemeler 31

3.3. İstatistiksel Yöntem 32

4. ARAŞTIRMANIN BULGULARI **32**

4.1.Sosyodemografik Verilerin Analiz Sonuçları 32

4.1.1. Yaş, Cinsiyet, Eğitim Yılı 32

4.1.2.Kan Tetkikleri Analiz Sonuçları 33

4.2.EDSS ve MSFC Puanları Analiz Sonuçları 37

4.3.Ürolojik Değerlendirme Analizleri 41

4.4.EDSS ve MSFC ile Ürolojik Testlerin Analizi 45

4.5.Cinsel Fonksiyon Sorgulamaları Analizi 46

4.6. Ürodinami Sonuçları Analizi 48

5. TARTIŞMA **53**

6. SONUÇLAR **57**

7. KAYNAKLAR **58**

8. EKLER **68**

Ek 1. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Bilgilendirme Formu ve Aydınlatılmış Onam Formu 68

Ek 2. Sosyodemografik Bilgi Formu 72

Ek 3. Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) 73

Ek 4. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) 76

Ek 5. Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) 82

Ek 6. Üriner Sempromlara Göre Yaşam Kalitesi Ölçeği(IPSS-QOL) 83

Ek 7. Uluslararası İnkontinans Sorgulaması ICIQ-SF) 84

Ek 8. Uluslararası Erektil Disfonksiyon Testi (IIEF) 86

Ek 9. Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi FSFI) 87

ÖNSÖZ

Uzun ve yorucu uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan,asistanları olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Tülin Tanrıdağ, Prof. Dr. Önder Us, Prof. Dr. Sevinç Aktan, Prof. Dr Dilek İnce Günal , Prof.Dr. Emine Neşe Tuncer Elmacı, Prof. Dr. Nazire Afşar Fak, Doç.Dr. Kayıhan Uluç, Doç Dr. İpek Midi, Yrd. Doç.Dr. Pınar Kahraman Koytak'a

Tezimin başlangıcından itibaren herzaman yanımda olan, karşılaştığımız her problemde çözüm yolu bulan, en umutsuz anlarımda beni motive eden, bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan saygıdeğer tez danışmanım Doç.Dr. Kadriye Ağan Yıldırım'a

Hastaların ürolojik değerlendirmesindeki değerli katkılarından dolayı Doç.Dr. Asıf Yıldırım ve tezin istatistik analizini yapan Prof. Dr. Nural Bekiroğlu'na,

Uzmanlık eğitimim sayesinde tanışıp birlikte çalıştığım ve hepsinden ayrı ayrı çok şey öğrendiğim kıdemlilerim ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Her zaman uyum içinde çalıştığım tüm klinik ve poliklinik hemşire, teknisyen,sekreter ve personeline,

Beni sevgi ve sonsuz emekle yetiştiren, hayatımın her aşamasında yanımda olmalarından mutluluk ve güven duyduğum onların 'kız'ı olmaktan her zaman onur duyduğum canım annem ve babama,

İyi ki varlar dediğim, en karamsar anlarımda benim yüzümü güldürmeyi başaran ve beni mutlu eden biricik kardeşlerime,

Son ve en önemli olarak, gerek asistanlığım süresince gerekse tezimi hazırlamam sürecinde her türlü sıkıntıma sabretmekten hiç vazgeçmeyen, güleryüzüyle, sevgisiyle, disipliniyle motive olmamda çok büyük katkısı olan, her seyden önemlisi hayatımı anlamlı kılan, çok kıymetli esim Hakan Özden'e , bu hayatta sahip olduğum en güzel varlık, canım oğlum Arda Coşkun Özden'e teşekkürlerimi sunarım.

Hatice Ömercikoğlu Özden

2014, İstanbul

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda Multipl Skleroz (MS)hastalarında ürolojik semptomların hastalık progresyonu ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya yeni tanı almış Multipl Skleroz (YTMS) tanılı 11 hasta, Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) tanılı 9 hasta, Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS) tanılı 6 hasta ve 10 tane sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Tüm gruplara genel nörolojik muayene sonrasında EDSS(Genişletilmiş özürlülük durum ölçeği), MSFC (Multıpl sklerozda fonksiyonel kapasite ölçeği) hesaplandı. Daha sonra tüm gruplardan ayrıntılı biokimyasal tetkikler yapıldı. Hasta grubu ve kontrol grubu hastalarına Üroloji AD tarafından alt üriner sistem yakınmaları, inkontinans ve cinsel fonksiyon açısından IPSS (Uluslararası prostat semptom skoru), ICIQ-SF (Uluslararası İnkontinans Sorgulaması), IIEF (Uluslararası Erektil Disfonksiyon Testi) ve FSFI (Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi) formları dolduruldu. Ayrıca hasta grubuna İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı tarafından işeme disfonksiyon değerlendirmesi amacı ile ürodinamik çalışma yapıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, eğitim yılı ve cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Multipl Skleroz hastalarında hastalık süresi ilerledikçe inkontinans sıklığında artış olduğu görülmüştür.IPSS, IPSS-QOL, ICIQ-SF skorlarında YTMS, RRMS, SPMS ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı fark olduğu.saptanmıştır. Semptom sorgulamaları ile EDSS skoru korele bulunmuştur. Semptom sorgulamaları ve hastalık süresi arasında ilişki gösterilememiştir. Çalışma grubumuzun sayısının yeterli olmaması nedeniyle erkek hastalarda sorgulanan IIEF -5 testinde YTMS, RRMS, SPMS ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. IIEF-5 testi ile EDSS ve hastalık süresi arasında ilişki gösterilememiştir.Çalışma grubumuzun sayısının yeterli olmaması nedeniyle kadın hastalarda bakılan FSFI testinde YTMS, RRMS, SPMS ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. FSFI skoru ile EDSS skoru ve hastalık süresi arasında ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda en sık saptadığımız ürodinamik patoloji detrusor aşırı aktivitesi (DO) olmuştur. SPMS grubunda mesane kapasitesi değerlerinin daha düşük bulunduğu görülmüştür. EDSS skoru ve 25 adım yürüme skoru arttıkça mesane kapasitesinin azaldığı görülmüştür. Mesane kapasitesi ve hastalık süresi arasında ilişki gösterilememiştir.

Sonuç: Multipl skleroz hastalarında alt üriner sistem semptomları sık görülmektedir. Bu semptomların hastaların yaşam kaliteleri üzerinde ciddi etkileri vardır bu nedenle erken tanı konulup tedavi edilmesi MS hasta takibinde önemli bir basamağı oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Ürolojik Semptomlar ,Ürodinami , Özürlülük

ABSTRACT

Purpose: Our aim is to determine the relationship between Multiple Sclerosis (MS) disease progression and urological symptoms

Method: We enrolled patients with Newly Diagnosed MS (n: 11), RRMS (n: 9), SPMS (n:6) and healthy control subjects (n:10). Neurological examination was done in all groups. Furthermore patient groups were evaluated with EDSS (Expanded Disability Status Scale) and MSFC (functional capacity in multiple sclerosis scale). Routine blood biochemistry were done All patients and the subjects in the control group were evaluated in regard to lower urinary tract symptoms by the following questionnaires: incontinence and sexual function in terms of IPSS (International Prostate Symptom Score), ICIQ -SF (International Incontinence Questionnaire), IIEF (International Index of Erectile Dysfunction Test) and FSFI (Female Sexual Function Index). In addition all the patients were evaluated by urodynamic studies in order to examine the voiding function.

Results: There were no differences between the group in respect to age, years of education and gender. As the disease duration increase, the frequency of incontinence was found to increase. PSS, IPSS-QOL, ICIQ-SF scores of newly diagnosed MS, RRMS, SPMS and healthy control groups were statistically significant. There was a correlation between EDSS score and urological symptoms. There was no relationship between disease duration and urological symptoms. Due to inadequate number of male patients in the study, IIEF score did not differ significantly between the groups. There was no relationship between EDSS score, disease duration and IIEF .Due to inadequate number of the female patients in the study, FSFI score did not differ significantly between the groups. There was no relationship between EDSS score, disease duration and FSFI.

The most attractive result of our study is the urodynamic detrusor overactivity (DO) .Bladder capacity was found to be low in SPMS. EDSS score and 25 step walk score increases while bladder capacity has been reduced. There was no relationship shown between duration of disease and bladder capacity.

Concluion: Patients with Multiple Sclerosis (MS) have a very high prevalence of lower urinary tract symptoms. These symptoms have a great impact on patient quality of life. Therefore early recognition and treatment is an impartant step in care of MS patients

Key Words:Multiple Sclerosis, Urologic Symptoms, Urodynamic, Disability

KISALTMALAR

MS	Multipl Skleroz
YTMS	Yeni Tanı Multipl Skleroz
RRMS	Relapsing Remitting Multipl Skleroz
SPMS	Sekonder Progresif Multipl Skleroz
EDSS	Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi
MSFC	Multıpl Sklerozda Fonksiyonel Kapasite Ölçeği
IPSS	Uluslararası Prostat Semptom Skoru
IPSS-QOL	Uluslararası İdrar ile İlgili Memnuniyet Anketi
ICIQ-SF	Uluslararası İnkontinans Sorgulaması
IIEF	Uluslararası Erektil Disfonksiyon Sorgulaması
FSFI	Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
OKB	Oligoklonal Bant
VEP	Görsel Uyarılmış Potansiyel
SEP	Somatosensorial Uyarılmış Potansiyel
BAEP	Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyel
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
Qmaks.	İşeme Sırasındaki Tepe Akım Hızı
PMR	İşeme Sonrası Rezidü İdrar

TABLOLARIN LİSTESİ

Tablo 1. Elektrofizyolojik incelemelerin MS'li hastalarda görülme oranları

Tablo 2. Multipl Skleroz Gözden Geçirilmiş Mc Donald tanı kriterleri (2005)

Tablo 3. MR kriterleri (zaman içinde dağılım)

Tablo 4.MR kriterleri (alan içinde dağılım)

Tablo 5.Revize (2010) Mc Donald kriterleri

Tablo 6. YTMS, RRMS, SPMS ve Sağlıklı Kontrol Grupları için Cinsiyet Dağılımı

Tablo 7. YTMS, RRMS, SPMS ve Sağlıklı Kontrol Grupları için Yaş Betimsel İstatistikleri

Tablo 8.YTMS, RRMS, SPMS ve Sağlıklı Kontrol Grupları için Kan tetkikleri Betimsel Analizi

Tablo 9. YTMS, RRMS, SPMS ve Sağlıklı Kontrol Grupları için ANA pozitifliği Dağılımı

Tablo 10. EDSS ve MSFC Puanları Betimsel Analizi

Tablo 11.YTMS, RRMS, SPMS ve Sağlıklı Kontrol Grupları için EDSS, 25 Adım Yürüme, 9 Delikli Dominant, 9 Delikli Nondominant ve Kognitif puanları Tukey HSD Çoklu Karşılaştırma Analizi Sonuçları

Tablo 12. EDSS, 25 Adım Yürüme, 9 Delikli Dominant, 9 Delikli Nondominant ve Kognitif Puanları Arasındaki Korelasyon Analizi

Tablo 13. Gruplara Göre İnkontinans Sıklığı

Tablo 14. Hastalık Süresi ile İnkontinans Korelasyonu

Tablo 15. IPSS, IPSS-QOL, ICIQ-SF Testleri Betimsel Analizi

Tablo 16.YTMS, RRMS, SPMS ve Sağlıklı Kontrol Grupları için IPSS, IPSS-QoL, ICIQ-SF testleri Tukey HSD Çoklu Karşılaştırma Analizi Sonuçları

Tablo 17. EDSS ile IPSS, IPSS-QoL, ICIQ-SF Testleri Arasındaki Korelasyon Analizi

Tablo 18. MSFC ile IPSS, IPSS-QoL, ICIQ-SF skorları Arasındaki Korelasyon Analizi

Tablo 19. Hastalık Süresi ile IPSS, IPSS-QoL, ICIQ-SF Testleri Arasındaki Korelasyon Analizi

Tablo 20. Erkek Cinsiyette IIEF-5 testinin Betimsel Analizi

Tablo 21. Kadın Cinsiyette FSFI Testinin Betimsel Analizi

Tablo 22.YTMS, RRMS ve SPMS Gruplarında Ürodinami Sonuçları Dağılımı

Tablo 23.YTMS, RRMS, SPMS gruplarında Mesane Kapasitesi Betimsel Analizi

Tablo 24. YTMS, RRMS, SPMS Grupları için Mesane Kapasitesi Tukey HSD Çoklu Karşılaştırma Analizi Sonuçları

Tablo 25. EDSS ile Mesana Kapasitesi Arasındaki Korelasyon Analizi

Tablo 26. YTMS, RRMS, SPMS gruplarında Qmaks. Betimsel Analizi

Tablo 27.EDDS ile Qmaks. Arasında Korelasyon Analizi

Tablo 28. YTMS, RRMS, SPMS gruplarında PMR Betimsel Analizi

Tablo 29.EDSS ve PMR Arasındaki Korelasyon Analizi

GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz genç erişkinlerde görülen genellikle alevlenme ve düzelmelerle seyreden, santral sinir sistemi beyaz cevherini multipl lokalizasyonda etkileyen, genetik ve çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleri sonucu oluştuğu varsayılan, olasılıkla otoimmün, inflamatuar demyelinizasyon yanında akson kaybı ile seyreden kronik bir hastalıktır.

Hastaların %60–90' da da intrakraniyal plaklar bulunur. Suprasakral spinal kord tutulumu % 80 oranındadır ve bu durumda ürodinamik olarak detrüsör-sfinkter dissinerjisi görülür (1) Sakral tutulum ise %20 oranındadır (1). Bu durumda ise yetersiz detrüsör kontraksiyonu görülür Bu hastalarda alt üriner sistemin islev bozukluğu sık görülür ve hastaların hayat kalitesini ciddi sekilde bozar. MS hastalarının %80' den fazlası alt üriner islev bozukluğu gösterir. Hastalığı on yılı geçen hastalarda insidansı yaklasık olarak %96' dır (1, 2).Yakınması olmayan kısa süreli hastalığı olanlarda bile %51 oranında alt üriner sistemin islev bozukluğu bildirilmistir (3). En sık görülen semptomlar; sıkısma hissi, sık idrara çıkma ve sıkısma tipi idrar kaçırmadır (1, 2).

Bu çalışmanın amacı; multipl sklerozlu hastalarda; ürolojik şikayetleri ile hastalık progresyonu ,multipl skleroz alt tipi , EDSS skoru ve MSFC arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenmesidir.

1. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Multipl skleroz olgusuna dair en eski tanımlar 14. yüzyılda yaşayan St. Lidwina' ya aittir. Tarihi metinler MS ile birçok ortak özelliği olan bir hastalığa yakalandığını anlatmaktadır. Hastalığın patolojik tanımı ise ilk olarak 1838 yılında Robert Carswell ve 1841 yılında Jean Cruveilher tarafından yapılmıştır.Carswell, anatomi atlasında lezyonların patolojisini tanımlamasına rağmen, hastalık ile ilgili herhangi bir klinik özellik kaydetmemiştir. Cruveilher, hastalığın ayrıntılı nöropatolojik özelliklerini anlattığı 4 vaka yayınlamıştır. 1849 yılında ise Freidrich Theodore von Frerichs, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerini açıklamış ve yaşayan olguda ilk klinik tanıyı koymuştur.(4, 5, 6)

MS bugünkü anlamda klinik ve patolojik özellikleri ile ilk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. Hastalığın anlaşılmasında büyük ilerlemeye yol açan Charcot, bu klinik rahatsızlığı 'sclérose en plaques' (plak sklerozu) olarak tanımlamış, hastalığın klinik ve patolojik özelliklerinin diğer hastalıklardan farklı olduğunu vurgulamıştı. (7)

1933' te Rivers, Sprint, ve Berry, MS' in bir hayvan modeli olan Deneysel Otoimmün ensefalomyelit' i (Experimental Autoimmune Encephalomyelits, EAE) tanımlamışlar ve MS immünopatogenezinin anlaşılmasına önemli katkı sağlamışlardır. (5)

1965 yılında Schumacher, hastalığın ilk olarak tanı kriterlerini belirlemiş, 1970 yılında Adrenokortikotropik Hormon(ACTH) tedavisinin akut atakta iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiş ve 1980' li yıllarda immunsupresif tedaviler gündeme gelmiştir. (5) Son yıllarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri ile beyin ve spinal korddaki lezyonların gösterilmesi hastalığın tanısında önemli ilerlemeler sağlamıştır.

1981 yılında Ian Young, MRG' nin MS teşhisinde uygulanmasını gösteren bir makale yayınlamış, sonraki yıllarda Grossman, Gadolinyum-DPTA ajanı kullanarak bazı MRG lezyonlarının bu ajanı tutarken bazılarının tutmadığını saptamıştır. Gelişen MRG teknolojileri hem hastalık seyrinin takibinde hem de tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde bu incelemeyi önemli hale getirmiştir.

2.2.Epidemiyoloji

Multipl skleroz hastalığının, kadınlarda, beyaz ırkta, ailesinde MS' li birey bulunanlarda ve sosyoekonomik düzeyi gelişmiş toplumlarda daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Semptomlar, hastaların 2/3' ünde 20-40 yaş arası başlar. Semptomların 15 yaşından önce ve 50 yaşından sonra başlaması oldukça nadirdir . (8, 9, 10)

MS, farklı coğrafik dağılım gösteren bir hastalıktır. Beyaz ırk ve Avrupa kökenlilerde daha sık görülmesine karşın, Asya kökenlilerde ve siyah ırkta daha az görülmektedir. Prevelans, kutuplar dışında ekvatordan uzaklaşmakla orantılı bir şekilde artmaktadır. MS için yüksek riskli bölgeler; kuzey ve orta Avrupa, Amerika' nın kuzeyi, Kanada, Avustralya' nın güneyi ve Yeni Zelanda' dır.Bu bölgelerdeki prevelans, 30/100.000' den fazladır .(11, 12) Orta derecedeki riskli bölgeler; Avrupa'nın güneyi, Avustralya'nın kuzeyi, Güney Amerika, Güney Akdeniz bölgesi ve Güney Afrikadır. Düşük riskli bölgeler ise; Asya ve Afrika'nın geri kalan kısımları ve Meksika'dır. Bu bölgelerde prevelans, 5/100.000'den düşüktür.(13)

Ülkemizde hastalık prevalansı ve insidansı net olarak bilinmemekle birlikte yapılan iki çalışmada MS prevalansı Edirne kent merkezinde yüzbinde 34, İstanbul ili Maltepe ilçesinde yüzbinde 101 olarak bulunmuştur. (14, 15) İki çalışma arasındaki farkın belirgin olması ülke çapında bir genellemeyi zorlaştırsa da Türkiye'deki MS'li hasta sayısının yaklaşık otuzbin civarında olduğu tahmin edilmektedir.

MS prevelansının düşük olduğu ülkelerden, yüksek olduğu ülkelere göç eden topluluklar üzerine birtakım epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Göç yaşı 15'in altında ise prevelans göç edilen ülkeye uymaktadır. 15 yaşından sonra göç edenlerde ise prevelans, terkedilen ülkeninki ile uyumludur. Bunun nedeninin, güneş ışığına maruz kalma, ısı ve nem değişiklikleri, beslenme alışkanlıkları, bakteriyel yada viral enfeksiyöz ajanlar gibi çevresel faktörler ve genetik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu olabileceği düşünülmektedir.(5,16,17)

2.3. Genetik

MS geliştirmeye yatkınlık genetik nedenlerden etkilenir. Birinci derece akrabalarda risk % 5 kadar olup, kardeşlerde risk en yüksektir. İkiz çalışmlarında, dizigotik ikizlerde risk kardeşlerde olduğu gibi % 3-5 iken, monozigot ikizlerde en az % 20 olduğu gösterilmiştir.

(18) MS etyolojisinde genetik faktörlerin rolü ile ilişkin verilerden biri, MS hastalarında kontrollere oranla daha yüksek HLA antijenlerinin bulunmasıdır. 6. kromozomun kısa kolunda lokalize HLA DR DQ bölgesine yakın olan veya içinde bulunan genlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Beyazlarda DR15, DQ6, Dw2 artmış MS riski ile ilişkili bulunmuştur.(19)

2.4.Etiyoloji

MS etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda, viral, bakteriyel enfeksiyonlar, beslenme alışkanlığı, kuyu suyu kullanımı, evcil hayvan besleme, travma, kaza veya ameliyat, kimyasal ajanlar, organik çözücüler, aşılar, gebelik, iklim koşulları gibi faktörler suçlanmış, fakat çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. (20)

MS'in daha çok beyaz ırkta görülmesi, Asya kökenlilerde ve siyahlarda riskin daha düşük olması, ikizlerde konkordansın yüksek olması, birinci derece akrabalarda daha sık görülmesi, genetiği giderek önemli kılmaktadır. (9)

Irksal genetik yatkınlığı belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, Amerika'nın kuzeyinde risk yüksek olmasına rağmen, burada yaşayan Japonlar'da risk, MS riskinin düşük olduğu Japon Adalarındaki riskle aynı oranda saptanmıştır. (21)

Ayrıca ikiz çalışmalarında konkordansın mono ve dizigotik ikizlerde farklı olması, MS'in poligenik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. (9)

2.5.Patogenez

MS lezyonunu oluşturan inflamatuar reaksiyonu başlatan faktör yada faktörler halen tartışma konusudur. Merkezi sinir sistemi dışında viral partiküller ya da peptitlerle çapraz reaksiyon sonucu nöral antijenlere karşı gelişen otoimmun reaksiyonun rolü olduğu iddia edilmektedir. MS'de CD4+ T hücrelerinin MSS içinde inflamasyonla sonlanan immün reaksiyonun düzenlenmesi ve sürdürülmesinde temel rolü oynadığı kabul edilmektedir. İnflamasyona öncülük etme fonksiyonlarının yanında CD4+ T hücrelerinin bir alt grubu olan düzenleyici CD4+T hücreler (Treg), inflamasyonun önlenmesi ve azaltılmasında önemli role sahiptir. MS'in, esas rolü T hücrelerin oynadığı bir otoimmün hastalık olduğu bilinmesine rağmen, T hücrelerinin nasıl otoreaktif hale geldiği ve inflamasyonun zaman içinde neden tekrar ettiği hala bilinmemektedir. (22)

Bir çok araştırmada otoreaktif, miyelin-spesifik CD4+T hücrelerinin MS'deki rolü araştırılmış olmasına rağmen patogenezdeki rolleri hala aydınlatılabilmiş değildir. MS'li hastaların beyin omurilik sıvılarında ve serumlarında miyelin spesifik T hücreleri izole edilebilmektedir. Ancak bu hücreler sağlıklı kişilerde de saptanabilmektedir[Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B, Hartung H-P. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. Nature Clinical Practice Neurology 2006;2:201–11.]. CD4+T hücreleri proinflamatuar ve antiinflamatuar cevaplar arasındaki dengeyi sağlamaktan sorumlu hücrelerdir. Bu denge herhangi bir immun karışıklıkta kolayca bozulabilir. (23)

CD8+ T hücrelerinin de hastalığın patogenezindeki rolü anlaşılmaya başlanmıştır. Deneysel otoimmun ensafalomiyelit modellerinde CD8+T hücrelerinin hastalığın şiddeti ve patolojisi üzerinde etkili oldukları gösterilmiştir. (24) CD8+T hücrelerin sayısı MS'li hastaların beyin dokusunda CD4+T hücrelerinden yüksek bulunmuştur. Yine bu hücrelerin ve makrofajların sayısının MS lezyonlarında aksonal hasarın yoğunluğu ile korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur. (25) Çoğalmış CD8+T hücre klonları hastaların hem beyin omurilik sıvılarında hem de periferik kanlarında sebat ederler. Bu hücrelerin oligodendrositler ve ve nöronal hücreleri öldürdüklerine dair bulgular vardır. (26)

Son yıllarda MS'de oluşan inflamtuar demiyelinizan tabloyu kontrol altına alabilecek immun mekanizmalar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Ortaya çıkan ve nöronal hasarla sonuçlanan bu mekanizmaların nasıl kontrol altına alınabileceğini anlamak daha başarılı tedavilerin geliştirilmesi açısından kilit öneme sahiptir. Günümüzde Treg hücreler üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Bu hücreler yüzeylerinde CD4, CD25 ve foxp3 expresse eden hücrelerdir. EAE'de bu hücreler hem lenfoid organlar hem de MSS'deki inflamasyonda rol almaktadırlar.(27) Deneysel otoimmün ensafalomiyelitte bu hücrelerin otoimmüniteye karşı doğal koruyucu olarak rol alırken, hastalığın spontan remisyonuna katkıda bulundukları gözlenmiştir. Ancak MS'li hastalarda ne kanda ne de beyin omurilik sıvısında bu hücrelerle ilişkili kantitatif bir defekt gösterilememiştir. (28)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hastaların meningeal dokularında ektopik lenfoid foliküller saptanmış olup bu foliküllerin içinde psödogerminal merkezlerin varlığı gösterilmiştir.(29) Bu psödogerminal merkezleri oluşturan hücrelerin prolifere CD20+ B lenfositler, T lenfositler, plazma hücreleri ve dentritik hücreler olduğu saptanmıştır. Bu ektopik lenfoid foliküllerin humoral immun mekanizmalarla hastalığın zaman için tekrarlayan

ataklarla devam etmesine neden olduğu düşünülmektedir. Ektopik foliküllerin özellikle serebral sulkuslardaki subaraknoid mesafede lokalize oldukları ve agresif kortikal patoloji ile ilşkili oldukları bildirilmiştir. (30)

Yine bu lenfoid foliküllerden köken aldığı düşünülen kemokinler, kortikal ve meningeal patolojileri göstermekte rol oynayabileceği düşünülmektedir. CXCL13 MS'de merkezi sinir sisteminindeki B hücre foliküllerinin göstergesi olarak kullanılmaya başlanmıştır. CXCL13 seviyeleri B lenfositler, plazmositler ve T hücrelerinin varlığı ile ilişkilidir. Öte yandan CXCL12 BOS'da T ve B lenfositlerinin plazmositlere bağlanmasını sağlamaktadır. Hastaların BOS ve parenkimal dokularında bu kemokinlerin yüksek düzeylerde saptanması B hücre foliküllerinin MS'i tetiklediği hipotezini desteklemektedir. (31)

CD4+T lenfositlerin inflamasyonu başlatan ana hücre grubu olduğu düşünülmekle birlikte doku hasarının özgüllüğü ve yaygınlığı, lezyonlardaki immun sürece, adaptif ve doğal immün reaksiyonların da katıldığını düşündürmektedir. Patolojik incelemeler özellikler oligodendrositlerdeki değişikliklerin süreci başlatan tetikleyici mekanizma olabileceğini düşündürmektedir. Oligodendrosit gibi nöral hücrelerdeki değişiklikleri başlatan mekanizmalar tam olarak aydınlığa kavuşmamış olsa da edinsel ve yapısal bir çok bozukluğun etkili olabileceği öne sürülmektedir. Hastalığın ataklı seyri ya da ilerleyici seyirinin, nöral yapılara karşı gelişen immün yanıtın veya kan beyin bariyerindeki değişikliklerin, merkezi sinir sisteminin endojen ya da sistemik dolaşımdan gelen bağışıklık yanıtını etkilemek suretiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hastalığın seyiri sürecinde gelişen özürlülüğün ise bağışıklık cevabı sonucu oluşan hasarlanma ile onarım süreçleri arasındaki dengenin hasarlanma lehine bozulması sonucu geliştiği ileri sürülmektedir. (32)

Hastalığın seyrinde immünsüpresif tedavilerin olumlu etkileri göz önüne alındığında, doğrudan enfeksiyona yönelmiş nöronal sitotoksik hasarın hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmemektedir. Edinilmiş enfeksiyonların MS patogenezinde oynadığı rolü açıklamaya çalışan diğer mekanizmalar ise moleküler taklit, EBV ile infekte olmuş B lenfositlerin sistemik immun yanıttaki özelliklerinde bozulma ve glial hücrelerin immün profillerinin değişmesidir. MS'de EBV infeksiyonunun otoimmuniteyi tetiklediği öne sürülmüşse de toplumda EBV serpozitivitesinin %90'lar civarında olduğu göz önüne alındığında bu iddia halen kesin olarak ispatlanamamıştır. EBV'ye karşı BOS'da yapılan

reaktivite çalışmalarında MS'li hastalar ve sağlıklı kontroller arsında anlamlı fark bulunamamıştır. (31)

Öte yandan MS lezyonlarında Human Herpes Virus 6 (HHV6) ve retro virüslerin saptanması, merkezi sinir sisteminin persistan viral enfeksiyonuna bağlı gelişen inflamasyonun rolü olabileceğine dair kanıtlar sunmaktadır. HHV6'nın otoimmüniteyi başlattığı düşünülmesine rağmen BOS'da bu virüse karşı oluşmuş antikorlar tespit edilememiştir. (31) MS lezyonlarında izlenen inflamatuar yanıtın hastalığın patogenezinin temelini mi oluşturduğu yoksa hastalığa ikincil olarak mı geliştiği halen tartışılmaktadır.

2.6.Patoloji

MS lezyonlarının patolojik göstergeleri Kan-Beyin Bariyeri (KBB)'nin yıkımı, multifokal inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodentrosit (OGS) kaybı, reaktif gliozis ve akson dejenerasyonunu içerir. (33) MS' in belirgin patolojik bulgusu, her ne kadar spektroskopi (MRS) ve patolojik çalısmalar akson kaybının da hastalık sürecinin bir parçası olabilecegini öne sürse de, aksonların kısmen korundugu belirgin demiyelinizasyon alanları içeren serebral veya spinal plaklardır.(34) MSS miyelininin ve OGS'lerin immun-bağımlı yıkımı MS'in primer patolojisini olusturur. MS'in morfolojik analizi ve MR, MRS, FMR görüntülemelerinin sonucunda MS'teki geri dönüssüz yeti kaybı ve akson kaybı iliskili bulunmustur. (33) Periventriküler inflamasyon, demiyelinizasyon ve gliozis, MS' in klasik patolojik özelliklerini oluşturur.(35) Periferal T hücreleri miyelin antijenlerine karsıaktive olurlar. Kanıtlanmamıs olmasına ragmen yeni teoriler miyelinin bir enfeksiyonsırasında parçalanmasına ve buna sekonder miyelin antijenlerinin ortama yayılmasınısavunmaktadır. Bunun sonucunda MHC II sunucu hücreler (makrofaj ve mikroglia),miyelin antijenlerini T hücrelerine sunmaktadır. Vasküler adhezyon molekülleri (örnegin: Vasküler hücre adezyon molekülü) T hücrelerinin serebrovasküler endotele yapısmasını ve matriks metalloproteaz gibi enzimler de ekstrasellüler matrikstekikollajen ve fibronektini parçalayarak hücrelerin kan-beyin bariyerinden geçmesini saglamaktadır. (35)

Multifokal demiyelinizan plaklar MS'deki ana histopatolojik bulguyu olusturur. Akut fazda aktive mononükleer hücreler (lenfositler, mikroglia) ve makrofajlar, miyelin ve oligodentrositleri degisik derecelerde parçalarlar. Miyelin debrisi makrofajlar tarafından fagosite edilir. Erken evrede makrofajlarda sadece miyelin parçaları

bulunurken süreç ilerledikçe makrofajlar miyelini önce proteinlerine en sonunda lipidlerine kadar parçalar. Bu evrim birkaç hafta sürer ve zamanla gliozis olusur.(36) Bu evrede plaklarda miyelinsiz aksonlar ve çevrelerinde glial skar dokusumevcuttur. Kalan az sayıda oligodendrosit miyelini tekrar olusturmaya baslar. Ancak bu sınırlı remiyelinasyon inflamasyon derecesi ile ters orantılıdır. (36) Miyelinini kaybeden nöronlarda AP iletimi bozulur. Ayrıca nöron çevresindeki inflamasyon nedeniyle salgılanan mediyatörler nedeniyle bazı aksonlar hasar görür ve sonuçta wallerian dejenerasyonla nöron kaybı da olusur. Nöron kaybının bulguları nöroplastisite ile bir miktar azaltılabilir ancak kompanzasyon sınırı aşıldıgında klinik bulgular ve engellilikler oluşur. (36) Aktive T hücreleri, tümör nekroz faktör, interferon gamma gibi inflamatuvar sitokinler salgılayarak etkilenen alana daha fazla T-hücresi, makrofaj, mikroglia göçünü saglamakta ve B hücrelerini aktive etmektedir. Sonuçta akut lezyonlarda miyelin parçalanmakta, oligodendrosit ve aksonlarda büyük kısmı geri dönüşsüz kayıp oluşmaktadır. (37) Kronik lezyonlarda demiyelinize aksonlar yavas ama yaygın olarak wallerian dejenerasyona uğrayarak uzun dönem özürlülügü oluşturur. MS inflamasyon ve dejenerasyonun beraber olması ile karakterizedir ve bu nedenle nörodejenerasyon başlamadan tedavi başlamalıdır. (38) Lucchinetti ve arkadaşları 51 biopsi ve 32 otopsi örneğine dayanarak mevcut patolojik bulguları 4 ayrı paternde toplamıştır.(39,40) Tanımlanan 4 paternden I ve II, her ikisinde de aktif demiyelinizasyonun T hücreleri ve makrofajlarla ilişkili olması, plakların keskin sınırlı olması ve perivenüler yerleşimli olmasıyla benzerlik göstermektedir. Her iki paternde de tüm miyelin antijenlerinin kaybı ve remiyelinizasyon vardır. Aktif lezyonların sınır alanlarında değişen derecelerde oligodendrosit kaybı görülürken, inaktif lezyonlarda ise yüksek sayıda oligodendrosit varlığı dikkati çekmektedir.

Patern III'da gözlenen inflamasyonda lenfositler, makrofajlar ve aktive mikroglialar mevcuttur. İmmunglobulin veya kompleman birikimleri gözlenmez. Miyelinizasyon perivasküler değildir. Aktif lezyonların sınırları net değildir. Konsantrik demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon alanları görülebilmektedir. En belirgin özelliklerden birisi diğer miyelin antijenleri korunmuş iken miyelinle iliskili glikoproteinin(myelin associated glycoprotein-MAG) spesifik olarak kaybıdır. Ayrıca aktif lezyonlarda oligodendrosit sayısının azlığı ile inaktif lezyonlarda oligodendrositlerinin olmayısı, oligondendrosit apoptozuna ait bulguların varlığı dikkati çekmektedir.

Patern IV'de T hücreleri ve makrofajların oluşturduğu inflamatuar yanıt görülmektedir ancak immunglobulin veya kompleman birikimi yoktur. Lezyon sınırlarında demiyelinizasyon ve oligodendrosit ölümüne ait bulgular olmakla beraber apoptoz lehine işaret yoktur. Tüm miyelin proteinlerinin eşit düzeyde kaybı söz konusudur ve aktif ve inaktif lezyonlarda belirgin oligodendrosit kaybı vardır.

Bu dört paternden en sık Patern II görülmekte olup bunu sırasıyla Patern III, Patern I ve Patern IV izlemektedir. Patern I ve II özellikle akut MS formlarında görülmekte iken, patern IV sadece primer progresif MS hastalarında gözlenmistir.(39, 41)

Bu paternlerin öne sürüldügü çalısmanın yazarları ayrıca her hastada bu paternlerden birinin gözlendiğini vurgulamıs ve multipl sklerozun heterojenitesine neden olan farklı hastalık mekanizmalarının varlığını öne sürmüşlerdir. (39) Fakat gerek incelenen örneklerin çogunun tipik MS vakaları olmaması gerekse diğer araştırıcıların bulgularının bu savı desteklememesi nedeniyle netlik kazanmamıştır.(42)

MS'de beynin gros incelemesinde değisken derecelerde atrofi ve ventrikuler dilatasyon görülür. Beynin kesit yüzeyinde bazen sınırları net olarak ayırt edilemeyen beyazımsı, sarı veya pembe renkli aktif plaklar izlenebilir. Daha eski plaklar translüsen görülebilirler, mavi-gri renk değişiklikleri vardır.(43)

2.7. Klinik Özellikler

Klinik olarak MS homojen bir hastalık olmayıp her hastada farklı seyretmektedir. MS'da görülen inflamasyon, serebral hemisferler, spinal kord, veya optik sinirin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Her türlü nörolojik semptom ya da bulgu MS'un ilk semptomu veya belirtisi olabilir. Çoğu hastada belirtiler günler içinde artar ve daha sonra 2 ila 6 hafta içerisinde düzelir. Bu düzelme bazı hallerde tam olabileceği gibi bazı hallerde de sekelli olabilir.(44)

2.7.1. Duyusal Belirtiler

MS hastalarında en sık görülen semptom (tüm hastalık süresince %90) duyusal yakınmalardır. Bu yakınmalar hastalar tarafından genellikle vücudun bir bölgesinde uyuşukluk, rahatsız edici duyumlar, yanma ya da karıncalanma şeklinde tarif edilir. Bu yakınmalar bir dermatom boyunca gövdede bant şeklinde olabileceği gibi, bir ya da daha fazla eksremiteyi tutabilir, veya belirli bir dermatoma ya da duyusal homonkulusa uyum

göstermeksizin atipik lokalizasyonlarda da olabilir. MS hem pozitif duyusal semptomlara (allodini, dizestezi) hem de negatif duyusal semptomlara (hipoestezi, anestezi) yol açabilir. Duyusal semptom paternleri son derece zengindir. L'hermitte işareti MS hastalığı seyri boyunca sık görülen duyusal şikayetlerdendir. Boyunun fleksiyona gelmesiyyle gelişen ekstremiteler boyunca yayılan elektriklenme hissi olarak tanımlanır ve servikal medulla spinalisin posterior kolonunun tutulumuna bağlı geliştiği düşünülmektedir. (45) Nadir olmayarak hastalar ağrı da tarif edebilirler. Ağrı çoğu zaman kroniktir ama akut veya gelip geçici ağrılar da görülebilir. Ağrı geceleri daha belirgindir ve ısı değişimlerinden etkilenir.(46) MS seyrinde görülen primer ağrılar arasında trigeminal nevralji başta gelir. Bilateral trigeminal nevralji MS için patognomonik olarak kabul edilmektedir. Hastalık seyiri boyunca trigemina nevralji, V. Kranial sinirin nukleusundaki lezyona veya beyin sapındaki liflerin tutulumuna bağlıdır.(47) İlerlemiş olgularda, spastisiteye bağlı sekonder ağrı gelişimi de görülebilir.

2.7.2.Motor Belirtiler

Motor semptomlar, en sık görülen erken belirtilerdendir. Motor tutulum refleks canlılığı ya da Babinski bulgusu gibi hafif olabilirken, spastik paraparezi gibi ağır da olabilir. Hastalar, motor semptomları güçsüzlük şeklinde tarif edebilecekleri gibi ağırlaşma, çabuk yorulma, beceriksizlik gibi de tanımlayabilirler. Var olan kuvvetsizlik, mizaç değişiklikleri, yorgunluk ve ısı değişimlerinden etkilenebilir. Alt ekstremitelerdeki kuvvetsizlik üst eksremitelere göre daha sıktır. Hastaların çoğunda Babinski işareti, klonus gibi patolojik bulgular saptanabilir.(48) Hastalığın başlangıcında spastisite mevcut olmayabilir ancak ilerleyen dönemde hastaların %70 kadarında spastisite saptanır. Tipik olarak alt eksremitelerde üste oranla daha belirgindir. Atak dönemlerinde, stressle, günün değişik saatlerinde ve enfeksiyon durumlarında belirginleşir. Spastisite nedeniyle fleksiyon kontraktürleri gelişebilir. Bu da oturma ve hareket etme yetilerinde daha ileri bozulmalara neden olabilir. Spastisite bazen ağrıya da sebep olarak günlük yaşam aktivitelerini ve uyku düzenini etkileyebilir. (44)

2.7.3. Görme ile İlgili Belirtiler

Hastaların %30' unda başlangıç belirtisi görme ile ilgilidir. Optik nörit, nistagmus, diplopi, oküler dismetri, internükleer oftalmopleji, afferent pupil defekti şeklinde görülebilir. En sık karşılaşılan tek gözde 1-2 gün içinde gelişen görme azalmasıdır. Göz hareketleri ile ağrı ve fotofobi eşlik edebilir. Görme keskinliğinin azalması, renk algılamasında bozulma,

görme alanı testinde santral veya parasantral skotomlar görülebilir. Göz dibi muayenesi genellikle normaldir. (Retrobulber Nörit) Fakat bazen optik sinir başında şişmeyle beraber hemoroji ve eksüdalar görülebilir. (Papillit)

2.7.4. Serebellar Belirtiler

Serebellar semptomlarla başlangıç semptomu olarak daha nadir karşılaşılsa da hastalık seyiri boyunca hastaların yaklaşık %50'sinde bu semptomlar görülebilir. Serebellar bozukluklar MS hastalarının yaşam kalitesini en çok bozan semptomlardandır. Serebellum vermisinin tutulumunu gösteren yürüyüş ataksisi şeklinde ortaya çıkabileceği gibi serebellar hemisfer tutulumuna bağlı olarak ipsilateral ekstremitede ataksi şeklinde de izlenebilir. Tipik serebellar bulgular olan intansiyonel tremor, dismetri, disdiyadokokinezi hastalık seyrinde görülebileceği gibi serebellar tipte dizartri de karşılaşılan bulgulardandır**.** (49) Serebellar bulgular genellikle tam remisyona girmez. Erken başlayan serebellar ataksi kötü prognoz göstergesidir.(50)

2.7.5. Spinal Kord Belirtileri

Her iki alt ekstremitede artmış tonusla beraber spastik paraparezi, artmış derin tendon refleksleri, iki taraflı ekstansör taban cildi yanıtı, mesane fonksiyon bozuklukları sık rastlanan spinal kord belirtileridir.

2.7.6. Genitoüriner Sistem Belirtileri

MS hastalarında yaşam kalitesinde önemli bozukluğa neden olan faktörlerde biri de üriner disfonksiyondur. Hastalığın başlangıç yıllarında hastalarda üriner disfonksiyon görülme oranı %5 iken hastalık ilerledikçe, hastaların %80'inde çeşitli derecelerde üriner disfonksiyon görülmektedir. Üriner disfonksiyon sıklıkla yetişememe şeklinde idrar kaçırma, sık idrar yapma, damlama şeklinde idrar yapma şeklinde olabilir. Detrusor-eksternal sfinkter dissinerjisi görüldüğü zaman idrar retansiyonu ortaya çıkabilir. Bu durum üriner enfeksiyon riskini arttırabilir. Mesane kontrolünün anatomik merkezi ponsun pegmentum kısmındadır. Bu bölge frontal lobun medial kısmında lokalize olan kortikal seviyenin etkisi altındadır.Böylece frontal lob pontin mesane kontrol merkezine inhibitör veya mesane boşaltmasını sağlayan sinyaller yollar**.** Pontin merkezde mesane kontraksiyonunu inhibe eder veya kontraksiyona izin verir**.** Bunun merkezide spinal kordun S2-S4 parasempatik bölgesidir. Bu bağlantıdaki bozulmalar mesane fonksiyon bozukluğuna neden olabilir.(51)

Detrusor hiperrefleksisi : Bu durumda mesanedeki detrusor kasından pontin merkeze spinal kord boyunca olan inhibitör refleks bozulur. Böylece detrusor kası mesane volümünün artışıyla inhibe olamaz ve küçük volümdeki idrarla mesane kontraksiyonu başlar. Bunun sonucunda sık sık idrara çıkma meydana gelir. (51)

Detrusor sfinkter dissinerjisi: Normal mesane boşaltılması bozulmuştur.Eksternal sfinkterin gevşemesi bozulur ve detrusor kasının kasılması zayıf bir şekilde koordine edilir ve eksternal sfinkterde gevşemeden ziyade kasılma gerçekleşir. (51)

Detrusor hipokontraktilitesi: Bu durumda detrusor basıncındaki yetersizliğe bağlı olarak mesane boşaltılması azalır.(51)

Barsak işlev bozukluğu üriner disfonksiyona kıyasla daha nadir görülmektedir ve genellikle konstipasyon şeklindedir. Hastaların yarısında bildirilmiştir. Bu durum otonomik disfonksiyon ve hareketlerde yavaşlamaya bağlı olarak gelişmektedir. Bir diğer nedende sık idrara çıkış nedeni ile az sıvı alımıdır.(51,52)

Seksüel disfonksiyon MS hastalarında sık görülmektedir. Bu, nörolojik tutuluma bağlı olabileceği gibi psikiyatrik nedenli de olabilir. Özellikle üriner disfonksiyonu olan hastalarda cinsel işlev bozukluğu daha sık görülmektedir. Genellikle erektil disfonksiyon, libido azalması, ejekulasyon kusuru olabilmektedir. (53)

2.7.7. Kognitif Belirtiler

Hastaların %50 sinde değişik derecelerde kognitif işlevlerde bozulma görülebilir. RRMS formunda daha az olmakla beraber tüm MS formlarında görülebilir. Hatta erken dönemde başlayarak zamanla ilerleyebilir. Sentrum semiovale, subkortikal yapılar ve periventriküler alanda yoğunlaşmış olan demyelinizan plakların, korteks ile subkortikal yapılar arasındaki bağlantıyı bozarak kognitif bozukluklara yol açtığı düşünülmektedir. Bu bozukluklar dil işlevlerinden çok dikkat, öğrenme, yürütücü işlevler ve yakın bellek bozukluğu şeklindedir.(54)

2.7.8.Psikiyatrik Belirtiler

MS' de en sık görülen psikiatrik bulgular depresyon ve bipolar affektif bozukluktur. Bunların dışında aşırı heyecan, aşırı yorgunluk, sosyal ilişkilerde disinhibisyon, kişilik değişiklikleri, somatik bozukluklar ve apati görülebilir.

2.7.9.Epilepsi

MS' li hastalarda epilepsi prevelansı %2 ile %7.5 arasında değişir. Normal populasyonla karşılaştırıldığında epilepsi gelişme riskinin 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Nöbetler, kortikal ya da subkortikal lezyonlardan kaynaklanır.

2.7.10. Paroksismal Semptomlar

MS hastalarında 1-2 saniye ile 1-2 dakika arası süren, gün içinde tekrarlayabilen nörolojik defisit atakları görülebilir. Sık görülmemekle birlikte MS için tipiktir. En sık görülenleri; trigeminal nevralji, hemifasiyal spazm, dizartri, diplopi, ataksi, paroksismal ağrı, dizestezi, kaşıntı ve ağrılı tonik spazmlardır.

2.7.11. Yorgunluk ve Uyku Bozuklukları

Hastaların çoğunda merkezi yorgunluk (fatigue) vardır. Başlangıcı ani ve şiddetlidir. MS hastalarında en sık görülen (%84) yakınmalardan biridir. Yorgunluk başlı başına hastalığın kendisine bağlı olabileceği gibi, depresyon, noktüri ve uyku düzensizliği gibi sekonder nedenlere bağlı olarak da gelişebilir. Aktivite ile ilişkilidir ve dinlenmekle azalır. Yorgunluk sıcakta, nemli havada ve öğleden sonra daha belirgindir.(55) Yakın zamandaki çalışmalarda MS hastalarında uyku bozukluklarının da sık görüldüğü dikkati çekmektedir. Normal populasyona göre MS'li hastalarda uyku bozuklukları 3 kat daha fazladır.(56)

2.7.12. Ağrı

MS hastalarında ağrılı kas spazmları, aralıklı vaya sürekli ekstremite ağrıları ya da omurga ağrılarına rastlanır. Primer ağrı genellikle alt ekstremitede olan dizestetik ağrılardır. Ancak trunkal ya da üst ekstremite dizestezisi de olabilir. Trigeminal nevralji de MS hastalarında sık görülen ağrılı bir paroksismal semptomdur.

2.7.13. Konstipasyon ve Diyare

Hastaların bir kısmında otonomik etkilenmeye bağlı konstipasyon veya diyare görülebilir. Konstipasyon nedenleri arasında pelvik duvar spastisitesi, gastrokolik refleks azalması, motilite azlığı ve kullanılan ilaçlar (antikolinerjikler, antidepresanlar, antispastisite ilaçlar…vs) sayılabilir.

2.8.Hastalığın Seyri ve Prognoz

Hastalığın klinik gidişinde temel olarak 4 değişik form belirlenmiştir.

2.8.1. Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS): Hastaların %85' inde görülen tiptir. Klinik bulgular tamamen düzelebilir veya sekel kalabilir. Ataklar arasında progresyon görülmez. İlerleyen dönemlerde sekonder progresif forma dönüşebilme özelliğine sahiptir.

2.8.2. Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS): Relapsing-Remitting formda başlayan hastaların % 50'nde 10 yıl içinde, %90-95' in de 25 yıl içinde sekonder progresyon gelişir. (54,57) Özürlülük, ataklardan bağımsız olarak ilerleyici seyir göstermektedir. Ataklarda tam düzelme olmaksızın her atakta eklenen defisitle hastanın özürlülüğü giderek artmaktadır.

2.8.3. Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS): MS hastalarının yaklaşık %10-15'nde PPMS görülür. Hastalık herhangi bir düzelme izlenmeksizin sürekli ilerleyici bir gidişe sahiptir. PPMS'de baslangıç yaşı daha ileridir (39-40 yaş arası) ve erkeklerde daha sıktır. Genellikle özürlülük daha ağır ve prognoz kötüdür.(54,58,59,60)

2.8.4. Relapsing-Progresif Multipl Skleroz (RPMS):): MS'lerin % 5'ini olusturur. En nadir gruptur, süperempoze ataklar dısında PPMS'den ayırt edilemez. İlerleyici gidişe sahip hastalarda tabloya eklenen ve belirgin düzelme ile sonuçlanmayan ataklar izlenmektedir. (58,59) Hastaların % 20' de iyi gidiş söz konusudur. Bu seyire benign MS adı verilir. İlk belirtiler başladıktan 10-15 yıl sonra hastalarda tam iş gücü mevcut olup bağımsız hareket edebilmektedirler. Yalnızca hafif belirtiler ile tüm hayatlarını geçirebilirler (58,59,54) Nadiren akut fulminan seyir gösteren Marburg tip MS görülür. Bu ender ve malign tip hızlı progressif ve fatal bir seyir gösterir. (58,59,54)

Pek çok kısıtlılığa rağmen MS uzmanları tarafından özürlülük düzeyinin gerek klinik gerekse izlemde popüler olarak kullanılan ölçek Krutzke tarafından geliştirilmiştir. Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) MS hastalarında nörolojik tabloyu değerlendirmek için kullanılan özürlülük skalasıdır.(61) Bu 10 puanlık bir skaladır ve genellikle 3 ve 3'ün altı puan alan hastalar minimal özürlülük sahibi olarak kabul edilirler. EDSS 6'da yürümek için tek yanlı desteğe, 6.5'ta iki yanlı desteğe gereksinim gösterirler, 7'de ise tekerlekli sandalyeye bağımlıdırlar. EDSS 10 MS'e bağlı ölümdür. (62) Multipl Skleroz hastalarında özürlülüğü ölçmede en yaygın kullanılan ölçek Expanded Disability Status Scale (EDSS)'dır Ancak bu ölçek, ağırlıklı ambülasyonu ölçmekte, bilişsel işlevleri de içeren diğer nörolojik fonksiyon bozukluklarını yeterince değerlendirmemektedir. Bu eksiklikleri gidermek üzere MS

Functional Composite (MSFC) geliştirilmiştir.(63) MSFC; 3 alt ölçeği ile alt ekstremite, üst ekstremite ve kognitif fonksiyonları değerlendirmektedir.

Erken başlangıç, kadın cinsiyeti, optik nörit veya duyusal semptomlarla prezentasyon, atak sonrasında minimal özürlülük kalması ve ataklar arasında uzun süreli stabil görülmesi iyi seyir ile ilişkilidir. Aksine erkek hasta, progresif başlangıç, başlangıç semptomu motor, serebeller, sfinkter oluşum, başlangıç yaşının ileri oluşu, ilk 5 yıldaki özürlülük skorunun fazla oluşu, EDSS 3'e kısa geliş kötü prognoz belirtileridir. MR'da beyaz cevher atrofisi, hipointens lezyon sayısı, erken dönemde lezyon yükü prognoz tayininde kullanılmaya başlamıştır.

Çeşitli faktörlerin MS'i kötüleştirdiği bilinmektedir. Bunlardan viral enfeksiyonlar en iyi bilinenlerdir. Enfeksiyonların interferon gama sentezini artırarak antijen sentezini artırdığı ve kötüleşmeye yol açtığı düşünülmektedir. Stresin hastalık aktivitesini artırıcı etkisi olduğu düşünülmüştür, fakat kesin olarak ispatlanmamıştır. Çeşitli faktörler MS'te geçici kötüleşmelere neden olabilmektedir. Bunlardan iyi bilinenlerden biri vücut ısısı artışıdır. Bu nedenle ateşli durumlarda geçici kötüleşmeler görülebilir. Bu kötüleşme ısı düşürüldüğünde hızla düzelme eğilimindedir.

Gebelik süresinde MS'in iyi seyrettiği ve atak sayısının azaldığını, bu koruyucu etkinin üçüncü trimestirde daha belirgin olduğunu saptamıştır. Ancak post partum dönemde artmış atak sıklığı görüldüğü bildirilmektedir. Doğum yapmanın uzun vadede hastalık prognozu üzerine olumsuz etkisi olduğu söylenemez. MS'in hamilelik, doğum ve bebeğin sağlığı üzerinde olumsuz etkisi yoktur.(64)

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde MS'e özgü komplikasyonlar nedeniyle ölüm oranı artar. MS hastalarında yaklaşık %50'sinin ölüm nedeni MS'e ikincil gelişen komplikasyonlardır. Pnömoni ve septisemi bunun en sık görülen nedenlerinin başında gelir. Hastalığın başından ölüme kadar geçen süre yaklaşık 30-35 yıldır. Erkeklerde, geç yaşta başlayan olgularda ve PPMS olgularında yaşam süresi daha kısa bulunmuştur.(65)

2.9. MS'te Laboratuar İncelemeleri

MS tanısı öncelikle klinik bir tanı olmakla beraber gerek ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıkları dışlamak, gerekse tanıyı desteklemek amacıyla laboratuvar incelemelerinden yararlanmak gerekir. Bu incelemedi radyolojik incelemeler, BOS analizi, serum analizleri ve

elektro fizyolojik incelemeler olarak sıralamak mümkündür. Bu incelemelerden özellikle radyolojik ve laboratuvar incelemeleri gerek tanıdaki rolleri gerekse hastalık monitorizasyonundaki rolleri nedeniyle MS pratiğinde büyük önem taşırlar.

2.9.1. Kan Testleri

Günümüzde serum parametleri ile MS tanısını doğrulamak mümkün değildir. Ancak kan testleri ayırıcı tanıda yer alan çeşitli hastalıkları dışlamakta yardımcı rol oynarlar. Bu nedenle hastada gerçekleştirilecek olan tüm testlerde olması gerektiği gibi kan testlerinin planlanmasında da hastanın kliniği göz önünde bulundurulmalıdır. Günlük pratikte MS olguları için kullanılan kan testlerinin başında diğer hastalıkları dışlamak amacıyla kullanılan vaskülit belirteçleri, endokrin incelemeler, vitamin düzeyleri, çeşitli spesifik antikorlar ve genetik mutasyon araştırmalarından da faydalanılabilir.

2.9.2. BOS analizi

BOS analizi gerek diğer ayırıcı tanıları dışlamak gerekse MS tanısını laboratuvarla desteklemek amacıyla MS inceleme algoritmasında önemli bir yer sahibidir ve tanı kriterlerinde geçen para klinik bulgulardan biridir. Tanıdaki rolü yanı sıra çeşitli çalışmalarda hastalık seyri konusunda bilgi verebildiği de gösterilmiştir .McDonald tanı kriterlerinin revizyonunu takiben paraklinik veriler arasında geçen BOS analizi bulgularının standardizasyonu ve netleştirilmesi amacıyla bir konsensüs bildirisi yayınlanmıştır. (66,67) MS pratiğinde gerçekleştirilen BOS analizleri şu başlıklar altında toplanabilir;

2.9.2.1. Genel BOS incelemeleri: BOS numunesi; MS'i taklit edebilecek MSS'ni etkilemiş sistemik inflamatuvar bir durumu ya da vasküliti, MSS sınırlı inflamatuvar infeksiyöz süreçlerin ayırımında yardımcı olacaktır.

Hücre sayımı: MS'de Boz'da hücre sayısı %50-60 hastada, 5-35 x10^ 6/L hücredir. Hücre sayısının 50 x10^ 6/L'den fazla olması MS için alışıldık bir durum değildir. Bu hücrelerin %90'ı lenfosittir.

Biyokimyasal parametreler: BOS proteinlerinin yalnızca %20'si intretekal sentezlenir ve MS'lilerin %50'sinde BOS'da total protein hafif yükselmiştir. Düşük veya yüksek protein düzeyleri de enfeksiyona işaret eden veriler olarak değerlendirilirler. MELAS ayırıcı tanısı için BOS laktat düzeyi rol göstericidir. Sarkoidoz ayırıcı tanısı için BOS ACE düzeyinden faydalanılabilir.(68)

2.9.2.2. MS tanısına Özel testler:

Oligoklonal Bantlar: MS'de temel analizlerden biridir. Herhangi bir patojene spesifik değildir. OKB araştırılması MS tanısında sık kullanılan bir BOS analiz parametresi olup, MSS de B hücresi klonları tarafından sentezlenen IgG grubu antikorların ekspresyonunu gösterir. OKB incelemesi için uluslararası standartlara göre izoelektrik odaklama yönteminin, seçici olarak agaroz jelde kullanılması önerilmektedir. Bu yöntemin en yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir. Bu yöntem; incelenen sıvıdaki proteinlerin elektriksel özelliklerine göre ayrılmasına dayanır. MSS'ne sınırlı IgG sentezi artışını gösterebilmek için serum örneği ile eş zamanlı olarak çalışılması gerektirir. Garoz jelde izoelektrik odaklama sonrasında immun blotlama metodu ile OKB incelemesinde sonuçlar uluslararası standartlarına uygun olarak 5 patern içinde değerlendirilir.(69)

Patern 1: BOS ve serum örneklerinde bant yok

Patern 2: BOS'da izole bantlar, serumda bant yok (MS'de sık)

Paten 3: BOS'da izole bantlar yanı sıra, BOS ve serumda eş bantlar

Patern 4: BOS ve serumda aynı bantlar

Paten 5: BOS ve serumda monoklonal bantlar

Bu patenlerden Patern 1 normal bulgu iken, Patern 2 ve 3 intratekal IgG sentezini, Patern 4 ise intretekal olmayan sistemik IgG sentezini göstermektedir. Patern 5 ise paraproteinemi varlığını gösterir.

Klinik kesin MS olgularında %80'inin OKB pozitiftir. MS'de tanı duyarlılığı %96,2 özgüllüğü %92,5'tir. BOS'da OKB varlığının hastalık belirteci özellikleri de incelenmiş ve klinik izole sendrom ile prezente olanların OKB incelemesi pozitif ise MS gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(70,71) OKB'nin pozitifliği aktif inflamasyon olanlarda fazladır ve MR'da kontrast tutulumu ile uyumludur.(72) Nörosifiliste, Lyme hastalığında ve SSPE'de OKB pozitif olabilmektedir. (73)

IgG indeksi: IgG indeksi MS gelişiminde ve seyrinde önemli rol sahibi olduğu düşünülen kan beyin bariyeri disfonksiyonunu ve intretekal IgG sentezini göstermeye yönelik bir değerlendirmedir. IgG indeksini hesaplamak amacıyla serum ve BOS albumin ve IgG değerleri oranlanır. Bu amaçla kullanılmak için genel kabul gören formulasyon şu şekildedir.

BOS IgG x Serum Albümin

IgG indeksi: ----------

BOS Albümin x Serum IgG

OKB sayısı ile IgG indeksi arasındaki güçlü ilişki iyi bilinmektedir. OKB negatif olgularda IgG indeksi nadiren yüksektir. Yapılan çalışmalar bu formülasyon ile OKB incelemesi pozitif sonuçlanacak olgularının %75'nin saptanabildiğini göstermiştir. (70) Yeni çalışmalarda intretekal IgG sentezi ile prognoz arasındaki ilişki doğrulanamamaktadır. Bant sayısı ile hastalık prognozu arasında da bir ilişki saptanmamıştır.(74) Yüksek IgG indeksi ile erken özürlülük arasında ilişki saptanamamıştır.(75) Ayrıca OKB negatifliğinin de prognoz için prediktör olmadığı bildirilmiştir.(76)

Diğer BOS incelemeleri: MS tanısını koymak için kullanılabilecek kesin bir laboratuvar metodu olmadığı gibi hastalığın prognozu hakkında bilgi verecek benzer bir belirteç de mevcut değildir. MS'te biyolojik belirteçlere hastalığı ön görmede, tanıyı koymada, prognoz belirlemede ve medikal tedaviye cevaplılığı değerlendirme açısından ihtiyaç duyulmaktadır. Biyolojik belirteçler kanda ve serumda incelenmektedir (31) Çeşitli çalışmalarda farklı belirteçlerin prognostik rolü incelenmiştir. Miyelin oligodendriosit glikoprotein (MOG), miyelin temel protein (MBP), miyelin associated glikoprotein (MAG) hastalık biyo-belirteçleri olarak araştırılmaktadır. Bu antikorlar insanda MS lezyonlarında saptanmaktadır, fakat iddia edildiği gibi CIS'in RRMS'e dönüşünde prediktif değerleri ispatlanabilmiş değildir. Serumda saptanan MBP, MOG, MAG antikorlarının duyarlılığı ve özgünlüğü çok düşüktür ve çalışmalarda tekrarlanamamıştır. Yüksek MBP düzeyleri demiyelinizasyonun göstergesi olmasına rağmen prognoz üzerine bir değeri yoktur; çünkü MBP yüksekliği akut ve hızlı gelişen demiyelinizasyonla artmakta ve remiyelinizasyon ile özürlülüğün şiddeti hakkında bilgi verememektedir (31)

Progresyon ile ilgili belirteçler aksonal yıkımın MS'de özürlülüğün gelişimindeki rolü anlaşıldıktan sonra daha da önem kazanmışlardır.(77) Bu grupta araştırılmakta olan belirteçler genellikle akson yıkımı sonucu BOS'da açığa çıkan aksonal komponentler veya nörodejenerasyon belirteçleridir. S100b, tau proteini, 14-3-3 proteini, nörofilamentler bu amaçla incelenen moleküllerdir.(31,78,79,80) Aksonlarda eksprese edilen tau proteini progresif başlangıçlı MS hastalarının BOS'larında artmış olarak saptanmaktadır. Nitröz Oksit (NO); PPMS'te, spesifik olmayarak kan-beyin bariyerinin yıkılımı, demiyelinizasyon, akson

kaybı ve oligodendriosit hasarıyla ilişkilidir. (72) Spinal korda yönelik herhangi bir biomarker günümüzde bulunmamaktadır.(31)

2.9.3. Radyolojik incelemeler

Radyolojik incelemeler günümüz laboratuar incelemeri arasında gerek tanı gerekse hastalık seyri için en iyi bilgi veren modalitedir. Girişim gerektirmemesi, güvenli oluşu, tekrarlanabilirliği, uygulanabilirliği açısından en önemli avantajlarıdır. MS'te MR görüntülemesi 3 temel bilgiyi sağlamaktadır:

1-Demiyelinizan lezyonların santral sinir sistemi boyunca yerleştiği alanlar (Alanda yayılım kriteri)

2- Tekrarlayan zamanlarda MRG incelemelerinde lezyonların zamansal değişimi (Zamanda dağılım kriteri)

3- Klinik Görünümü taklit eden olası farklı nedenlerin ayırıcı tanısında destek. (ayırıcı tanı kriterleri)

MRG günümüzde MS tanısı için en sık kullanılan testtir. Kranial MR incelemesinde tipik MS görüntüsü multipl, yuvarlak veya oval, ventriküllere dik yerleşim gösteren T2 hiperintens lezyonlardır. T1 hipointens lezyonlar görülebilir ancak sayıca T2 ağırlıklı çekimlerde görülen lezyon miktarı daima daha fazladır. Yeni gelişen lezyonların çoğu 4-6 hafta süresince kontrast tutulumu gösterir. Kranial MR ile birlikte spinal MRG incelemeside hastalık hakkında bilgi verir. Spinal kord incelemesinde görülen lezyon yükünün kranial incelemeye göre daha az olmasına rağmen, kranial MRG'de yaşa bağlı görülen ak madde değişikliklerinin spinal MR'da görülmemesi nedeniyle özgüllüğü yüksektir. Günümüzde MS'de MRG incelemelerinin standardizasyonu için standart bir protokol önerilmiştir.

<u>MS'te Kranial MR Lezyonlarının Özellikleri :</u>
-Lezyon Sayısı ≥4
-Lezyon Hacmi > 3 mm çap
-Lezyon Lokalizasyonu: Çoğunluğu ak maddede, asimetrik, korpus kallosum tutulumu, periventriküler, infratentoryal lezyonlar, jukstakortikal lezyonlar,
-Lezyon şekli: ovoid ve ventriküle dik
-Kontrast tutan lezyonlar: Bir veya daha fazla kontrast tutulumu gösteren lezyonlar

MS'te Spinal MR Lezyonlarının Özellikleri :

-Lezyon Uzunluğu ≤2 vertebra korpusu

-Lezyon Alanı Saggital alanın ≤%50 si (≤15mm)

-Lezyon Lokalizasyonu Servikal, Torakal, Dorsal

-Lezyon Şekli asimetrik, multipl

-Lateral / dorsal > anterior lokalizasyon

-Ödem ve kontrast tutulumu akut lezyonlarda,

-Fokal ve diffüz atrofi

MS'de çekilirken standart protokol Kanal MR:

Sagital FLAIR

Aksiyal T2, FLAIR

Aksiyal T1

Kontrast verilerek aksiyal ve koronal T1 çekimleri

Kontrastlı inceleme (0,1 mmol/kg Gd 30 sn içinde verildikten en az 5-10 dakika sonra)

Spinal MR: Sagital T2 ve T1

Kontrastlı inceleme (0,1 mmol/kg Gd 30 sn içinde verildikten en az 5-10 dk sonra)

2.9.4. Uyandırılmış potansiyeller

Elektrofizyolojik incelemeler; bireylerin sistem bazında fonksiyonlarını değerlendirmeye imkan verir ve lezyonların doğasını gösterir. Lezyonların mekanda dağılımın göstermekte yardımcı olabileceği gibi, subjektif yakınmaların dokümante edilmesini de sağlar. Tanı kriterlerine göre MRG ve OKB pozitif olması halinde elektrofizyolojik incelemelerin yapılması zorunlu değildir.

2.9.4.1.VEP (Görsel Uyarılmış Potansiyel)

Bir gözün görme alanına verilen uyaranın oksipital korteks üzerinden kayıtlanması esasına dayanır. Uyaran değişen, dama taşı şeklindeki siyah-beyaz karelerden oluşur. Ekran göz arası 1 metredir ve uyarı süresince kişinin ekran ortasındaki bir noktaya bakması istenir. Uyum göstermeyenlerde ve çocuklarda flaş uyarı da verilebilir. Dama taşı uyarımı ile negatif iki dalga (N70, N135) ve pozitif (P100) dalga potansiyeli gözlenir. Dalgaların latans ve amplitüdleri yaş ve cinsiyete göre değiştiği için her laboratuarın kendi normal değerlerini oluşturması önerilir.(81) Demiyelinizasyon durumlarında dalga formu çok fazla etkilenmez iken latans belirgin olarak uzar. Aksonal bir lezyonda ise latans etkilenmez iken amplitüdde

ciddi düşme saptanır. Pratik olarak iki taraf amplitüdleri oranlanır. VEP patoloji için duyarlı olmakla birlikte özgül değildir.(82) VEP testi PPMS'te vizüel semptomlar olmasa bile bilgi vericidir.(83)

2.9.4.2.BAEP (İşitsel Uyarılmış Potansiyel)

Bir kulağa işitsel uyaran verilmesinin ardından temporal korkeks üzerinden yanıtın kayıtlanması esasına dayanır. Uyaran incelenen kulakta kısa süreli kare dalga şeklinde klik uyarıdır. Diğer kulağa ise eş zamanlı maskeleme uyarısı verilir. Koklear sinir, koklear nükleus, trapezoidal cisimcik ve süperior olivar nükleus, lateral lemniskus aracılı yolun değerlendirmesini sağlar.(84) BAEP duyarlı bir yöntem olmakla beraber özgül değildir. Klinikte beyin sapı tutulumu ile giden hastalıklarda duyarlılığı yüksektir.(85)

2.9.4.3.SEP (Somatosensoryel Uyarılmış Potansiyel)

Duysal sinir ya da mikst sinirin periferde uyarılması ve yanıtların primer duysal kortekse kadar olan yol üzerinden kayıtlanması esasına dayanır. Uyaran için duysal ya da motor eşiğin hafif üzerinde 0,1-0,2 ms süreli dalga elektrik uyarısı verilir. Üstte median sinir, altta fibuler veya tibial sinir uyarımı ile sırasıyla periferik sinir, spinal kord, fasikulus kuneatus-grasilis, medial lemniskus ve duysal korteks yanıtları kaydedilir. Elde edilen latanslar ve amplitüdler iki taraf arasında kıyaslanır.(86) Posterior yerleşimli çıkan duysal yolun dışındaki spinal tutuluşta patolojiyi göstermez. Klinikte pozitif semptomlar ve vibrasyon duyumunun yitimi ile korrelasyonu iyi değildir.

Tablo .1 Elektrofizyolojik incelemelerin MS'li hastalarda görülme oranları

Test	MS'li hastalarda görülme oranları (%)
BAEP	50- 65
SEP	65- 80
VEP	80- 85
BOS IgG indeksi	70- 90
CSF oligoklonal bant	85- 95

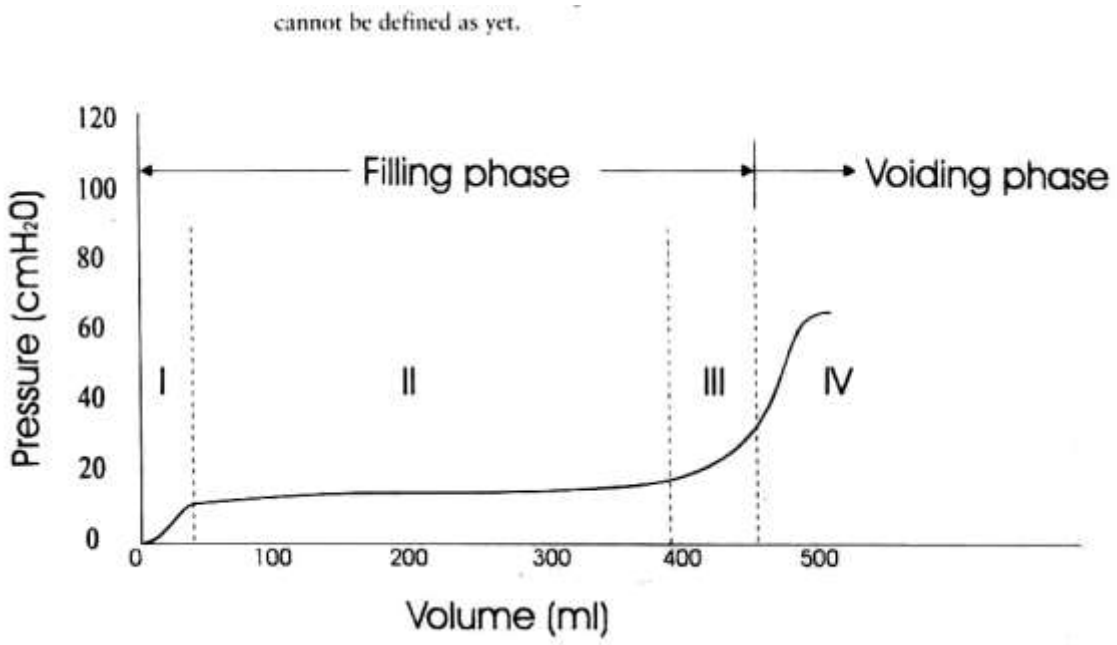
2.9.5. Ürodinamik testler

Ürodinamik testler özellikle semptomlara yönelik değerlendirmede önem sahibidir. Mevcut spinal kord lezyonlarına bağlı ürolojik semptomları olan hastalarda gerek uygun tedavinin planlanmasında gerekse tedaviye yanıtı değerlendirmede ürolojik testler önemli rol oynar.(52) Üroflovmetri, sistometri, üretral basınç çalışmaları, basınç akım çalışması, sfinkterelektromyelografi ve video ürodinamik kısımları olan ürodinamik inceleme alt ürinersistemin dinamik olarak incelenmesini sağlayan bir tetkiktir.

Sistometri

Ürodinaminin mesane içi basınç ve hacim ilişkilerini inceleyen bölümüdür.
Sistometri ile detrusor aktivitesi, duyu durumu, kapasite ve komplians değerlendirilir. 8F'lik mikrotip transducer muayene masasına yatmış ve önceden idrarını boşaltmış, rezidü idrar bakılmış olan hastaya transüretral yol ile yerleştirilir ve sisteme bağlanarak basınç ölçümleri yapılır. Sistometride 3 ölçüm yapılır. İntravezikal basınç mesane içi basınçtır. Abdominal basınç genellikle rektumdan ölçülür. Detrusor basıncı ise intravezikal basınçtan abdominal basıncın çıkarılması ile hesaplanır. 10-100 cmH20 hızda oda sıcaklığında steril serum fizyolojik verilerek yapılan sistometrik incelemenin dört fazı vardır (Şekil).İlk faz doluma karşı basınçtaki ani artıştır. Sıklıkla bu artış 10 cm h20 altında kalır. İkinci faz kompliansı tanımlar. Mesane duvarı kollajeni ve düz kas akomodasyonuyla viskoelastik özellikleri yansıtan bir tonus artışı izlenir. Üçüncü faz artan volüm karşısında mesane içi basıncın yükselmesini gösterir. Basınç artışı, kollajen yapının ve detrüsör kasının mesane kapasitesi limitinin üzerinde gerilmesiyle oluşur. Dördüncü faz istemli kontraksiyonun başlaması veya işeme fazıdır.(Şekil-1)

Şekil-1: Sistometri fazları



Mesane dolumu ilk olarak 150 ml'lik volümda hissedilir. 200- 300 ml'de ilk işeme arzusu oluşur. 400- 550 ml'de ciddi işeme isteği gelişir. Dolum sırasında başlangıçta 2- 8 cmH2O basınç artışı olur. Ortalama basınç artışı 6 cm H2O'dur ve asla 15 cmH2O'yu aşmaz. Mesanenin ani dolumu, postür değişikliği, öksürme ya da kateterin oynatılmasıyla uyarılması detrüsör basıncında anormal yükselmeye yol açmamalıdır.

İdrar kaçırma basıncı (LPP)

Stress inkontinansın varlığının ve şiddetinin nicel olarak belirlenmesini sağlayan güvenilir bir testtir. Mesane hastayı rahatsız etmeyecek kadar doldurulur. Hastadan giderek artan şiddete valsalva manevrası yapması istenir. Meada veya radyolojik olarak idrar görülünceye kadar intravezikal basınç arttırılır. Vezikal ve abdominal basınç ölçülür ve valsalva idrar kaçırma basıncı, idrar kaçırmaya yol açan en düşük vezikal basınç olarak belirlenir.

VLPP < 60 cmH2O ise intrinsik sfinkter yetmezligi (Tip 3 stres inkontinans) olduğu düşünülür. >90 cmH2O basıncında kaçış olur ise üretal hipermobiliteden söz edilir.

2.9.6. Nörokognitif testler

Kognitif yakınmalar RRMS olgularının yaklaşık yarısında görülür, hastalarda işlevselliği ve yaşam kalitesini en çok etkileyen semptomlardandır. Yakın tarihli çeşitli çalışmalarda asetilkolin esteraz inhibitörlerinin MS seyrinde gelişen kognitif yakınmalarda olumlu etkileri olduğu göstermiştir.(87) Medikal tedavilerin yanı sıra kognitif rehabilitasyonun etkileri ile bilgiler de mevcuttur. Hastalarda kognitif düzeyin belirlenmesinde, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde ve tedavi yanıtlarının izlenmesinde nöropsikolojik testler önem sahibidir.(88)

2.10. Tanı Kriterleri

MRG, nörofizyolojik testler ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi tanıya ulaşmada önemli katkılar sağlar. Ancak kesin tanı koydurtacak bir labaratuvar bulgusu yoktur.(89) Bu tetkikler içerisinde sensitivite ve spesifisitesi en yüksek olan MR'dir. Bunu BOS incelemesi izler. Eğer klinik tablo atipik ise ve MRG kriterleri yeterli değilse BOS bulguları önemlidir. Bunu VEP kayıtları izler.(90) Kesin tanıda, lezyonların dağılımını (zaman-alan) gösteren objektif kanıtlar esastır.

Tablo 2: Multipl Skleroz Gözden Geçirilmiş Mc Donald tanı kriterleri (2005)

1- İki veya daha fazla atak, klinik bulgu ile korele iki veya daha fazla MRG lezyonu

- ❖ Ek araştırma şart değil

2- İki veya daha fazla atak, klinik bulgu ile korele bir MRG lezyonu

- ❖ MRG de mekanda dağılım ya da MS ile uyumlu 2 veya daha fazla MRG lezyonu + pozitif BOS bulgusu (oligoklonal band veya IgG artışı) ya da başka bir yeri düşündüren sonraki klinik atak beklenir.

3- Bir atak, klinik ile korele iki veya daha fazla MRG lezyonu

- ❖ MRG de zamansal yayılma ya da ikinci klinik atak

4- Bir atak, klinik ile korele bir MRG lezyonu

- ❖ MRG de mekansal yayılım ya da MS ile uyumlu 2 veya daha fazla MRG lezyonu + BOS ve MRG de zamansal yayılma ya da ikinci klinik atak

5- Klinik atak yok, başlangıçtan itibaren progresyon, bir ya da daha fazla MRG lezyonu

- ❖ Hastalık progresyonu 1 yıl boyunca ve aşağıdakilerin üçünden ikisi:
  - Pozitif beyin MRG (9 T2 lezyonu ya da pozitif VEP ile birlite 4 ya da daha fazla T2 lezyonu)
  - Pozitif spinal kord MRG (2 ya da daha fazla fokal T2 lezyonu)
  - Pozitif BOS

Tablo 3: MR kriterleri (zaman içinde dağılım)

- İlk klinik ataktan 3 ay sonra çekilen beyin MRG sinde başlangıç olayından farklı bir yerde tespit edilen gadolinyum tutan bir lezyon ya da
- İlk klinik ataktan 30 gün sonra çekilen beyin MRG de yeni bir T2 lezyon saptanması.

Tablo 4: MR kriterleri (alan içinde dağılım)

Aşağıdaki kriterlerden 4 ünden 3 tanesinin bulunması

- Beyin ya da spinal kord lezyonunda gadolinyum tutulumu ya da gadolinyum tutulumu yok ise 9 adet T2 ağırlıklı kesitte hiperintens beyin ve/veya spinal kord lezyonu
- 1 ya da daha fazla beyin infratentoryal ya da kord lezyonları
- 1 ya da daha fazla juktakortikal lezyonlar
- 3 ya da daha fazla periventriküler lezyonlar

*1 adet spinal lezyon 1 adet beyin lezyonu yerine geçer

2005 Mc Donalds kriterleri erken tanıda yardımcı olmasına rağmen erken tanı ve tedavi amacıyla 2010 da tekrar revize edilmiştir. Tablo 5' de 2005 ve 2010 Mc Donalds kriterleri birlikte verilmiştir.

Tablo 5: Revize (2010) Mc Donald kriterleri

Klinik Bulgu	**MS tanısı için Ek Bilgi**
≥ 2 atak; ≥2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Gerekmiyor
≥ 2 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	Alanda yayılım (MRG ile) VEYA MRG de ≥ 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS VEYA Farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle **Yeni Kriter:** Alanda yayılım; 4 alandan ikisinde (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kord) 1 veya daha fazla T2 lezyonun varlığı kanıtlanmalı.
1 atak; ≥2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Zamanda yayılım (MRG ile) VEYA İkinci klinik atağı bekle **Yeni Kriter:** Zamanda yayılım; Herhangi bir zamanda kontrast tutan veya tutmayan asemptomatik lezyon veya kontrast tutan yeni T2 lezyon veya İkinci bir klinik atak beklenmeli
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (monosemptomatik başlangıç; klinik izole sendrom)	Alanda yayılım (MRG ile) VEYA MRG de MRG de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS VE Zamanda yayılım (MRG ile) VEYA İkinci klinik atağı bekle **Yeni Kriter:** Zamanda ve alanda yayılım kanıtlanmalı; Alanda yayılım için; 4 alandan ikisinde 1 ya da daha fazla T2 lezyon veya farklı bir alanda ikinci bir klinik atak beklenmeli Zamanda yayılım için; Herhangi bir zamanda kontrast tutan ya da tutmayan lezyon varlığı veya kontrast tutan yeni T2 lezyon veya İkinci bir klinik atak beklenmeli
Primer Progressif MS	**Yeni Kriter**: 1 yıllık hastalık progresyonu ve aşağıdakilerden en az ikisi; 1-Periventriküler, jukstakortikal veya infratentorial bölgede 1 yada daha fazla T2 lezyon 2-Spinal korda 2 ya da daha fazla T2 lezyon 3-Pozitif BOS bulguları (OKB pozitifliği ve/veya artmış IgG indeksi)

2.11.MS Ayırıcı tanısı

İnflamatuar hastalıklar (SLE, Sjögren Sendromu, vaskülit, Sarkoidoz, Behçet Hastalığı), İnfeksiyonlar (Lyme Hastalığı, Sifiliz, Progresif multifokal lökoensefalopati, HTLV-1, HZ), Metabolik (B12 vitamin eksikliği), Neoplastik (SSS lenfoması) hastalıklar multipl skleroz ayırıcı tanısında düşünülüp, ileri tetkikleri yapılmalıdır.

2.11.1. Sistemik Lupus Eritromatosis

Nöropsikiyatrik sendrom, nöbet, aseptik menenjit, vasküler olaylar, hareket bozuklukları, kranial ve periferik nöropati, transvers myelit, optik nörit gibi nörolojik bulgular izlenir. SLE nörolojik bulguları , MS gibi relapslarla seyredip, multifokal olmaktadır. MR da beyaz madde lezyonları izlenmekte olup, kortikal ve derin gri madde yapılarını da içermektedir. BOS incelemesinde OKB pozitif, IgG indeks yüksekliği mevcuttur. Tanı sistemik bulgular, pozitif serolojik testler (yüksek titrede ANA pozitifliği) ile konulmaktadır.(91)

2.11.2.Sjögren Sendromu

Periferik nöropati (aksonal sensorimotor polinöropati, mononoritis multipleks, sensori ganglionopati), serebral vaskülit, aseptik menenjit, myopati, akut transvers myelit, akut optik nöropati ile presente olurlar. Kranıal MR da beyaz madde lezyonları izlenir. BOS incelemesinde OKB pozitif, IgG index yüksekliği mevcuttur. Tanı sistemik bulgular, pozitif serolojik testler (ANA, SS-Ro, SS-La) ile konulmaktadır.

2.11.3. Sarkoidoz

Kranial nöropati, aseptik menenjit, intrakranial kitle lezyon, mononöropati multipleks, inflamatuar optik nöropati, göz hareket anormallikleri, myelopati gibi nörolojik bulgular izlenir. Tanı sedimentasyon, serum ACE düzeyi, pulmoner fonksiyon testleri, hiler lenfadenopati tanısı amacı ile Toraks BT, oftalmolojik inceleme ile konulmaktadır.(91)

2.11.4. Behçet Hastalığı

Meningoensefalit, nöbet, akut ensefalopati, kranial nöropati, optik nörit, myelopati izlenmektedir. BOS incelemesinde pleositoz, protein artışı, OKB pozitifliği görülmektedir.(91)

2.11.5. Lyme Hastalığı

Menenjit, kranial nöropati, radikulonörit, periferal nöropati, ensefalomyelit, ensefalopati izlenmektedir. BOS IgG indeks ve OKB pozitifliği izlenmektedir.Tanıda BOS da lyme antikor titre yüksekliği kullanılmaktadır.(91)

2.11.6. Sifiliz

Okuler monokuler görme kaybı, progresif-multifokal kognitif hasarlanma, kronik optik nöropati, duyusal bulgular, ataksi, progresif myelopati izlenmektedir. Kranıal MR da beyaz maddede multifokal lezyonlar izlenmektedir. Tanıda serolojik test olarak VDRL kullanılmaktadır.(91)

2.11.7. Vitamin B12 eksikliği:

Servikal myelopati (posterior kolon ve lateral kolonu içeren) ve periferik nöropati, optik nöropati, kognitif hasar izlenmektedir. MR da serebral beyaz madde değişiklikleri izlenebilmektedir. Tanıda serum metil malonik asit ve homosistein seviye yüksekliği izlenmektedir. (91)

2.12. Tedavisi

MS hastalarının büyük çoğunluğunda hastalık seyrinde atak olarak adlandırılan akut / subakut nörolojik kötüleşme epizodları olur. Ataklar özellikle hastalığın erken dönemlerinde tam veya tama yakın düzelme gösterirken, hastalık ilerledikçe ataklar sonrası düzelme giderek azalmaya ve kalıcı defisitler ortaya çıkmaya başlar. Atak dönemlerinde nörolojik kötüleşme nedeniyle hastanın fonksiyonelliği ve yaşam kalitesi bozulurken, tekrarlayan ataklar kalıcı özürlülüğün gelişiminde rol oynar. Ayrıca RRMS olgularının yarıdan fazlası tekrarlayan ataklar sonrasında hastalık seyrinin bir noktasında SPMS'e dönüşüm gösterir ve progresif faza geçer. MS tedavisinde iki temel hedef vardır. Atak dönemlerinde hastalığın alevlenmesini baskılamak ve koruyucu tedaviler ile atak sıklığını ve özürlülük gelişimini azaltmaya sağlamak.

2.12.1. Atak tedavisi

Akut atak tedavisinde kortikostreoidler yer almaktadır. Steroidlerin kullanımı 1970 yılına kadar uzanmaktadır. Metilprednizolon doğal bir kortikosteroid olan hidrokortizonun kimyasal modifiye edilmiş sentetik halidir. Dokulara yayılımı fazladır, oral biyoyararlanımı yüksektir ve kan beyin bariyerini geçebilir. MS akut atak tedavisinde intravenöz (i.v.) ve oral yollardan kullanılmıştır. İ.V. uygulanım MSS'de hızla yüksek miktarlara ulaşım sağlarken oral uygulamada ilk geçiş etkisi nedeniyle emilimde azalma saptanabilir. Metilprednizolon orta etki süreli glukokortikoittir ve dolaşımda 12-36 saat kalır. Ayrıca çeşitli steroid uygulama

protokolleri bulunmaktadır. Çeşitli merkezlerde 5 ile 10 gün arasında puls steroid tedavisi uygulanmaktadır. Adrenokortikotrofik hormon da MS hastalarında kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda ACTH'ın MS ataklarında etkinliğinin plaseboya göre üstünlüğü gösterilmiştir. (93). Bu çalışmalarda ACTH intramusküler yolla ve 3-8 haftalık sürelerde azaltılarak kesilmiştir. ACTH ve MP tedavisine yanıt alınamayan hastalarda plazmaferez kullanımı da mevcuttur.(94) İntravenöz immünglobulinlerin RRMS hastalarında atak ve nüks sayısını azaltmada faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Ancak, tedaviye yanıtlar kadar tedavi protokolleri de çalışmalar arasında belirgin farklılık göstermekte ve IVIg'nin hastalık etkinliği ile progresyon üzerine etkisi tartışmalı olmaya devam etmektedir. RRMS'de IVIg'in atak, disabilite ve MR üzerine yararlı etkileri olduğu savunulmaktadır, fakat bu çalışmaların çoğu az sayıda olgu içermektedir. Fakat bu yararlı etkiler immunmodülatör ilaçlarla alınan yanıtlardan oldukça az olduğundan IVIg'i bu tedavilerle karşılaştırmak güçtür. Ayrıca MS hastalarında IVIg için ideal bir doz henüz belirlenememiştir. SPMS'de ise etkili bulunmamıştır. Günümüzde birçok tedavi yaklaşımı yanında IVIg tedavisinin etkinliği son derece sınırlı kalmaktadır.(95)

2.12.2. Uzun dönem tedavisi

MS'in ilerlemesi/seyri üzerinde etkili olan uzun dönem tedaviler iki ana başlık altında toplanmaktadır.

2.12.2.1. İmmunmodulatuar tedaviler

İnterferonlar (İnterferon β-1a, İnterferon β-1b)

Glatiramer asetat

Natalizumab

Fingolimod

2.12.2.2. İmmunsupressif tedaviler

Mitoxantrone

Siklofosfamid

Azatiyopürin

Metotreksat

Bu tedavilerle atak sıklığı, atak şiddeti, MRG lezyon sayısının ortalama %28-35 oranında azaltıldığı bilinmektedir. Öte yandan hastalık aktivitesini belirleyici kriterlerin net olarak ortaya konmaması nedeniyle hangi ajanın seçileceği halen önemli bir tartışma konusudur.(96,97)

2.12.3. Semptomatik Tedavi

Spastisite: Baklofen, tizanidine, dantrolen, botilinum toksin, diazepam
Yorgunluk: Amantadin, pemolin, selektif seratonin geri alım inhibitörleri (SSRI), metilfenidat, modafinil
MS ile ilişkili ağrı: Karbamezapin, amitriptilin, benzodiazepinler, gabapentin, lamotrigin, pregabalin, baklofen, psikoterapi
Mesane disfonksiyonu: Sık idrara çıkıyorsa propantelin, oxybutynin gibi antikolinerjik ajanlar; üriner retansiyon varsa, betanekol, self-kateterizasyon
Seksüel disfonksiyon: Papaverin, sildenafil, lumbrikanlar
Vertigo: ondansetron, pirasetam
Tremor: Pirimidon, karbamezapin, gabapentin
Konstipasyon:Diyet tedavisi, laksatifler
Depresyon: Antidepresanlar (SSRI-TCA)
Isı ve egzersiz duyarlılığı: 4-aminopiridin

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Örneklemi

Çalışmaya; Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran, araştırma dahil edilme kriterlerini karşılayan, gönüllü 80(51 kadın, 29 erkek) denek katılmıştır. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji ABD nın MS Polikliniği tarafından yeni tanı almış MS hastaları, RRMS ve SPMS tanıları ile takip edilen hastalar ile karşılaştırma amacı ile aynı yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyinde nörolojik muayenesinde patoloji saptanmayan, ek nöropsikolojik hastalığı olmayan kontrol grubu alındı.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan araştırmaya yönelik etik kurul izni alındı. (Protokol Kodu: 09.2014.0017-70737436-050.06.04-1400076918) Tüm hastalara ve kontrol grubuna araştırmanın amacı ve nasıl yapılacağına ilişkin yeterli bilgi verilip,

aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.(Ek-1) Çalışmaya katılmayı kabul eden 36 denek (23 kadın, 13 erkek) ile çalışmaya başlandı.

3.2. Kullanılan Ölçekler, Testler ve İncelemeler

Deneklere ait sosyodemografik bilgiler, araştırıcı tarafından geliştirilen ve doldurulan sosyodemografik bilgi formu kullanılarak elde edildi (Ek-2). Bu form aşağıdaki bilgileri içermekteydi;

- Deneğin adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, kimlik numarası, telefon numarası, adresi,eğitim durumu, mesleği, , özgeçmişi, soygeçmişi, ailede MS hastalığı varlığı, otoimmun hastalık varlığı , sigara-alkol-madde alışkanlığı
- Rutin kan tetkikileri (Glukoz, Bun, Kreatinin, AST, ALT, Sodyum, Potasyum, Hemogram, Vitamin B12, Tiroid fonksiyon testleri, Tiroid otoantikorları, ANA, Anti DNA)

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun EDSS (Ek-3) ve MSFC (Ek-4) puanları hesaplandı. Daha sonra hasta gruba İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı tarafından ürodinami incelemesi yapıldı . Ürodinami öncesi hastaların hikâyeleri alındı, idrar tetkiki, idrar kültürü ve üriner sistem ultrasonografi istendi. Hastalara IPSS (Uluslararası Prostat Semptom Skoru) (Ek-5), IPSS-OOL (Uluslararası İdrar ile İlgili Memnuniyet Anketi)(Ek-6) ICIQ-SF (Uluslararası İnkontinans Sorgulması)(Ek-7) IIEF (Uluslararası Erektil Disfonksiyon Sorgulaması)(Ek-8) , FSFI (Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi)(Ek-9), Türkçe'ye geçerliliği-güvenilirliği yapılmış formları doldurduldu. Ürodinami öncesi bakılan idrar kültüründe üreme yok ise işleme geçilmiş, var ise uygun antibiyotik tedavisi sonrası hasta tekrar değerlendirilmiştir. Ürodinami öncesi post-miksiyonel rezidü tayini 10 Fr üretral kateter ile yapıldı. Ürodinami işlemi Aymed marka (Aymed Medikal Teknoloji San. Tic. Ltd. Şti., Ankara, Türkiye) ürodinami cihazı ile gerçekleştirildi. Hasta jinekolojik masaya alınarak litotomi pozisyonundayken antiseptik solüsyon ile perine temizliğini takiben 8F 2 yollu sistometri kateteri üretraya ve 5ml balonu olan rektal kateter rektuma yerleştirildi. Mesane 30 cc/dakika oda ısındaki steril SF ile doldurulmuştur. Doldurma esnasında sırası ile ilk idrar hissi, ilk işeme isteği, normal işeme isteği, kuvvetli işeme isteği ve maksimal mesane kapasitesi (Hastanın idrarını kaçırmadan dayanabildigi en yüksek basınç) ölçülmüştür. Ölçüm esnasında 200 cc verildikten sonra hasta litotomi pozisyonunda iken Valsalva ile idrar kaçışına bakılmıştır. Kaçış gözlenmez ise her 100cc'de tekrarlanmıştır. Ürodinami sonrası Üroflowmetri (idrar akım hızı ölçümü) yapıldı.

3.3. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler için SPSS 20 programı kullanılmıştır. YTMS, RRMS, SPMS ve sağlıklı kontrol gruplarında yaş ve eğitim değişkenleri arasındaki farka bakmak için tek yönlü varyans analizi (ONE-WAY ANOVA) kullanarak anlamlılık düzeyleri hesaplanmıştır. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ kabul edilmiştir.

Araştırma analizlerinin ilk aşamasında araştırmada kullanılan testlerdeki değişkenleri için betimsel istatistikler hesaplanmıştır. Hesaplanan betimsel istatistikler, aritmatik ortalama (M), standart sapma (SD), medyan, minimum puan, maksimum puan istatistiklerini içermektedir.

Betimsel istatistiklerin hesaplanmasının ardından, araştırma grupları olan YTMS, RRMS,SPMS ve sağlıklı kontrol grupları arasında bulunabilecek farklar non-parametrik Kruskall-Wallis Testi ile incelenmiştir. Eğer Kruskall-Wallis Testi ile YTMS, RRMS, SPMS ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmuşsa, bu farkın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek üzere Tukey HSD çoklu karşılaştırma analizi kullanılmıştır.

4. ARAŞTIRMANIN BULGULARI

4.1.Sosyodemografik Verilerin Analiz Sonuçları

4.1.1.Yaş, Cinsiyet, Eğitim Yılı

Marmara Üniversitesi Nöroloji Polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden, 36 olgu değerlendirilmeye alınmıştır. Bu olguların 10 (6 kadın, 4 erkek)'u sağlıklı kontrol grubunu, 11 (7 kadın, 4 erkek)'i yeni yanı almış Multipl Skleroz hasta grubunu , 9 (7 kadın, 2 erkek)'u Relapsing Remitting Multiple Skleroz grubunu ve 6 (3 kadın, 3 erkek) 'sı Sekonder Progresif Multiple Skleroz hasta grubunu oluşturmaktadır.

Tablo 6. YTMS, RRMS, SPMS ve Sağlıklı Kontrol Grupları için Cinsiyet Dağılımı

Değişken	**Grup**	**N (toplam)**	**N (kadın)**	**N (erkek)**
Cinsiyet	YTMS	11 (30,6 %)	7 (19,4%)	4 (11,1%)
	RRMS	9 (25%)	7 (19,4%)	2 (5,6%)
	SPMS	6 (16,7%)	3 (8,3%)	3 (8,3%)
	SK	10 (27,8%)	6 (16,7%)	4 (11,1%)

Cinsiyet için YTMS, RRMS,SPMS ve SK grupları Pearson Ki-kare Testi ile değerlendirilmiş ve gruplar arasında cinsiyet değişkeninde anlamlı bir fark izlenmemiştir.(p =0,724)

Tablo 7. YTMS, RRMS, SPMS ve Sağlıklı Kontrol Grupları için Yaş Betimsel İstatistikleri

Değişken	Grup	N	Ortalama	SD	Min.	Maks.
Yaş	SK	10	36,70	9,019	25	52
	YTMS	11	34,00	7,733	21	44
	RRMS	9	41,44	8,248	31	52
	SPMS	6	44,33	12,144	23	59

Yaş için YTMS, RRMS, SPMS ve SK grupları ANOVA Testi ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür (F = 2,1 p = 0.10).

Eğitim düzeyi için YTMS, RRMS,SPMS ve SK grupları ANOVA Testi ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür (F = 0,877 p = 0,46).

4.1.2. Kan Tetkikleri Analiz Sonuçları

Tablo 8. YTMS, RRMS, SPMS ve Sağlıklı Kontrol Grupları için Kan tetkikleri Betimsel Analizi

Değişken	Grup	N	Ortalama	SD	Min.	Maks.
BUN	SK	10	12,60	3,134	7	17
	YTMS	11	12,64	2,335	9	16
	RRMS	9	10,67	2,121	8	15
	SPMS	6	12,67	3,266	10	18

Kreatinin	SK	10	,755	,1338	,5	1,0
	YTMS	11	,695	,1190	,5	1,0
	RRMS	9	,670	,1100	,5	,9
	SPMS	6	,718	,0928	,6	,8
WBC	SK	10	6390,00	2191,118	3600	11000
	YTMS	11	6318,18	1403,437	5200	9600
	RRMS	9	6411,11	2483,166	3100	10000
	SPMS	6	7283,33	2310,339	4300	10700
Hg	SK	10	13,020	2,2503	8,9	15,9
	YTMS	11	12,627	1,8553	8,6	15,4
	RRMS	9	12,633	1,2708	10,7	14,5
	SPMS	6	14,667	1,8630	12,4	16,6
MCV	SK	10	82,73	7,180	70	93
	YTMS	11	71,78	28,383	4	94
	RRMS	9	83,58	7,548	70	92
	SPMS	6	79,85	15,732	48	89
Plt	SK	10	232100,00	72937,492	124000	345000
	YTMS	11	227909,09	52925,333	151000	302000
	RRMS	9	228333,33	74515,099	126000	353000
	SPMS	6	264833,33	103021,195	147000	373000
Sedimantasyon	SK	10	13,00	12,824	3	39
	YTMS	11	18,00	14,656	5	46
	RRMS	9	22,44	14,345	4	43
	SPMS	6	16,33	15,921	2	47
CRP	SK	10	2,7830	2,12609	1,00	6,26

	YTMS	11	3,7400	2,82589	1,24	9,67
	RRMS	9	4,9133	6,90538	1,14	22,90
	SPMS	6	2,7733	1,39517	1,57	4,75
TSH	SK	10	1,531	,7929	,6	2,8
	YTMS	11	2,130	1,4554	,9	5,7
	RRMS	9	2,006	1,3864	,1	3,9
	SPMS	6	2,037	,9223	1,0	3,2
fT3	SK	10	3,344	,5439	2,6	4,2
	YTMS	11	2,736	,2908	2,3	3,3
	RRMS	9	2,922	,2635	2,5	3,4
	SPMS	6	3,500	,4427	2,9	4,1
fT4	SK	10	1,152	,2261	,7	1,4
	YTMS	11	1,071	,1633	,8	1,4
	RRMS	9	1,230	,3567	,9	2,1
	SPMS	6	1,200	,1624	1,0	1,4
Vitamin B12	SK	10	285,000	132,7914	168,0	633,0
	YTMS	11	262,364	137,5713	102,0	500,0
	RRMS	9	521,889	265,7190	194,0	947,0
	SPMS	6	334,000	69,4176	279,0	471,0

Kan tetkikleri, YTMS, RRMS, SPMS ve SK grupları ANOVA Testi ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında fT3 ($F = 6,934$ $p < 0.001$) ve Vitamin B12 ($F=4,479$ $p<0,01$) anlamlı fark bulunduğu görülmüştür. Daha sonra uygulanan çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD ‘de ise fT3 için YTMS’lerin SPMS (sign <0,035) sağlıklı kontrollere (sign <0,044)) göre; Vitamin B12 için RRMS’lerin YTMS (sign< 0,01)sağlıklı kontrollere (sign<0,02) göre farklı oldukları saptanmıştır.

Tablo 9. YTMS, RRMS, SPMS ve Sağlıklı Kontrol Grupları için ANA pozitifliği Dağılımı

		ANA		Toplam
		negatif	pozitif	
SK	N	10	0	10
	%	100,0%	0,0%	100,0%
YTMS	N	9	2	11
	%	81,8%	18,2%	100,0%
RRMS	N	9	0	9
	%	100,0%	0,0%	100,0%
SPMS	N	6	0	6
	%	100,0%	0,0%	100,0%

ANA pozitifliği için YTMS, RRMS,SPMS ve SK grupları Pearson Ki-kare Testi ile değerlendirilmiş ve gruplar arasında ANA pozitifliği değişkeninde anlamlı bir fark izlenmemiştir.(p =0,186)

4.2.EDSS ve MSFC Puanları Analiz Sonuçları

Tablo 10. EDSS ve MSFC Puanları Betimsel Analizi

	N	Ortalama	SD	Min.	Maks.
EDSS	36	1,347	1,8040	,0	6,0
25 Adım Yürüme	36	8,326	7,2344	4,5	40,0
9 Delikli Dominant	36	21,521	4,8872	14,7	36,8
9 Delikli Nondominant	36	24,076	10,0543	15,3	68,1
Kognitif	36	30,861	17,6281	,0	56,0

EDSS ve MSFC puanları; YTMS, RRMS, SPMS ve sağlıklı kontroller ile Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında EDSS (p=0,0001), 25 Adım Yürüme (p=0,0001) 9Delikli Dominant (p=0,0001), 9 Delikli Nondominant (p=0,0001) puanlarında anlamlı fark bulunduğu görülmüştür. Daha sonra uygulanan çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD 'de ise EDSS puanları için RRMS grubunun YTMS (p=0,015) SPMS (p= 0,0001) ve sağlıklı kontrol gruplarına (p=0,0001) göre farklı olduğu görülmüştür. 25 Adım türüme testi için SPMS grubunun YTMS (p=0,0001), RRMS (p=0,0001) ve sağlıklı kontrollere(p=0,0001) göre farklı olduğu görülmüştür. 9 Delikli Dominant Testi için SPMS grubunun YTMS(p=0,001) ve sağlıklı kontrollere (p=0,0001) göre, RRMS grubunun sağlıklı kontrol grubuna(p=0,001) göre farklı olduğu görülmüştür. 9 Delikli Nondominant Testi için SPMS grununun, YTMS (p=0,003) , RRMS (p=0,07) ve sağlıklı kontrol (p=0,001) grubuna göre anlamlı olarak farklı olduğu görülmüştür. Kognitif Testi için gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 11.YTMS, RRMS, SPMS ve Sağlıklı Kontrol Grupları için EDSS, 25 Adım Yürüme, 9 Delikli Dominant, 9 Delikli Nondominant ve Kognitif puanları Tukey HSD Çoklu Karşılaştırma Analizi Sonuçları

	1.Grup	2.Grup	Ort. Fark	Std. Hata	P
EDSS	kontrol	ytms	-,5000	,3525	,498
		rrms	-1,6667	,3707	**,000**
		spms	-4,6667	,4167	**,000**
	ytms	kontrol	,5000	,3525	,498
		rrms	-1,1667	,3627	**,015**
		spms	-4,1667	,4095	**,000**
	rrms	kontrol	1,6667	,3707	**,000**
		ytms	1,1667	,3627	**,015**
		spms	-3,0000	,4253	**,000**
	spms	kontrol	4,6667	,4167	**,000**
		ytms	4,1667	,4095	**,000**
		rrms	3,0000	,4253	**,000**
25 Adım Yürüme	kontrol	ytms	-,5441	2,0322	,993
		rrms	-2,8072	2,1370	,561
		spms	-15,8600	2,4018	**,000**
	ytms	kontrol	,5441	2,0322	,993
		rrms	-2,2631	2,0905	,702
		spms	-15,3159	2,3605	,000

	rrms	kontrol	2,8072	2,1370	,561
		ytms	2,2631	2,0905	,702
		spms	-13,0528	2,4513	**,000**
	spms	kontrol	15,8600	2,4018	**,000**
		ytms	15,3159	2,3605	**,000**
		rrms	13,0528	2,4513	**,000**
9 Delikli Dominant	kontrol	ytms	-3,0141	1,4508	,182
		rrms	-6,6050	1,5257	**,001**
		spms	-10,5217	1,7147	**,000**
	ytms	kontrol	3,0141	1,4508	,182
		rrms	-3,5909	1,4925	,096
		spms	-7,5076	1,6852	**,001**
	rrms	kontrol	6,6050	1,5257	**,001**
		ytms	3,5909	1,4925	,096
		spms	-3,9167	1,7501	,135
	spms	kontrol	10,5217	1,7147	**,000**
		ytms	7,5076	1,6852	**,001**
		rrms	3,9167	1,7501	,135
9 Delikli Nondominant	kontrol	ytms	-2,6968	3,5276	,870
		rrms	-7,6928	3,7096	,183
		spms	-18,5650	4,1692	**,001**
	ytms	kontrol	2,6968	3,5276	,870

		rrms	-4,9960	3,6289	,523
		spms	-15,8682	4,0976	**,003**
	rrms	kontrol	7,6928	3,7096	,183
		ytms	4,9960	3,6289	,523
		spms	-10,8722	4,2552	**,070**
	spms	kontrol	18,5650	4,1692	**,001**
		ytms	15,8682	4,0976	**,003**
		rrms	10,8722	4,2552	**,070**
Kognitif	kontrol	ytms	11,3273	7,4855	,442
		rrms	13,1556	7,8716	,355
		spms	17,9333	8,8469	,199
	ytms	kontrol	-11,3273	7,4855	,442
		rrms	1,8283	7,7002	,995
		spms	6,6061	8,6948	,872
	rrms	kontrol	-13,1556	7,8716	,355
		ytms	-1,8283	7,7002	,995
		spms	4,7778	9,0293	,951
	spms	kontrol	-17,9333	8,8469	,199
		ytms	-6,6061	8,6948	,872
		rrms	-4,7778	9,0293	,951

Tablo 12. EDSS, 25 Adım Yürüme, 9 Delikli Dominant, 9 Delikli Nondominant ve Kognitif Puanları Arasındaki Korelasyon Analizi

		EDSS	25 Adım Yürüme	9DelikliDominant	9Deliklinondominant	Kognitif
EDSS	**Pearson Correlation**	1	**,809****	**,787**	**,737**	**-,379**
	p değeri:		**,000**	**,000**	**,000**	**,023**
	N	36	36	36	36	36

EDSS, 25 Adım Yürüme, 9 Delikli Dominant, 9 Delikli Nondominant ve Kognitif Puanları arasında yapılan korelasyon analizinde EDSS, 25 Adım yürüme, 9 Delikli Dominant ve 9 Delikli Nondominant puanları arasında pozitif korelasyon , EDSS ve Kognitif puanları arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

4.3.Ürolojik Değerlendirme Analizleri

Tablo 13. Gruplara Göre İnkontinans Sıklığı

			İnkontinans	
			yok	**var**
grup	**kontrol**	**N**	10	0
		%	100,0%	,0%
	ytms	**N**	10	1
		%	90,9%	9,1%
	rrms	**N**	5	4
		%	55,6%	44,4%
	spms	**N**	0	6
		%	,0%	100,0%

İnkontinans sıklığı için YTMS, RRMS,SPMS ve SK grupları Pearson Ki-kare Testi ile değerlendirilmiş ve gruplar arasında inkontinans sıklığı değişkeninde anlamlı bir fark izlenmiştir.(p =0,0001)

Tablo 14. Hastalık Süresi ile İnkontinans Korelasyonu

		Hastalık süresi
İnkontinans	Pearson Correlation	,412*
	P değeri	**,036**
	N	26

Hastalık süresi ile inkontinans sıklığı arasındaki korelasyona bakıldığında anlamlı bir fark izlenmiştir. (p<0,05)

Tablo 15. IPSS, IPSS-QOL, ICIQ-SF Testleri Betimsel Analizi

	N	Ortalama	SD	Min.	Maks.
IPSS	36	7,42	7,625	0	29
IPSS-QOL	36	1,42	1,628	0	6
ICIQ-SF	36	2,47	4,784	0	19

IPSS, IPSS-QoL, ICIQ-SF testleri ; YTMS, RRMS, SPMS ve sağlıklı kontroller ile Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında IPSS (p=0,02), IPSS- QoL (p=0,002) ICIQ-SF(p=0,0001) puanlarında anlamlı fark bulunduğu görülmüştür. Daha sonra uygulanan çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD ‘de ise IPSS testinde SPMS grubu ile sağlıklı kontroller

arasında (p=0,026) , IPSS-QoL testinde sağlıklı kontroller ile RRMS (p=0,068) ve SPMS (p=0,001) arasında, ICIQ-SF testinde SPMS ve sağlıklı kontroller arasında (p=0,019) anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 16.YTMS, RRMS, SPMS ve Sağlıklı Kontrol Grupları için IPSS, IPSS-QoL, ICIQ-SF testleri Tukey HSD Çoklu Karşılaştırma Analizi Sonuçları

	1.Grup	2.Grup	Ort. Fark	Std. Hata	P
IPSS	**kontrol**	ytms	-4,964	3,046	,377
		rrms	-6,822	3,203	,165
		spms	-10,767*	3,600	**,026**
	ytms	kontrol	4,964	3,046	,377
		rrms	-1,859	3,134	,933
		spms	-5,803	3,538	,371
	rrms	kontrol	6,822	3,203	,165
		ytms	1,859	3,134	,933
		spms	-3,944	3,674	,708
	spms	kontrol	10,767*	3,600	**,026**
		ytms	5,803	3,538	,371
		rrms	3,944	3,674	,708
IPSS-QOL	**kontrol**	ytms	-1,355	,580	,111
		rrms	-1,567	,610	**,068**
		spms	-3,067*	,686	**,001**
	ytms	kontrol	1,355	,580	,111
		rrms	-,212	,597	,984
		spms	-1,712	,674	,073
	rrms	kontrol	1,567	,610	**,068**

		ytms	,212	,597	,984
		spms	-1,500	,700	,162
	spms	kontrol	3,067*	,686	**,001**
		ytms	1,712	,674	,073
		rrms	1,500	,700	,162
		spms	-1,500	,764	,379
ICIQ-SF	**kontrol**	ytms	-1,727	1,903	,801
		rrms	-3,111	2,001	,418
		spms	-7,000*	2,249	**,019**
	ytms	kontrol	1,727	1,903	,801
		rrms	-1,384	1,958	,894
		spms	-5,273	2,211	,100
	rrms	kontrol	3,111	2,001	,418
		ytms	1,384	1,958	,894
		spms	-3,889	2,296	,343
	spms	kontrol	7,000*	2,249	**,019**
		ytms	5,273	2,211	,100
		rrms	3,889	2,296	,343

4.4.EDSS ve MSFC testleri ile Ürolojik Testlerin Analizi

Tablo 17. EDSS ile IPSS, IPSS-QoL, ICIQ-SF Testleri Arasındaki Korelasyon Analizi

		IPSS	IPSSQOL	ICIQSF	EDSS
EDSS	Pearson Correlation	,491	,582	,611	**1**
	pdeğeri	**,002**	**,000**	**,000**	
	N	36	36	36	36

EDSS ile IPSS, IPSS-QoL, ICIQ-SF Testleri arasında yapılan korelasyon analizinde EDSS ile IPSS, IPSS-QoL, ICIQ-SF Testleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır.

Tablo 18. MSFC ile IPSS, IPSS-QoL, ICIQ-SF skorları Arasındaki Korelasyon Analizi

		25 Adım Yürüme	9Deliklidominant	9Deliklinondominant	Kognitif
	Pearson Correlation	,211	,596**	,228	-,317
IPSS	Pdeğeri	,216	**,000**	,180	,060
	N	36	36	36	36
	Pearson Correlation	,405*	,663**	,351*	-,277
IPSSQOL	P değeri	,014	**,000**	**,036**	,102
	N	36	36	36	36
	Pearson Correlation	,427**	,786**	,355*	-,563**
ICIQSF	P değeri	**,009**	**,000**	**,034**	**,000**
	N	36	36	36	36

MSFC testinde alt ekstremite , üst ekstremite ve bilişsel işlevleri gösteren tüm skorlar sadece ICIQ-SF skoru ile korele bulunmuştur. ($p<0,05$)

Tablo 19. Hastalık Süresi ile IPSS, IPSS-QoL, ICIQ-SF Testleri Arasındaki Korelasyon Analizi

		Hastalıksüresi	IPSS	IPSSQOL	ICIQSF
Hastalık Süresi	Pearson Correlation	1	,005	-,033	,150
	P değeri		,981	,874	,464
	N	26	26	26	26

Hastalık süresi ile IPSS, IPSS-QoL, ICIQ-SF testleri ile yapılan korelasyon analizinde; hastalık süresi ile IPSS, IPSS-QoL, ICIQ-SF testleri arasında paralellik gösterilememiştir. (p>0,05)

4.5.Cinsel Fonksiyon Sorgulamaları Analizi

Tablo 20. Erkek Cinsiyette IIEF-5 testinin Betimsel Analizi

		N	Ortalama	STD	Std Hata	Min.	Maks.
IIEF-5	SK	4	23,00	2,160	1,080	20	25
	YTMS	3	24,33	,577	,333	24	25
	RRMS	2	15,00	11,314	8,000	7	23
	SPMS	2	18,50	7,778	5,500	13	24
	Toplam	11	21,09	5,804	1,750	7	25

Erkek cinsiyette bakılan IIEF -5 testinde YTMS, RRMS, SPMS ve sağlıklı kontroller ile ANOVA testi ile değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. (p=0,288). 2 erkek soruları cevaplandırmak istememiştir. IIEF-5 testi ile EDSS ve hastalık süresi arasında bakılan korelasyon analizinde ilişki gösterilememiştir. (p>0,05)

Tablo 21. Kadın Cinsiyette FSFI Testinin Betimsel Analizi

		N	Ortalama	STD	Std Hata	Min.	Maks.
FSFI	**SK**	5	63,00	15,411	6,892	48	85
	YTMS	5	67,00	13,892	6,213	51	86
	RRMS	4	73,00	12,806	6,403	54	82
	SPMS	2	45,50	24,749	17,500	28	63
	Toplam	16	64,56	16,083	4,021	28	86

Kadın cinsiyette bakılan FSFI testinde YTMS, RRMS, SPMS ve sağlıklı kontroller ile ANOVA testi ile değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. (p=0,267) SK grubundan 1 kadın, YTMS grubundan 2 kadın, RRMS grubundan 3 kadın , SPMS grubundan 1 kadın soruları cevaplandırmak istememiştir.FSFI skoru ile EDSS skoru ve hastalık süresi arasında yapılan korelasyon analizinde ilişki gösterilememiştir. (p>0,05)

4.6. Ürodinami Sonuçları Analizi

Tablo 22.YTMS, RRMS ve SPMS Gruplarında Ürodinami Sonuçları Dağılımı

		Ürodinami Sonuçları						Toplam
		Yapılmayan	DO	DO+DSD	DSD	DU	Normal	
SK	N	10	0	0	0	0	0	10
	%	90,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	27,8%
YTMS	N	0	1	1	0	2	7	11
	%	0,0%	25,0%	33,3%	0,0%	100,0%	53,8%	30,6%
RRMS	N	1	1	0	2	0	5	9
	%	9,1%	25,0%	0,0%	66,7%	0,0%	38,5%	25,0%
SPMS	N	0	2	2	1	0	1	6
	%	0,0%	50,0%	66,7%	33,3%	0,0%	7,7%	16,7%
Toplam	N	11	4	3	3	2	13	36
	%	30,6%	11,1%	8,3%	8,3%	5,6%	36,1%	100,0%

YTMS grubunda 11 hastaya Ürodinami incelemesi yapılmış.7 hastada sonuç normal bulunmuştur. RRMS grubunda 8 hastaya yapılmış 5 hastada normal sonuç bulunmuştur. SPMS grubunda 6 hastaya Ürodinami incelemesi yapılmış ve 1 hastada normal sonuç gelmiştir. YTMS, RRMS, SPMS grupları Pearson Ki-kare Testi ile değerlendirilmiş ve gruplar arasında Ürodinami değişkeninde anlamlı bir fark izlenmiştir.(p =0,0001) Çalışmamızda ürodinami yapılmış olan hastaların 52% sinde normal ürodinamik bulgular 16% ile detrusor aşırı aktivitesi (DO) 12% oranında Detrusor sfinkter dissinerjisi (DSD) , 12% oranında DSD ve DO, 8% oranında Detrusor hipoaktivitesi (DO) görülmüştür.

Tablo 23.YTMS, RRMS, SPMS gruplarında Mesane Kapasitesi Betimsel Analizi

	N	Ortalama	STD	Std Hata	Min.	Maks.
YTMS	11	503,45	49,125	14,812	433	600
RRMS	8	435,38	73,725	26,066	278	506
SPMS	6	384,33	150,414	61,406	178	604
Toplam	25	453,08	98,759	19,752	178	604

Mesane kapasitesi, YTMS, RRMS, SPMS gruplarında ANOVA Testi ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı fark bulunduğu görülmüştür. (p=0,042) Daha sonra uygulanan çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD 'de YTMS ve SPMS gruplarında anlamlı fark bulunmuştur. (p=0,039)

Tablo 24. YTMS, RRMS, SPMS Grupları için Mesane Kapasitesi Tukey HSD Çoklu Karşılaştırma Analizi Sonuçları

	1.Grup	2.Grup	Ort. Fark	Std. Hata	P
Mesane Kapasitesi	**YTMS**	RRMS	68,080	41,478	,250
		SPMS	119,121	45,304	**,039**
	RRMS	YTMS	-68,080	41,478	,250
		SPMS	51,042	48,209	,549
	SPMS	YTMS	-119,121	45,304	**,039**
		RRMS	-51,042	48,209	,549

Tablo 25. EDSS ile Mesana Kapasitesi Arasındaki Korelasyon Analizi

		Mesane Kapasitesi
EDSS	Pearson Correlation	**-,521**
	P değeri	**,008**
	N	25

EDSS ile Mesana Kapasitesi Arasında bakılan korelasyon analizinde negatif yönde bir korelasyon saptanmıştır. (p= 0,008) 25 Adım yürüme ve Mesane kapasitesi arasında bakılan korelasyon analizinde negatif yönde bir korelasyon saptanmıştır. (p=0,003) Hastalık süresi ve mesane kapasitesi arasında bakılan korelasyon analizinde ilişki gösterilememiştir.

Tablo 26. YTMS, RRMS, SPMS gruplarında Qmaks. Betimsel Analizi

	N	**Ortalama**	**STD**	**Std Hata**	**Min.**	**Maks.**
YTMS	9	17,00	6,305	2,102	8	25
RRMS	8	18,88	7,357	2,601	12	33
SPMS	6	16,00	8,626	3,521	3	27
Toplam	23	17,39	7,069	1,474	3	33

Qmaks. , YTMS, RRMS, SPMS gruplarında ANOVA Testi ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür.. (p>0,005)

Tablo 27.EDDS ile Qmaks. Arasında Korelasyon Analizi

		Qmaks
EDSS	Pearson Correlation	-,140
	P değeri	,524
	N	23

EDSS ile Q maks. Değeri arasında bakılan korelasyon analizinde; EDSS ve Q maks. Arasında korelasyon bulunmamıştır. (p>0,05)

Tablo 28. YTMS, RRMS, SPMS gruplarında PMR Betimsel Analizi

	N	Ortalama	STD	Std Hata	Min.	Maks.
YTMS	10	37,90	51,507	16,288	0	115
RRMS	8	47,25	79,024	27,939	0	210
SPMS	6	99,83	94,366	38,525	0	230
Toplam	24	56,50	74,462	15,200	0	230

PMR, YTMS, RRMS, SPMS gruplarında ANOVA Testi ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür.. (p>0,005)

Tablo 29.EDSS ve PMR Arasındaki Korelasyon Analizi

		PMR
EDSS	Pearson Correlation	,293
	P değeri	,164
	N	24

EDSS ve PMR arasında bakılan korelasyon analizinde, EDSS ve PMR arasında korelasyon bulunmamıştır. (p>0,05)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Multipl Skleroz hastalarında ürolojik semptomların hastalık progresyonu ile ilişkisinin değerlendirilmesi temel araştırma problemimizi oluşturmuştur. Bu nedenle YTMS, RRMS, SPMS ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere dört grup birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda gruplar arasında yaş, cinsiyet ve eğitim yılı değişkenlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Multipl Skleroz hastalarında rutin baktığımız kan tetkikileri sonucunda fT3 ve Vitamin B12 düzeylerinde farklılık görülmüştür. B12 düzeyi ortalaması RRMS grubunda diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Bu RRMS grubu hastalarının doktor kontrolünde olmaları ve kan tetkikilerinin aralıklı olarak yapılması ile ilişkilendirilebilir. Najafi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda B12 eksikliği ile Multiple Skleroz arasında bir ilişki gösterilememiştir. (100) Kocer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre ise Vitamin B12 eksikliği ile Multiple Skleroz arasında ilişki göterilmiştir. (101) FT3 düzeyi ortalaması YTMS grubunda diğer gruplara göre düşük bulunmuştur. Kiessling ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda Multiple Skleroz hastalarında fT4 düzeyi yüksek bulunmuştur.(102) Kriesler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Interferon-beta1b tedavisine yan etki olarak görülebileceği söylenmiştir.(103)

Santral sinir sisteminin ilerleyici bir hastalığı olarak Multipl Skleroz dinamik bir sürece sahiptir. Hastalığın gidişi boyunca özürlülüğün değerlendirilmesi kilit öneme sahiptir ve özellikle tedavi kararını belirlemede çok önemlidir.

EDSS MS hastalarının değerlendirilmesinde en yaygın biçimde kullanılan ve iyi tanımlanmış bir ölçektir ancak orta değerdeki puanlarda EDSS bir ambulasyon indeksi gibidir.(61) Yüksek puanlarda EDSS basamakları farkları belirlemede duyarsız olacak biçimde çok geniştir. Herhangi bir puan düzeyinde MS için çok önemli bir özürlülük nedeni olan bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinden uzak bir ölçektir.EDSS, 4.0-6.5 arasında üst ekstremite işlevlerinin değerlendirilmesine duyarsızdır.

MSFC, 1994 yılında ABD MS Derneği'nin önderliğinde geliştirilen ve 1999'da son şekli verilen nicel bir ölçektir.(104,99) Alt ekstremite, üst ekstremite işlevleri ve bilişsel işlevler test edilir. Alt ekstremite işlevleri için 24 Adım Yürüme kullanılır. Burada, hastanın 25 feet (yaklaşık 8 metre)'lik bir uzaklığı ne kadar sürede kat ettiği hesaplanır. Test iki kez yinelenerek ortalaması alınır. Üst ekstremite işlevleri için 9- Delikli Çivi kullanılır: Dokuz

delikli test materyaline, bu deliklere uygun çubukların mümkün olduğunca hızlı bir biçimde yerleştirilmesine dayanır. Sağ ve sol eller(Dominant ve Nondomiant) için ikişer kez olmak üzere dört kez yinelenen testte, ortalama alınarak sonuç elde edilir. Bilişsel işlevler için Paced Auditory Serial Additional Test (PASAT)'in 3 saniyelik versiyonu kullanılır (PASAT-3). Hastadan, üçer saniye aralıklarla bir teypten duyduğu tek basamaklı sayıları toplaması istenir

Her ne kadar, MS'te, EDSS özürlülük değerlendirmesinde en yaygın kullanılan ölçekse de yukarıda belirtilen sorunlardan dolayı yeni ölçeklerin geliştirilmesi gerekmiştir..MSFC'nin kimi özellikleri EDSS'nin zayıf olduğu yönleri gideriyor gibi görünmektedir: MSFC, hastanın güncel durumuna ilişkin nicel veriler sağlamaktadır. Bu durum hastayla ilgili değerlendirmeyi (herhangi bir ilaca karşı yanıt başta olmak üzere) nesnel olarak yapmayı olanaklı kılmaktadır. Gerek MSFC'nin uygulamaya sunum çalışmasında, gerekse atak tedavisine yanıtın değerlendirilmesine ilişkin çalışmada MSFC'nin EDSS yerine kullanılabileceği gösterilmiştir.Son zamanlarda yapılan bir çalışma ile MSFC'nin EDSS'den daha duyarlı olduğu hem atak tedavisinin izleminde (105) hem de izlem döneminde gösterilmiştir.(106) Ayrıca immunomodülatör tedavinin izleminde de MSFC, EDSS'den üstün gibi görünmektedir.(106) Öte yanan vizüel fonksiyonları göstermemesi MSFC nin zayıf yönlerini oluşturmaktadır.(107,108) Bizim çalışmamızda YTMS, RRMS, SPMS ve sağlıklı kontrol grubu arasında EDSS ve MSFC puanlarına bakıldığında, EDSS puanlarında RRMS grubunun ,YTMS, SPMS ve sağlıklı kontrollere göre farklı olduğu , MSFC değerlendirmesinde ise SPMS grubunun , YTMS, RRMS ve sağlıklı kontrol gruplarına göre farklı bulunmuştur.EDSS, 25 Adım Yürüme, 9 Delikli Dominant, 9 Delikli Nondominant puanları arasında pozitif ilişki, EDSS ve Kognitif puanları arasında negatif ilişki gösterilmiştir.

Çalışmamızda YTMS, RRMS, SPMS ve SK grupları arasında inkontinans sıklığı değişkeninde anlamlı bir fark izlenmiştir.Hastalık süresi ilerledikçe inkontinans sıklığında artış olduğu görülmüştür.Bu sonuç yapılmış diğer çalışmalarla benzer şekilde bulunmuştur.(109,110,111)

Çalışmamızda IPSS testinde SPMS grubu ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunmuştur. IPSS skorları ile özürlülük durumu (EDSS) ile ilişkilidir.Üriner sistem yakınmaları ile EDSS arasındaki ilişki daha önce yapılmış diğer çalışmalarda da gösterilmiştir.(110, 112, 113,114) Ukkonen ve arkadaşlarının PPMS hastalar ile yaptıkları çalışmada üriner semptomlar ile EDSS arasında ilişki gösterilememiştir. (115) Porru ve

arkadaşlarının çalışmasında da alt üriner sistem semptomları ile EDSS arasında ilişki bulunamamıştır. (116) Hastalık süresi ile IPSS skoru arasında paralellik bulunmamıştır. Bu sonuç daha önce yapılmış olan diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur.(113,117)

IPSS-QOL testinde sağlıklı kontroller ile RRMS ve SPMS arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur. IPSS-QOL skoru ile hastalık süresi arasında ilişki gösterilemezken, EDSS skoru arasında pozitif ilişki gösterilmiştir. Araki ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da da benzer şekilde IPSS-QOL skoru ile hastalık süresi ile anlamlı korelasyon göstermezken, EDSS skoru ile anlamlı olarak korele bulunmuştur.(113) IPSS-QOL ile MSFC değerleri arasında korelasyon gösterilememiştir.

ICIQ-SF testi idrar kaçırma tanısı için geliştirilmiş bir testtir. Çalışmamızda SPMS gubu ve sağlıklı kontroller arasında ICIQ-SF skoru için anlamlı fark bulunmuştur. ICIQ-SF skoru; EDSS skoru ve MSFC değerleri ile ilişkili bulunurken, hastalık süresi ile ilişkisi gösterilememiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda ICIQ-SF sorgulaması kullanılmamış olduğundan bulgularımız literatür verileri ile karşılaştırılamamıştır.

Erkek cinsiyette bakılan IIEF -5 testinde YTMS, RRMS, SPMS ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.IIEF-5 testi ile EDSS ve hastalık süresi arasında bakılan korelasyon analizinde ilişki gösterilememiştir. Dachille ve arkadaşlarının 124 erkek hasta ile yaptıkları çalışmada; (118) 25 hastada (20.1%) ciddi erektil disfonksiyon bulunurken (IIEF skoru <10) bizim çalışmamızda sadece 1 hastada (0,02 %) ciddi erektil disfonksiyon gösterilmiştir buda çalışma grubumuzun sayısının yeterli olmaması ile açıklanabilir.

Kadın cinsiyette bakılan FSFI testinde YTMS, RRMS, SPMS ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. FSFI skoru ile EDSS skoru ve hastalık süresi arasında ilişki gösterilememiştir. Yapılmış olan diğer çalışmalarda FSFI skorunun EDSS skoru ve hastalık süresi ile negatif korelasyonu olduğu gösterilmiştir.(119,120) Bizim çalışmamızda EDSS ve hastalık süresi ile ilişkinin gösterilememesi çalışma grubumuzun sayısının yeterli sayıda olmaması ile açıklanabilir.

YTMS, RRMS, SPMS grupları arasında Ürodinami sonuçları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlenmiştir. Çalışmamızda ürodinami yapılmış olan hastaların 52% sinde normal ürodinamik bulgular bulunmuştur. Çalışmamızda 2.en sık saptadığımız ürodinamik bulgu 16% ile detrusor aşırı aktivitesi (DO) olmuştur. Detrusor sfinkter dissinerjisi (DSD)

12% oranında, DSD ve DO 12% oranında görülmüştür. Detrusor hipoaktivitesi (DU) 8% oranında görülmüştür. Yapılan çalışmalarda Multiple Sklerozlu hastalarda en sık görülen ürodinamik bulguların DO ve DSD olduğu bildirilmektedir. (109, 110,121,122,111) Porru ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise Multipl Skleroz hastalarında, detrusor hipoaktivite (DU) yaygın ürodinamik anormallik olarak bulunmuştur.(116)

Mesane kapasitesi, YTMS, RRMS, SPMS gruplarında karşılatırıldığında YTMS ve SPMS grupları arasında fark bulunmuştur. SPMS grubunda mesane kapasitesi değerlerinin daha düşük bulunduğu görülmüştür. Çalışmamıza göre mesana Kapasitesi ile EDSS ve 25 adım yürüme testinde ilişki bulunmuştur. EDSS skoru ve 25 adım yürüme skoru arttıkça masene kapasitesinin azaldığı görülmüştür. Mesane kapasitesi ve hastalık süresi arasında ilişki gösterilememiştir.

İşeme sırasındaki tepe akım hızı (Qmaks.) ve işeme sonrası rezidü idrar (PMR) bakımından YTMS, RRMS ve SPMS grupları arasında fark saptanmamış olup EDSS skoru , MSFC değerleri ve hastalık süresi ile ilişkisi gösterilememiştir. Kirchhof ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PMR ile özürlülük arasında lineer bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

6. SONUÇLAR

- Multipl Skleroz hastalarında hastalık süresi ilerledikçe inkontinans sıklığında artış olduğu görülmüştür.
- IPSS, IPSS-QOL, ICIQ-SF skorlarında YTMS, RRMS, SPMS ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı fark olduğu.saptanmıştır. Semptom sorgulamaları ile EDSS skoru korele bulunmuştur. EDSS skoru arttıkça alt üriner sistem yakınmalarında artış beklenen bir sonuçtur. Semptom sorgulamaları ve hastalık süresi arasında ilişki gösterilememiştir.
- Çalışma grubumuzun sayısının yeterli olmaması nedeniyle erkek hastalarda sorgulanan IIEF -5 testinde YTMS, RRMS, SPMS ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. IIEF-5 testi ile EDSS ve hastalık süresi arasında ilişki gösterilememiştir.
- Çalışma grubumuzun sayısının yeterli olmaması nedeniyle kadın hastalarda bakılan FSFI testinde YTMS, RRMS, SPMS ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. FSFI skoru ile EDSS skoru ve hastalık süresi arasında ilişki gösterilememiştir.
- Çalışmamızda en sık saptadığımız ürodinamik patoloji detrusor aşırı aktivitesi (DO) olmuştur.
- Mesane kapasitesi, YTMS, RRMS, SPMS gruplarında karşılatırıldığında YTMS ve SPMS grupları arasında fark bulunmuştur. SPMS grubunda mesane kapasitesi değerlerinin daha düşük bulunduğu görülmüştür. Mesana Kapasitesi ile EDSS ve 25 adım yürüme testi arasında ilişki gösterilmiştir. EDSS skoru ve 25 adım yürüme skoru arttıkça masene kapasitesinin azaldığı görülmüştür. Mesane kapasitesi ve hastalık süresi arasında ilişki gösterilememiştir.
- Üriner semptom skorlarının ve ürodinamik bulguların özürlülük durumu ile ilişkili olması nedeniyle semptom skorları ve ürodinamik bulgular hastalığın durumunu yansıtabilir ve nörolojik durumun değerlendirilmesinde yardımcı olabilir.
- Multipl skleroz hastalarında alt üriner sistem semptomları sık görülmektedir. Bu semptomların hastaların yaşam kaliteleri üzerinde ciddi etkileri vardır bu nedenle erken tanı konulup tedavi edilmesi MS hasta takibinde önemli bir basamağı oluşturmaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE: Multiple sclerosis and the urologist. J Urol. 1999, 161:743-57.

2. Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM, Grasso MG, Vespasiani G, Castellano V.: Urological dysfunctions and upper urinary tract involvement in multiple sclerosis patients. Neurourol Urodyn. 1998, 17:89-98.

3. Koldewijn EL, Hommes OR, Lemmens WA, Debruyne FM, van Kerrebroeck PE: Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease-related parameters in multiple sclerosis. J Urol. 1995, 154:169-173.

4. Ferrante P. The puzzling natural history of multiple sclerosis: a challenge for the research and care. J. Neurovirol 2000; 6 (Suppl 2): 1-3.

5. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. History- Patology, pathogenesis and pathophysiology. Multiple Sclerosis in Clinical Practice (First ed) Taylor & Francis Group, London 2003: 1-29, 103-29

6. Hickey WF. The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. J Neuroimmunol. 1999; 98: 37-44.)

7. Eraksoy M, Akman Demir G. Merkezi sinir sisteminin myelin hastalıkları: Öge E, Baykam B (editor). Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Noroloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2011: 603-30.)

8. Mc Graw-Hill, Multiple sclerosis: In Gilroy J.(edt) Basic Neurology (3rd ed), New York. St.Louis, San Francisco 2000: 199-223.

9. Sadiq SA, Miller JR. Demyelinating Diseases: In Rowland LP (edt), Merritt's Texbook of Neurology, Williams & Wilkins. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong 1995: 805-829.

10. Paty DW, Nosevorthy JH, Ebers GC. Diagnosis of Multiple Sclerosis: In Paty DW, Ebers GC (eds), Multiple Sclerosis. FA. Davis Company, Philadelphia 1998: 48-134.)

11. Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. J Neuro Virol. 2000; 6 (Suppl 2): 10-14.

12. Mirza M. Multipl Sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. Erciyes Tıp Dergisi 2002; 24:40.7.

13. Kurtzke JF. Eqidemilogy of multipl sclerosis including special reference to developing countries. Eur J Neurol, 1998; 5 (Suppl): 5-6.)
14. Türk Börü U, Alp R, Sur H, Gül L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. Neuroepidemiology 2006;27:17–21.
15. Y Ç, O B, A K. Edirne Şehir Merkezinde Multipl Skleroz Prevalansı Çalışması. 39. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2006

16. Lublin FD, Miller AE. Multipl skleroz ve santral sinir sisteminin diğer demiyelinizan hastalıkları: In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM. Neurology in Clinical Practice. Çeviri editörü: Tan E, Özdamar SE. Beşinci edisyon. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008; 1583-1615.

17. Turk Boru U, Alp R, Sur H, Gul L. Prevalance of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, İstanbul, Turkey. Neuroepidemiology 2006; 27:17-21.
18. Bradley W.G, Daroff R.B, Fenichel G.M, Jankovic J.Neurology in clincal practice pp.1584-1612, 5th Edition, USA ,2008
19. Meritt's Neurology, Onbirinci baskı, Lewis P. Rowland

20. Ebers GC, Sadovnick AD. Epidemiology: In Paty DW, Ebers GC (eds), Multiple Sclerosis, 1998; 5-28.
21. Page WF, Kurtzke JF, Murphy FM, Normal JR. Epidemiology of multiple sclerosis in US Veterans: Ancestry and the risk of multiple sclerosis. Ann Neurol. 1993; 33: 632-639.
22. Dittel BN. CD4 T cells: Balancing the coming and going of autoimmune-mediated inflammation in the CNS. Brain, Behavior, and Immunity 2008;22:421–30.
23. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. Neurologic Clinics 2005;23:77–105
24. Jiang H, Zhang SI, Pernis B. Role of CD8+ T cells in murine experimental allergic encephalomyelitis. Science (New York, NY) 1992;256:1213–5
25. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. Brain : a Journal of Neurology 2000;123 Pt 6:1174–83
26. Neumann H, Medana IM, Bauer J, Lassmann H. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. Trends in Neurosciences 2002;25:313–9

27. Anderton SM, Liblau RS. Regulatory T cells in the control of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. Current Opinion in Neurology 2008;21:248–54.
28. Zozulya AL, Wiendl H. The role of regulatory T cells in multiple sclerosis. Nature Clinical Practice Neurology 2008;4:384–98
29. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. Brain Pathology (Zurich, Switzerland) 2004;14:164–74.
30. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. Brain : a Journal of Neurology 2007;130:1089–104
31. Harris VK, Sadiq SA. Disease biomarkers in multiple sclerosis: potential for use in therapeutic decision making. Molecular Diagnosis & Therapy 2009;13:225–44
32. Brück W, Lucchinetti C, Lassmann H. The pathology of primary progressive multiple sclerosis. Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2002;8:93–7
33. Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiplesclerosis. Neurology. 2007 May 29;68(22 Suppl 3):S22-31; discussion S43-54.)
34. Rowland LP. Meritt' s neurology. Tenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins1999)

35.Lassmann H. Multiple sclerosis pathology: evolution of pathogenetic concepts.Brain Pathol. 2005 Jul;15(3):217-22
36. Bø L. The histopathology of grey matter demyelination in multiple sclerosis Acta Neurol Scand Suppl. 2009;(189):51-7

37. Fox EJ. Immunopathology of multiple sclerosis. Neurology. 2004 Dec 28;63(12 Suppl 6):S3-7

38.Vanderlocht J, Hellings N, Hendriks JJ, Stinissen P. Current trends in multiple sclerosis research: an update on pathogenic concepts Acta Neurol Belg. 2006 Dec;106(4):180-90.
39. Lucchinetti CF, Bruck W, Lassmann H. Evidence for pathogenic heterogeneity in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2004 Aug;56(2):308
40. Bruck W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. J Neurol. 2005 Nov;252 Suppl 5:v3-9.

41. Brass SD, Narayanan S, Antel JP, et al. Axonal damage in multiple sclerosis patients with high versus low expanded disability status scale score. Can J Neurol Sci. 2004 May;31(2):225-8

42.Pittock SJ, McClelland RL, Achenbach SJ, et al. Clinical course, pathological correlations, and outcome of biopsy proved inflammatory demyelinating disease J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Dec;76(12):1693-7

43. Lassmann H. Multiple sclerosis pathology: evolution of pathogenetic concepts. Brain Pathol. 2005 Jul;15(3):217-22

44.Keegan BM, Noseworthy JH. Multiple sclerosis. Annual Review of Medicine 2002;53:285–302

45. Al-Araji AH, Oger J. Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2005;11:398–402.

46.Moulin DE. Pain in multiple sclerosis. Neurologic Clinics 1989;7:321–31.

47.Gass A, Kitchen N, MacManus DG, Moseley IF, Hennerici MG, Miller DH. Trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis: lesion localization with magnetic resonance imaging. Neurology 1997;49:1142–4

48. Garner DJP, Widrick JJ. Cross-bridge mechanisms of muscle weakness in multiple sclerosis. Muscle & Nerve 2003;27:456–64

49.Waubant E, Tezenas du Montcel S, Jedynak C, Obadia M, Hosseini H, Damier P, et al. Multiple sclerosis tremor and the Stewart-Holmes manoeuvre. Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society 2003;18:948–52

50. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi, 2004; 2: 237-43.

51. Boz. C Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multiple skleroz Özel Sayısı 2009;2(2):9-14

52. Onal B, Siva A, Buldu I, Demirkesen O, Cetinel B. Voiding dysfunction due to multiple sclerosis: a large scale retrospective analysis. International Braz j Urol : Official Journal of the Brazilian Society of Urology n.d.;35:326–33.

53. Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2006;12:209–14

54. Lublin FD,Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey. Neurology, 1996; 46: 907-11.

55.Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. The New England Journal of Medicine 2000;343:938–52

56. Kaynak H, Altintaş A, Kaynak D, Uyanik O, Saip S, Ağaoğlu J, et al. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. European Journal of Neurology : the Official Journal of the European Federation of Neurological Societies 2006;13:1333–9.

57.Miller A, Bourdette D. Chen J . Multiple sclerosis. Continuum. 1999;5:7-185

58. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology, 8nd ed. USA: Mc Graw-Hill. 2005; 771.

59. Gilroy J. Multipl Skleroz. Karabudak R, Türkçe ed. Temel Nöroloji (içinde). 3.baskı, Ankara: Güneş yayınevi. 2002;199-219

60. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH. Primer progressif multiple sclerosis. Brain. 1997; 120:1085 -1096

61.Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology.1983;33(11):1444-1452.

62.Gaspari M, Roveda G, Scandellari C, Stecchi S. An expert system for the evaluation of EDSS in multiple sclerosis. Artificial Intelligence in Medicine 2002;25:187–210

63. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain.1999;122 (5):871-82

64.Vukusic S, Confavreux C. [Multiple sclerosis and pregnancy]. Revue Neurologique 2006;162:299–309

65.Citterio A, Azan G, Bergamaschi R, Erbetta A, Cosi V. Multiple sclerosis: disability and mortality in a cohort of clinically diagnosed patients. Neuroepidemiology 1989;8:249–53.

66. Tumani H, Hartung H-P, Hemmer B, Teunissen C, Deisenhammer F, Giovannoni G, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in multiple sclerosis. Neurobiology of Disease 2009;35:117–27.

67. Tumani H, Teunissen C, Süssmuth S, Otto M, Ludolph AC, Brettschneider J. Cerebrospinal fluid biomarkers of neurodegeneration in chronic neurological diseases. Expert Review of Molecular Diagnostics 2008;8:479–94

68.Sindic CJ, Van Antwerpen MP, Goffette S. The intrathecal humoral immune response: laboratory analysis and clinical relevance. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine : CCLM / FESCC 2001;39:333–40

69.Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1994;57:897–902

70.Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. Journal of Neuroimmunology 2006;180:17–28.

71. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? Neurology 2008;70:1079–83

72. McDonnell G V, Hawkins SA. Primary progressive multiple sclerosis: increasing clarity but many unanswered questions. Journal of the Neurological Sciences 2002;199:1–15

73.Harris VK, Sadiq SA. Disease biomarkers in multiple sclerosis: potential for use in therapeutic decision making. Molecular Diagnosis & Therapy 2009;13:225–44

74.Koch M, Heersema D, Mostert J, Teelken A, De Keyser J. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands and progression of disability in multiple sclerosis. European Journal of Neurology : the Official Journal of the European Federation of Neurological Societies 2007;14:797–800.

75.Rinker JR, Trinkaus K, Naismith RT, Cross AH. Higher IgG index found in African Americans versus Caucasians with multiple sclerosis. Neurology 2007;69:68–72

76. Siritho S, Freedman MS. The prognostic significance of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences 2009;279:21–5

77. Lutterotti A, Berger T, Reindl M. Biological markers for multiple sclerosis. Current Medicinal Chemistry 2007;14:1956–65

78. Awad A, Hemmer B, Hartung H-P, Kieseier B, Bennett JL, Stuve O. Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. Journal of Neuroimmunology 2010;219:1–7.

79.Luque FA, Jaffe SL. Cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis. International Review of Neurobiology 2007;79:341–56.

80.-Giovannoni G. Multiple sclerosis cerebrospinal fluid biomarkers. Disease Markers 2006;22:187–96

81.Celesia GG, Brigell MG. Recommended standards for pattern electroretinograms and visual evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Supplement 1999;52:53–67

82.Rot U, Ledinek AH, Jazbec SS. Clinical, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and electrophysiological characteristics of the earliest multiple sclerosis. Clinical Neurology and Neurosurgery 2008;110:233–8.

83.Wolinsky JS. The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences 2003;206:145–52

84.Robinson K, Rudge P. Abnormalities of the auditory evoked potentials in patients with multiple sclerosis. Brain : a Journal of Neurology 1977;100 Pt 1:19–40

85.Capra R, Mattioli F, Vignolo LA, Antonelli AR, Bonfioli F, Cappiello J, et al. Lesion detection in MS patients with and without clinical brainstem disorders: magnetic resonance imaging and brainstem auditory evoked potentials compared. European Neurology 1989;29:317–22

86. Mauguière F, Allison T, Babiloni C, Buchner H, Eisen AA, Goodin DS, et al. Somatosensory evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Supplement 1999;52:79–90.

87.Christodoulou C, MacAllister WS, McLinskey NA, Krupp LB. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option? CNS Drugs 2008;22:87–97.

88. Amato MP, Portaccio E, Zipoli V. Are there protective treatments for cognitive decline in MS? Journal of the Neurological Sciences 2006;245:183–6

89. 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, Tompson 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

90.Traoulsee A, Li D, Frank J, Simon J, Coyle P, Wolinsky J, Paty D. Consortium of MS centers MRI protocol for the diagnosis and folow-up of MS. Consortium of multiple sclerosis centers. June 2003.

91.M.Trojano, D.Paolicelli. The differential diagnosis of multiple sclerosis: classification and clinical features of relapsing and progressive neurological syndromes. Neurol Sci.(2001) 22:s98-s102

92. Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. Journal of the Neurological Sciences 1998;160:16–25.

93. Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. Journal of the Neurological Sciences 1998;160:16–25.

94.Rodriguez M, Karnes WE, Bartleson JD, Pineda AA. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. Neurology 1993;43:1100–4

95. Soelberg Sorensen P. Intravenous polyclonal human immunoglobulins in multiple sclerosis. Neuro-degenerative Diseases 2008;5:8–15.

96. Oğul E. Demiyelinizan hastalıklar: İçinde Klinik Nöroloji, Birinci baskı. Nobel & Güneş Kitabevi, İstanbul 2002; 159-85.

97. Revel M. Interferon-β in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Pharmacol Ther. 2003; 100: 49-62. ----- Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. Pharmacol Ther. 2006; 110: 35-56. Epub 2005 Oct 17

98. .Cutter GR, Baier ML, Rudick RA et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain.1999;122 (5):871-82

99. Fischer JS, Jak AJ, Kniker JE, Rudick RA. Administration and Scoing Manual. Multiple Sclerosis Fuctional Composite Measure (MSFC). New York; National Multiple Sclerosis Society. 2001.,

100. Najafi MR, Shaygannajad V.Mirpourian M.Int J Prev Med. Apr 2012; 3(4): 286–289

101. Kocer B, Engur S, Ak F, Yilmaz M. Serum vitamin B_{12}, folate, and homocysteine levels and their association with clinical and electrophysiological parameters in multiple sclerosis. J Clin Neurosci. 2009;16:399–403

102. Kiessling WR.Acta Neurol Scand.1980 Oct;62(4):255-8

103. Kreisler A. Acta Neurol. Scand. 2003 Feb;107(2):154-7.

104. Rudick R, Antel J, Confavreux C, et al. Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. Ann Neurol 1997;42:379-82.

105. Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, Idiman E. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. J Neurol Sci 2004;208:3-7.)

106. Ozakbas S, Ormeci B, Idiman E. Utilization of the Multiple Sclerosis Functional Composite in Follow-up: Relationship to Disease Phenotype, Disability and Treatment Strategies. J Neurol Sci 2005; 232: 65-9

107. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, Wolinsky JS. Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. Lancet Neurol. 2012;11:467–476. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70059-5.

108. Pascual AM, Boscá I, Coret F, Escutia M, Bernat A, Casanova B. Evaluation of response of multiple sclerosis (MS) relapse to oral high-dose methylprednisolone: usefulness of MS

functional composite and Expanded Disability Status Scale. Eur J Neurol. 2008;15:284–288. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02061.x

109. Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE: Multiple sclerosis and the urologist. J Urol. 1999, 161:743-57

110. Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM, Grasso MG, Vespasiani G, CastellanoV.: Urological dysfunctions and upper urinary tract involvement in multiple sclerosis patients.Neurourol Urodyn. 1998, 17:89-98

111. Almeida CR, Carneiro K.Fioelli MO Urinary Dysfuntion in Women with Multiple Sclerosis,Neurology International 2013, vol 5:e23

112. Koldewijn EL, Hommes OR, Lemmens WA, Debruyne FM, van Kerrebroeck PE:Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease-related parameters inmultiple sclerosis. J Urol. 1995, 154:169-173.

113. Araki I, Matsui M, Ozawa K, Nishimura M, Kuno S, Saida T: Relationshipbetween urinary symptoms and disease-related parameters in multiple sclerosis. J Neurol.2002, 249:1010-1015

114. Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM, Grasso MG, Finazzi Agrò E, Collura G,Vespasiani G: Lower urinary tract dysfunction and disability status in patients with multiplesclerosis. Arch Phys Med Rehabil. 1999, 80:437-41

115. Ukkonen M, Elovaara I, Dastidar P, Tammela TL: Urodynamic findings inprimary progressive multiple sclerosis are associated with increased volumes of plaques and atrophy in the central nervous system. Acta Neurol Scand. 2004, 109:100-5

116. Porru D, Campus G, Garau A, Sorgia M, Pau AC, Spinici G, Pischedda MP,Marrosu MG, Scarpa RM, Usai E: Urinary tract dysfunction in multiple sclerosis: is there arelation with disease-related parameters? Spinal Cord. 1997, 35:33-6.

117. Araki I, Matsui M, Ozawa K, Takeda M, Kuno S: Relationship of bladderdysfunction to lesion site in multiple sclerosis. J Urol. 2003, 169:1384-7.

118. Dachille G. Ludovico GM. Sexula Dysfunctions in Multiple Sclerosis, Minerva Urol. Nefrol. 2008 Jun;60(2):77-9

119. Gumus H. Akpınar Z. Yılmaz H. Effects of multiple sclerosis on female sexuality: a controlled study.J.Sex Medicine 014 Feb;11(2):481-6. doi: 10.1111/jsm.12397. Epub 2013 ,Dec 2

120. Ghajarzadeh M. Jalilian R Sexual function in women with multiple sclerosis.Acta Med. Iran 2014;52(4):315-8

121. Kim YH, Goodman C, Omessi E, Rivera V, Kattan MW, Boone TB: The correlation of urodynamic findings with cranial magnetic resonance imaging findings in multiple sclerosis. J Urol. 1998, 159:972-6

122. Kalsi V, Fowler CJ.: Therapy Insight: bladder dysfunction associated with multiple sclerosis. Nat Clin Pract Urol. 2005, 2:492-501

123. Kirchhof K, Fowler CJ: The value of the Kurtzke Functional Systems Scales in predicting incomplete bladder emptying. Spinal Cord. 2000, 38:409-13.

Hasta ve Sağlıklı Kontrol Bilgilendirme Formu ve Aydınlatılmış Onam Formu

(Ek-1)

1- Gönüllü Grubu Bilgilendirme Formu

"Multipl Skleroz Hastalarında Ürolojik Semptom Sıklığının Hastalık Progresyonu ile İlişkisinin Değerlendirlmesi"

Multipl skleroz en sık 20-40 yaş arasın genç erişkinlerde ortaya çıkabilen, ancak çocukları ve daha ileri yaştaki kişileri de etkileyebilen bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Genç insanlarda travmalardan sonra en sık ikinci nörolojik özürlülük nedenidir. Genellikle tekrarlayan ataklarla başlar. Bu ataklar en az 24 saat sürmekle beraber genel olarak birkaç hafta sürebilir ve sonrasında kendiliğinden ya da ilaç tedavisi ile büyük oranda veya tamamen düzelir. Bu ataklar sırasında sıklıkla görülen belirti ve bulgular arasında gözde puslu görme veya görme kaybı, çift görme, bacaklarda uyuşma-güçsüzlük, dengesizlik yer alır. Bazı durumlarda ataklar tam düzelmeyebilir, kalıcı nörolojik bulgulara yol açabilir. Bazı durumlarda nörolojik bulgular yavaş ilerleyici bir seyir gösterebilir. MS hastalarının %80' den fazlası alt üriner sistem işlev bozukluğu gösterir. Hastalığı on yılı geçen hastalarda sıklık yaklasık olarak %96' dır. Yakınması olmayan kısa süreli hastalığı olanlarda bile %51 oranında alt üriner sistemin islev bozukluğu bildirilmistir En sık görülen semptomlar; sıkısma hissi, sık idrara çıkma ve sıkısma tipi idrar kaçırmadır.Bizim yapacağımız çalışmadaki amaç,. Multipl Skleroz hastalarında ürolojik semptom sıklığının hastalık progresyonu ile ilişkisini göstermektir.

Çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirilecektir. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde Dr. Hatice Ömercikoğlu Özden tarafından klinik bilgileriniz alınacak ve muayene edileceksiniz. Daha sonra sizden steril şartlarda kan alınacaktır. Ayrıca hastalığın progresyonu ile ilişkili olarak İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı tarafından size alt üriner sistem yakınmaları, idrar tutamama ve cinsel işlev bozuklukları ile ilgili bazı sorular sorulacaktır. Kişisel bilgileriniz kesinlikle üçüncü şahıslarla paylaşılmayacaktır. Sizi bu araştırmaya katılmaya davet ediyoruz. Çalışmaya katılmanız tamamen isteğinize bağlıdır. Sizden ücret talep edilmeyecek ve size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

İstediğiniz zaman çalışmaya katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde takip ve tedavinizde herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Bu formu imzalamadan önce araştırma ile ilgili sorularınız varsa lütfen Dr. Hatice Ömercikoğlu Özden' e sorunuz.

2 - Gönüllü Onay Formu

“Multipl Skleroz Hastalarında Ürolojik Semptom Sıklığının Hastalık Progresyonu ile İlişkisinin Değerlendirlmesi

Dilediğiniz zaman araştırmadan çıkma hakkına sahipsiniz.

ONAY

“Multipl Skleroz Hastalarında Ürolojik Semptom Sıklığının Hastalık Progresyonu ile İlişkisinin Değerlendirlmesi başlıklı projenin bilgilendirme yazısını okudum. Sorularıma Dr. Hatice Ömercikoğlu Özden tarafından beni tatmin eden cevaplar verildi. Bu çalışmaya kendi rızam ile hiçbir baskı altında kalmadan gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum. İstediğim anda çalışmadan çıkabileceğim ve çalışmadan kendi isteğimle çıkmam tıbbi ve hukuki haklarımın korunmasını değiştirmeyecektir.

Hasta adı: Tarih: İmza:

Açıklamayı yapan Dr.: Tarih: İmza:

Tanık: Tarih: İmza:

3- Hasta Bilgilendirme Formu

"Multipl Skleroz Hastalarında Ürolojik Semptom Sıklığının Hastalık Progresyonu ile İlişkisinin Değerlendirlmesi

Multipl skleroz en sık 20-40 yaş arasın genç erişkinlerde ortaya çıkabilen, ancak çocukları ve daha ileri yaştaki kişileri de etkileyebilen bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Genç insanlarda travmalardan sonra en sık ikinci nörolojik özürlülük nedenidir. Genellikle tekrarlayan ataklarla başlar. Bu ataklar en az 24 saat sürmekle beraber genel olarak birkaç hafta sürebilir ve sonrasında kendiliğinden ya da ilaç tedavisi ile büyük oranda veya tamamen düzelir. Bu ataklar sırasında sıklıkla görülen belirti ve bulgular arasında gözde puslu görme veya görme kaybı, çift görme, bacaklarda uyuşma-güçsüzlük, dengesizlik yer alır. Bazı durumlarda ataklar tam düzelmeyebilir, kalıcı nörolojik bulgulara yol açabilir. Bazı durumlarda nörolojik bulgular yavaş ilerleyici bir seyir gösterebilir. MS hastalarının %80' den fazlası alt üriner sistem işlev bozukluğu gösterir. Hastalığı on yılı geçen hastalarda sıklık yaklasık olarak %96' dır. Yakınması olmayan kısa süreli hastalığı olanlarda bile %51 oranında alt üriner sistemin islev bozukluğu bildirilmistir En sık görülen semptomlar; sıkısma hissi, sık idrara çıkma ve sıkısma tipi idrar kaçırmadır.Bizim yapacağımız çalışmadaki amaç, Multipl Skleroz hastalarında ürolojik semptom sıklığının hastalık progresyonu ile ilişkisini göstermektir.

Çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirilecektir. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde Dr. Hatice Ömercikoğlu Özden tarafından klinik bilgileriniz alınacak ve muayene edileceksiniz. Daha sonra sizden steril şartlarda kan alınacaktır.Sizden kan ve idrar örneği alınması dışında vücudunuza herhangi bir yabancı madde ya da ilaç verilmeyecektir. Ayrıca hastalığın progresyonu ile ilişkili olarak İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı tarafından size alt üriner sistem yakınmaları, idrar tutamama ve cinsel işlev bozuklukları ile ilgili bazı sorular sorulacaktır. Sorulara verdiğiniz yanıtlar doğrultusunda gerekli görülür ise ileri ürolojik tetkik planlanacaktır. Kişisel bilgileriniz kesinlikle üçüncü şahıslarla paylaşılmayacaktır. Sizi bu araştırmaya katılmaya davet ediyoruz. Çalışmaya katılmanız tamamen isteğinize bağlıdır. Sizden ücret talep edilmeyecek ve size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

İstediğiniz zaman çalışmaya katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde takip ve tedavinizde herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Bu formu imzalamadan önce araştırma ile ilgili sorularınız varsa lütfen Dr. Hatice Ömercikoğlu Özden' e sorunuz.

4 - Hasta Onay Formu

“Multipl Skleroz Hastalarında Ürolojik Semptom Sıklığının Hastalık Progresyonu ile İlişkisinin Değerlendirilmesi”

Dilediğiniz zaman araştırmadan çıkma hakkına sahipsiniz.

ONAY

“Multipl Skleroz Hastalarında Ürolojik Semptom Sıklığının Hastalık Progresyonu ile İlişkisinin Değerlendirilmesi “başlıklı projenin bilgilendirme yazısını okudum. Sorularıma Dr. Hatice Ömercikoğlu Özden tarafından beni tatmin eden cevaplar verildi. Bu çalışmaya kendi rızam ile hiçbir baskı altında kalmadan gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum. İstediğim anda çalışmadan çıkabileceğim ve çalışmadan kendi isteğimle çıkmam tıbbi ve hukuki haklarımın korunmasını değiştirmeyecektir.

Hasta adı: Tarih: İmza:

Açıklamayı yapan Dr.: Tarih: İmza:

Tanık: Tarih: İmza:

Sosyodemografik Bilgi Formu (Ek 2.)

"Multipl Skleroz Hastalarında Ürolojik Semptom Sıklığının Hastalık Progresyonu ile İlişkisinin Değerlendirlmesi"

1.Hastanın adı-soyadı:

2.Doğum tarihi:

3.Yaşı:

4.Cinsiyeti:

5.Eğitim durumu:

6.T.C. nosu:

7.Telefon:

8.Adres:

9.Özgeçmiş:

10.Soygeçmiş:

Ailede MS hastalığı: Otoimmun hastalık:

11.Alışkanlıklar:

Sigara: Alkol:

12. Rutin Kan tetkikleri: Hemogram:

Sedimantasyon: CRP:

Glukoz: BUN: Kreatinin: AST: ALT: Na: K:

TSH: fT3: fT4: Tiroid otoantikorları:

Vitamin B12: ANA: Anti Ds DNA:

13Nörolojik muayene:

14. EDSS:

15. MSFC :

16. IPSS (international index prostate symptom score)

17. ICIQ-SF (international consultation on incontinence qestionnaire)

18. IIEF (international index for erectile function) 21. FSFI (female sexual function index)

Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Ek 3.)

FONKSİYONEL SİSTEMLER

Görsel (Optik) Fonksiyonlar

0. Normal
1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan iyi olduğu skotom
2. Kötü gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 ila 20/59 arasında
3. Kötü gözde geniş skotom, ya da görme alanında derecede azalma ancak maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ila 20/99 arasında
4. Kötü gözde görme alanında belirgin azalma ve maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/100-20/200 arasında; 3. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Kötü gözde düzeltilmiş maksimum görme keskinliği 20/200'den az; 4.derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 ya da daha az
V. Bilinmeyen
X. Temporal pallor varsa, 0-6. derecelere X eklenir

Serebral (Mental) Fonksiyonlar

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

Diğer Fonksiyonlar

0. Yok
1. MS' e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular (ayrıntılandırınız)
V. Bilinmeyen

FONKSİYONEL SİSTEMLER

Piramidal Fonksiyonlar

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

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Hafif ataksi
3. Orta trunkal ya da ekstremite ataksisi
4. Tüm ekstremitelerde ağır ataksi
5. Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe
V. Bilinmeyen
X. İncelemede zayıflık testi etkiliyorsa (piramidalde 3. derece ve fazlası) o numaradan sonra eklenir.

Beyin Sapı Fonksiyonları

0. Normal
1. Yanlızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Ağır nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük
4. Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı
V. Bilinmeyen

Duysal Fonksiyonlar

0. Normal
1. Bir ya da iki ekstremitede yalnızca vibrasyon veya şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusundan hafif azalma ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyonda orta derecede azalma; ya da 3-4 ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru (örn, şekil çizme)
3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da 3-4 ekstremitede hafif derecede dokunma, ağrı ve/veya orta derecede tüm propriseptif testlerde bozukluk
4. Bir ya da iki ekstremitede tek başına ya da kombine olarak, belirgin derecede dokunma, ağrı duyusunda azalma ya da propriosepsiyon kaybı; ya da ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma, ağrı ve/veya ağır propriosepsiyon kaybı
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı (temel olarak); ya da dokunma, ağrı duyularında orta derecede azalma ve/veya propriosepsiyonda vücudun kafa altında kalan bölümlerinin çoğunda kayıp
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı
V. Bilinmeyen

Bağırsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal
1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi (urgency) ya da idrar retansiyonu
2. Orta derecede idrar duraklaması, idrara sıkışma hissi (urgency), barsak veya mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma
3. Sık idrar kaçırma
4. Nerdeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği
5. Mesane fonksiyonunun kaybı
6. Mesane ve barsak fonksiyonunun kaybı
V. Bilinmeyen

Fonksiyonel Sistemler - EDSS

	0	1	2	3	4	5	6	v	x
Piramidal									■
Serebellar							■		
Beyin Sapı							■		■
Duysal									■
Bağırsak & Mesane									■
Görsel (Optik)									
Serebral (Mental)							■		■
			■	■	■	■	■		■

EDSS skoru:

Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) **(Ek 4)**

KAYIT FORMLARI

MULTIPLE SCLEROSIS FUNCTIONAL COMPOSITE (MSFC)

ALT EKSTREMİTE FONKSİYONU: ZAMANLI 25 ADIM YÜRÜYÜŞ

Ad ve Soyad:

Vizit Tarihi: Gün / Ay / Yıl

ZAMANLI 25 ADIM YÜRÜYÜŞ

Hasta ayak bileği ortezi (AFO) giydi mi? ☐ Evet ☐ Hayır

Hasta yürüme yardımcısı kullandı mı? ☐ Evet ☐ Hayır

Kullanılan yardımcı cihaz:

☐ Unilateral ☐ Baston ☐ Koltuk Değneği

☐ Bilateral ☐ Baston ☐ Koltuk Değneği ☐ Yürüteç

1.Deneme

ZAMANLI 25 ADIM YÜRÜYÜŞ ☐☐☐☐ ☐ saniye

Deneme sırasında hastanın performansını etkileyen bir durum oluysa not ediniz.

Eğer deneme tamamlanamadıysa birini işaretleyin Belirtiniz:

☐ Fiziksel Kısıtlılık

☐ Diğer

2.Deneme

ZAMANLI 25 ADIM YÜRÜYÜŞ ☐☐☐☐ ☐ saniye

Deneme sırasında hastanın performansını etkileyen bir durum oluysa not ediniz.

Eğer deneme tamamlanamadıysa birini işaretleyin Belirtiniz:

☐ Fiziksel Kısıtlılık

☐ Diğer

Başarılı 2 deneme yapmak için 2'den daha fazla girişimde bulundunuz mu? Evet ise nedenini açıklayınız.

ÜST EKSTREMİTE FONKSİYONU: 9 DELİKLİ ÇİVİ TESTİ

Ad ve Soyad:

Vizit Tarihi: Gün Ay Yıl

9 DELİKLİ ÇİVİ TESTİ

DOMİNANT EL *(İşaretleyiniz):* Sağ ☐ Sol ☐

DOMINANT EL

1.Deneme

☐☐☐ ☐ saniye

Deneme sırasında hastanın performansını etkileyen bir durum oluysa not ediniz.

Eğer deneme tamamlanamadıysa birini işaretleyin

☐ Fiziksel Kısıtlık
☐ Diğer

Belirtiniz:

1.Deneme

☐☐☐ ☐ saniye

Deneme sırasında hastanın performansını etkileyen bir durum oluysa not ediniz.

Eğer deneme tamamlanamadıysa birini işaretleyin

☐ Fiziksel Kısıtlık
☐ Diğer

Belirtiniz:

Başarılı 2 deneme yapmak için 2'den daha fazla girişimde bulundunuz mu? Evet ise nedenini açıklayınız. ☐ Evet ☐ Hayır

NON-DOMİNANT EL

1.Deneme

☐☐☐ ☐ saniye

Deneme sırasında hastanın performansını etkileyen bir durum oluysa not ediniz.

Eğer deneme tamamlanamadıysa birini işaretleyin

☐ Fiziksel Kısıtlık
☐ Diğer

Belirtiniz:

1.Deneme

☐☐☐ ☐ saniye

Deneme sırasında hastanın performansını etkileyen bir durum oluysa not ediniz.

Eğer deneme tamamlanamadıysa birini işaretleyin

☐ Fiziksel Kısıtlık
☐ Diğer

Belirtiniz:

Başarılı 2 deneme yapmak için 2'den daha fazla girişimde bulundunuz mu? Evet ise nedenini açıklayınız. ☐ Evet ☐ Hayır

KOGNİTİF FONKSİYON : PASAT ALIŞTIRMA	
Ad ve Soyad:	Vizit Tarihi: Gün Ay Yıl

PASAT ALIŞTIRMA

1.Değerlendirme
(3 saniye)

9 + 1 10___	3 4___	5 8___	2 7___	6 8___	4 10___	9 13___	7 16___	1 8___	4 5___

9 + 1 10___	3 4___	5 8___	2 7___	6 8___	4 10___	9 13___	7 16___	1 8___	4 5___

9 + 1 10___	3 4___	5 8___	2 7___	6 8___	4 10___	9 13___	7 16___	1 8___	4 5___

PASAT ALIŞTIRMA

2.Değerlendirme
(2 saniye)

3 + 8 11___	2 10___	7 9___	9 16___	1 10___	8 9___	5 13___	2 7___	6 8___	4 10___

3 + 8 11___	2 10___	7 9___	9 16___	1 10___	8 9___	5 13___	2 7___	6 8___	4 10___

3 + 8 11___	2 10___	7 9___	9 16___	1 10___	8 9___	5 13___	2 7___	6 8___	4 10___

KOGNİTİF FONKSİYON : PASAT - FORM A

Ad ve Soyad:

Vizit Tarihi: Gün Ay Yıl

1.Değerlendirme
(3 saniye)

1 + 4 5___	8 12___	1 9___	5 6___	1 6___	3 4___	7 10___	2 9___	6 8___	9 15___
4 13___	7 11___	3 10___	5 8___	3 8___	6 9___	8 14___	2 10___	5 7___	1 6___
5 6___	4 9___	6 10___	3 9___	8 11___	1 9___	7 8___	4 11___	9 13___	3 12___
7 10___	2 9___	6 8___	9 15___	5 14___	2 7___	4 6___	8 12___	3 11___	1 4___
8 9___	5 13___	7 12___	1 8___	8 9___	2 10___	4 6___	9 13___	7 16___	9 16___
3 12___	1 4___	5 6___	7 12___	4 11___	8 12___	1 9___	3 4___	8 11___	2 10___

Toplam doğru (satır) = _____ Doğru Yüzdesi = _____

2.Değerlendirme
(2 saniye)

4 + 3 7___	7 10___	2 9___	5 7___	1 6___	8 9___	6 14___	9 15___	1 10___	7 8___
9 16___	4 13___	6 10___	3 9___	5 8___	8 13___	1 9___	6 7___	2 8___	7 9___
5 12___	9 14___	4 13___	5 9___	2 7___	6 8___	4 10___	8 12___	3 11___	5 8___
9 14___	7 16___	4 11___	2 6___	8 10___	5 13___	2 7___	1 3___	6 7___	4 10___
7 11___	3 10___	5 8___	9 14___	6 15___	4 10___	5 9___	3 8___	9 12___	4 13___
1 5___	8 9___	3 11___	1 4___	6 7___	8 14___	5 13___	4 9___	2 6___	6 8___

Toplam doğru (satır) = _____ Doğru Yüzdesi = _____

KOGNİTİF FONKSİYON : PASAT - FORM B	
Ad ve Soyad:	Vizit Tarihi: Gün Ay Yıl

1.Değerlendirme
(3 saniye)

2 + 7 9___	5 12___	8 13___	2 10___	9 11___	6 15___	4 10___	1 5___	3 4___	6 9___
3 9___	6 9___	2 8___	8 10___	4 12___	9 13___	1 10___	6 7___	7 13___	2 9___
4 6___	1 5___	5 6___	7 12___	3 10___	9 12___	7 16___	2 9___	6 8___	8 14___
4 12___	2 6___	5 7___	8 13___	5 13___	9 14___	3 12___	7 10___	1 8___	4 5___
2 6___	4 6___	3 7___	6 9___	1 7___	7 8___	3 10___	8 11___	3 11___	9 12___
1 10___	3 4___	5 8___	2 7___	6 8___	4 10___	9 13___	7 16___	1 8___	4 5___

Total Correct (raw) = _____ Percent Correct = _____

2.Değerlendirme
(2 saniye)

7 + 8 15___	6 14___	3 9___	7 10___	5 12___	9 14___	1 10___	2 3___	6 8___	8 14___
3 11___	6 9___	2 8___	5 7___	9 14___	7 16___	1 8___	8 9___	3 11___	6 9___
7 13___	4 11___	2 6___	5 7___	3 8___	8 11___	6 14___	2 8___	3 5___	7 10___
3 10___	5 8___	2 7___	8 10___	5 13___	3 8___	7 10___	4 11___	1 5___	5 6___
2 7___	4 6___	1 5___	6 7___	3 9___	9 12___	7 16___	1 8___	8 9___	4 12___
6 10___	2 8___	5 7___	8 13___	1 9___	9 10___	7 16___	2 9___	8 10___	3 11___

Toplam doğru (satır) = _____ Doğru Yüzdesi = _____

KOGNİTİF FONKSİYON: PASAT ÖZET PUAN TABLOSU

Vizit Tarihi: Gün Ay Yıl

PASAT Özet Puan Tablosu

KULLANILAN FORM ***(Birini işaretleyiniz)*** ☐ **Form A** ☐ **Form B**

PASAT 3″	**Değer**	**Aralık**
Toplam Doğru	☐☐	0-60

Deneme sırasında hastanın performansını etkileyen bir durum oluysa not ediniz.

Eğer deneme tamamlanamadıysa birini işaretleyin Belirtiniz:

☐ Fiziksel Kısıtlılık

☐ Dliğer

PASAT 3″	**Değer**	**Aralık**
Toplam Doğru	☐☐	0-60

Deneme sırasında hastanın performansını etkileyen bir durum oluysa not ediniz.

Eğer deneme tamamlanamadıysa birini işaretleyin Belirtiniz:

☐ Fiziksel Kısıtlılık

☐ Dliğer

Başarılı 1 deneme yapmak için 1'den daha fazla girişimde bulundunuz mu? Evet ise nedenini açıklayınız.

IPSS (International Prostate Symtom Score) (**Ek 5.**)

	Son bir ay içinde yapılan tüm idarların						
	Hiçbirinde	5'defada 1'den az	Yarısından az (ara sıra)	Hemen hemen yarısı	Yarısından fazla (sıklıkla)	Hemen hepsinde	Sizin skorunuz
1. Son aylarda idrar yaptıktan sonra, idrar torbanızın boşalmadığı hissine kaç kez kapıldınız?	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	
2. Son aylarda idrar yaptıktan sonra, 2 saatten daha az bir sürede kaç kere tekrar işeme ihtiyacı duydunuz?	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	
3. Son aylarda kaç kere işeme esnasında bir kaç kez durup tekrar başladınız? (kesik kesik işeme)	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	
4. Son aylarda idrarınızı tutmakta kaç kere güçlük çektiniz?	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	
5. Son aylarda kaç kere idrar akışında zayıflama hissettiniz?	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	
6. Son aylarda idrar yapmaya başlamak için kaç kere zorlandınız ya da ıkındınız?	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	
	Hiç	**1 kez**	**2 kez**	**3 kez**	**4 kez**	**5 kez**	
7. Son aylarda bir gecede kaç kere idrar yapmak üzere kalkıyorsunuz?	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	

ÜRİNER SEMPTOMLARA GÖRE YAŞAM KALİTESİ (IPSS- QOL) (Ek-6)

	Mutlu olurum	Memnun olurum	Çoğunlukla iyi	Kararsız (bazen iyi, bazen kötü)	Çoğunlukla kötü	Mutsuz olurum	Çok kötü
1. Hayatınızın bundan sonraki bölümünde idrar şikayetleriniz aynen devam ederse kendinizi nasıl hissedersiniz?	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**

ICIQ-SF (TÜRKÇE VERSİYON) (**Ek -7)**

Birçok kişi bazı zamanlarda idrar kaçırır. Kaç kişinin idrar kaçırdığını ve bunun onları ne kadar rahatsız ettiğini bulmaya çalışıyoruz. Aşağıdaki soruları SON DÖRT HAFTA BOYUNCA ortalama olarak nasıl olduğunuzu düşünerek yanıtlayabilirseniz minnettar oluruz.

1 **Lütfen doğum tarihinizi yazınız:**.....GÜN / AY / YIL

2 **Siz (**birini işaretleyin**)** Kadın mısınız? Erkek misiniz?

3 **Ne sıklıkla idrar kaçırırsınız?** (Bir kutuyu işaretleyin) hiçbir zaman 0
haftada bir veya daha seyrek gibi 1
haftada iki veya üç kez 2
günde bir kez gibi 3
günde birkaç kez 4
her zaman 5

4 **Ne kadar idrar kaçırdığınızı <u>düşündüğünüzü</u> bilmek istiyoruz.**
<u>Genelde</u> ne kadar idrar kaçırıyorsunuz (koruyucu takın veya takmayın)? (Bir kutuyu işaretleyin)
Hiç 0
az bir miktarda 2
orta derecede bir miktarda 4
büyük bir miktarda 6

5 **Tümüyle bakıldığında, idrar kaçırma hergünkü yaşamınızı ne kadar etkiliyor?**
Lütfen 0 (hiç bir şekilde) ile 10 (çok fazla) arasındaki bir sayıyı yuvarlak içine alınız
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 **10**
hiç bir şekilde çok fazla
ICI-Q skoru: toplam skor 3+4+5

6 **İdrar ne zaman kaçar?** (lütfen size uyanların tümünü işaretleyiniz)

hiçbir zaman-idrar kaçmaz siz tuvalete yetişemeden önce kaçar
siz öksürürken veya hapşırırken kaçar siz uyurken kaçar
siz fiziksel olarak aktifken veya egzersiz yapıyorken kaçar siz işemeyi bitirip giyindiğinizde kaçar
belirgin bir neden olmadan kaçar her zaman kaçar

Bu soruları yanıtladığınız için çok teşekkür ederiz.

Uluslararası Erektil Disfonksiyon Testi (IIEF) (Ek-8)

ULUSLARARASI EREKTİL FONKSİYON İNDEKSİ (IIEF-5)

☐ Yapılmadı

Bir önceki değerlendirme sonrası;						Sizin Puanınız
1-Sertleşme sağlama ve sürdürme konusunda kendinize olan güveniniz hangi düzeydeydi?	Çok düşük	Düşük	Orta	Yüksek	Çok Yüksek	
	1	2	3	4	5	☐
2-Cinsel uyarı ile sertleşme sağladığınızda, bu sertleşme ne sıklıkla içeriye (vajene/hazneye) girmek için yeterliydi?	Hiç ya da neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman	
	1	2	3	4	5	☐
3-Cinsel birleşme öncesinde sağladığınız sertleşmeyi içeriye (vajene/hazneye) girdikten sonra ne sıklıkta sürdürebildiniz?	Hiç ya da neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman	
	1	2	3	4	5	☐
4-Cinsel birleşme sırasında, sertliği ilişkinin sonuna kadar sürdürmekte ne derece zorlandınız?	Aşırı zorlandım	Çok zorlandım	Zorlandım	Biraz zorlandım	Hiç zorlanmadım	
	1	2	3	4	5	☐
5-Cinsel birleşme girişimleriniz sizce ne sıklıkta tatmin ediciydi?	Hiç ya da neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman	
	1	2	3	4	5	☐
					Skor	☐☐

	Skor	Kategori
Şiddetli	5-7	1
Orta	8-11	2
Hafif-Orta	12-16	3
Hafif	17-21	4
ED yok	22-25	5
	ED Kategorisi	

FSFI (KADIN CİNSEL FONKSİYON ENDEKSİ) (Ek-9)

1. Son 4 hafta içinde **ne sıklıkta** cinsel istek veya ilgi duydunuz?

□ Hemen her zaman veya her zaman

□ Çoğu zaman (geçen sürenin yarısından fazlasında)

□ Bazen (geçen sürenin yarısında)

□ Birkaç kez (geçen sürenin yarısından azında)

□ Hemen hemen hiç veya hiçbir zaman

2. Son 4 hafta içinde cinsel istek veya **ilgi düzeyinizi** (derecenizi) nasıl değerlendirirsiniz?

□ Çok yüksek

□ Yüksek

□ Orta

□ Düşük

□ Çok düşük veya hiç

3. Son 4 hafta içinde cinsel aktivite veya cinsel ilişki sırasında **ne sıklıkta uyarıldığınızı** hissetiniz?

□ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.

□ Hemen her zaman veya her zaman

□ Çoğu zaman (geçen sürenin yarısından fazlasında)

□ Bazen (geçen sürenin yarısında)

□ Bir kaç kez (geçen sürenin yarısından azında)

□ Hemen hemen hiç veya hiçbir zaman

4. Son 4 hafta içinde cinsel aktivite veya cinsel ilişki sırasında **uyarılma düzeyinizi** nasıl değerlendirirsiniz?

□ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım

□ Çok yüksek

□ Yüksek

□ Orta

□ Düşük

□ Çok düşük veya hiç

5. Son 4 hafta içinde cinsel aktivite veya cinsel ilişki sırasında **uyarılacağınızdan** ne kadar emindiniz?

□ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım

□ Çok emindim

□ Emindim

□ Oldukça emindim

□ Az emindim

□ Çok az veya hiç emin değildim

6. Son 4 hafta içinde cinsel aktivite veya cinsel ilişki sırasında **uyarılma** sizin için **ne kadar tatminkardı?**

□ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.

□ Hemen her zaman veya her zaman

□ Çoğu zaman (geçen sürenin yarısından fazlasında)

□ Bazen (geçen sürenin yarısında)

□ Bir kaç kez (geçen sürenin yarısından azında)

□ Hemen hemen hiç veya hiçbir zaman

7. Son 4 hafta içinde cinsel aktivite veya cinsel ilişki sırasında **vagina ne sıklıkta ıslandı (kayganlaştı)?**

□ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım

□ Hemen her zaman veya her zaman

□ Çoğu zaman (geçen sürenin yarısından fazlasında)

□ Bazen (geçen sürenin yarısında)

□ Bir kaç kez (geçen sürenin yarısından azında)

□ Hemen hemen hiç veya hiçbir zaman

8. Son 4 hafta içinde cinsel aktivite veya cinsel ilişki sırasında **vagina'nızın ıslanmasında (kayganlaşması) ne kadar zorlandınız?**

□ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım

□ Çok zor veya imkansızdı

□ Çok zor

□ Zor

□ Biraz zor

□ Hiç zorluk çekmedim

9. Son 4 hafta içinde cinsel aktivite veya cinsel ilişkiniz bitene kadar **cinsel organınızın ıslaklığını (kayganlığını) ne sıklıkta koruyabildiniz?**

□ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım

□ Hemen her zaman veya her zaman

□ Çoğu zaman (geçen sürenin yarısından fazlasında)

□ Bazen (geçen sürenin yarısında)

□ Bir kaç kez (geçen sürenin yarısından azında)

□ Hemen hemen hiç veya hiçbir zaman

10. Son 4 hafta içinde cinsel aktivite veya cinsel ilişkiniz bitene kadar **vagina'nızın ıslaklığını (kayganlığını) korumada ne kadar zorlandınız?**

□ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım

□ Çok zor veya imkansızdı

□ Çok zor

□ Zor

□ Biraz zor

□ Hiç zorluk çekmedim

11. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma veya cinsel ilişkide **ne sıklıkta orgazm oldunuz**?

□ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım

□ Hemen her zaman veya her zaman

□ Çoğu zaman (geçen sürenin yarısından fazlasında)

□ Bazen (geçen sürenin yarısında)

□ Bir kaç kez (geçen sürenin yarısından azında)

□ Hemen hemen hiç veya hiçbir zaman

12. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında **orgazma ulaşmak sizin için ne kadar zordu?**

□ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım

□ Çok çok zor veya imkansızdı

□ Çok zor

□ Zor

□ Biraz zor

□ Hiç zorluk çekmedim

13. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında **orgazma ulaşma ne kadar tatminkardı?**

□ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım

□ Çok tatminkardı

□ Genellikle tatminkardı

□ Yarısında tatminkardı yarısında tatminkar değildi

□ Genellikle tatminkar değildi

□ Hiç tatminkar değildi

14. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında siz veya eşiniz arasındaki **duygusal yakınlık ne kadar tatminkardı?**

□ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım

□ Çok tatminkardı

□ Genellikle tatminkardı

□ Yarısında tatminkardı yarısında tatminkar değildi

□ Genellikle tatminkar değildi

□ Hiç tatminkar değildi

15. Son 4 hafta içinde eşinizle (partnerinizle) cinsel ilişkiniz **ne kadar tatminkardı?**

□ Çok tatminkardı

□ Genellikle tatminkardı

□ Yarısında tatminkardı yarısında tatminkar değildi

□ Genellikle tatminkar değildi

□ Hiç tatminkar değildi

16. Son 4 hafta içinde genel olarak cinsel hayatınız sizin için **ne kadar tatminkardı?**

□ Çok tatminkardı

□ Genellikle tatminkardı

□ Yarısında tatminkardı yarısında tatminkar değildi

□ Genellikle tatminkar değildi

□ Hiç tatminkar değildi

17. Son 4 hafta içinde vaginal giriş (duhul) **sırasında** ne sıklıkta **ağrı veya rahatsızlık** duydunuz?

□ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım

□ Hemen her zaman veya her zaman

□ Çogu zaman (geçen sürenin yarısından fazlasında)

□ Bazen (geçen sürenin yarısında)

□ Bir kaç kez (geçen sürenin yarısından azında)

□ Hemen hemen hiç veya hiçbir zaman

18. Son 4 hafta içinde vaginal girişi (duhulu) **takiben** ne sıklıkta **ağrı veya rahatsızlık** duydunuz?

□ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım

□ Hemen her zaman veya her zaman

□ Çogu zaman (geçen sürenin yarısından fazlasında)

□ Bazen (geçen sürenin yarısında)

□ Bir kaç kez (geçen sürenin yarısından azında)

□ Hemen hemen hiç veya hiçbir zaman

19. Son 4 hafta içinde vaginal girişi (duhul) sırasında veya sonrasında duyduğunuz **ağrı veya rahatsızlığın derecesini** nasıl değerlendirirsiniz?

□ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım

□ Çok yüksek

□ Yüksek

□ Orta

□ Düşük

□ Çok düşük veya hiç