

## **Yukarı Fırat Bölgesinde Multipl Skleroz Tanısı İle İzlenen Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri**

Serpil BULUT<sup>1</sup>, Hakverdi KILIÇ<sup>1</sup>, Caner Feyzi DEMİR<sup>a1</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

### **ÖZET**

**Amaç:** Multipl skleroz genç yetişkinlerde travmadan sonra özürüllüğe sebep olan hastalıkların başında gelir. Bu çalışmada 1997-2007 yılları arasında yukarı Fırat bölgesinde MS'lu hastaların demografik ve klinik özelliklerini inceledik. Ayrıca her hasta için nörolojik takip amaçlı EDSS (expanded disability status scale) skorlamasını değerlendirdik.

**Gereç ve Yöntem:** Nöroloji Bölümüne takip edilen 297 multipl skleroz hastasından, gözden geçirilmiş McDonald tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı almış 121 hasta çalışmaya alındı. Demografik veriler ve vaka bilgileri hastane veri tabanından alındı.

**Bulgular:** Hastaların %30.6'sı erkek ve %69.4' ü kadındı. Ortalama başlangıç yaşı 30.41 ± 9.4 idi. Ortalama hastalık süresi 8.00 ± 5.9 yıldır. Başlangıç semptomları hastaların %32'sinde motor, %24'ünde sensoriyel, %15.7'sinde optik nörit, %21.5'inde beyinsapı-serebellar bulgular ve %6.6'sında diğer bulgular izlendi. Hastalığın seyri %54.5 RRMS, %28 SPMS, %12.3 PPMS ve %4.9 BMS olarak tanımlandı. Ailesel MS sıklığı %11.5 olarak kaydedildi.

**Sonuç:** Bu çalışmada elde ettiğimiz bulgular literatürde bildirilen diğer çalışma bulgularıyla karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki hasta sayısı yeterli olmakla birlikte, bölgemizdeki MS hastalarına ait ilk epidemiyolojik veriler olması nedeniyle değerlidir. Verilerimizin başka çalışmalar için yol gösterici olacağını umuyoruz.

**Anahtar Sözcükler:** Multipl skleroz, genişletilmiş özürüllük durum skalası (EDSS), epidemiyoloji

### **ABSTRACT**

#### **Clinical and Demographical Features of The Patients with Multiple Sclerosis Followed in The Upper Part Section of Fırat**

**Objective:** Multiple sclerosis is the most common cause of neurological disability in young adults after trauma. In this study we analyzed the demographic and clinical features of MS patients in the upper part section of Fırat river between 1997 and 2007. We also evaluated the expanded disability status scale (EDSS) score.

**Material and Methods:** Among 297 patients, 121 patients those known to have definite MS according to 2005 revisions to the McDonald's criteria and those followed up by Neurology Department were included in the study. Demographic data and case-related information were recorded from hospital database.

**Results:** Among these patients 30.6% were males and 69.4% were females. The mean age at onset was 30.41 ± 9.4 years. Mean duration of disease was 8.00 ± 5.9 years. The presenting symptoms were motor in 32%, sensory in 24%, optic neuritis in 15.7%, brainstem- cerebellar finding 21.5% and other findings in 6.6%. Disease course was defined as relapsing-remitting course in 54.5% of patients, secondary progressive in 28%, primary progressive in 12.3% and benign course in 4.9% of patients. We were recorded familial multiple sclerosis frequency in 11.5%.

**Conclusion:** In this study our results were compared with other studies reported in the literature. Despite the inadequate number of patients enrolled, because these data's are valuable, since this is the first epidemiologic data's of MS patients localized in our region. We hope that our data's will be a guide for further researches.

**Key Words:** Multiple sclerosis, expanded disability status scale (EDSS), epidemiology

**M**ultipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminde beyaz cevherde inflamatuvar demiyelinizasyon ve glial skleroz ile karakterize kronik bir hastalıktır. Multipl skleroz genç kadınlarda daha sık görülür (1,2). Dünyada MS prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda hastalığın beyazlarda ve Avrupa kökenlilerde sık görüldüğü, tropikal bölgelerde daha nadir ortaya çıktığı, Kuzey Avrupa, Güney Kanada, İsrail, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda ve Güney Avustralya'nın yüksek prevalanslı bölgeler olduğu gösterilmiştir. Bu bölgelerde prevalans 300/100.000'lere kadar çıkmaktadır. Asya'da MS seyrek görülür. Multipl sklerozun ailesel kümelenmesi bilinen bir gerçektir. Multipl skleroz hastalarının yaklaşık %15'inde

ailede etkilenmiş bir başka birey daha vardır; en yüksek risk ise hastanın kardeşlerinde söz konusudur (3).

Multipl sklerozda en sık görülen semptomlar; somatosensoriyel bulgular, motor bulgular, yorgunluk, görme kaybı, beyin sapı bulguları, serebellar bulgular, kognitif bozukluklar, mesane, bağırsak ve cinsel bozukluklardır (1,2,4). Somatosensoriyel semptomlar, MS'in başlangıç bulgularının çoğunluğunu oluşturur. Hastalığın erken belirtisi olarak %21-55, hastalığın seyri boyunca %52-70 oranında görülür (5).

Mikroskopik olarak, plaklar demiyelinizasyon, perivasküler inflamasyon ve glial hücre değişikliklerini içerir

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Caner Feyzi DEMİR, <sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye  
e-mail: cfdemir@yahoo.com

(4). Multipl skleroz hastalarında kalıcı, geri dönüşüz disabilitenin en önemli nedeni aksonal hasarlanmadır (6). Aksonal hasarlanma, miyelin kaybına oranla geri planda ise de sanılan aksine hastalığın erken döneminde başlar ve fonksiyon yitiminden sorumludur (7,8).

Genel olarak genç yetişkinleri etkileyen MS'in iş, sosyal yaşam ve aile yaşamı üzerinde büyük bir etkisi vardır. Hastaların %85'inde hastalık, relaps-remisyon gösteren bir seyir izler, geri kalan %15'inde ise başlangıçtan itibaren ilerleme gösterir. Tekrarlayan düzelen seyir gösteren hastaların yaklaşık %90'ında başlangıçtan 20-25 yıl sonra sekonder bir ilerleme görülür. İlerleyici seyir, sakatlanmanın birikimine yol açtığı için, hastaların bu evreyi önleme ve geciktirme amacıyla tedavi edilmeleri zorunludur (2,9).

Günümüzde MS için tam koruyucu ya da şifa sağlayıcı bir tedavi yöntemi yoktur. Mevcut birçok tedavi, atak sıklığını azaltmayı, doğrudan atağa bağlanan sabit özür lülüğü önlemeyi, belirtilerin hafifletilmesini sağlar, progresyonun yol açtığı özür lülüğü, sürekli kötüleşmeyi önlemeyi hedefler, fiziki yetenekleri artırır ve bazı komplikasyonları önler (10).

Bu çalışmada hastane kayıtlarından elde edilen verilerden yararlanılarak MS hastalarının klinik özelliklerinin, klinik tiplerine göre başlangıç semptomlarının dağılımının, prognostik özelliklerinin ve ailesel özelliklerinin tanımlanması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1997 ve Aralık 2007 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda MS tanısıyla takip ve tedavi edilen 297 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmeleri sonucunda revize McDonald kriterlerine göre MS tanısı konulan, takiplerinde düzenlilik tespit edilen ve çalışma kriterlerinde belirlenen verileri dosyalarında eksiksiz olarak bulunan 121 hastanın klinik ve demografik özellikleri incelendi. İncelenen dosyalar içerisinde kranyal ve/veya spinal manyetik rezonans görüntüleme, uyarılmış potansiyeller, beyin omurilik sıvısı analizi, oligoklonal band ve IgG indeksi yapılmış olan ve revize McDonald tanı kriterlerine göre MS tanısı alanlar çalışmaya dahil edildi.

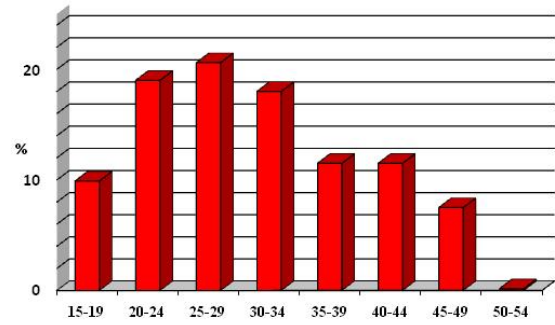
Hastaların kayıt dosyası bilgilerinden, öykü ve nörolojik muayene bulguları gözden geçirildi. Başlangıç bulguları; somatosensorial bulgular, motor bulgular, serebellar bulgular, beyin sapı bulguları, görme yolları ile ilgili bulgular, kognitif ve psikiyatrik bulgular, yorgunluk, uyku bozuklukları, mesane-barsak ve cinsel bozukluklar ve paroksizmal belirtiler (epileptik nöbet, distonik postür, paroksizmal dizartri, epizodik afazi ve paroksizmal tonik spazmlar) olarak sınıflandırıldı.

Hastalığın klinik seyri, takip ettiğimiz dönem boyunca değerlendirilerek hastalar primer progresif MS (PPMS), sekonder progresif MS (SPMS), relapsing-remitting MS (RRMS) ve benign MS (BMS) olarak sınıflandırıldı. Hastaların nörolojik fonksiyonları başlangıç ve son *vizitteki* EDSS (expanded disability status scale) skorlarına göre değerlendirildi.

## BULGULAR

Bu çalışmaya MS tanısı koyulan takipleri düzenli olan ve çalışma kriterleri ile ilgili verileri dosyalarında tam olan 121 hasta alındı. Hastaların 37'si (%30.6) erkek, 84'ü (%69.4) ise kadın olup kadın erkek oranı 2.27/1 olarak tespit edildi.

Çalışmamızdaki hastaların genel olarak ortalama başlangıç yaşı 30.41 ±9.4, erkeklerin ortalama başlangıç yaşı 29.84 ±8.9, kadınların ortalama başlangıç yaşı 30.80 ±9.6 olarak bulundu. Hastalığın başlama yaşına göre olgular sekiz yaş aralığı grubunda değerlendirildi; 12 hastada (%9.9) 15-19 yaş, 23 hastada (%19) 20-24 yaş, 25 hastada (%20.6) 25-29 yaş, 22 hastada (%18) 30-34 yaş, 14 hastada (%11.5) 35-39 yaş, 14 hastada (%11.5) 40-44 yaş, 9 hastada (%7.4) 45-49 yaş, 2 hastada (%0.16) 50-54 yaş aralığı tespit edildi. Hastaların başlangıç yaşlarına göre dağılımı Şekil 1'de görülmektedir. Kadın hastaların başlangıç yaşına göre dağılımına bakıldığında 9 hastanın (%10.7) 15-19 yaş aralığında, 13 hastanın (%15.5) 20-24 yaş aralığında, 15 hastanın (%17.8) 25-29 yaş aralığında, 16 hastanın (%19) 30-34 yaş aralığında, 13 hastanın (%15.5) 35-39 yaş aralığında, 10 hastanın (%11.9) 40-44 yaş aralığında, 7 hastanın (%8.3) 45-49 yaş aralığında, 1 hastanın (%1.2) 50-54 yaş aralığında başladığı görüldü. Erkeklerde ise 3 hastanın (%8.1) 15-19 yaş aralığında, 10 hastanın (%27) 20-24 yaş aralığında, 10 hastanın (%27) 25-29 yaş aralığında, 6 hastanın (%16.2) 30-34 yaş aralığında, 1 hastanın (%2.7) 35-39 yaş aralığında, 4 hastanın (%10.8) 40-44 yaş aralığında, 2 hastanın (%5.4) 45-49 yaş aralığında, 1 hastanın (%2.7) 50-54 yaş aralığında başladığı tespit edildi.

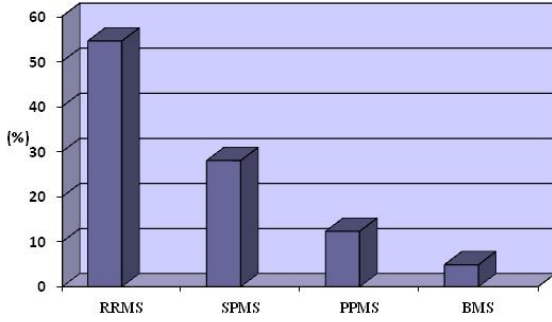


Şekil 1. Hastaların başlangıç yaşlarına göre dağılımı.

Multipl skleroz tanısı alan hastaların ortalama hastalık süresi 8.00 ± 5.9 yıl olarak saptandı. Hastaların cinsiyetine göre hastalık sürelerinin dağılımında ise erkek hastaların ortalama hastalık süresi 8.37 ± 7.2 yıl, kadın hastaların ise ortalama hastalık süresi 7.83 ± 5.2 yıl olarak bulundu.

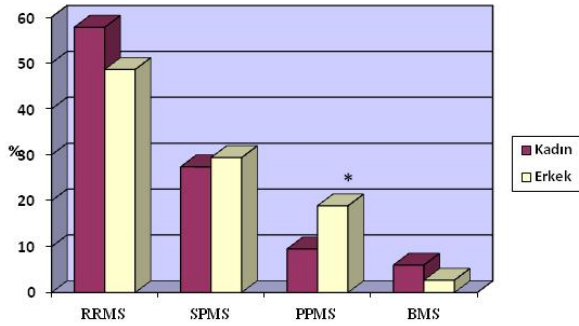
Hastalarımızın başlangıç semptomlarına bakıldığında; 39 hastanın (%32.2) motor bulgularla (parezi, paralizisi), 29 hastanın (%24) sensoriyel bulgularla (parestezi, hipoestezi), 26 hastanın (%21.5) beyinsapı (diplopi, nistagmus, vertigo) - serebellar bulgularla (ataksi, intansiyonel tremor, serebellar dizartri), 19 hastanın (%15.7) görme bozukluğuyla (optik nörit) ve 8 hastanın (%6.6) diğer bulgularla (ağrılı spazm, mental değişiklikler, sfinkter bozuklukları) ilk başvurularını yaptıkları görüldü. Şekil 2'de hastaların başlangıç semptomlarının dağılımı görülmektedir. Kadınlarda başlangıç bulgularının dağılımında, hastaların %25'inin sensoriyel, %28.6'sının motor, %19'unun beyinsapı-serebellar, %20.2'sinin görme bozukluğu ve % 7.1'inin diğer bulgularla başladığı görülmüştür. Erkeklerde ise başlangıç semptomlarının dağılımının %21.6 sensoriyel, %40.5 motor, %27 beyinsapı-serebellar, %5.4 görme bozukluğu, %5.4 de diğer bulgular olduğu görülmüştür. Kadın ve erkek grupları başlangıç semptomlarına göre karşılaştırıldığında erkek hastalarda motor semptomlar ve beyin sapı-serebellar semptomlar ile başlama oranlarının, kadın hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu gözlemlendi (sırasıyla, p<0.001 ve p<0.05). Başlangıç semptomu olarak görme bozukluğu görülmesinin ise kadın

hastalarda erkeklerden anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü ( $p<0.001$ ).

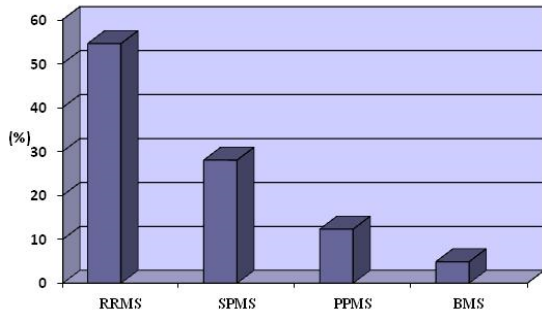


Şekil 2. Multipl sklerozda başlangıç semptomlarının dağılımı

Multipl sklerozlu hastalar klinik seyirlerine göre sınıflandırıldığında; hastaların %54.5'inin (66 hasta) RRMS, %28'inin (34 hasta) SPMS, %12.3'ünün (15 hasta) PPMS ve %4.9'unun (6 hasta) BMS tanısı aldığı görüldü. Kadın hastaların klinik seyirlerine bakıldığında, %57.1'inin (48 hasta) RRMS, %27.4'ünün (23 hasta) SPMS, %9.5'inin (8 hasta) PPMS ve %5.9'unun (5 hasta) BMS tanısı aldığı görüldü. Erkek hastaların klinik seyirlerinde ise %48.6'sının (18 hasta) RRMS, %29.4'ünün (11 hasta) SPMS, %18.9'unun (7 hasta) PPMS ve %2.7'sinin (1 hasta) BMS tanısı aldığı görüldü. Şekil 3'de MS'li hastaların klinik tiplerine göre dağılımı, Şekil 4'de ise klinik tiplerin cinsiyete göre dağılımı görülmektedir. Klinik tiplerin cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde, PPMS'in erkeklerde görülme oranlarının kadınlara göre anlamlı düzeyde fazla olduğu gözlenmiştir ( $p<0.001$ ) (Şekil 4).



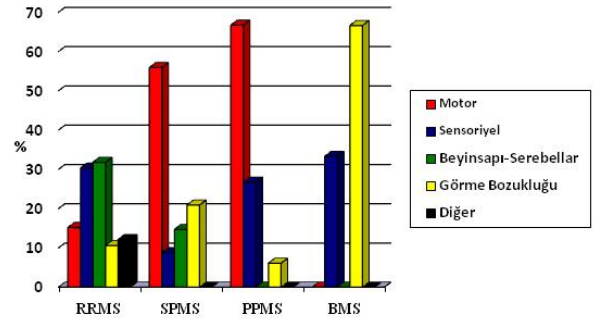
Şekil 3. Hastaların klinik tiplerine göre dağılımı



Şekil 4. Multipl sklerozda klinik tiplerin cinsiyete göre dağılımı.

Multipl sklerozlu hastaların klinik alt tiplerinde başlangıç semptomlarının dağılımına bakıldığında RRMS'de 20 hastanın (%30.3) sensoriyel, 10 hastanın (%15.2) motor, 21

hastanın (%31.8) beyinsapı-serebellar, 7 hastanın (%10.6) görme bozukluğu ve 8 hastanın (%12.1) diğer bulgularla başladığı görüldü. SPMS'de 19 hastanın (%55.9) motor bulgularla, 3 hastanın (%8.8) sensoriyel bulgularla, 5 hastanın (%14.7) beyinsapı-serebellar bulgularla, 7 hastanın (%20.9) görme bozukluğu bulgularıyla başladığı görüldü. PPMS'de 10 hastanın (%66.7) motor bulgularla, 4 hastanın (%26.7) sensoriyel bulgularla ve 1 hastanın (%6.7) görme bozukluğu bulgusuyla başladığı görüldü. BMS'de 4 hastanın (%66.6) görme bozukluğuyla, 2 hastanın (%33.3) sensoriyel bulgularla başladığı görüldü. Şekil 5'de MS'li hastaların klinik alt tiplerinde başlangıç semptomlarının dağılımı görülmektedir.



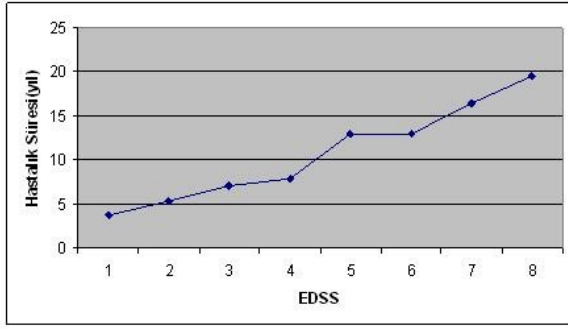
Şekil 5. Multipl sklerozlu hastaların klinik alt tiplerinde başlangıç semptomlarının dağılımı.

Hastaların EDSS skorlarına göre gruplaması ve ortalama hastalık süreleri Tablo 1 ve Şekil 6'da gösterilmiştir.

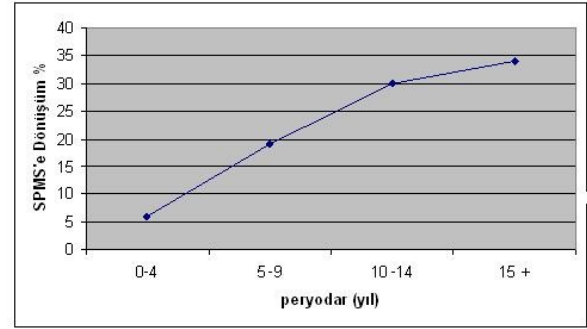
Tablo 1. Multipl skleroz'de özürüllük derecesi ile ortalama hastalık süresi arasındaki ilişki.

EDSS Skoru	Hasta Sayısı	n (%)	Ortalama Hastalık Süresi (Yıl)
1	15	12.3	3.73
2	33	27.2	5.30
3	26	21.4	7.11
4	19	15.7	7.94
5	12	9.9	13.00
6	9	7.4	13.00
7	5	4.1	16.40
8	2	1.6	19.50

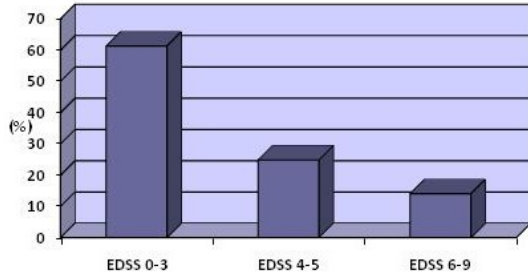
Multipl skleroz hastalarının son vizitteki EDSS skorlarına göre dağılımı; 74 hasta (%61.2) EDSS 0-3 aralığında, 30 hasta (%24.8) EDSS 4-5 aralığında ve 14 hasta (%14) da EDSS 6-9 aralığında saptandı. Son vizitteki EDSS skorlarına göre kadın hastaların %63.1'i (53 hasta) EDSS 0-3 aralığında, %21.4'ü (18 hasta) EDSS 4-5 aralığında ve %15.5'i (13 hasta) 6-9 aralığında saptandı. Erkek hastaların ise %56.8'i (21 hasta) EDSS 0-3, %21.4'ü (6 hasta) 4-5 aralığında ve %10.8'i (4 hasta) EDSS 6-9 aralığında idi. Şekil 7'de multipl skleroz hastalarının son vizitteki EDSS skoruna göre hastaların dağılımı görülmektedir. Son vizitteki EDSS skoruna göre cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).



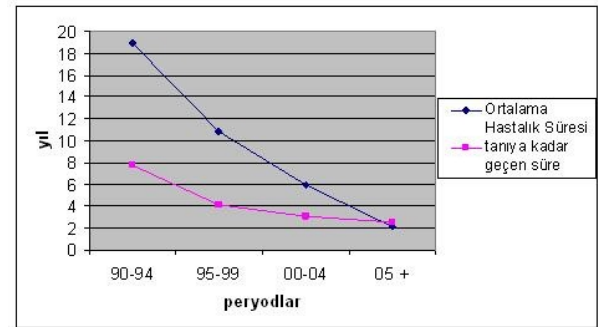
Şekil 6. Özürlülük derecesi ile hastalık süresi ilişkisi



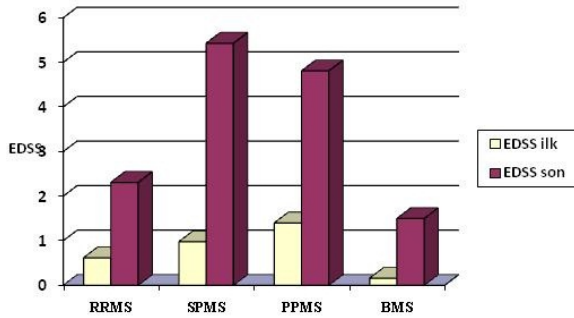
Şekil 9. SPMS'e dönüşümün zamansal dağılımı



Şekil 7. Multipl skleroz hastalarında son vizitteki EDSS skoruna göre hastaların dağılımı



Şekil 10. Multipl skleroz hastalarında ilk semptom ile kesin tanı arasında geçen ortalama sürenin zamansal dağılımı



Şekil 8. MS hastalarında klinik seyre göre ilk ve son EDSS ortalama skorlarının dağılımı

Şekil 8'de MS hastalarında klinik seyre göre ilk ve son EDSS ortalama skorlarının dağılımı görülmektedir. Çalışmamızda RRMS ile başlayan 100 hastanın 34'ünün (%34) ortalama  $8.55 \pm 3.09$  yılda SPMS'e dönüştüğü tespit edildi. Çalışmamızdaki hastaların %6'sının 0-4 yıl aralığında, %19'unun 5-9 yıl aralığında, %30'unun 10-14 yıl aralığında ve %34'ünün 15 yıl ve üzeri yılda SPMS'e dönüştüğü saptandı. Şekil 9'da SPMS'e dönüşümün zamansal dağılımı görülmektedir.

Çalışmamızdaki 117 hastada ilk semptom ile kesin tanı arasında geçen süre ortalama  $3.88 \pm 3.66$  yıl olarak belirlendi. Şekil 10'da ilk semptom ile kesin tanı arasında geçen sürenin 5'er yıllık periyotlar şeklinde zamansal dağılımı görülmektedir. Periyotlar arasında ilk semptom ile tanı arasında geçen sürenin lineer korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ).

Ondört hastada (%11,5) pozitif aile öyküsü saptanmıştır. Bunlardan 7 hastanın bir kardeşinde, 6 hastanın bir kuzeninde, bir hastanın da annesinde MS olduğu tespit edilmiştir.

## TARTIŞMA

Multipl skleroz, 150 yıl önce tanımlanmış olan 20-40 yaşları arasında sık görülen santral sinir sistemi (SSS)'nde beyaz cevherde yineleyici ya da ilerleyici inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır (1,4). Multipl skleroz çok çeşitli klinik semptomlarla ortaya çıkabileceği gibi farklı klinik tablolarla da seyrebilir. Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yatarak veya poliklinikten MS tanısıyla takip ve tedavi edilen 121 hastanın epidemiyolojik ve demografik özellikleri incelenmiştir.

Multipl skleroz kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. Yapılan birçok çalışmada kadın erkek oranının 2:1 olduğu gösterilmiştir. Fakat geç başlangıçlı MS olgularında kadınlarda menopoz sonrası dönemde bu oranın değişebileceği gösterilmiştir (11). Multipl skleroz hastalarında kadın erkek oranı ile ilgili yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda Modrego ve Pina (12) 44 MS'li hastada kadın erkek oranını 1.93:1, Itoh ve ark. (13) 37 MS hastasında kadın erkek oranını 1.84:1, Houzen ve ark. (14) 27 MS hastasında kadın erkek oranının 2.85/1, McDonnell ve Hawkins (15) 2.1:1, Karni ve ark.(16) Poser tanı kriterlerine göre kesin ve olası MS tanısı alan 272 hastada kadın erkek oranını 1.64:1 olarak hesaplamışlardır. Totaro ve ark. (17) İtalya'da yaptıkları çalışma da MS'li hastalarda kadın erkek oranını 2:1, Benito-Leon ve ark. (18) ise 1.6:1 olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada da MS'de kadın/ erkek oranı literatür bulguları ile uyumlu olarak 2.27/1 olarak tespit edildi.

Multipl skleroz genç yetişkinleri etkileyen kronik bir hastalıktır. En sık 20-40 yaşları arasında görülmektedir. Bununla birlikte MS'in 10-59 yaş aralığını içeren geniş bir yaş aralığında görüldüğü bilinmektedir. Bencsik ve ark. (19) ortalama başlangıç yaşının 28 olduğunu göstermişlerdir. Piperidou ve ark. (20) kadınlarda ortalama başlangıç yaşını 27.2, erkeklerde ise 30.4 olarak bulmuşlardır. McDonnell ve Hawkins (15) MS için ortalama başlangıç yaşını 31.6 olarak göstermişlerdir. Radhakrishnan ve ark. (21) ortalama başlangıç yaşını 26.5, erkeklerde ortalama başlangıç yaşını 30.1 ve kadınlarda ortama başlangıç yaşını 24.3 olarak bulmuşlardır. Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalar sınırlı olup, Birgili tarafından (22) yapılan çalışmada erkeklerde ortalama başlangıç yaşı 30.47, kadınlarda ortalama başlangıç yaşı ise 29.41 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada da her iki cinsten ortalama başlangıç yaşı 30.41, erkeklerde 29.84, kadınlarda ise 30.80 olarak tespit edildi. Her iki cinsiyetteki hastaların ortalama başlangıç yaşları arasında anlamlı farklılık bulunmadığı görüldü. Hastalarımızın ortalama başlangıç yaşına bakıldığında; 12 hastanın 15-19 yaş aralığında, 23 hastanın 20-24 yaş aralığında, 25 hastanın 25-29 yaş aralığında, 22 hastanın 30-34 yaş aralığında, 14 hastanın 35-39 yaş aralığında, 14 hastanın 40-44 yaş aralığında, 9 hastanın 45-49 yaş aralığında, 2 hastanın 50-54 yaş aralığında başladığı görüldü. Elde edilen bu sonuçların MS'in sıklıkla 20-40 yaşları arasında görüldüğü ile ilgili literatür bilgileri ile uyumlu olduğu izlendi.

Multipl skleroz farklı klinik tablolar ile ortaya çıkabilir. Çok az klinik tablo MS için spesifiktir. Multipl skleroz hastalarında bazı klinik bulgular atipik, hatta bazı klinik bulgular farklı tanıya götürecektir kadar nadir görülür. Multipl sklerozun başlangıç bulgularını en sık duyuşal semptomlarla birlikte motor bulgular ve görme kaybının oluşturduğu bilinmektedir (1,2,4).

Hauzen ve ark. (14) 27 MS'li hastaların %48.1'inin duyuşel bulgularla, %40.7'sinin motor bulgularla, %18.5'inin görme bozukluğu bulguları ile başvurduklarını göstermişlerdir. Tola ve ark. (23) İspanya'da 54 MS'li hastanın %55'inin duyuşal semptomlarla, %49'unun piramidal bulgularla, %31'nin beyinsapı bulgularıyla, %24'ünün serebellar bulgularla ve %14'ünün optik nörit ile başladığını tespit etmişlerdir. Totaro ve ark. (17) İtalya'da yaptıkları bir çalışmada hastaların %23.3'ünün motor semptomlarla, %22.9'nun duyuşal semptomlarla, %13.3'ünün beyinsapı bulgularıyla, %10.3'ünün ise görme kaybıyla başladığını ve %30'unun birden fazla semptomla başladığını tespit etmişlerdir. Bufill ve ark. ise (24), hastalarda en yaygın başlangıç semptomu olarak motor bulguları saptamışlardır.

Ülkemizde 1998'de Kantarcı ve ark.'nın (25) yaptığı bir çalışmada incelenen MS hastalarının başlangıç semptomlarının hastaların %30.7'sinde duyuşal, %28.6'sında motor, %21'inde beyin sapı ve serebellar, %14.4'ünde görme bozuklukları ve %5.1'inde sfinkter bozuklukları şeklinde olduğunu tespit etmişlerdir. Birgili (22) Edirne'de yaptığı çalışmasında başlangıç semptomlarını hastaların %30'unda duyuşal, %26'sında motor, %14'ünde serebellar, %8'inde beyinsapı ve %4'ünde diğer bulgular olarak tespit etmiştir.

Bizim çalışmamızda da, hastaların % 32.2'nin motor bulgularla, %23.9'unun duyuşel bulgularla, %21.4'ünün beyinsapı-serebellar bulgularla, %15.7'sinin görme bozukluğuyla ve %6.6'sının diğer bulgularla başladığı görüldü. Literatür ile uyumlu olarak hastalarımızda en yaygın başlangıç semptomlarının motor ve duyuşal bulgular olduğu saptanmıştır. Çalışmamız retrospektif olarak planlandığı için serebellar

ve beyinsapı bulguları değerlendirme güçlüğü nedeniyle aynı başlık altında incelenmiştir.

Multipl skleroz klinik seyri RRMS, PPMS, SPMS, BMS ve relapsing progresif multipl skleroz şeklinde olabilir. En sık görülen form RRMS'dir. RRMS ataklarla ve tam iyileşme ile seyreden klinik tiptir. Ataklar günlerce, haftalarca bazen aylarca sürebilir. PPMS'in en önemli özelliği başlangıçtan itibaren devamlı ilerleme göstermesidir. Bu tipte ataklar görülmez. SPMS ise başlangıçta ataklar ve düzelmelerle seyreder. Daha sonra nörolojik bulgu ve belirtiler ilerleyici özellik kazanır. RRMS'li hastaların bir kısmı 8-20 yıl içinde SPMS'e dönüşür. BMS hastalarında ise minimal özrürlük vardır. Genelde duyuşal semptomlarla başlar. RPMS kötü prognoza sahiptir. PPMS'de olduğu gibi ilerleyici fakat PPMS'den farklı olarak ataklarla seyreder.

En sık görülen form RRMS'dir. Ford ve ark. (26) 176 MS'li hastanın klinik seyirlerine göre; hastaların %56.2'sinin RRMS, %14.2'sinin SPMS, % 11.9'unun PPMS ve % 0.017'sinin RPMS olduğunu göstermiştir. Rodriguez ve ark. (27) 162 MS'li hastanın %58'nin RRMS, %46'sının PPMS ve % 28'inin SPMS olduğunu tespit etmişlerdir. Benito-Leon ve ark. (18) 85 MS'li hastasının % 76.6'sının RRMS, %18.8'inin PPMS ve % 10.6'sının SPMS olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da MS'li hastalar klinik seyirlerine göre sınıflandırıldığında; hastaların % 54.5'inin RRMS, %28'inin SPMS, %12.3'ünün PPMS ve %4.9'unun BMS tanısı aldığı görüldü. Literatür verileri ile uyumlu olarak RRMS formunun en sık olarak görüldüğü tespit edildi.

Multipl sklerozda farklı alt gruplarda klinik seyir ve prognoz da farklı özellikler göstermesi beklenebilir. Çoğu çalışmada, erken başlangıç yaşı, kadın cinsiyeti, görsel ve duyuşal bulgularla başlangıç, relapsing seyir, monoseptomatik başlangıç, ilk semptom süresinin kısa olması, birinci ve ikinci atak arasındaki sürenin uzun olması, ilk 5 yıldaki düşük özrürlük derecesi iyi prognostik özellikler olarak vurgulanmıştır. Kötü prognozu düşündüren başlangıç özellikleri olarak geç başlangıç yaşı, erkek cinsiyeti, piramidal, serebellar veya sfinkter semptomlarla başlangıç, ilk ataktan kısmi düzelmeye, ilk iki atak arası sürenin kısa olması, ilk yıllardaki atak sıklığının fazla olması bildirilmiştir (28).

RRMS'li hastaların SPMS'e dönmesi hastalığın doğal seyrinin sonucudur. Runmarker ve Anderson (29) RRMS tanısı alan hastaların on yıl içinde %50'sinin SPMS'e dönüştüğünü bildirmişlerdir. Weinschenker ve ark. (30) MS süresi ile SPMS dönüşüm oranını 1-5 yıl aralığında %12, 6-10 yıl aralığında %41, 11-15 yıl aralığında %58, 16-25 yıl aralığında %66 ve 26 yıl ve üzeri için % 89 olarak saptamıştır. Tremlett ve ark. (31) Kanada'da yaptıkları bir çalışmada serilerinde RRMS ile başlayan hastaların %58.2'sinin ortalama 18.9 yılda SPMS'e dönüştüğünü belirlemişlerdir.

Bu çalışmada da RRMS ile başlayan hastaların ortalama 8.5 yılda % 34 oranında SPMS'e dönüştüğü belirlendi. Çalışmamızdaki hastaların %6'sının 0-4 yıl aralığında, %19'unun 5-9 yıl aralığında, %30'unun 10-14 yıl aralığında ve % 34'ünün 15 yıl ve üzeri yılda SPMS'e dönüştüğü saptandı. Literatür verileri ile uyumlu olarak hastalık süresi ile SPMS'e dönüşüm arasındaki lineer korelasyon istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur (p< 0.0001).

Çalışmamızda ortalama hastalık süresi 8.00 ± 5.9 yıl olarak saptandı. Hastaların cinsiyetine göre hastalık sürelerinin dağılımında ise 37 erkek hastanın ortalama hastalık süresi 8.37 ± 7.2 yıl, 84 kadın hastanın ortalama hastalık süresi de

7.83 ± 5.2 yıl olarak bulundu. Her iki cinsiyet arasında ortalama hastalık süreleri açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

SPMS ile RRMS karşılaştırıldığında; ortalama hastalık süresi SPMS'de RRMS'den anlamlı düzeyde uzun bulundu. SPMS'in RRMS'i takiben geliştiği düşünüldüğünde bu beklenen bir sonuçtur. Ortalama başlangıç EDSS skoru ve son vizitteki ortalama EDSS skoru SPMS'de RRMS'e göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu sonuç SPMS'de ortalama hastalık süresinin RRMS'den daha uzun olması ile uyumludur. Motor semptom ile başlangıç açısından SPMS'de RRMS'e göre, SPMS lehine anlamlı düzeyde üstünlük saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Başlangıç semptomu olarak beyinsapı-serebellar bulgular RRMS grubunda SPMS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla gözlenmiştir ( $p < 0.001$ ). RRMS ve SPMS'de kadın cinsiyet lehine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde üstünlük saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). RRMS ve SPMS grupları arasında ortalama başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

PPMS ile SPMS karşılaştırıldığında; ortalama hastalık süresi SPMS'de PRMS'den anlamlı düzeyde uzun bulundu. Motor semptom ile başlangıç açısından PPMS'de SPMS'e göre, PPMS lehine anlamlı düzeyde üstünlük saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Başlangıç semptomu olarak optik nörit SPMS grubunda PPMS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla gözlenmiştir ( $p < 0.001$ ). PPMS ve SPMS grupları arasında ortalama başlangıç yaşı, ortalama başlangıç EDSS skoru, son vizitteki ortalama EDSS skoru ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

RRMS ile PPMS karşılaştırıldığında; motor semptom ile başlangıç açısından PPMS'de RRMS'e göre, PPMS lehine anlamlı düzeyde üstünlük saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Ortalama başlangıç EDSS skoru ve son vizitteki ortalama EDSS skoru PPMS'de RRMS'e göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu sonuç, kötü prognostik bir faktör olarak, PPMS'de motor semptom ile başlamanın RRMS'den daha fazla olması ile uyumludur. PPMS'de RRMS'e göre erkek cinsiyet lehine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde üstünlük saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). PPMS ve RRMS grupları arasında ortalama başlangıç yaşı ve ortalama hastalık süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Multipl sklerozda klinik bulguların değerlendirilmesi ve takibinde EDSS skalası kullanılmaktadır. Rodriguez ve ark. (2) yaptıkları çalışmada ortalama EDSS skorunu 4.3 olarak bulmuşlar. Bufill ve ark. (24) ortalama EDSS skorunu 4, kadınlarda ortalama EDSS skorunu 3.5 ve erkeklerde 4.5 olarak saptamışlar. Benito-Leon ve ark. (18) ortalama EDSS skorunu 2.5 olarak saptamışlar. RRMS'de hastalarda EDSS skorları ortalama 0-4 aralığında, PPMS'de EDSS skorları 3-9 aralığında ve SPMS'de ise 1.5-9.5 aralığında bulunmuştur. Pugliatti ve ark. (32) EDSS skalası kullanarak takip ettikleri hastaların %65'inde minimal veya orta derecede nörolojik defisit olduğunu (EDSS 0-3.5), %19.7'sinde ciddi nörolojik defisit olduğu (EDSS 4.5-5.5), ve %15'inin tekerlekli sandalye ve yatağa bağlı derecede ağır nörolojik olduğunu (EDSS 6-

9.5) göstermiştir. Bu çalışmada ortalama EDSS skoru 3.33, kadınlarda ortalama EDSS skoru 3.35 ve erkeklerde ortalama EDSS skoru 3.43 olarak saptandı. Hastalarımızın %61.2'sinin EDSS 0-3 aralığında olup minimal veya hafif derecede nörolojik defisit, %24.8'i EDSS 4-5 aralığında olup orta derecede nörolojik defisit ve % 14'ünün EDSS 6-9 aralığında olup ağır nörolojik defisiti olduğunu tespit ettik.

Multipl sklerozun ailesel kümelenmesi de bilinen bir gerçektir. Multipl skleroz hastalarının yaklaşık %15'inde ailede etkilenmiş bir başka birey daha vardır; en yüksek risk ise hastanın kardeşlerinde söz konusudur. Çeşitli serilerde MS'in ailesel sıklığı araştırılmış, %3-22 arasında değişen değerler bildirilmiştir (33). Sadovnick ve ark. (34) çalışmalarında hastaların yaklaşık %20'sinin bir başka hasta akrabası olduğunu göstermişlerdir. Fricska-Nagy ve ark. (35) Macaristan'da ailesel MS sıklığını % 5-10 arasında saptamışlardır. Çalışmamızda ailesel MS sıklığı % 11.57 olarak saptanmıştır. Ailesel özellik gösteren hastalar daha çok aynı kuşak içinde olup etkilenen diğer kişinin MS'linin kardeş ya da kuzenlerinden biri olduğu gözlenmiştir.

Multipl sklerozda iyi bilinen bir gerçek de hastaların çoğunun ilk semptomları ile kesin MS tanısı alınca kadar geçen latent bir sürenin varlığıdır. Casquero ve ark. (36) İspanya'da yaptıkları bir çalışmada 1987 yılından önce başlayan hastalarda ilk semptom ile kesin tanı arasında geçen süreyi 10.2 yıl, 1987-1996 yılları arasında başlayan hastalarda ise 2.1 yıl olarak bulmuşlardır. Pugliatti ve ark. (32) İtalya'da yaptıkları bir çalışmada ilk semptom ile tanı arasında geçen ortalama sürenin 1968-72 periyodunda 10.1±7.4 den 1993-97 periyodunda 1.1±1.2'e kadar azaldığını tespit etmişlerdir. Özellikle, ortalama değerleri 1968-72 ve 1993-97 beş yıllık periyodunda 8'den 0.6'ya ve 5.9'dan 1.9'a düşmüş olarak saptamışlardır. Bu çalışmada da ilk semptom ile kesin tanı arasında geçen süre ortalama 3.88 ± 3.66 yıldır. 1990-94 yılları arasında başlayan hastalarda ilk semptomdan tanıya kadar geçen ortalama süre 7.76 yıl, 1995-99 yılları arasında tanı konan hastalarda 4.10 yıl, 2000-04 aralığında tanı konan hastalarda 3.06 yıl ve 2005'ten sonra tanı konan hastalarda 2.54 yıl olarak saptandı. Bu dönemde ortalama hastalık süresi 90-94 yılları arasında başlayan hastalarda 18.9 yıl, 95-99 aralığında başlayanlarda 10.8 yıl, 2000-04 aralığında başlayanlarda 6.03 yıl ve 2005'ten sonra tanı alanlarda 2.15 yıl olarak saptandı. Periyodlar arasında ilk semptom ile tanı arasında geçen sürenin lineer korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ). Bu sapmalar farklı zaman periyodlarındaki tanı hassasiyetlerine, örneğin MRG gibi yeni tanı prosedürlerine atfedilebilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada kliniğimizde takip ettiğimiz MS'li hastaların başlangıç yaşları ve yakınmaları, klinik alt tiplerin sıklığı, hastalığın takip süresince her bir klinik alt tipinde nasıl seyrettiği ve klinik alt tipler arasındaki farklılıklar literatür verileri eşliğinde sunulmuştur. İncelenen hasta grubu sayısı yeterli olmamakla birlikte, özellikle bölgemizde MS epidemiyolojisi ile ilgili ilk kayıtlı veriler olması nedeniyle, yapılacak daha geniş tabanlı çalışmalara yol göstermede önemli bir rol alacağını ümit ediyoruz.

**KAYNAKLAR**

1. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Emre M (Çeviren) s. 771-797, 8. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2006.
2. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK (editors). Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. Multipl Sclerosis in Clinical Practice. 1. Ed., London: Martin Dunitz, 2003.
3. Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, et al. Familial risk of multipl sclerosis: A nationwide cohort study. Am J Epidemiol 2005; 162: 774-778.
4. Compston A, Ebers G, Lassman H, McDonald I, Bryan Matthews B, Wekerle H (editors). Symptoms and signs of multipl sclerosis. McAlpine's Multipl Sclerosis, 3. Ed., London: Churchill Livingstone, 1998.
5. Clanet M. MS Forum. The symptoms of multipl sclerosis and their Management proceedings of the MS Forum - Modern Management Workshop 1994.
6. Compston A, Coles A. Multipl sclerosis. Lancet 2002; 359: 1221-1231.
7. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK (editors). Epidemiology and genetics. Multipl Sclerosis in Clinicl Practise. 1. baskı, London: Martin Dunitz, 2003.
8. Lucas K, Houhlfeld R. Tolerance and Autoimmune Disease. New insights on immunological Tolerance Mechanisms. International MS Journal 2000; 7: 41-50.
9. Comi G. Why treat early multipl sclerosis patients? Curr Opin Neurol 2000; 13: 235-240.
10. Eraksoy M, Akman Demir G. Merkez sinir sisteminin miyelin hastalıkları. A. Emre ÖGE (editör). İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nöroloji. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2004; 505-535.
11. Poser CM, Brinar VV. Multipl sclerosis 2001. Clin Neurol Neurosurg 2002; 104: 165-167.
12. Modrego JP, Pina MA. Trends in prevalence and incidence of multipl sclerosis in Bajo Aragon, Spain. J Neurol Sci 2003; 216: 89-93.
13. Itoh T, Aizawa H, Hashimoto K, et al. Prevalance of multipl sclerosis in Asahikawa, a city in northern Japan. J Neurol Sci 2004; 217: 7-115.
14. Houzen H, Niino M, Kikuchi S, Fakazawa T, Nogoshi S, Matsumoto H, et al. The prevalence and clinical characteristics of MS in northern Japan. J Neurol Sci 2004; 211: 49-53.
15. McDonnell GV, Hawkins SA. Multipl sclerosis in northern Ireland: a historical and global perspective. Ulster Med J 2000; 69: 97-105.
16. Karni A, Kahana E, Zilber N, Abramsky O, Alter M, Karussis D. The frequency of multipl sclerosis in jewish and arab population in greater jerusalem. Neuroepidemiology 2003; 22: 82-6.
17. Totaro R, Marini C, Cialfi A, Giunta M, Carolei A. Prevalence of multipl sclerosis in the L'Aquila district, central Italy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 349-352.
18. Benito-Leon J, Martin E, Vela L, et al. Multipl sclerosis in Mostoles, central Spain. Acta Neurol Scand 1998; 98: 238-242.
19. Bencsik K, Rajda C, Fuvesi J et al. The prevalence of multipl sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongrad County Hungsry. Eur Neurol 2001; 46: 206-209.
20. Piperridou HN, Heliopoulos IN, Maltezos ES, Milonas IA. Epidemiological data of multipl sleosis in the province of Evros, Greece. Eur Neurol 2003; 49: 8-12.
21. Radhakrishnan K, Ashok PP, Sridharan R, Mousa ME. Prevalence and pattern of multipl sclerosis in Benghazi, north-eastern Libya. J Neuro Sci 1985; 70: 39-46.
22. Birgili Ö. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalında multipl skleroz tanısı ile izlenen hastaların epidemiyolojik ve demografik özellikleri. Uzmanlık tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji bölümü 2004.
23. Tola MA, Yugueros MI, Fernandez-Buey N, Fernandez-Herranz R. Prevalance of multipl sclerosis in Valladolid, northern Spain. J Neurol 1999; 246: 170-174.
24. Bufill E, Blesa R, Galan I, Dean G. Prevalence of multipl sclerosis in the region of Osona, Catalonia northern Spain. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58: 577-581.
25. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, et al. Survival Turkish multipl sclerosis study group (TUMSSG). Neurology 1998; 51: 765-772.
26. Ford HL, Gerry E, Johnson M, Williams R. A prospective study of the incidence, prevalence and mortality of multipl sclerosis in Leeds. J Neurol 2002; 249: 260-265.
27. Rodriguez M, Siva A, Ward J, Stolp-Smith K, O'Brien P, Kurland L. Impairment, disability, and handicap in multipl sclerosis: a population-based study in Olmsted Country, Minnesota. Neurology 1994; 44: 28-33.
28. Yüceyar N, Arıcı Ş, Kısabay A, Sağduyu Kocaman A. Naturel history and early prognostic clinical factors in multipl sclerosis. J Neurological 2007; 24: 135-143.
29. Runmarker B, Anderson O. Prognostic factors in a MS incidence cohort with 25 years of follow up. Brain 1993; 116: 117-134.
30. Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multipl sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. Brain 1989; 112: 133-146.
31. Tremlett H, Yinshan Zhao, Devonshire V. Naturel history of secondary- progressive multipl sclerosis. Mult Scler 2008; 14: 314-324.
32. Pugliatti M, Sotgiu S, Solinas G, et al. Multipl sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for a true increasing risk. Acta Neurol Scand 2001; 103: 20-26.
33. McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED. MS. A Reappraisal, 2nd edn, Churchill Livingstone, Edinburg, 1972; pp: 3-80.
34. Sadovnic AD, Ebers GC, Ward RH. Multile sclerosis: Updated risks for relatives. J Med Genet 1988; 29: 533.
35. Fricska-Nagy Z, Bencsik K, Rajda C, et al. Epidemiology of familial multipl sclerosis in Hungary. Mult Scler 2007; 13: 260-261.
36. Casquero P, Villoslada P, Montalban X, Torrent M. Frequency of multipl sclerosis in Menorca, Balearic islands, Spain. Neuroepidemiology 2001; 20: 129-33.

Gönderilme Tarihi: 23.10.2010