

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA HASTALIĞIN YÜRÜME FONKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ: MULTİPL SKLEROZ YÜRÜME ÖLÇEĞİ İLE TİNETTİ DENGE VE YÜRÜME TESTİ DEĞERLENDİRMELERİ

Dr. Hatice Deniz Hintoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA HASTALIĞIN YÜRÜME FONKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ: MULTİPL SKLEROZ YÜRÜME ÖLÇEĞİ İLE TİNETTİ DENGE VE YÜRÜME TESTİ DEĞERLENDİRMELERİ

Dr. Hatice Deniz Hintoğlu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatma Münevver Gökyiğit
Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Fatma Münevver Gökyiğit

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimleriyle yoluma ışık tutan, öğrencisi olmaktan mutluluk ve onur duyduğum, kendisinden yalnızca nörolojiyi değil; doğru hekimlik bilgi ve becerilerini öğrenme fırsatı bulduğum tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Fatma Münevver Gökyiğit'e,

Çalışkanlığı, azmi, öğrenme ve öğretme motivasyonu ile örnek olan, nörolojiyi sevmemi sağlayan, ne zaman ihtiyacım olsa desteğini her daim yanımda hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Aygül Tantik PAK'a,

Asistanlığımın ilk gününden itibaren hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, varlığıyla kliniğimize neşe katan ve asistanlık günlerimin daha mutlu geçmesini sağlayan klinik sekreterimiz Nergis GÜNGÖR'e,

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve gelecekte tekrar karşılaşmayı ve bir araya gelmeyi umduğum değerli uzman ve asistan ekip arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde emekleri ve koşulsuz sevgileriyle en büyük pay sahibi olan, her zaman yanımda ve kalbimde hissettiğim sevgili babam, annem ve abime,

Sevgisi ve desteğiyle tamamlanmış hissettiren, varlığıyla güç katan, her yeni güne mutlu uyanma sebebim olan ve beni bu zorlu yolda hiç yalnız bırakmayan müstakbel eşim ve hayat arkadaşım Hakan ATASOY'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMA LİSTESİ ..... **iv**
TABLO LİSTESİ ..... **v**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **vi**
ÖZET ..... **vii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. MULTİPL SKLEROZ 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. İmmunopatogenez 3
2.1.3 Tarihçe 3
2.1.4 Epidemiyoloji 4
2.1.5 Etiyoloji 4
2.1.6 Semptom ve Bulgular 5
2.1.7 Klinik Seyir 8
2.1.8 Tanı 10
2.1.9 Ayırıcı Tanı 11
2.1.10 MS Varyantları 12
2.1.11 Tedavi 13
2.2 MS HASTALIĞI VE YORGUNLUK 17
2.2.1 Terminoloji 17
2.2.2 Patofizyoloji 18
2.2.3 Değerlendirme 18
2.3. MS HASTALIĞI VE YÜRÜME 19
2.3.1 Yürüme ile İlişkili Nöroanatomik Yapılar 19
2.3.2 Normal Yürüme 20
2.3.3 Yürümenin Değerlendirilmesi 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM **24**
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI 24

3.2. ETİK KURUL ONAYI 24
3.3. ÇALIŞMA GRUBU 24
3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI 25
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ 26
4.BULGULAR 27
4.1. TANIMLAYICI BULGULAR 27
4.2. KORELASYON ANALİZLERİ 32
5. TARTIŞMA 35
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 40
7. KAYNAKLAR 42

KISALTMA LİSTESİ

MS: Multipl Skleroz

SSS: Santral Sinir Sistemi

MFIS: Modified Fatigue Impact Scale / Modifiye Yorgunluk Etki Ölçeği

MSWS-12: 12-Item Multipl Sclerosis Walking Scale / Multipl Skleroz Yürüme Ölçeği

TDYD: Tinetti Denge ve Yürüme Değerlendirmesi

VEP: Visual Evoked Potential / Vizüel Uyandırılmış Potansiyel

KİS: Klinik İzole Sendrom

RRMS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz

PPMS: Primer Progresif Multipl Skleroz

SPMS: Sekonder Progresif Multipl Skleroz

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

KKMS: Klinik Kesin Multipl Skleroz

OKB: Oligoklonal Bant

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

NMOSD: Nöromyelitis Optika Spektrum Hastalıkları

MOGAD: Myelin Oligodendrosit Glikoprotein Antikoru İlişkili Hastalıklar

PML: Progresif Multifokal Lökoensefalopati

EDSS: Expanded Disability Status Scale / Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği

MMSE: Mini-Mental State Examination / Mini-Mental Durum Testi

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 2017 Revize McDonald Kriterleri 10
Tablo 2. PPMS Tanı Kriterleri 11
Tablo 3. Çalışmaya katılan hastaların yaş ve hastalık süresi değerleri 27
Tablo 4. Çalışmaya katılan hastalarda komorbiditeler 28
Tablo 5. Çalışmaya katılan hastalarda immün düzenleyici ilaç kullanımı 29
Tablo 6. EDSS, TDYD ve MSWS-12 skorları tanımlayıcı değerleri 30
Tablo 7. MFIS ve Beck Depresyon Ölçeği skorları tanımlayıcı değerleri 30
Tablo 8. Cinsiyete göre MSWS-12, Tinetti, MFIS, EDSS ve BDÖ skorlarının karşılaştırılması 31
Tablo 9. MS hastalarında aterosklerotik komorbidite ile yaş ilişkisi 32
Tablo 10. MS hastalarında aterosklerotik komorbidite ile cinsiyet ilişkisi 32
Tablo 11. Yaş ve hastalık sürelerine göre MSWS-12, Tinetti, MFIS, EDSS ve BDÖ 33
Tablo 12. MSWS-12, MFIS ve Tinetti skorlarının karşılaştırılması 33
Tablo 13. EDSS skorlarının MSWS-12, MFIS ve Tinetti skorları ile karşılaştırılması 33
Tablo 14. BDÖ skorlarının MSWS-12, MFIS, Tinetti ve EDSS skorları ile..... 34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet dağılımı 27
Şekil 2. Çalışmaya katılan hastaların hastalık alt tipi dağılımı 28

ÖZET

Multipl skleroz (MS) hastalarında yapılan yürüyüş değerlendirmeleri; hastalık seyrinin ve fonksiyonelliğin değerlendirilmesi bağlamında oldukça önemlidir. Bu çalışmada MS tanılı hastalarda hastalığın yürüme fonksiyonları üzerindeki etkisinin objektif bir değerlendirme yöntemi olan Tinetti Denge ve Yürüme Değerlendirmesi (TDYD) testi ile değerlendirilmesi ve elde edilen sonuçların hastalığın değerlendirilmesinde kullanılan subjektif ölçekler olan Modifiye Yorgunluk Etki Ölçeği (Modified Fatigue Impact Scale, MFIS) ve Multipl Skleroz Yürüme Ölçeği (12-Item Multipl Sclerosis Walking Scale, MSWS-12) ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen MS hastaları incelemeye alınmış olup dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre 50 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalarda yorgunluk şiddetini ölçmek amacıyla MFIS ölçeği kullanılmıştır. Yürüme ve denge fonksiyonlarını değerlendirmek için hastalara MSWS-12 ile TDYD testleri uygulanmıştır. Hastalarda duygu durum değerlendirmesi yapmak ve depresyonun etkisini dışlamak amacıyla Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanılmıştır.

Çalışmada uygulanan korelasyon analizleri sonucunda Tinetti skorları ile MSWS-12 skorları arasında negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon (Spearman's rho:-0,767, $p<0.001$) saptanırken, Tinetti skorları ile MFIS skorları arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon (Spearman's rho:-0,469, $p=0.001$) saptanmıştır. Tinetti skorları ve EDSS skorları arasında da negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon (Spearman's rho:-0,731, $p<0.001$) bulunmuştur.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, Tinetti Denge ve Yürüme Değerlendirmesi testinin MS hastalarında görülen yürüme güçlüğü, nörolojik defisit ve dizabilite gibi bulguların objektif bir şekilde değerlendirilmesi için uygun bir yöntem olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Testin ayrıca yürümenin yanı sıra denge fonksiyonlarının da değerlendirilebilmesi, depresyon ve yorgunluk gibi subjektif kriterlerden ve komorbid durumlardan daha az etkilenmesi, kolay ve her yerde uygulanabilir pratik bir yöntem olması gibi önemli avantajları bulunmaktadır. Bu nedenlerle Tinetti'nin MS hastalarında yürümenin

değerlendirilmesinde daha yaygın bir şekilde kullanılabileceği ve bu konuda daha geniş çaplı hasta gruplarında, daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, yürüme, Tinetti Denge ve Yürüme Değerlendirmesi testi, Multipl Skleroz Yürüme Ölçeği

ABSTRACT

Gait assessments in multiple sclerosis (MS) patients are essential in terms of the evaluation of disease progression and functionality. The aim of this study is to evaluate the effect of the disease on gait functions using the Tinetti Balance and Gait Assessment, which is an objective assessment method, and to evaluate the relationship of the results obtained with the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) and the 12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12), which are subjective scales used in the evaluation of the disease.

In our study, MS patients followed up in our clinic were examined and 50 patients were included in the study according to the inclusion and exclusion criteria.

MFIS scale was used to measure the severity of fatigue in patients. MSWS-12 and Tinetti tests were performed to evaluate gait and balance functions. Beck Depression Scale was used to assess mood and to exclude the effect of depression.

As a result of the correlation analyses applied in the study, a negative high level significant correlation (Spearman's rho:-0,767, $p<0.001$) was found between Tinetti scores and MSWS-12 scores, while a negative moderate level significant correlation (Spearman's rho:-0,469, $p=0.001$) was found between Tinetti scores and MFIS scores. A negative high level significant correlation (Spearman's rho:-0,731, $p<0.001$) was also found between Tinetti scores and EDSS scores.

The results obtained in our study suggest that the Tinetti Balance and Gait Assessment test is a suitable method for the objective evaluation of findings such as gait difficulty, neurologic deficit and disability in MS patients. The test also has important advantages such as being able to evaluate balance functions as well as walking, being less affected by subjective criteria such as depression and fatigue and comorbid conditions, and being an easy and practical method that can be applied anywhere. For these reasons, it is thought that Tinetti can be used more widely in the evaluation of gait in MS patients and more studies are needed in larger patient groups.

Keywords: Multiple Sclerosis, walking, Tinetti Balance and Gait Assessment, 12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale

1. GİRİŞ VE AMAÇ

MS (multipl skleroz), santral sinir sistemi (SSS)'nin inflamasyon, demyelinizasyon, aksonal kayıp ve nörodejenerasyon ile seyreden kronik otoimmün bir hastalığıdır. Hastalık seyri bireyler arasında oldukça değişken olabilir. Son yıllarda MS tedavisi alanındaki gelişmelere rağmen, hastalık genç erişkinlerde travmatik olmayan nörolojik dizabilitenin en sık nedeni olmaya devam etmektedir (1).

MS hastalığında görülen semptom ve bulgular hasarlanan SSS bölgelerine göre değişkenlik göstermektedir. En sık görülen semptom ve bulgular; motor ve duyusal semptomlar, Lhermitte bulgusu, monooküler ağrılı görme kaybı, oküler motor bozukluklar, motor koordinasyon bozuklukları, gövde ve ekstremitelerde ataksi, üriner ve seksüel fonksiyon bozuklukları, bilişsel işlev ve duygulanım bozuklukları, ısı intoleransı (Uhthoff fenomeni), tonik spazm, trigeminal nevralji gibi paroksizmal semptomlar, yorgunluk ve yürüme güçlüğüdür (2).

Yorgunluk, %80'e varan prevalans oranlarıyla MS'te en yaygın görülen semptomdur ve hastaların yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi oldukça belirgindir (3). MS'te yorgunluğun patofizyolojisi net olarak bilinmemekte olup inflamatuar süreçler ve SSS'de gelişen yapısal hasarlar temelinde oluştuğu düşünülmektedir (4).

Yürüme, fiziksel işlevselliğin kritik bir yönüdür ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme becerisinde önemli bir rol oynar. Ayakta durma ve yürüme kabiliyeti bozukluğu MS hastaları için en büyük endişelerden biridir; zamanla hastaların çoğu bir yürüme yardımcısına ihtiyaç duymaktadır (5). Bu nedenle MS hastalarında yapılan yürüyüş değerlendirmeleri; hastalık seyrinin ve fonksiyonelliğin değerlendirilmesi bağlamında oldukça önemlidir.

Literatür incelendiğinde yorgunluk ve yürüme güçlüğü şikayeti olan MS hastalarında Modifiye Yorgunluk Etki Ölçeği (Modified Fatigue Impact Scale, MFIS) ve Multipl Skleroz Yürüme Ölçeği (12-Item Multipl Sclerosis Walking Scale, MSWS-12) skorlarının kıyaslandığı ve anlamlı ilişki saptandığı görülmüştür (6, 7).

Bu çalışmada MS tanılı hastalarda hastalığın yürüme fonksiyonları üzerindeki etkisinin objektif bir değerlendirme yöntemi olan Tinetti Denge ve Yürüme Değerlendirmesi (TDYD) testi ile değerlendirilmesi ve elde edilen sonuçların

hastalığın değerlendirilmesinde kullanılan subjektif ölçekler olan MFIS ve MSWS-12 ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPL SKLEROZ

2.1.1. Tanım

MS, SSS'nin inflamasyon, demyelinizasyon, aksonal kayıp ve nörodejenerasyon ile seyreden kronik otoimmün bir hastalığıdır. Hastalık seyri bireyler arasında oldukça değişken olabilir. Son yıllarda MS tedavisi alanındaki gelişmelere rağmen, hastalık genç erişkinlerde travmatik olmayan nörolojik dizabilitenin en sık nedeni olmaya devam etmektedir (1).

2.1.2. İmmunopatogenez

İmmünolojik, genetik ve histopatolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, immun sistemin hastalık seyrinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Anormal otoreaktif T lenfosit aktivitesi, MS hastalığında nöronal hasardan başlıca sorumlu inflamatuar süreçtir. Tip-1 ve Tip-17 yardımcı CD4+ ve sitotoksik CD8+ T hücreleri, MS patogenezi ile ilişkilendirilen temel gruptur. Bu lenfositler, makrofaj ve mikroglial aktivasyon sonucu salınan pro-inflamatuar sitokinler yoluyla merkezi sinir sisteminde perivenüler demyelinizasyon, oligodendrosit kaybı ve nöroaksonal hasar süreçlerini başlatır. Güncel çalışmalarda, düzenleyici T lenfositlerinin anormal fonksiyonlarının da patogeneze katkıda bulunduğu belirlenmiştir (8). B lenfositler, antijen sunumu, IL-6, TNF-alfa, GM-CSF gibi çeşitli proinflamatuar sitokinler ve antikor üretimi gibi mekanizmalarla MS patogenezine katkıda bulunur (9).

2.1.3 Tarihçe

MS hastalığına ait en erken tanımlamalar 19. yüzyılda yapılmıştır. 1849 yılında patolog Friedrich von Frerichs, sinir sistemi boyunca yayılmış karakteristik sklerotik lezyonlara bağlı motor ve görsel semptomların kapsamlı bir klinik tanımını sağlamış ve tabloyu "hirnsklerose (beyin sklerozu)" olarak tanımlamıştır.

1868 yılında Jean Martin Charcot tarafından “sclerose en plaques” olarak anılan hastalık, diğer nörolojik tablolardan ayıran temel özellikleriyle geniş çevrelerce tanınmaya başlanmıştır (10).

2.1.4 Epidemiyoloji

MS başlangıç yaşı sıklıkla 25-35 yaş aralığında olup kadınlar erkeklere göre daha sık etkilenmektedir. Kadın-erkek oranı genellikle 1.5:1 ile 2.5:1 arasındadır (11). MS prevalansı ülkeler arasında da değişkenlik göstermektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde MS prevalansı en yüksek değerlerde olup (100,000 kişide sırasıyla 140 ve 108), Asya ve Sahra altı Afrika ülkelerinde en düşük değerler (100,000 kişide sırasıyla 2.2 ve 2.1) saptanmıştır (12). Çocukluk çağında yüksek riskli bölgelere yapılan göçün hastalık riskini arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (13, 14). MS’te aile öyküsü %20 oranında saptanmaktadır. Birinci derece akrabalarda risk daha yüksektir. Yapılan ikiz çalışmalarında bu oran monozigot ikizlerde %25-30, dizigot ikizlerde %3-5 olarak saptanmıştır (15).

2.1.5 Etiyoloji

MS hastalığının genetik yatkınlık ve çevresel maruziyet etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. 6. kromozomun kısa kolunda yerleşen Majör Doku Uygunluk Kompleksi (Major Histocompatibility Complex, MHC) gen bölgesi hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Bu bölgede MS ile en sık ilişkilendirilen polimorfizmler HLA-DRB1, HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 genlerinde saptanmıştır (16).

MS ile ilişkilendirilen çevresel faktörlerin başında enfeksiyöz ajanlar, yetersiz güneş ışığı maruziyeti ve D vitamini eksikliği, sigara ve obezite gelir (17). Epstein-Barr virüs (EBV) seropozitifliği MS’li hastalarda oldukça yüksek oranlarda saptanmaktadır ve özellikle adolesan dönem ve sonrasında geçirilen enfeksiyöz mononükleoz (EMN) tablosunun hastalığın etiyopatogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (18).

2.1.6 Semptom ve Bulgular

MS hastalarında görülen semptom ve bulgular hasarlanan SSS bölgelerine göre değişkenlik göstermektedir. En sık görülen semptom ve bulgular; motor ve duyusal semptomlar, Lhermitte bulgusu, monooküler ağrılı görme kaybı, oküler motor bozukluklar, motor koordinasyon bozuklukları, gövde ve ekstremitelerde ataksi, üriner ve seksüel fonksiyon bozuklukları, bilişsel işlev ve duygulanım bozuklukları, ısı intoleransı (Uhthoff fenomeni), tonik spazm, trigeminal nevralji gibi paroksizmal semptomlar, yorgunluk, ayakta durma ve yürüme güçlüğüdür (2).

2.1.6.1 Motor Semptom ve Bulgular

MS'te piramidal yol tutulumuna bağlı olarak kas zaafı, spastisite, derin tendon reflekslerinde artış, klonus ve patolojik refleksler görülür. Kas zaafı her iki bacakta (paraparezi), her iki kol ve bacakta (kuadriparezi), tek taraflı kol ve bacakta (hemiparezi) veya tek ekstremitede (monoparezi) şeklinde olabilir, distal ve/veya proksimal tutulum görülebilir. Özellikle alt ekstremitelerde iki taraflı kas zaafı ve spastisiteye bağlı yürüme ve denge bozuklukları sıktır (19).

2.1.6.2 Duyusal Semptom ve Bulgular

Duyusal semptomlar, hastaların %43'ünde MS'nin ilk belirtisi olarak tanımlanmıştır (20). Erken dönemde genellikle hastalar tarafından uyuşma, karıncalanma, donukluk, yanma, elektriklenme vb. şekilde tariflenen parestezi ve dizesteziler görülür. Medulla spinalis arka kordonunda lemniskal yolların tutulumuna bağlı pozisyon ve vibrasyon duyu kaybı, spinotalamik yolların tutulumuna bağlı ağrı-ısı ve dokunma duyusu bozuklukları sıktır (21). Servikal medulla spinalisteki arka kordon tutulumuna bağlı olarak görülen Lhermitte bulgusu (baş ve boynun öne eğilmesiyle sırt veya uzuvlarda hissedilen elektriklenme hissi), MS için karakteristik olarak kabul edilir (22). Servikal medulla spinalis veya beyin sapında lemniskal yolların tutulumuna bağlı olarak görülen Oppenheim'in kullanılmayan el sendromu bir başka özgül bulgudur. Elde belirgin güç kaybı olmaksızın ince motor beceri ve derin duyu kaybı şeklinde kendini gösterir. Tek veya iki taraflı olabilir (23).

2.1.6.3 Vizüel Semptom ve Bulgular

Optik nevrit tek taraflı, akut veya subakut başlangıçlı, fotofobi ve göz hareketleriyle artan ağrının eşlik ettiği görme kaybı ile karakterizedir. Görme keskinliğinde azalma, sallanan fener testinde rölatif aferent pupil defekti (RAPD) ve görme alanı değerlendirmesinde santral skotom saptanır. Fundoskopide göz dibi genellikle normaldir (retrobulber nevrit); ancak bazı hastalarda papilödem (papillit) saptanabilir (24). Vizüel uyandırılmış potansiyel (Visual Evoked Potential, VEP) tetkikinde latans uzaması, optik nöropatinin subklinik bulgusu olabilir (25).

2.1.6.4 Beyin Sapı Semptom ve Bulguları

MS'te beyin sapı tutulumuna bağlı oküler motor bozukluklar sık görülmektedir. Horizontal nistagmus %40-70 oranında saptanmıştır. Hastalar osilopsi ve çift görmeden yakınabilirler. Skew deviasyon görülebilir. Medial longitudinal fasikül (MLF) tutulumuna bağlı internükleer oftalmopleji (İNO) MS için tipiktir (26). İNO, ipsilateral gözde içe bakış kısıtlılığı ve kontralateral gözde dışa bakış esnasında nistagmus ile karakterizedir. Bilateral kortikobulber yolların tutulumuna bağlı olarak disfaji, dizartri, GAG reflekslerinde artış, spastik gülme ve ağlama vb. psödobulber palsi bulguları görülebilir. Beyinsapında trigeminal sinir nükleusu ve periferik sinir liflerinin tutulumuna bağlı trigeminal nevralji sık görülür. Tek taraflı veya iki taraflı olabilir (27). Fasiyal sinir tutulumuna bağlı fasiyal palsi, miyokimi ve hemifasiyal spazm görülebilir (28).

2.1.6.5. Serebellar Semptom ve Bulgular

MS'te serebellar etkilenmeye bağlı denge, motor koordinasyon ve yürüyüş bozuklukları görülür. Gövde ve ekstremite ataksisi, sakkadik göz hareketlerinde bozulma, nistagmus, intansiyonel tremor, ardı sıra hareketlerde bozulma vb. serebellar bulgular sıktır (29).

2.1.6.6. Üriner, Gastrointestinal ve Seksüel Fonksiyon Bozuklukları

MS hastalarında miksiyonu başlatmada güçlük, sık idrara çıkma, yetişememe (urgency), idrar kaçırma, mesaneyi tam boşaltamama vb. çeşitli üriner disfonksiyon semptomları görülebilmektedir (30). Semptomlar serebral, beyin sapı veya spinal yerleşimli lezyonlara bağlı olabilir. Ayrıca kabızlık, fekal inkontinans, erektil disfonksiyon, libidoda azalma vb. gastrointestinal ve seksüel fonksiyon bozuklukları da sıktır (31).

2.1.6.7. Bilişsel İşlev ve Duygulanım Bozuklukları

Bilişsel işlev bozuklukları, MS hastalarının %40-50'sini etkiler. MS'te en yaygın bilişsel bozukluklar arasında bilgi işleme hızının azalması, kelime akıcılığının bozulması, dikkat eksikliği ve yürütücü işlev bozuklukları yer alır (32). MS hastalarında görülen başlıca duygulanım bozuklukları depresyon, bipolar bozukluk, anksiyete ve obsesif-kompulsif sendromlardır (33).

2.1.6.8. Ağrı ve Paroksizmal Belirtiler

MS'li hastalarda santral ve periferik nöropati, migren, trigeminal nevralji, ağrılı tonik spazmlar, kompleks bölgesel ağrı sendromu, glosofaringeal nevralji ve transvers miyelit gibi ağrılı durumlar görülebilmektedir. Patofizyoloji net olmamakla birlikte, spinotalamik traktus gibi ağrı yolakları üzerinde yerleşen lezyonlar üzerinde durulmaktadır (34).

MS'te paroksizmal semptomlar multipl, kısa, ani başlangıçlı ve stereotipik ataklarla karakterizedir. Motor, duyusal, vizüel, beyin sapı, ve otonomik semptomlar şeklinde ortaya çıkabilirler. MS'te en sık görülen paroksizmal semptomlar olarak paroksizmal tonik spazm, paroksizmal diskinezi, paroksizmal dizartri, hemifasyal spazm ve miyokimi, dizestezi, Lhermitte bulgusu ve trigeminal nevralji sayılabilir (35).

2.1.7 Klinik Seyir

MS klinik tipleri klinik izole sendrom (KİS), relapsing-remitting (ataklar ve iyileşmelerle giden) RRMS, primer progresif (PPMS) ve sekonder progresif MS (SPMS) olarak sınıflandırılmıştır. Aktif hastalık tanımı, belirli bir zaman diliminde yeni klinik atakların görülmesi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de lezyon aktivitesinin saptanması şeklindedir. MRG'de kontrastlı T1 ağırlıklı incelemede kontrast tutan lezyon görülmesi ve/veya T2 ağırlıklı incelemede yeni gelişen veya genişleyen lezyonların izlenmesi aktif hastalık ile uyumlu bulgulardır. Progresyon ise, ataklardan bağımsız bir şekilde hastalığın ilerlemesi ve hastalığa bağlı engelliliğin giderek artması şeklinde tanımlanmıştır (36).

MS atağı, MS'e bağlı nörolojik disfonksiyon belirtilerinin akut veya subakut bir şekilde ortaya çıkması, tekrar etmesi veya kötüleşmesi ve bu sürecin 24 saatten uzun sürmesi şeklinde tanımlanmıştır. Yeni gelişen nörolojik kötüleşmenin atak olarak kabul edilebilmesi için önceki atak üzerinden en az bir ay süre geçmiş olması gerekmektedir. Önceden mevcut belirtilerin kötüleşmesi, ateş veya eşzamanlı enfeksiyon eşlik ettiğinde atak olarak kabul edilmez (37).

KİS terimi, demyelinizan merkezi sinir sistemi hastalığı düşündüren ancak zaman içinde yayılma kriterlerini karşılamayan ilk klinik olayı tanımlar. Klinik kesin MS (KKMS)'e dönüşüm riski optik nörit atağı için %10-85, spinal kord atağı için %41-61, beyin sapı sendromu için %53-60 oranlarında belirlenmiştir (38). KİS için KKMS dönüşüm riskini öngören başlıca iki parametre T2 ak madde lezyon sayısı ile IgG indeksi artışı ve oligoklonal bant (OKB) pozitifliğini içeren anormal beyin omurilik sıvısı (BOS) profilidir (39).

Hastalık alt tipleri arasında en sık görülen form (%85) RRMS'tir. Değişken nörolojik disfonksiyon periyodları (ataklar) ve ataklar arası dönemde yeni nörolojik semptomların ve kötüleşmenin görülmediği görece klinik stabil dönemler (remisyonlar) ile karakterizedir.

Hastalık başlangıcında genellikle ataklar sonrası tam veya tama yakın düzelme görülürken, ileri dönemlerde ataklarla ilişkili kötüleşme (Relaps Associated Worsening, RAW) sıktır (40).

Tedavi edilmeyen RRMS olgularının çoğu ilerleyen dönemde SPMS'e dönüşür. RRMS'li hastaların yıllık SPMS'e geçiş riski yaklaşık %2 olarak

belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar ortalama sürenin RRMS başlangıcından 19 yıl sonra olduğunu göstermiştir. İleri yaş, erkek cinsiyet, inkomplet remisyon gösteren spinal kord atakları, RRMS'ten SPMS'e erken dönüşüm riski ile ilişkilendirilmiştir (41). Fenotipik olarak SPMS seyri oldukça değişkendir. Zaman zaman hastalık aktivitesinin de eşlik ettiği progresyon periyodları ve aktivite ve/veya progresyonun görülmediği stabil dönemler ile seyreder.

Hastaların %10-15'inde hastalığın başlangıcından itibaren devam eden progresif süreçle karakterize PPMS alt tipi görülür. Bu hastalarda ataklardan bağımsız progresyon (Progression Independent of Relapse Activity, PIRA) sıktır. Genellikle ilerleyici spastik parapleji görülür (42).

Benign MS tanımı, sekel bırakmayan nadir alevlenmelerle giden, görüntülemelerde ciddi lezyon yükünün görülmediği, hastalık başlangıcından itibaren 15 yıl sonrasında Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale, EDSS) puanı 3 ve altında kalan hastalar için kullanılmaktadır (43).

2.1.7.1 Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS)

EDSS, MS hastalığına bağlı engelliliğin değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan ölçeklerden biridir. İlk kez 1955 yılında Kurtzke tarafından MS hastalarında dizabilitenin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilen ölçek, 1983 yılında genişletilerek güncellenmiştir (44). Değerlendirilen fonksiyonel sistemler; piramidal, serebellar, beyin sapı, duyusal, bağırsak ve mesane, vizüel, serebral ve diğerleri olarak sıralanmaktadır. Her bir fonksiyonel sistem için Fonksiyonel Sistem Skoru (FSS) ve ayrı ayrı FSS'ler bir araya getirilerek buna karşılık gelen EDSS skoru belirlenir. EDSS skorları 0-10 arasında olup 0 puan herhangi bir dizabilitenin olmadığını gösterir. 1-10 arası puanlar 0,5 puanlık artışlarla ilerlemekte olup, daha yüksek skorlar daha ağır dizabilite anlamına gelir. 0-3.5 arası skorlar tam ambulatuvar hastaları tanımlarken, 4-6.5 arası skorlar yürüme için değişen seviyelerde desteğe gereksinim duyan hastaları, 7 ve üzeri skorlar ise ancak tekerlekli sandalye ile mobilize olabilen veya yatağa bağımlı hastaları gösterir. 10 puan ise MS'e bağlı ölüme karşılık gelir.

2.1.8 Tanı

MS tanısı konulurken temel prensip, klinik tablo ve MRG aktivitesi açısından zamanda ve mekanda yayılımın gösterilmesi ve ayırıcı tanıdaki diğer hastalıkların dışlanmasıdır. BOS incelemeleri, kognitif değerlendirmeler, VEP ve OCT (optik koherens tomografi) tetkikleri gibi yöntemler tanıya yardımcıdır.

1965 yılında, yalnızca klinik bulgular göz önüne alınarak oluşturulan Schumacher kriterleri ile MS tanı kriterleri ilk kez belirlenmiştir. 1983 yılında geliştirilen Poser kriterleriyle paraklinik bulgular olarak MRG, BOS incelemeleri ve uyandırılmış potansiyeller tanı kriterleri içinde yer bulmuştur. 2001 yılında geliştirilen McDonald kriterleri, daha geniş çevrelerce kabul görmüş ve tanıda kullanılmaya başlanmıştır. Belli aralıklarla düzenlenen uluslararası toplantılarla 2005, 2010 ve son olarak da 2017 yılında revize McDonald kriterleri (**Tablo 1**) yayınlanmıştır (45, 46).

2017 revize McDonald kriterlerinde öncekilerden farklı olarak PPMS için ayrı tanı kriterleri belirlenmiştir (**Tablo 2**). 2017 McDonald kriterlerinde MRG ile zamanda ve mekanda yayılım kriterleri oluşturulmuştur. MS lezyonları tipik olarak; periventriküler, jukstakortikal / kortikal, infratentoryal ve spinal kord yerleşimlidir. MRG'de mekanda yayılım kriterleri; bu dört bölgenin en az ikisinde, MS ile uyumlu en az bir T2 hiperintens lezyon görülmesi şeklindedir. MRG'de zamanda yayılım kriterleri ise, kontrast tutan ve tutmayan lezyonların eş zamanlı görülmesi veya takip MRG'lerde yeni T2 hiperintens veya kontrast tutan lezyon görülmesidir (46).

Tablo 1. 2017 Revize McDonald Kriterleri

Klinik atak	**Objektif klinik kanıtlı lezyon sayısı**	**Tanı için gerekli ek veri**
≥2	≥2	-
≥2	1 + başka bir anatomik lokalizasyona ait atak öyküsü	-
≥2	1	Farklı bir SSS bölgesine ait yeni atak **veya** MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi

Tablo 1. 2017 Revize McDonald Kriterleri (devamı)

Klinik atak	Objektif klinik kanıtlı lezyon sayısı	Tanı için gerekli ek veri
1	≥2	Yeni klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB varlığı
1	1	Farklı bir SSS bölgesine ait yeni atak **veya** MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi **VE** Yeni klinik atak **veya** MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi **veya** BOS-spesifik OKB varlığı

"Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria" kaynağından alıntılanarak oluşturulmuştur (46). SSS: Santral Sinir Sistemi, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, BOS: Beyin Omurilik Sıvısı, OKB: Oligoklonal Bant

Tablo 2. PPMS Tanı Kriterleri

Progresyon	Tanı için gerekli ek veri
≥ 1 yıl	En az ikisi: • Periventriküler, kortikal / jukstakortikal veya infratentoryal yerleşimli >1 T2 hiperintens lezyon • Spinal kord yerleşimli >2 T2 hiperintens lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

"Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria" kaynağından alıntılanarak oluşturulmuştur (46). PPMS: Primer Progresif Multipl Skleroz, OKB: Oligoklonal Bant

2.1.9 Ayırıcı Tanı

MS ayırıcı tanısında başlıca; SSS'nin diğer idyopatik inflamatuar demyelinizan hastalıkları, primer SSS vaskülitleri, sekonder sistemik vasküler / romatolojik hastalıklar, maligniteler, çeşitli enfeksiyöz ve metabolik patolojiler bulunur (47). Bu tabloların dışlanması için hastalar klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulgularıyla ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir.

Akut demyelinizan ensefalomyelit (ADEM), immün aracılı inflamatuar demyelinizan bir SSS hastalığı olup genellikle monofazik seyirlidir, nadiren de olsa ataklarla seyredebilir. %70-80 hastada ataklar öncesinde bir enfeksiyon veya

aşılama öyküsü vardır. Klinik olarak akut / subakut başlangıçlı ensefalopati tablosu belirgindir. Beyin MRG'de karakteristik olarak çok sayıda, yaygın, asimetrik T2 hiperintens lezyonlarla karakterizedir. Pediatrik yaş grubunda ve erkek cinsiyette daha sık görülür (48).

Nöromyelitis optika spektrum bozuklukları (NMOSD), tipik olarak optik sinir ve/veya medulla spinalis tutulumuyla giden, tekrarlayan ataklarla seyreden, inflamatuar demyelinizan SSS hastalığıdır. Kadınlarda daha sık (%80) görülmekte olup başlangıç yaşı 30-40 yaş arasıdır. Astrosit podositlerinde bulunan akuaporin-4 kanallarına karşı antikor (NMO IgG) üretimi ile karakterizedir. Klinik tablo optik nörit, transvers myelit, beyin sapı sendromu, area postrema sendromu, semptomatik narkolepsi / akut diensefalik sendrom veya semptomatik serebral sendrom şeklinde olabilir. Optik sinir tutulumu genellikle bilateral ve posterior yerleşimli olup optik kiazmaya uzanım gösterir. Spinal kord tutulumunda ≥3 vertebral segmentte longitudinal tutulum tipiktir (49).

Myelin oligodendrosit glikoprotein antikoru ilişkili hastalıklar (MOGAD), myelin ve oligodendrosit hücre yüzeylerinde bulunan myelin oligodendrosit glikoproteinine karşı IgG1 yapısında antikor üretimi ile karakterize inflamatuar demyelinizan SSS hastalığıdır. Kadın ve erkek cinsiyet için benzer oranlarda görülür. Ortalama başlangıç yaşı 20-30 yaş civarıdır. Klinik tablo unilateral veya bilateral optik nörit, ADEM, beyin sapı ensefaliti ve transvers myelit atakları şeklindedir. Optik sinirde perinöral kontrast tutulumu tipiktir, genelde ön segment etkilenir. Medulla spinaliste kauda ve konus medullaris tutulumu karakteristiktir (50).

2.1.10 MS Varyantları

Balo'nun konsantrik sklerozu, MRG'de, iç içe geçmiş T2 hiperintens ve hipointens şeritlerden oluşan helikal görünümlü lezyonlarla karakterize bir MS varyantıdır. Histopatolojik incelemede demyelinize ve remyelinize katmanların oluşturduğu soğan halkası görünümü patognomoniktir. Klinik tablo genellikle hızlı progresyon gösteren monofazik seyir şeklindedir. Baş ağrısı, kognisyonda bozulma, ensefalopati ve epileptik nöbet gibi MS açısından atipik klinik özellikler görülür (51).

Marburg tip MS, MS'in akut monofazik ve fatal varyantıdır. Hızlı ilerleyen bilinç kaybı, haftalar içinde deserebrasyon ve ölümle seyreder. MRG'de hızlı ilerleyen ve kortikosteroid tedaviye yanıtsız supratentoryel, infratentoryel ve spinal kord yerleşimli lezyonlar görülür (52).

Tümefaktif MS, tipik MS lezyonlarından daha büyük boyutta (genellikle >2 cm), ödem ve kitle etkisinin eşlik edebildiği, fokal demyelinizan lezyonlarla karakterize bir MS varyantıdır. Tümör ve apse gibi intraserebral yer kaplayan lezyonlarla karışabilir. MRG'de korteks tutulumunun olmaması ve santral ven bulgusu diğer lezyonlardan ayrımında önemli olabilmektedir. Bazı vakalarda kesin tanı için biyopsi gerekebilir (53).

2.1.11 Tedavi

2.1.11.1 Atak Tedavisi

MS ataklarının tedavisinde sıklıkla intravenöz metilprednizolon (3-10 gün süreyle, 1 gr/gün) kullanılmaktadır. İntravenöz metilprednizolona tedavi yanıtının olmaması veya uygulamada güçlükle karşılaşılması durumlarında intramuskuler adrenokortikotropik hormon (ACTH) veya plazmaferez de atak tedavisinde uygulanabilmektedir (54).

2.1.11.2 Birinci Basamak Enjektabl İmmun Düzenleyici Ajanlar

RRMS'te kullanılabilen birinci basamak enjektabl immün düzenleyici ajanlar interferon-beta ve glatiramer asetattır.

İnterferon-beta'lar MS başlangıç tedavisinde en sık kullanılan ajanlardan biri olup, T lenfosit aktivasyonunun engellenmesi, inflamatuar sitokin üretiminin inhibisyonu ve antijen sunumunda azalma temel etki mekanizmalarıdır. İnterferon beta-1a ve 1b olmak üzere iki çeşit rekombinant interferon beta preparatı bulunmaktadır. Uygulama şekli, sıklığı ve dozlama açısından değişkenlik gösterirler. RRMS'te atak sıklığı, atak şiddeti ve yeni lezyon gelişimini azaltıcı etkileri bilinmektedir (55). En sık görülen yan etkiler influenza benzeri tablo ve enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır.

Glatiramer asetat, miyelin temel protein (myelin basic protein, MBP) yapısında olup; antijen sunumu, T ve B lenfosit aktivasyonu, plazma hücrelerinden antikor üretimi gibi inflamatuar mekanizmaların düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Ayrıca santral sinir sisteminde nöroprotektif ve yeniden myelin oluşumunu indükleyici etkileri olduğu gösterilmiştir (56). Kullanımı haftada üç kez, subkutan uygulama şeklindedir. RRMS hastalarında atak sıklığını yaklaşık %30 oranında azalttığı gösterilmiş olup, yeni lezyon gelişimi ve lezyon yükünü azaltıcı etkileri de saptanmıştır (57). En sık görülen yan etkiler enjeksiyon yeri reaksiyonları olup, %10 hastada injeksiyon sonrası gelişen, saniyeler veya dakikalar süren fenalık, nefes darlığı hissi, göğüste ve yüzde yanma şikayetleri olabilir.

2.1.11.3 MS Tedavisinde Kullanılan Oral Ajanlar

MS'te kullanılabilen oral tedaviler arasında teriflunomid, fingolimod, dimetil fumarat ve kladribin gibi ilaçlar bulunmaktadır.

Teriflunomid, romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan leflunomidin aktif metabolitidir. De novo pirimidin sentezini reversibl şekilde inhibe ederek T ve B lenfositlerinin proliferasyonunu engeller. Günde bir kez, ağız yoluyla alınan formu mevcuttur. Yapılan çalışmalarda yıllık relaps hızında ve özürlülük gelişen hasta yüzdesinde azalma sağladığı görülmüştür (58). En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, bulantı, saç dökülmesi gibi şikayetlerdir. Tedavi seyri esnasında lenfosit ve nötrofil sayılarında %15 civarında düşüş izlenmekle birlikte bu değerler çoğu zaman normal sınırlar içinde seyretmektedir. Nadiren toksik hepatit, ağır nötropeni, tüberküloz reaktivasyonu ve periferik nöropati gelişebilir. Gebelik kategorisi X olan ilacın teratojen olduğu gösterilmiştir. İlacın eliminasyon süresi 2 yıldır. Bu yüzden gebelik gelişmesi durumunda kolestiramin veya aktif kömür kullanılarak hızlandırılmış eliminasyon prosedürü uygulanır (59).

Fingolimod, hücre zarı yapısında bulunan sfingozine benzeyen küçük, lipofilik bir moleküldür. Bu yüzden de sfingozin reseptörlerine afinite gösterir. B ve T lenfositlerin hücre yüzeylerinde bulunan sfingozin reseptörlerine bağlanan fingolimod, lenfositlerin sekonder lenfoid organlardan çıkışını engelleyerek etki gösterir. Böylece oto-reaktif lenfositlerin SSS'ye girmesi engellenmiş olur. Günde

bir kez, ağız yoluyla alınan tablet formu mevcuttur. Yıllık relaps oranı, özürlülük progresyonu, yeni gelişen MRG lezyon sayısı ve beyin atrofisinde azalma etkileri gösterilmiştir (60). Bradikardi, Q-T uzaması, geçici AV blok gibi kardiyak yan etkileri nedeniyle ilk doz öncesi EKG çekilmesi, ayrıca 6 saat süreyle saat başı kalp hızı ve tansiyon ölçümü şeklinde monitörizasyonu gerekmektedir. Riskli hastalarda daha uzun süreli monitörizasyon önerilir. Bunun dışında karaciğer transaminazlarında yükselme, lenfopeni, maküla ödemi gibi yan etkileri mevcuttur (61).

Dimetil fumarat, Krebs döngüsünde rol alan bir molekül olan fumarik asitin derivesidir. Anti-inflamatuar, sitoprotektif ve immun modulatuar etkileri mevcuttur (62). Günde iki kez, ağız yoluyla alınan preparatları mevcuttur. Yıllık atak sıklığında %50 civarında azalma sağladığı, ayrıca dizabilite düzeyi ve MRG aktivitesinde de etkili olduğu gösterilmiştir (63). En sık görülen yan etkiler, karın ağrısı, mide bulantısı, karaciğer transaminazlarında yükselme ve lenfopenidir.

Kladribin adenozin deaminaz inhibisyonu yoluyla etki gösteren bir moleküldür. Lenfosit hariç diğer hücrelerde nükleotidaz enzimi tarafından parçalanırken, lenfositlerde bu enzim aktivitesi düşük olduğundan, seçici şekilde oto-reaktif lenfosit ölümü gerçekleşir. Yapılan çalışmalarda atak sıklığında, MRG lezyon sayısı ve aktivitesinde ve nörolojik dizabilite artış hızında azalma gösterilmiştir (64). İki yıllık tedavi prosedürü, bir yıl arayla iki kür olarak uygulanır. Her tedavi kürü, aralarında bir ay olan iki tedavi haftasından oluşur. Bir tedavi haftası ise hastanın kilosuna göre hesaplanan dozda 4 veya 5 günden oluşur. Tedavi sırasında en sık görülen yan etkiler lenfopeni, enfeksiyonlar ve baş ağrısıdır. Teratojenite riski açısından hem kadınlarda hem erkeklerde tedavi boyunca ve son dozdan itibaren 6 ay boyunca kontrasepsiyon önerilmektedir (65).

2.1.11.4 MS Tedavisinde Kullanılan Monoklonal Antikorlar

MS tedavisinde kullanılan monoklonal antikorlar; natalizumab, rituksimab, okrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab olarak sayılabilir.

Natalizumab, lökositlerin kan beyin bariyerinden adezyon sürecini engelleyerek etki gösterir. En az bir hastalık modifiye edici ajanla tedaviye rağmen yüksek derecede hastalık aktivitesi olan RRMS hastalarında, hastalık modifiye edici tedavi olarak endikedir. Yapılan çalışmalarda yıllık atak sıklığı, MRG

aktivitesi ve dizabilite progresyonunda azalma sağladığı gösterilmiştir (66). Dört haftada bir kez, intravenöz yolla uygulanır. En sık görülen yan etkiler infüzyon ve hipersensitivite reaksiyonlarıdır. En önemli yan etkilerden biri, JC virüs reaktivasyonuyla oluşan enfektif ve demiyelinizan bir SSS hastalığı olan progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gelişimidir. Natalizumab tedavi süresi uzadıkça görülme sıklığı artar. Ayrıca anti-JCV antikoru pozitifliği, PML gelişimi için risk faktörüdür (67).

Okrelizumab anti-CD-20 monoklonal antikorudur. MS'te kullanılan diğer anti-CD-20 monoklonal antikorları gibi B hücreleri üzerinde antikor ve kompleman bağımlı hücresel sitotoksisite ve apoptoz mekanizmaları üzerinden etki gösterir (68). RRMS ve/veya SPMS hastalarında; en az bir yıl süre ile kullanılan diğer hastalık modifiye edici ajanlarla tedaviye yanıtsızlığın gösterilmiş olması durumunda kullanılabilir. Ayrıca diğer ilaçlardan farklı olarak PPMS hastalarında da EDSS skorunun 7 ve altında olması halinde kullanılabilmektedir (69). RRMS hastalarında okrelizumab ve IFN-beta 1a kullanımının karşılaştırıldığı çalışmalarda, yıllık relaps oranının okrelizumab kullanan grupta belirgin şekilde daha az olduğu gösterilmiştir. Ayrıca okrelizumab kullanımının MRG aktivitesini, dizabilite progresyonunu ve beyin atrofisi riskini azalttığı da belirtilmiştir (70). PPMS hastalarında yapılan plasebo kontrollü çalışmada, dizabilite progresyonunda risk azalması sağladığı ve birçok parametrede plaseboya üstünlük gösterdiği saptanmıştır (71). İlk uygulama iki hafta arayla 300 mg/gün, sonrasında altı ayda bir 600 mg/gün şeklinde, intravenöz yolla uygulanır. Görülebilen yan etkiler infüzyon ilişkili reaksiyonlar, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları ve herpes enfeksiyonlarıdır. Neoplazm riskinin plaseboya göre daha yüksek olduğu görülmüştür. En sık meme neoplazmları görülmüştür.

Alemtuzumab, B ve T lenfosit yüzeyinde bulunan CD52 yüzey antijenlerine bağlanarak bu hücrelerin selektif bir şekilde yıkımını sağlar. RRMS hastalarında birinci basamak tedavilerle yetersizlik durumlarında endikedir. İlaç ilk uygulamada 5 gün süreyle ve bir yıl sonra 3 gün süreyle intravenöz infüzyon yoluyla verilir. Yapılan çalışmalarda yıllık atak hızını, MRG lezyon aktivitesini, beyin atrofisini belirgin oranlarda azalttığı; hastaların neredeyse tamamının 5 yıl içinde yeniden tedaviye ihtiyaç duymadığı gösterilmiştir (72). Hastalarda infüzyonla ilişkili sık alerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle

tedavi öncesinde metilprednizolon ve antihistaminiklerle premedikasyon uygulanması önerilmektedir.

2.1.11.5 Semptomatik Tedaviler

MS hastalarında semptomlara yönelik tedavide ise bilişsel davranışsal tedaviler ve fizik tedavi uygulamalarına ek olarak amantadin, modafinil, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, fampridin, baklofen ve tizanidin gibi çeşitli medikal tedaviler de uygulanmaktadır.

2.2 MS HASTALIĞI VE YORGUNLUK

Yorgunluk, %80'e varan prevalans oranlarıyla MS'te en yaygın görülen semptomdur ve hastaların günlük rutin aktiviteleri ve yaşam kalitesi üzerinde belirgin etkisi vardır (3).

2.2.1 Terminoloji

Yorgunluk kavramı fiziksel veya zihinsel eforu başlatma ve/veya sürdürme zorluğu, gerçekleştirilen faaliyetle orantısız tükenmişlik hissi, yüksek efor gerektiren işleri yapmaya dair motivasyon eksikliği gibi tanımlamalarla anılmaktadır.

Nörolojik hastalıklarda yorgunluk; performans yorgunluğu ve yorgunluk algısı olarak iki boyutta ele alınmaktadır. Performans yorgunluğu; bilişsel veya motor görev sırasında performansta gözlemlenebilir ve objektif olarak ölçülebilir düşüşü ifade eder. Buna karşılık, algısal boyut subjektif doğası gereği; bir gözlemci tarafından doğrudan değerlendirilemez (73). Performans yorgunluğu, fizyolojik ve biyokimyasal prensipler temelinde açıklanabilmektedir. Buna karşılık, yorgunluğun öznel algısı, bilişsel bir bakış açısı temelinde, interosepsiyon ve metakognisyon kavramlarına dayanmaktadır (74). İnterosepsiyon, vücudun içsel durumlarını algılama ve fark etme yeteneğidir. Metakognisyon ise kişinin bu içsel durumları nasıl algıladığı ve yorumladığıyla ilgili bir kavramdır. Bu mekanizmaların, MS'te yorgunluk gibi semptomların nasıl algılandığı ve deneyimlendiği üzerinde önemli bir rol oynaması mümkündür.

2.2.2 Patofizyoloji

MS'te yorgunluğun patofizyolojisi net olarak bilinmemekte olup inflamatuar süreçler ve SSS'de gelişen yapısal hasarlar temelinde oluştuğu düşünülmektedir (4). MS'in temel patolojik özelliği, aksonal hasar ve nörodejenerasyona yol açan demiyelinizasyon ve inflamasyon ile karakterize beyaz cevher lezyonlarıdır. Ek olarak, subpial inflamasyon, kortikal demyelinizasyon ve oksidatif hasara bağlı nörodejeneratif mekanizmalar sonucu gelişen gri cevher lezyonları da görülür. Söz konusu süreçlerin yol açtığı beyaz ve gri cevher hasarı, bölgesel veya yaygın beyin atrofisi ile sonuçlanır (75). MS hastalarında yapılan fonksiyonel MRG çalışmalarında (76, 77), motor planlama ve yürütücü işlevlerde önemli rolü olan internal kapsül ve anterior talamus gibi yapılar arasındaki iletişimin bozulduğu, ayrıca uyanıklık ve motivasyonla ilişkili posterior hipotalamus ve mezensefalon gibi yapılar arasındaki iletişimde de kopukluklar olduğu gösterilmiştir.

2.2.3 Değerlendirme

Yorgunluğun değerlendirilmesi ve tanımlanması, semptomlarının öznel olarak algılanması ve mevcut yöntemlerle objektif olarak değerlendirilememesi nedeniyle klinisyenler için bir zorluk olmaya devam etmektedir. Klinik pratikte yorgunluk semptomlarının değerlendirilmesi, algılanan yorgunluk şiddetinin ve ortaya çıkma sıklığının ölçülmesi, yorgunluk günlüğü ve yorgunluk anketleri gibi öz değerlendirme araçlarıyla gerçekleştirilmektedir. Bu amaçla kullanılan ölçekler arasında; Yorgunluk Şiddeti Ölçeği (Fatigue Severity Scale), Modifiye Yorgunluk Etki Ölçeği (Modified Fatigue Impact Scale, MFIS), Motor ve Kognitif Fonksiyonlar için Yorgunluk Ölçeği (Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions) bulunmaktadır (78).

2.2.3.1 Modifiye Yorgunluk Etki Ölçeği (MFIS)

MFIS, MS hastalarında hastalığa bağlı yorgunluğun değerlendirilmesinde en sık kullanılan ölçeklerden biridir. 0-4 arasında puanlanan, Likert tipi ölçekli, 21 maddeden oluşur. Daha yüksek skorlar, yorgunluk şiddetinin artışı ile uyumludur.

Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması bulunmaktadır (79). Hastanın kendisi tarafından doldurulan, ölçeğin uygulandığı gün de dahil olmak üzere son bir ay içerisinde ne kadar yorgunluk sorunu yaşadığını sorgulayan bir ankettir. Yorgunluğun motor, bilişsel ve psikososyal fonksiyonlar üzerindeki etkisini değerlendirir (80).

2.3. MS HASTALIĞI VE YÜRÜME

Yürüme, fiziksel işlevselliğin kritik bir yönüdür ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme becerisinde önemli bir rol oynar. Ayakta durma ve yürüme kabiliyeti bozukluğu MS hastaları için en büyük endişelerden biridir; zamanla hastaların çoğu bir yürüme yardımcısına ihtiyaç duymaktadır (5). Bu nedenle MS hastalarında yapılan yürüyüş değerlendirmeleri; hastalık seyrinin ve fonksiyonelliğin değerlendirilmesi bağlamında oldukça önemlidir.

2.3.1 Yürüme ile İlişkili Nöroanatomik Yapılar

Yürüme kontrolü santral ve periferik sinir sistemi ve kas-iskelet sistemi yapılarının aktivasyonu ile gerçekleşir. Hareketlerin hedefe uygun yapılabilmesi postüral kas tonusunun ayarlanması ile mümkündür. Hareketlerin oluşmasında kas iskelet sistemi, periferik sinirler, spinal kord ve supraspinal yapılar işleve katılır. Postürün sağlanması serebral korteks, bazal ganglionlar, serebellum ve beyin sapı yapıları sayesinde gerçekleştirilir (81). Dış ve iç çevreden gelen duyusal sinyaller; serebral korteks, serebellum ve beyin sapına bilgi aktarımı yoluyla postüral stabilitenin devamlılığını sağlar. İstemli hareketler serebral korteksten beyin sapı ve spinal korda iletilen motor emirler yoluyla oluşur. Emosyonel motor davranışlar ise "savaş ya da kaç" reaksiyonlarında olduğu gibi, limbik sistemden beyin sapına uzanan projeksiyonlarla oluşturulur. Temel lokomotor patern, santral patern jeneratörleri (central pattern generators, CPG) olarak adlandırılan spinal ağlar tarafından gerçekleştirilir (82). Serebellum, postür ve yürüyüş kontrolünü talamokortikal yol ve beyin sapı yoluyla serebral kortekse bilgi aktarımı yoluyla yapar. Kortikopontoserebellar ve spinoserebellar yollarla gelen sinyaller bu işlemlerde majör rol oynamaktadır. Bazal ganglionlar da serebral kortekse ve beyin sapına giden gamaaminobütirikasit (GABA) ilişkili projeksiyonlar yoluyla

bu işlevlerin düzenlenmesine katkıda bulunurlar. Mezensefalondaki dopaminerjik nöronlar bazal ganglionlardan gelen sinyallerin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (83).

2.3.2 Normal Yürüme

2.3.2.1 Terminoloji

Yürüme, gövde ve alt ekstremitelerin ritmik ve ardı sıra hareketleri sonucunda gerçekleşir. Vücudun yerçekimine karşı desteklenmesi ve öne doğru ilerletilebilmesi, alt ekstremite eklem hareket açıklıklarının tam olması ve kasların doğru zamanlamayla, doğru yoğunlukta kasılmaları ile mümkündür. Subkortikal düzeyde kontrol edilen kas tonusu, bir yandan yerçekimine karşı koyacak kadar fazla, diğer yandan harekete izin verecek derecede düşük olmalıdır (84). Normal yürüme için ayrıca, görme, işitme ve proprioseptif duyuların sağlam olması gereklidir.

Kinetik; yürüme ile ilişkili kuvvetleri tanımlarken, kinematik; ekstremitelerin açısal hareketlerindeki değişimleri tanımlar. Yürüme sırasında eklemler üzerinde etkili olan en önemli kuvvet; yer reaksiyon kuvvetidir (Ground Reaction Force, GRF). GRF, vücut ağırlığının yere doğru uyguladığı kuvvete karşı yerin gösterdiği tepki kuvvetidir. Moment, eklem üzerine etki eden kuvvetlerin döndürme potansiyelidir. Eklemin stabil pozisyonda kalabilmesi için, üzerindeki momentlerin toplamı sıfır olmalıdır. Ağırlık merkezi, tüm vücut ağırlığının yoğunlaştığı noktadır. Anatomik pozisyondaki bir yetişkinde ikinci sakral vertebra hizasındadır (84). Yürümenin kinetik ve kinematik özellikleri; yürüme analizi laboratuvarlarında yapılan kantitatif analizlerle sayısal olarak ifade edilebileceği gibi; günlük klinik pratikte yapılan gözlemsel analizlerle de değerlendirilebilir.

2.3.2.2. Yürümenin İşlevsel Birimleri

Yürüme sırasında vücut işlevsel olarak iki birim halinde çalışır. Baş, boyun, gövde ve üst ekstremitelerden oluşan birim, direkt olarak yürüme işlevinden sorumlu olmayıp, vücut dengesinin korunması ve postürün düzenlenmesinde görevlidir. Alt ekstremitelerden oluşan ana lokomotor birimde;

lumbosakral, kalça, diz, ayak bileği, subtalar ve metatarsofalangial eklemler görev yapar. Bu eklemlerdeki hareketler yürüme sırasında belli bir paternde kasılan kas grupları tarafından sağlanır. Kemikler ise ekstremite hareketleri sırasında kaldıraç görevi görerek moment oluşumunda etkilidir. Pelvis, bir yandan üst birimin temelini sağlarken, diğer yandan iki alt ekstremite arasında hareketli bir bağlantı oluşturur. Ayrıca horizontal planar pelvik rotasyon, frontal planar pelvik tilt ve lateral pelvik deplasman hareketleriyle ağırlık merkezinin stabil kalması sağlanır (84).

2.3.2.3. Yürüme Döngüsü

Yürüyüş sırasında alt ekstremitelerde birbirini izleyen ve tekrarlayan olaylar bütünü yürüme döngüsü olarak isimlendirilir. Yürüme döngüsü sırasında gerçekleşen olaylar sırasıyla; bir ayağın yere ilk teması, karşı ayakta parmak kalkışı, topuk kalkışı, karşı ayakta ilk temas, parmak kalkışı, ayakların yan yana gelmesi ve tibianın vertikal pozisyona gelmesidir. Yürüme döngüsü, basma ve salınım fazı olarak başlıca iki fazdan oluşur. Basma fazı; yüklenme, basma ortası, basma sonu ve salınım öncesi alt fazlarına ayrılır. Salınım fazının alt fazları ise salınım başlangıcı, salınım ortası ve salınım sonudur. Döngünün %60'ı basma fazı, %40'ı salınım fazından oluşur. Her iki ayağın birlikte yerle temasta olduğu çift destek dönemi, yürüme döngüsünün %20'sini kapsar. Yürüme hızı arttıkça, salınım fazı süresi uzarken, basma fazı ve çift destek dönemi kısalır. Koşma sırasında çift destek dönemi kaybolur; ayrıca desteksiz faz olarak adlandırılan, ayakların hiçbirinin yere değmediği bir faz bulunur (85).

2.3.2.4 Yürümede Zaman-Mesafe Parametreleri

Adım uzunluğu, sağ ve sol ayağın yere ilk temas noktaları arası mesafe olarak tanımlanır. Sağlıklı bireylerde 55-90 cm arasında değişir. Salınım fazında vücudun ne kadar ilerletildiğini gösterir. Bu nedenle o tarafta salınım fazının kısalması, adım uzunluğunun kısalmasına neden olur. Çift adım uzunluğu, aynı ayağın yere ardışık olarak temas ettiği iki nokta arasındaki mesafedir. Bir yürüme döngüsü sırasında katedilen mesafeyi gösterir. Kadans belli bir zamandaki adım sayısıdır. Genellikle tek adım sayısı kullanılır. Normal değer 90-138 adım/dakika

arasında değişir. Bir döngüde iki adım olduğundan, kadans yarım döngülerin sayısına karşılık gelir. Yürüme hızı, belli bir zamanda katedilen mesafedir. Sağlıklı genç erişkinlerde 0.9-1.8m/sn arasında değişir. Adım genişliği ise basma sırasında her iki topuğun orta noktası arasındaki mesafedir. Sağlıklı bir erişkinde 5-15 cm arasındadır (86).

2.3.3 Yürümenin Değerlendirilmesi

Klinik pratikte yapılan yürüme muayenesinde gözlemlenmesi gereken temel parametreler yürüyüşe başlama paterni, yürüyüş hızı ve yürüyüşün sürdürülmesi, adım genişliği, adım yüksekliği ve adım simetrisidir (87). Hastanın yürüyüşe başlama postürü ve yürüme sırasında bu postürün değişip değişmediği de izlenmelidir. Yürümeye eşlik eden asosiye hareketler, mimikler ve varsa istemsiz hareketler değerlendirilir.

Günümüzde özellikle bilimsel araştırmalara yönelik yürüme laboratuvarlarında gerçekleştirilen üç boyutlu kinematik analiz, bilgisayar destekli yürüyüş ve denge analizleri ve elektromiyografi dahil olmak üzere ayrıntılı inceleme yöntemleri mevcut olsa da günlük nöroloji uygulamalarında bu ileri incelemelerin ulaşılabilirliği sınırlıdır. Yürüyüş değerlendirmelerinin standardize, zaman ve maliyet etkin şekilde yapılması için geliştirilen klinik değerlendirme ölçekleri bulunmaktadır. Bu ölçekler, tanı, tedavi seçimi ve tedavi etkinliğinin takibinde kullanılır. Ortak bir dil oluşturulmasına, tekrarlanabilir ve sayısal veriler elde edilmesine olanak sağlar. Bu amaçla nöroloji pratiğinde en sık kullanılan ölçekler arasında; Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (Timed Up and Go Test), Zamanlı 25-adım Yürüme Testi (Timed 25-foot Walk Test), 6-dakika Yürüme Testi (6-minute Walk Test), Tinetti Denge ve Yürüme Değerlendirmesi (TDYD), Multipl Skleroz Yürüme Ölçeği (12-Item Multipl Sclerosis Walking Scale, MSWS-12) bulunur (88).

2.3.3.1 Multipl Skleroz Yürüme Ölçeği (MSWS-12)

MSWS-12, MS'in yürüme üzerindeki etkisinin hasta tarafından değerlendirildiği, 1-5 aralığında puanlanan, toplam 12 soruluk Likert tipi bir ölçektir. Yürüme güçlüğü şikayetleri arttıkça, skorlarda artış görülmektedir.

Minimum puan 12, maksimum puan 54'tür. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (89). Ayakta durma ve yürüme dengesi, destek kullanma gerekliliği, merdiven inme ve çıkma becerisi, yürüme hız ve mesafesi gibi ambulatuar fonksiyonlarla ilgili hasta algısını sorgular. Daha yüksek skorlar, çift taraflı destek gerektiren immobilite ve günlük yaşam aktivitelerinde yetersizlik ile ilişkili bulunmuştur (90).

2.3.3.2 Tinetti Denge ve Yürüme Değerlendirmesi (TDYD)

TDYD, ilk olarak 1986 yılında Performance-Oriented Assessment of Mobility Problems in Elderly Patients (POMA) adıyla Mary Tinetti tarafından düşme riski yüksek olan yaşlı hastalarda yürüme ve dengenin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Daha sonra geliştirilerek Tinetti Gait and Balance Assessment adını almıştır (91). Yürüme ve denge fonksiyonlarının klinisyen tarafından değerlendirildiği iki alt bölümden ve 0-2 aralığında puanlanan toplam 16 maddeden oluşur. Yürüme ve denge değerlendirmesi normal olan hastalar 28 tam puan almıştır. Hastada yürüme ve/veya denge problemleri arttıkça, toplam skor düşüş göstermektedir. Denge alt skalasında, oturma dengesi, kalkma, kalkma girişimleri, kalktıktan hemen sonraki denge, ayakta durma dengesi, ayakta dik duruş, gözler kapalı duruş, 360° dönüş, ayaktan oturur pozisyona geçiş değerlendirilirken, yürüme alt skalasında yürüyüşe başlama, adım uzunluğu ve genişliği, adım simetrisi, adım sürekliliği, düz bir çizgide 10 adım boyunca kişinin gözlenmesi, gövde duruşu ve yürüme duruşu değerlendirilir. Testin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması mevcuttur (92).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Bu çalışma, korelasyon çalışması türünde, gözlemsel ve tanımlayıcı bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

3.2. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma öncesinde araştırma için gerekli olan etik kurul izni, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 02/11/2022 tarihli 131 sayılı karar ile onaylanmıştır **(EK 1).**

3.3. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmanın örneklem büyüklüğünün belirlenebilmesi için G-Power 3.1 programı kullanılmıştır (93). Literatür incelendiğinde Motaharinezhad ve arkadaşlarının yürüme güçlüğü ve yorgunluk şikayeti olan MS hastalarında MFIS ve MSWS-12 skorlarının kıyaslandığı ve anlamlı ilişki saptandığı (P=0.001) çalışma (6) göz önünde bulundurulduğunda; çalışmamız için öngörülen en az 1,00 etki büyüklüğüne sahip bir farkın %95 güven düzeyi ve %85 test gücü ile saptanabilmesi adına toplamda en az 47 olgunun çalışmaya dahil edilmesi gerektiği hesaplanmıştır. Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğinde takip edilen MS hastaları incelemeye alınmış olup dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre 50 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1) 2017 Revize McDonald Kriterlerine göre klinik kesin MS tanısı alan hastalar,
2) 18-60 yaş aralığındaki hastalar,
3) EDSS skoru 7'nin altında olan hastalar,
4) Mini-mental test skoru 24 ve üzerinde olan hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1) Klinik izole sendrom ve radyolojik izole sendromlu olgular,
2) 18 yaşından küçük ve 60 yaşından büyük hastalar,

3) EDSS skoru 7 ve üzerinde olan hastalar,

4) Mini-mental test skoru 24 altında olan hastalar,

5) Ortopedik, romatolojik ve diğer nörolojik hastalıklar vb. hastalıklara bağlı yürüme ve denge bozukluğu şikâyeti olan hastalar

3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Uygulanacak değerlendirme ölçekleri, çalışmanın katılımcılarına uygulanma şekli ve amaçları ile ayrıntılı olarak açıklanmış ve yazılı onamları alınmıştır. Okuma-yazması olmayan hastalar için subjektif ölçekler sorular ve cevapları uygulayıcı tarafından sesli şekilde okunarak hastayla birlikte doldurulmuştur. Bütün ölçek ve değerlendirmeler her bir hasta için olası paroksizmal değişkenlikleri dışlamak açısından aynı gün içerisinde ve peş peşe olacak şekilde uygulanmıştır.

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, meslek, eğitim düzeyi), hastalık süresi, hastalık seyri, atak ve progresyon öyküsü, eskiden kullandığı ve kullanmakta olduğu ilaçlar, ek hastalık ve alışkanlıkları sorgulanarak kaydedilmiştir. Hastaların hiçbirinde son bir aylık süreçte ilaca bağlı yan etki veya MS klinik atağı not edilmemiştir. Ek hastalıkları olan hastaların komorbid durumlar açısından stabil olup ilaç tedavisi ile kontrol altında olduğu ve ilgili branşlar tarafından düzenli takiplerinin yapıldığı görülmüştür, hastalarda eşlik eden belirgin metabolik ve/veya enfeksiyöz problem izlenmemiştir.

Hastaların öykü ve dosyalarından elde edilen veriler doğrultusunda klinik araştırmacı tarafından MS klinik alt tipleri belirlenmiş ve başvuru sırasında uygulanan kapsamlı nörolojik muayene ışığında güncel EDSS skorları hesaplanmıştır. Çalışmamıza EDSS skoru 7'nin altında olan (EDSS: 6.5 ve altı) hastalar dahil edilmiştir. Herhangi bir dizabilitesi olmayan hastaların EDSS skorları 0 olarak değerlendirilmiştir. 0-3.5 arası skorlar tam ambulatuar hastaları tanımlarken, 4-6.5 arası skorlar yürüme için değişen seviyelerde desteğe gereksinim duyan hastalar için kullanılmıştır.

Hastalarda mental durum değerlendirmesi için Mini-Mental Durum Testi (Mini-Mental State Examination, MMSE) uygulanmış olup kognitif açıdan normal bilişsel durum ile uyumlu olan (22 puan ve üzeri) hastalar çalışmaya dahil

edilmiştir. Eğitimli (en az ilkokul mezunu olup okuma-yazma bilen) ve eğitimsiz hastalar için olmak üzere iki ayrı form uygulanmıştır

Hastalarda hastalığa bağlı yorgunluk algısını değerlendirmek amacıyla subjektif bir ölçek olan MFIS ölçeği kullanılmıştır. 0-4 arasında puanlanan, Likert tipi ölçekli, 21 sorudan oluşan bu değerlendirme yönteminde, daha yüksek skorlar, yorgunluk şiddetinin artması ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Yürüme ve denge fonksiyonlarını değerlendirmek için hastalara MSWS-12 ve TDYD testleri uygulanmıştır. MSWS-12 ölçeğinde hasta tarafından doldurulan ve 1-5 aralığında puanlanan Likert tipi ölçekli toplam 12 soru bulunmaktadır. Skorun yükselmesi, yürüme güçlüğü şikayetlerinde artış ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Minimum puan 12, maksimum puan 54'tür. TDYD testi ise yürüme ve denge fonksiyonlarının klinisyen tarafından değerlendirildiği iki alt bölümden ve 0-2 aralığında puanlanan toplam 16 maddeden oluşur. Yürüme ve denge değerlendirmesi normal olan hastalar 28 tam puan almıştır. Hastada yürüme ve/veya denge problemleri arttıkça, toplam skor düşüş göstermektedir.

Hastalarda duygu durum değerlendirmesi yapmak ve depresyonun etkisini dışlamak amacıyla Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanılmıştır. Likert tipi ölçekli, 0-3 arası puanlanan toplam 21 sorudan oluşur. Daha yüksek BDÖ skorları, hastada daha yoğun depresif semptomlar ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Veri girişleri ve istatiksel analizler için IBM SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik analizinde normal dağılım gösteren veriler için gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız örneklem T test, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann – Whitney U testi kullanılmıştır. Korelasyon analizlerinde benzer şekilde normal dağılım gösteren verilerde Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen verilerin korelasyonları içinse Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

4.BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI BULGULAR

Çalışmaya katılan toplam 50 hastanın 33'ü (%66) kadın, 17'si (%34) erkekti **(Şekil 1).** Hastaların yaş ortalaması 38,26±8,6 yıl olarak hesaplandı. Minimum yaş 19, maksimum yaş 58'di **(Tablo 3).** MS tanısı konulduktan sonra geçen süre 1-23 yıl arasında olup ortalama süre 7,14±5,6 yıl olarak bulundu **(Tablo 3).** 48 hastada MS klinik alt tipi RRMS iken, 2 hasta SPMS olarak değerlendirildi **(Şekil 2).**

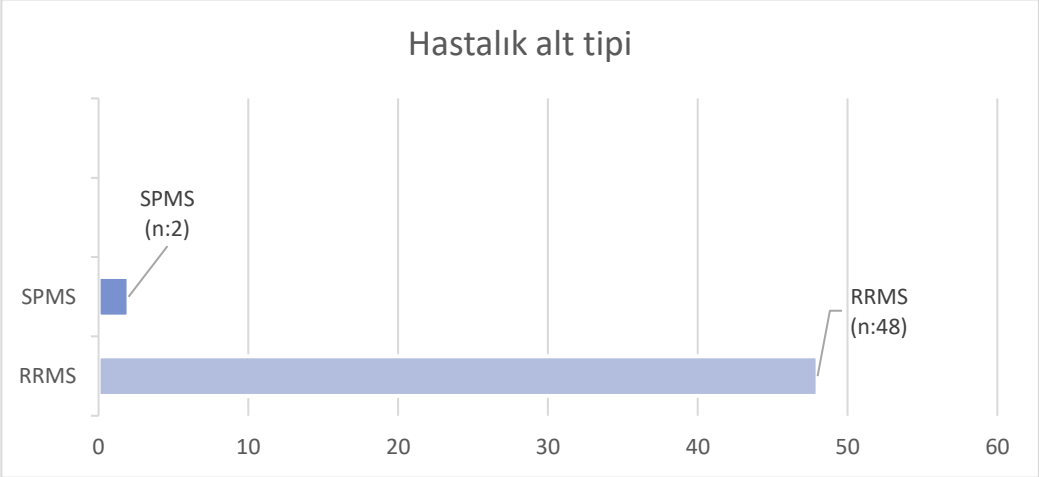
Şekil 1. Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet dağılımı



Tablo 3. Çalışmaya katılan hastaların yaş ve hastalık süresi değerleri

	Yaş (yıl)	Hastalık süresi (yıl)
Ortalama±SD	38,26±8,67	7,14±5,66
Ortanca	38,00	6,00
Minimum değer	19	1
Maksimum değer	58	23

Şekil 2. Çalışmaya katılan hastaların hastalık alt tipi dağılımı



RRMS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz, SPMS: Sekonder Progresif Multipl Skleroz

Çalışmaya katılan hastaların 11'inde (%22) eşlik eden en az bir komorbid hastalık bulunmaktaydı. Bunlardan en sık olarak esansiyel hipertansiyon (n=4, %8) ve astım (n=3, %6) hastalıkları izlendi **(Tablo 4).** 11 hastada (%22) kronik sigara kullanımı not edildi. 44 hasta (%88) MS tedavisine yönelik immün düzenleyici ajan kullanmaktaydı. Bunlardan en sık kullanılan ilaçlar interferon-beta (n=15, %30), fingolimod (n=12, %24) ve dimetilfumarat (n=7, %14) olarak kaydedildi **(Tablo 5).** Hastaların MMSE skorlarının minimum değeri 26, maksimum değeri 30 olup ortalama değer 28,6±1,0 olarak hesaplandı.

Tablo 4. Çalışmaya katılan hastalarda komorbiditeler

Komorbidite	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Astım	3	6,0
Hipotiroidi	2	4,0
HT	1	2,0
HT + DM	1	2,0
HT + HL	1	2,0
İKH	1	2,0
İKH + HT	1	2,0

Tablo 4. Çalışmaya katılan hastalarda komorbiditeler (devamı)

Komorbidite	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Migren	1	2,0
Yok	39	78,0
Toplam	50	100,0

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, HL: Hiperlipidemi, İKH: İskemik Kalp Hastalığı

Tablo 5. Çalışmaya katılan hastalarda immün düzenleyici ilaç kullanımı

Kullanılan İlaç	Sıklık (n)	Yüzde (%)
DMF	7	14,0
Fingolimod	12	24,0
Glatiramer asetat	1	2,0
Kladribin	2	4,0
Natalizumab	1	2,0
Okrelizumab	2	4,0
Teriflunomid	4	8,0
Yok	6	12,0
Toplam	50	100,0

DMF: Dimetil Fumarat

Hastaların EDSS skorlarının ortalama değeri 1,91±1,24 olarak hesaplanmış olup en düşük değer 0, en yüksek değer 6 olarak kaydedildi **(Tablo 6).** TDYD skorlarının ortalaması 25,3±4,5 olup en düşük değer 10, en yüksek değer 28'di **(Tablo 6).** MSWS-12 skorlarında minimum değer 12, maksimum değer 54 olup ortalama değer 24,4±12,4 olarak hesaplandı **(Tablo 6).** Hastaların MFIS skorlarının ortalama değeri 30,7±22,5 (1-84), BDÖ ortalama değerleri ise 15,2±9,2 (2-46) olarak kaydedildi **(Tablo 7).**

Tablo 6. EDSS, TDYD ve MSWS-12 skorları tanımlayıcı değerleri

	EDSS skoru	TDYD skoru	MSWS-12 skoru
Ortalama±SD	1,91±1,24	25,30±4,55	24,42±12,45
Ortanca	1,5	28,00	22,50
Minimum değer	0,0	10	12
Maksimum değer	6,0	28	54

EDSS: Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği, TDYD: Tinetti Denge ve Yürüme Değerlendirmesi, MSWS-12: Multipl Skleroz Yürüme Ölçeği

Tablo 7. MFIS ve Beck Depresyon Ölçeği skorları tanımlayıcı değerleri

	MFIS skoru	BDÖ Skoru
Ortalama±SD	30,76±22,50	15,20±9,25
Ortanca	29,00	14,50
Minimum değer	1	2
Maksimum değer	84	46

MFIS: Modifiye Yorgunluk Etki Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

Hastalarda MSWS-12, Tinetti, MFIS, EDSS ve BDÖ skorlarının cinsiyet ile ilişkisi incelendiğinde, erkek ve kadın hastalar için söz konusu skorlar arasında istatiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır **(Tablo 8).**

Tablo 8. Cinsiyete göre MSWS-12, Tinetti, MFIS, EDSS ve BDÖ skorlarının karşılaştırılması

		Ortalama±SD	Ortanca	Minimum değer	Maksimum değer	p
MSWS-12	Kadın	24,09±11,05	23	12	54	0,636*
	Erkek	25,06±15,16	21	12	54	
	Toplam	24,42±12,45	22,50	12	54	
Tinetti	Kadın	25,30±4,10	27	11	28	0,359*
	Erkek	25,29±5,46	28	10	28	
	Toplam	25,30±4,55	28,00	10	28	
MFIS	Kadın	28,91±19,77	27,00	1	76	0,424**
	Erkek	34,35±27,36	33,00	1	84	
	Toplam	30,76±22,50	29,00	1	84	
EDSS	Kadın	1,83±0,99	1,5	0	5,5	0,574*
	Erkek	2,17±1,50	1,5	1	6,0	
	Toplam	1,91±1,24	1,5	0	6,0	
BDÖ	Kadın	14,91±9,37	13	2	46	0,760**
	Erkek	15,76±9,27	15	2	42	
	Toplam	15,20±9,25	14,50	2	46	

* Mann – Whitney U testi ** Bağımsız örneklem-T testi *** p<0,05 değeri istatiksel anlamlı kabul edilmiştir. MSWS-12: Multipl Skleroz Yürüme Ölçeği, MFIS: Modifiye Yorgunluk Etki Ölçeği, EDSS: Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

Komorbid hastalığı olan hastalar incelendiğinde, HT, DM, İKH veya hiperlipidemi gibi aterosklerotik komorbiditesi olan hastaların yaşları olmayanlara göre anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,016); yaş ilerledikçe bu hastalıkların görülme sıklığı artmıştır. 40 yaş altı grupta söz konusu komorbid hastalıklar görülmezken, 40 yaş üstü grupta bu hastalıkların görülme oranı %21,7 olarak görülmüştür **(Tablo 9).** Aterosklerotik komorbidite ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,560) **(Tablo 10).**

Tablo 9. MS hastalarında aterosklerotik komorbidite ile yaş ilişkisi

		Yaş grupları			
		<40 yaş	≥40 yaş	Total	p
Aterosklerotik komorbidite	Yok	27	18	45	**0,016***
	Var	0	5	5	
	Toplam	27	23	50	

*Fisher's Exact Test ** p<0,05 değeri istatiksel anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 10. MS hastalarında aterosklerotik komorbidite ile cinsiyet ilişkisi

		Cinsiyet			
		Kadın	Erkek	Total	p
Aterosklerotik komorbidite	Yok	30	15	45	0,560*
	Var	3	2	5	
	Toplam	33	17	50	

*Fisher's Exact Test ** p<0,05 değeri istatiksel anlamlı kabul edilmiştir.

4.2. KORELASYON ANALİZLERİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve hastalık süresi ile MSWS-12, Tinetti, MFIS, EDSS ve BDÖ skorlarının ilişkileri değerlendirildiğinde; yaş ile MSWS-12 ve MFIS skorları arasında anlamlı ilişki saptanırken, hastalık süresi ile yalnızca MFIS skorları ilişki bulunmuştur **(Tablo 11).**

Hastaların MFIS ve MSWS-12 skorları karşılaştırıldığında skorlar arasında yüksek düzeyde anlamlı korelasyon saptandı **(Tablo 12).** MFIS ve Tinetti skorları arasındaysa negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttu **(Tablo 12).** MSWS-12 ve Tinetti skorları karşılaştırıldığında aralarında negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon saptandı **(Tablo 12).** Tinetti ile diğer ölçekler arasında negatif yönde saptanan korelasyonlar, diğer ölçeklerden farklı olarak dizabilite arttıkça Tinetti skorlarının düşüş göstermesi nedeniyle saptanmıştır.

EDSS skorları ile MSWS-12 ve Tinetti skorlarının karşılaştırıldığı sonuçlara göre sırasıyla pozitif ve negatif yönde yüksek düzeyde korelasyonlar mevcuttu

(Tablo 13). Hastaların EDSS skorları ve MFIS skorları karşılaştırıldığında ise aralarında orta düzeyde anlamlı korelasyon olduğu görüldü **(Tablo 13).**

Tablo 11. Yaş ve hastalık sürelerine göre MSWS-12, Tinetti, MFIS, EDSS ve BDÖ skorlarının karşılaştırılması

		MSWS-12	Tinetti	MFIS	EDSS	BDÖ
Yaş	r	0,345*	-0,168*	0,444**	0,214*	0,106**
	p	**0,014**	0,245	**0,001**	0,135	0,464
Hastalık süresi	r	0,081*	0,033*	0,394*	0,123*	0,203*
	p	0,576	0,819	**0,005**	0,396	0,157

* Spearman korelasyon analizi ** Pearson korelasyon analizi *** p<0,05 değeri istatiksel anlamlı kabul edilmiştir. MSWS-12: Multipl Skleroz Yürüme Ölçeği, MFIS: Modifiye Yorgunluk Etki Ölçeği, EDSS: Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

Tablo 12. MSWS-12, MFIS ve Tinetti skorlarının karşılaştırılması

		MSWS-12	MFIS
MSWS-12	r	-	0,688*
	p	-	**<0,001**
Tinetti	r	-0,767*	-0,469*
	p	**<0,001**	**0,001**

* Spearman korelasyon analizi ** p<0,05 değeri istatiksel anlamlı kabul edilmiştir. MSWS-12: Multipl Skleroz Yürüme Ölçeği, MFIS: Modifiye Yorgunluk Etki Ölçeği

Tablo 13. EDSS skorlarının MSWS-12, MFIS ve Tinetti skorları ile karşılaştırılması

		MSWS-12	Tinetti	MFIS
EDSS	r	0,745*	-0,731*	0,542*
	p	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**

*Spearman korelasyon analizi ** p<0,05 değeri istatiksel anlamlı kabul edilmiştir. EDSS: Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği, MSWS-12: Multipl Skleroz Yürüme Ölçeği, MFIS: Modifiye Yorgunluk Etki Ölçeği

Hastaların BDÖ skorları ile MSWS-12 skorları arasında zayıf düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttu. BDÖ skorları ile Tinetti ve EDSS skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı. Hastaların MFIS ve BDÖ skorları arasında ise orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı **(Tablo 14).**

Tablo 14. BDÖ skorlarının MSWS-12, MFIS, Tinetti ve EDSS skorları ile karşılaştırılması

		MSWS-12	Tinetti	MFIS	EDSS
BDÖ skoru	r	0,366*	-0,185*	0,589**	0,257*
	p	**0,009**	0,198	**<0,001**	0,072

*Spearman korelasyon analizi ** Pearson korelasyon analizi *** p<0,05 değeri istatiksel anlamlı kabul edilmiştir. BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, MSWS-12: Multipl Skleroz Yürüme Ölçeği, MFIS: Modifiye Yorgunluk Etki Ölçeği, EDSS: Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen bireylerin sosyo-demografik dağılımına bakıldığında, kadın : erkek oranı 1.9:1, ortalama yaş 38,26 ± 8,6 yıl olarak saptanmış olup sonuçlar literatürdeki MS epidemiyolojik verileri ile benzerlik göstermektedir (11). 50 hastanın 48'i RRMS tipinde olup 2'si SPMS olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda PPMS alt tipinde hasta bulunmamaktadır. Literatür incelendiğinde hastalık alt tipleri arasında en sık görülen form (%85) RRMS'tir. Tedavi edilmeyen RRMS olgularının çoğu ilerleyen dönemde SPMS'e dönüşür. RRMS'li hastaların yıllık SPMS'e geçiş riski yaklaşık %2 olarak belirlenmiştir. PPMS prevalansı ise %10-15 civarındadır (41). Bizim çalışmamızda belirlenen kriterlere göre EDSS skoru 7'nin altında olan hastaların çalışmaya dahil edilmesinin ve çalışmaya dahil edilen hastaların hastalık aktivitesi ve progresyon süreçleri açısından immun düzenleyici tedavilerle büyük ölçüde kontrol altında olmasının progresif formların çalışma dışında kalmasına sebep olduğu düşünülmüştür.

MS hastalarında aterosklerotik komorbiditeler ile ilgili literatür incelendiğinde, normal popülasyon ile uyumlu olarak, artan yaş ve erkek cinsiyetin bu komorbiditelerle ilişkili olduğu görülmüştür (94). Çalışmamızda komorbid hastalığı olan hastalar incelendiğinde, HT, DM, İKH veya hiperlipidemi gibi aterosklerotik komorbiditesi olan hastaların yaşları, olmayanlara göre anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,016); yaş ilerledikçe bu hastalıkların görülme sıklığı artmıştır. 40 yaş altı grupta söz konusu komorbid hastalıklar görülmezken, 40 yaş üstü grupta bu hastalıkların görülme oranı %21,7 olarak görülmüştür. Aterosklerotik komorbidite ile cinsiyet arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,560). Ek hastalıkları olan hastaların komorbid durumlar açısından stabil olup ilaç tedavisi ile kontrol altında olduğu ve ilgili branşlar tarafından düzenli takiplerinin yapıldığı görülmüştür, hastalarda eşlik eden belirgin metabolik ve/veya enfeksiyöz problem izlenmemiştir. Bu nedenle mevcut ek hastalıkların hastanın yürüme ve denge fonksiyonlarını etkilemesi beklenmemiştir.

MS hastalarında en sık görülen semptomlar olan yorgunluk ve yürüme bozukluklarının birbirleri üzerindeki etkisi halen net anlaşılmış değildir. Bu ilişkinin netleştirilmesinin, hastalık progresyonunu değerlendirme ve çeşitli

rehabilitasyon stratejileri geliştirme açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Literatür incelendiğinde MS hastalarında yorgunluk ve yürüme arasındaki ilişkinin birçok çalışmada araştırıldığı görülmektedir. Motaharinezhad ve arkadaşları tarafından yürüme güçlüğü ve yorgunluk şikayeti olan MS hastalarında MFIS ve MSWS-12 skorlarının kıyaslandığı çalışmada skorlar arasında anlamlı ilişki saptandığı görülmüştür (6). Bizim çalışmamızda da MFIS ve MSWS-12 ölçekleri ile değerlendirilen yorgunluk derecesi ve yürüme skorları arasında yüksek düzeyde anlamlı korelasyon (Spearman's rho: 0,688, $p<0.001$) saptanmıştır. Ancak her iki ölçeğin de hasta bazlı oluşu, hastalığa bağlı semptomların daha net değerlendirilebilmesi ve hastalık takibinin daha sağlıklı yapılabilmesi açısından objektif değerlendirmeler yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Literatür incelendiğinde MS hastalarında yorgunluk ve yürüme arasındaki ilişkinin araştırılmasında yürümenin çeşitli objektif değerlendirme yöntemleriyle de değerlendirildiği görülmüştür. Kalron ve arkadaşlarının yürüme kapasitesi ile yorgunluk algısı arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yaptığı ve 101 MS hastasının dahil edildiği çalışmada (95); hastalar yürüme analizi laboratuvarında elektronik bir yürüme matı kullanılarak değerlendirilmiş olup hastalara ayrıca MFIS ve MSWS-12 ölçekleri uygulanmıştır. Hastalar nörolojik muayene ve EDSS skorlarına göre hafif ve orta dizabilite gruplarına ayrılmıştır. Çalışmada tüm gruplarda yorgunluk derecesi ile MSWS-12 skorları arasında orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandığı, yorgunluk derecesi ile spasyo-temporal yürüme parametreleri arasında ise (hafif dizabilitesi olan grupta çift destek periyodu, orta dizabilitesi olan grupta adım uzunluğu ve genişliği) zayıf düzeyde korelasyon saptandığı görülmüştür. Dalgas ve arkadaşları tarafından MS hastalarında objektif ve subjektif yürüme kapasitesi üzerinde yorgunluğun etkisini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada (7), MFIS değerlerinin 6-dakika Yürüme Testi, Zamanlı Kalk ve Yürü Testi ve yürüme hızı parametreleri ile zayıf derecede korelasyon gösterdiği, MFIS değerleri ile MSWS-12 skorları arasında ise daha güçlü bir korelasyon saptandığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da MS hastalarında objektif yürüme değerlendirmesi amacıyla kullandığımız Tinetti skorları ile MFIS skorları ile belirlenen yorgunluk algısı arasında orta derecede anlamlı korelasyon (Spearman's rho:-0,469, $p=0.001$) saptanmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalarla

uyumlu olarak yorgunluk algısı ile yürüme kapasitesi arasındaki korelasyon subjektif yürüme değerlendirmelerinde daha belirgindir.

Yorgun ve arkadaşları tarafından MS'li bireylerde yorgunluk ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmada (96); hastalık süresi, dizabilite düzeyi ve depresyon seviyelerinin, yorgunluğu olan katılımcılarda yorgunluğu olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandığı görülmüştür. Bu sonuçlar yorgunluk şikayeti olan MS hastalarında değerlendirme ve rehabilitasyon programları düzenlenirken hastaların hastalık süresi, dizabilite düzeyi ve depresyon seviyelerinin de göz önünde bulundurulması gerektiği şeklinde yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda da MFIS skorları ile belirlenen yorgunluk düzeyleri ile EDSS skorları ile belirlenen dizabilite düzeyleri (Spearman's rho:-0,542, $p<0.001$) ve BDÖ skorları ile belirlenen depresyon seviyeleri (Pearson's R: 0,589, $p<0.001$) arasında orta derecede anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Hastalık süresi ile MFIS skorları arasında ise zayıf-orta derecede anlamlı korelasyon (Spearman's rho: 0,394, $p=0.005$) bulunmuştur. Çalışmamızda yaş ile MSWS-12 ve MFIS skorları arasında anlamlı ilişki saptanırken, hastalık süresi ile MFIS skorları ilişki bulunmuştur. Tinetti skorlarının yaş veya hastalık süresi ile ilişkisi saptanmamıştır. Bu da subjektif ölçeklerin sonuçlarının hastanın yaşı ve hastalık süresinin etkilerini de yansıttığı, ancak Tinetti'nin doğrudan hastanın objektif yürüme bozukluğu ve nörolojik defisitini gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır.

Tinetti skorlarının yaş ile ilişkisinin saptanmaması ve artan yaş ile komorbid aterosklerotik hastalıklar arasında anlamlı ilişki bulunması, Tinetti skorlarının komorbid hastalıklardan da belirgin şekilde etkilenmediği şeklinde değerlendirilmiştir.

Broch ve arkadaşlarının MS hastalarında yorgunluk şikayetleri ile ilgili çalışmasında (97); yorgunluk ile kadın cinsiyet, dizabilite düzeyi, depresyon ve sosyo-ekonomik faktörler arasında anlamlı ilişki saptanmış ve bu faktörlerin MS'te yorgunluğa yönelik tedavi stratejilerinde göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların kadın veya erkek oluşuyla yorgunluk, yürüme, dizabilite ve depresyon ölçekleri arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p >0,05$)

MS'li hastalarda düşme ile ilişkili risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada, objektif ve subjektif ölçeklerle değerlendirilen yürüme kapasitesi ve

denge problemleri ile yorgunluğun artmasının düşmeler ile ilişkili majör risk faktörleri olduğu saptanmıştır (98). Çalışma sonuçları, MS hastalarında söz konusu ölçeklerle düşme riskinin tahmin edilebileceği ve bu semptomlara yönelik uygulanabilecek yaklaşımların düşme oranlarının azaltılmasında etkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Citaker ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, alt ekstremite kas güçsüzlüğü ve nörolojik dizabilite düzeylerinin MS hastalarında denge kayıpları ve düşmelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (99).

Motl ve arkadaşlarının MSWS-12'nin geçerliliğinin doğrulanması ve genişletilmesi amacıyla yaptıkları çalışmada, MSWS-12 skorları ile EDSS skorları arasında güçlü bir korelasyon saptandığı görülmüştür (100). Bizim çalışmamızda da EDSS skorlarıyla MSWS-12 skorları arasında güçlü derecede anlamlı korelasyon (Spearman's rho:0,745, $p<0.001$) saptanmıştır. Ayrıca Tinetti skorlarıyla EDSS skorları arasında da benzer korelasyon oranları (Spearman's rho:-0,731, $p<0.001$) mevcuttur. Ertekin ve arkadaşlarının multipl skleroz hastalarında hafif ve şiddetli yeti yitiminin yürüme yeteneği ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırdıkları bir çalışmadaysa, MSWS-12 skorları ile EDSS skorları arasında orta derecede anlamlı korelasyon saptandığı görülmüştür (101).

Krupp ve arkadaşlarının MS hastalarında yorgunluk semptomlarının değerlendirmesi amacıyla yaptığı çalışmada, EDSS skorlarıyla belirlenen nörolojik dizabilite düzeyi ve yorgunluk algısı arasında direkt ilişki saptanmadığı görülmüştür (102). Benzer şekilde Schwartz ve arkadaşlarının ilgili çalışmasında MS hastalarında ambulasyon ve yorgunluk arasında direkt ilişki saptanmamıştır (103). Bizim çalışmamızda ise EDSS skorları ile MFIS ölçeği ile değerlendirilen yorgunluk algısı arasında orta derecede anlamlı korelasyon (Spearman's rho:-0,542, $p<0.001$) saptanmıştır. Literatüre göre farklılık gösteren bu sonuca kullanılan yorgunluk ölçeğinin farklı olmasının neden olmuş olabileceği düşünülmüştür. Zira Maier ve arkadaşları tarafından 150 MS hastasında yorgunluğun sosyodemografik ve klinik belirleyicilerinin saptanması amacıyla yapılan çalışmada, MFIS skorlarının EDSS skorlarıyla orta, Beck Depresyon Ölçeği ile yüksek düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (104).

Çalışmamızda Beck Depresyon Ölçeği ile subjektif ölçekler (MFIS ve MSWS-12) arasında anlamlı korelasyonlar (sırasıyla, r:0,589 $p<0.001$ ve r:0,366 $p=0.009$) saptanırken, objektif ölçekler olan EDSS ve Tinetti ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonucun öncelikle depresif duygu durumuna bağlı olarak

subjektif ölçeklerin etkilenebilirliğine bağlı olduğu düşünülmüştür. Literatür incelendiğinde ise, MS hastaları ve depresyon ile ilgili çalışmalarda değişik sonuçlara rastlanmıştır. Nociti ve arkadaşlarının 102 MS hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada, MFIS skorları ile Beck Depresyon Ölçeği skorlarının paralellik gösterdiği saptanmıştır (105). MS hastalarında Beck Depresyon Ölçeği'nin geçerliliğin test edilmesi amacıyla Sacco ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise; Beck Depresyon Ölçeği skorları; EDSS skorları ile değerlendirilen dizabilite durumu ile orta derecede anlamlı korelasyon göstermiştir (106). Rabins ve arkadaşları tarafından MS hastalarında duygudurum bozuklukları ile ilgili yapılan çalışmada ise; MS hastalarında depresif epizodların sıklığı ve ağırlığının, EDSS skorlarından bağımsız olduğu yönünde bulgular saptanmıştır (107).

Literatür incelendiğinde Tinetti Denge ve Yürüme Değerlendirmesi testinin MS hastalarında yürüme değerlendirmelerinde oldukça az sayıda çalışmada ve küçük hasta popülasyonlarında kullanıldığı, dahası bu çalışmaların genellikle bir rehabilitasyon programı öncesi ve sonrası dönemi karşılaştırdığı görülmüştür (108-112). Literatür taramasında RRMS hastalarında çeşitli yürüme testleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı ve Tinetti'nin de kullanıldığı bir çalışma göze çarpmıştır. Moraes ve arkadaşlarının 40 MS hastasını değerlendirdiği çalışmada TDYD skorları ile Zamanlı Kalk ve Yürü Testi, Zamanlı 25-adım Yürüme Testi ve EDSS skorları arasında güçlü derecede korelasyon saptandığı görülmüştür (113). Bizim çalışmamızda yaptığımız korelasyon analizleri sonucunda Tinetti skorları ile MSWS-12 skorları arasında negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon (Spearman's rho:-0,767, $p<0.001$) saptanmıştır. Tinetti skorları ve EDSS skorları arasında da negatif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon (Spearman's rho:-0,731, $p<0.001$) bulunmuştur. Tinetti skorları ile MFIS skorları arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon (Spearman's rho:-0,469, $p=0.001$) saptanırken, BDÖ skorları ile istatiksel açıdan anlamlı ilişki saptanamamıştır ($p=0,198$). Bu sonuçlar, literatürdeki diğer çalışmalar da göz önünde bulundurulduğunda; Tinetti Denge ve Yürüme Değerlendirme testinin MS hastalarında yürüme değerlendirmelerinde kullanımının uygun bir yöntem olarak kullanılabileceği ve bu yönde daha çok çalışma yapılması gerektiği şeklinde değerlendirilmiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda MS tanılı hastalarda hastalığın yürüme fonksiyonları üzerindeki etkisinin objektif bir değerlendirme yöntemi olan Tinetti Denge ve Yürüme Değerlendirmesi testi ile değerlendirilmesi ve elde edilen sonuçların hastalığın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan subjektif ölçekler olan MFIS ve MSWS-12 ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızın sonuçlarında MS hastalarının hastalığa bağlı yorgunluk algısı ile subjektif ve objektif yürüme ölçekleri arasında anlamlı korelasyon saptanmış olup, korelasyonun subjektif yürüme değerlendirmelerinde daha belirgin olduğu görülmüştür. Hastalığa bağlı gelişen ve EDSS skoru ile belirlenen nörolojik dizabilite derecesi ile yürüme kapasitesinin değerlendirildiği subjektif ve objektif ölçekler arasında güçlü korelasyonlar saptanmıştır. Çalışmamızda depresyonun MS hastalığının değerlendirmesinde kullanılan subjektif ölçekleri etkileyebileceği, ancak objektif ölçekler üzerinde anlamlı etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmaya dahil olan MS hastalarında objektif bir yürüme değerlendirmesi yapmak amacıyla uyguladığımız Tinetti skorlarının MSWS-12 ve EDSS skorları ile güçlü derecede, MFIS skorları ile orta derecede anlamlı korelasyonlar göstermesi çalışmamızın amacıyla uyumludur.

Çalışmamıza ait birtakım kısıtlılıklar bulunmaktadır. Bunlardan biri hasta grubumuzun çoğunluğunun (50 hastadan 48'i) RRMS hastalarından oluşmasıdır. Bu da yapılan analizlerin progresif formlarda geçerliliği açısından kuşku oluşturmasına sebep olmaktadır. Bizim çalışmamızda belirlenen kriterlere göre EDSS skoru 7'nin altında olan hastaların çalışmaya dahil edilmesinin ve çalışmaya dahil edilen hastaların hastalık aktivitesi ve progresyon süreçleri açısından immun düzenleyici tedavilerle büyük ölçüde kontrol altında olmasının progresif formların çalışma dışında kalmasına sebep olduğu düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızın tasarımı itibariyle aktif / non-aktif hastalık ayrımı yapılamamıştır.

Literatür incelendiğinde MS hastalarında yorgunluk ve duygu durum değişiklikleri hastalığın semptomları olarak karşımıza çıkabilmekte ve bu semptomlar hastalığa yönelik yapılacak olan subjektif değerlendirmeleri belirgin şekilde etkileyebilmektedir. Bizim çalışmamızda saptanan bulgular da bu yönde izlenmiştir. Bu nedenle MS'te hastalık sürecinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde daha çok objektif değerlendirmeye ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, Tinetti Denge ve Yürüme Değerlendirmesi testinin MS hastalarında görülen yürüme güçlüğü, nörolojik defisit ve dizabilite gibi bulguların objektif bir şekilde değerlendirilmesi için uygun bir yöntem olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Testin ayrıca yürümenin yanı sıra denge fonksiyonlarının da değerlendirilebilmesi, depresyon ve yorgunluk gibi subjektif kriterlerden ve komorbid durumlardan daha az etkilenmesi, kolay ve her yerde uygulanabilir pratik bir yöntem olması gibi önemli avantajları bulunmaktadır. Bu nedenlerle Tinetti'nin MS hastalarında yürümenin değerlendirilmesinde daha yaygın bir şekilde kullanılabileceği ve bu konuda daha geniş çaplı hasta gruplarında, daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. Curr Opin Neurol. 2018;31(6):752-9.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008;372(9648):1502-17.
3. Giovannoni G. Multiple sclerosis related fatigue. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(1):2-3.
4. Manjaly ZM, Harrison NA, Critchley HD, Do CT, Stefanics G, Wenderoth N, et al. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90(6):642-51.
5. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. Brain. 2010;133(Pt 7):1914-29.
6. Motaharinezhad F PS, Ghahari S. Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12) and its Relationship With Fatigue in People With Multiple Sclerosis. Function & Disability Journal. 2020;3.
7. Dalgas U, Langeskov-Christensen M, Skjerbaek A, Jensen E, Baert I, Romberg A, et al. Is the impact of fatigue related to walking capacity and perceived ability in persons with multiple sclerosis? A multicenter study. J Neurol Sci. 2018;387:179-86.
8. Liu R, Du S, Zhao L, Jain S, Sahay K, Rizvanov A, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. Front Immunol. 2022;13:996469.
9. Michel L, Touil H, Pikor NB, Gommerman JL, Prat A, Bar-Or A. B Cells in the Multiple Sclerosis Central Nervous System: Trafficking and Contribution to CNS-Compartmentalized Inflammation. Front Immunol. 2015;6:636.
10. Murray TJ. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. J Neurol Sci. 2009;277 Suppl 1:S3-8.
11. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. Semin Neurol. 2016;36(2):103-14.
12. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Lancet Neurol. 2015;14(3):263-73.

13. Elian M, Nightingale S, Dean G. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990;53(10):906-11.
14. Dean G, Kurtzke JF. On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to South Africa. Br Med J. 1971;3(5777):725-9.
15. Cree BA. Multiple sclerosis genetics. Handb Clin Neurol. 2014;122:193-209.
16. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. J Autoimmun. 2015;64:13-25.
17. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019;9(4).
18. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. Ann Neurol. 2006;59(3):499-503.
19. Miller AE LF, Coyle PK. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. London: Martin Dunitz; 2003. p. 103-29.
20. Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. Mult Scler. 1999;5(3):179-83.
21. D. M. Symptoms and signs. In: McAlpine D LC, Acheson ED, editor. Multiple Sclerosis: A Reappraisal. Baltimore: Williams and Wilkins; 1972. p. 132–96.
22. Kanchandani R, Howe JG. Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1982;45(4):308-12.
23. Wiblin L, Guadagno J. The useless hand of Oppenheim. Pract Neurol. 2017;17(6):464-8.
24. Boomer JA, Siatkowski RM. Optic neuritis in adults and children. Semin Ophthalmol. 2003;18(4):174-80.
25. Leocani L, Guerrieri S, Comi G. Visual Evoked Potentials as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Associated Optic Neuritis. J Neuroophthalmol. 2018;38(3):350-7.
26. Francis CE. Visual issues in multiple sclerosis. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2013;24(4):687-702.

27. Di Stefano G, Maarbjerg S, Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options. J Headache Pain. 2019;20(1):20.
28. Etemadifar M, Sabouri M, Zarepour M, Akhavan Sigari A, Salari M. Facial involvement in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2022;67:104110.
29. Edwards EM, Fritz NE, Therrien AS. Cerebellar Dysfunction in Multiple Sclerosis: Considerations for Research and Rehabilitation Therapy. Neurorehabil Neural Repair. 2022;36(2):103-6.
30. McCombe PA, Gordon TP, Jackson MW. Bladder dysfunction in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. 2009;9(3):331-40.
31. Pinter A, Cseh D, Sarkozi A, Illigens BM, Siepmann T. Autonomic Dysregulation in Multiple Sclerosis. Int J Mol Sci. 2015;16(8):16920-52.
32. Lisak M, Spiljak B, Pasic H, Trkanjec Z. Cognitive Aspects in Multiple Sclerosis. Psychiatr Danub. 2021;33(Suppl 13):177-82.
33. Sparaco M, Lavorgna L, Bonavita S. Psychiatric disorders in multiple sclerosis. J Neurol. 2021;268(1):45-60.
34. Nick ST, Roberts C, Billiodeaux S, Davis DE, Zamanifekri B, Sahraian MA, et al. Multiple sclerosis and pain. Neurol Res. 2012;34(9):829-41.
35. Freiha J, Riachi N, Chalah MA, Zoghaib R, Ayache SS, Ahdab R. Paroxysmal Symptoms in Multiple Sclerosis-A Review of the Literature. J Clin Med. 2020;9(10).
36. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-86.
37. Naldi P, Collimedaglia L, Vecchio D, Rosso MG, Perl F, Stecco A, et al. Predictors of attack severity and duration in multiple sclerosis: a prospective study. Open Neurol J. 2011;5:75-82.
38. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. Lancet Neurol. 2012;11(2):157-69.
39. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(9).
40. Fred D Lublin DAH, Habib Ganjgahi, Alex Ocampo, Farhad Hatami, Jelena Čuklina, Piet Aarden, Frank Dahlke, Douglas L Arnold, Heinz Wiendl, Tanuja

Chitnis, Thomas E Nichols, Bernd C Kieseier, Robert A Bermel. How patients with multiple sclerosis acquire disability. Brain. September 2022;145(9):3147–61.

41. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. Lancet Neurol. 2006;5(4):343-54.

42. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2007;6(10):903-12.

43. Ramsaransing GS, De Keyser J. Benign course in multiple sclerosis: a review. Acta Neurol Scand. 2006;113(6):359-69.

44. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983 Nov;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444. PMID: 6685237.

45. Aysun Ünal HM, Burcu Altunrende, Nilüfer Kale İçen, Ufuk Ergün. Multipl Sklerozda Tanı ve Ayırıcı Tanı. In: Hüsnü Efendi DYK, editor. Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018. p. 9-28.

46. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162-73.

47. Brownlee WJ. Differential diagnosis of multiple sclerosis. Neurology. 2019;92(22):1037-8.

48. Anilkumar AC, Foris LA, Tadi P. Acute Disseminated Encephalomyelitis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

49. Shumway CL, Patel BC, Tripathy K, De Jesus O. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

50. Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, Mariotto S, Fadda G, Dinoto A, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. Front Neurol. 2022;13:885218.

51. Jolliffe EA, Guo Y, Hardy TA, Morris PP, Flanagan EP, Lucchinetti CF, Tobin WO. Clinical and Radiologic Features, Pathology, and Treatment of Baló Concentric Sclerosis. Neurology. 2021;97(4):e414-e22.

52. Capello E, Mancardi GL. Marburg type and Balò's concentric sclerosis: rare and acute variants of multiple sclerosis. Neurol Sci. 2004;25 Suppl 4:S361-3.
53. Frederick MC, Cameron MH. Tumefactive Demyelinating Lesions in Multiple Sclerosis and Associated Disorders. Curr Neurol Neurosci Rep. 2016;16(3):26.
54. Aksel Siva NI, Serpil Demirci, Sabahattin Saip. Multipl Sklerozda Atak Tedavisi. In: Hüsnü Efendi DYK, editor. Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018. p. 49-55.
55. Bermel RA, Rudick RA. Interferon-beta treatment for multiple sclerosis. Neurotherapeutics. 2007;4(4):633-46.
56. Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, Burger D, Hohlfeld R, Zamvil SS, Weber MS. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. CNS Drugs. 2011;25(5):401-14.
57. Boster A, Bartoszek MP, O'Connell C, Pitt D, Racke M. Efficacy, safety, and cost-effectiveness of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2011;4(5):319-32.
58. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014;13(3):247-56.
59. Scott LJ. Teriflunomide: A Review in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Drugs. 2019;79(8):875-86.
60. Thomas K, Proschmann U, Ziemssen T. Fingolimod hydrochloride for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. Expert Opin Pharmacother. 2017;18(15):1649-60.
61. Yang T, Tian X, Chen CY, Ma LY, Zhou S, Li M, et al. The efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing multiple sclerosis: A meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2020;86(4):637-45.
62. Burness CB, Deeks ED. Dimethyl fumarate: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. CNS Drugs. 2014;28(4):373-87.
63. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012;367(12):1087-97.

64. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. Mult Scler. 2018;24(12):1594-604.
65. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):416-26.
66. Rudick RA, Panzara MA. Natalizumab for the treatment of relapsing multiple sclerosis. Biologics. 2008;2(2):189-99.
67. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N, Cutter G, Wiendl H. Natalizumab-associated PML: Challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. Neurology. 2017;88(12):1197-205.
68. de Sèze J, Maillart E, Gueguen A, Laplaud DA, Michel L, Thouvenot E, et al. Anti-CD20 therapies in multiple sclerosis: From pathology to the clinic. Front Immunol. 2023;14:1004795.
69. Amin M, Hersh CM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. Neurodegener Dis Manag. 2023;13(1):47-70.
70. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):221-34.
71. Boziki M, Bakirtzis C, Sintila SA, Kesidou E, Gounari E, Ioakimidou A, et al. Ocrelizumab in Patients with Active Primary Progressive Multiple Sclerosis: Clinical Outcomes and Immune Markers of Treatment Response. Cells. 2022;11(12).
72. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008;359(17):1786-801.
73. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. Neurology. 2013;80(4):409-16.
74. Stephan KE, Manjaly ZM, Mathys CD, Weber LA, Paliwal S, Gard T, et al. Allostatic Self-efficacy: A Metacognitive Theory of Dyshomeostasis-Induced Fatigue and Depression. Front Hum Neurosci. 2016;10:550.

75. Haider L, Zrzavy T, Hametner S, Hoftberger R, Bagnato F, Grabner G, et al. The topograpy of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. Brain. 2016;139(Pt 3):807-15.
76. Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, Comi G. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. Neuroimage. 2002;15(3):559-67.
77. Rocca MA, Parisi L, Pagani E, Copetti M, Rodegher M, Colombo B, et al. Regional but not global brain damage contributes to fatigue in multiple sclerosis. Radiology. 2014;273(2):511-20.
78. Penner IK, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. Nat Rev Neurol. 2017;13(11):662-75.
79. Armutlu K, Keser I, Korkmaz N, Akbiyik DI, Sumbuloglu V, Guney Z, Karabudak R. Psychometric study of Turkish version of Fatigue Impact Scale in multiple sclerosis patients. J Neurol Sci. 2007;255(1-2):64-8.
80. Tellez N, Rio J, Tintore M, Nos C, Galan I, Montalban X. Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? Mult Scler. 2005;11(2):198-202.
81. Takakusaki K. Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. Mov Disord. 2013;28(11):1483-91.
82. Takakusaki K. Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. J Mov Disord. 2017;10(1):1-17.
83. Takakusaki K, Tomita N, Yano M. Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction. J Neurol. 2008;255 Suppl 4:19-29.
84. Arzu Yağız On, Mehmet Beyazova. Normal Yürüme. Mehmet KARATAŞ, Münevver ÇELİK GÖKYİĞİT, Sibel ÖZKAYNAK, Zafer ÇOLAKOĞLU, editors. Yürüme & Denge Bozuklukları ve Düşme. 1. Baskı, Ankara, Türk Nöroloji Derneği; 2023. p:16-27.
85. Kharb A, Saini V, Jain Y, Dhiman S, Tech M, Scholar. A review of gait cycle and its parameters. IJCEM Int J Comput Eng Manag. 2011;13.
86. Oberg T, Karsznia A, Oberg K. Basic gait parameters: reference data for normal subjects, 10-79 years of age. J Rehabil Res Dev. 1993;30(2):210-23.
87. Baker JM. Gait Disorders. Am J Med. 2018;131(6):602-7.

88. Roza Sarıteke, Feray Güleç. Yürüme, Denge ve Düşme Değerlendirmesinde Klinikte Kullanılan Ölçekler. Mehmet KARATAŞ, Münevver ÇELİK GÖKYİĞİT, Sibel ÖZKAYNAK, Zafer ÇOLAKOĞLU, editors. Yürüme & Denge Bozuklukları ve Düşme. 1. Baskı, Ankara, Türk Nöroloji Derneği; 2023. p:40-45.

89. Dib H, Tamam Y, Terzi M, Hobart J. The Turkish Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12v2T): Is It the Same Measure as the Original Version? (P3.136). Neurology 2014; 82.

90. Goldman MD, Ward MD, Motl RW, Jones DE, Pula JH, Cadavid D. Identification and validation of clinically meaningful benchmarks in the 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale. Mult Scler. 2017;23(10):1405-14.

91. Scura D, Munakomi S. Tinetti Gait and Balance Test. [Updated 2022 Nov 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578181/ [

92. Ağırcan D. (Danışman: Yağcı N.) Tinetti Denge ve Yürüme Değerlendirmesi'nin Türkçe'ye uyarlanması, geçerlilik ve güvenilirliği. Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizik Tedavi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Haziran 2009.

93. Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behavior research methods, 39(2), 175-191.

94. Etemadifar M, Salari M, Esnaashari A, Ghazanfaripoor F, Sayahi F, Akhavan Sigari A, Sedaghat N. Atherosclerosis and multiple sclerosis: An overview on the prevalence of risk factors. Mult Scler Relat Disord. 2022;58:103488.

95. Kalron A. The correlation between symptomatic fatigue to definite measures of gait in people with multiple sclerosis. Gait Posture. 2016;44:178-83.

96. Yorgun YG, Özakbaş S. Fatigue and related factors in persons with Multiple sclerosis. Arch Neuropsychiatry 2018;55: (Supplement 1): S88−S96.

97. Broch L, Flemmen H, Simonsen CS, Berg-Hansen P, Ormstad H, Brunborg C, Celius EG. Fatigue in multiple sclerosis is associated with socioeconomic factors. Mult Scler Relat Disord. 2022;64:103955.

98. Abasıyanık Z, Özdoğar AT, Ertekin Ö, Özakbaş S. Risk factors associated with falls in persons with multiple sclerosis: an observational study. Arch Neuropsychiatry 2018;55: (Supplement 1): S88−S96.

99. Citaker S, Guclu-Gunduz A, Yazici G, Bayraktar D, Nazliel B, Irkec C. Relationship between lower extremity isometric muscle strength and standing balance in patients with multiple sclerosis. NeuroRehabilitation. 2013;33(2):293-8.

100. Motl RW, Snook EM. Confirmation and extension of the validity of the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12). J Neurol Sci. 2008;268(1-2):69-73.

101. Ertekin Ö, Ozakbas S, Idiman E, Algun C. Multipl Skleroz Hastalarında Hafif ve Şiddetli Yeti Yitiminin Yürüme Yeteneği ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi: 6 Aylık Takip Çalışması. Nöro Psikiyatri Arşivi. 2013;50:23-9.

102. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. Arch Neurol. 1988;45(4):435-7.

103. Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Zeng Q. Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil. 1996;77(2):165-70.

104. Maier S, Bajkó Z, Roșescu R, Bărcuțean L, Sărmășan E, Voidăzan S, Bălașa R. Sociodemographic and Clinical Determinants of Fatigue in Multiple Sclerosis. Life (Basel). 2023;13(11).

105. Nociti V, Losavio FA, Gnoni V, Losurdo A, Testani E, Vollono C, et al. Sleep and fatigue in multiple sclerosis: A questionnaire-based, cross-sectional, cohort study. J Neurol Sci. 2017;372:387-92.

106. Sacco R, Santangelo G, Stamenova S, Bisecco A, Bonavita S, Lavorgna L, et al. Psychometric properties and validity of Beck Depression Inventory II in multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2016;23(4):744-50.

107. Rabins PV, Brooks BR, O'Donnell P, Pearlson GD, Moberg P, Jubelt B, et al. Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. Brain. 1986;109 (Pt 4):585-97.

108. Tollár J, Nagy F, Tóth BE, Török K, Szita K, Csutorás B, et al. Exercise Effects on Multiple Sclerosis Quality of Life and Clinical-Motor Symptoms. Med Sci Sports Exerc. 2020;52(5):1007-14.

109. Ganesan M, Skias D, Aruin AS. Enhancement of balance, and mobility in individuals with multiple sclerosis using visual cue guided multidirectional step training - A pilot study. Mult Scler Relat Disord. 2021;55:103167.

110. Paolucci T, de Sire A, Agostini F, Bernetti A, Salomè A, Altieri M, et al. Efficacy of interoceptive and embodied rehabilitative training protocol in patients

with mild multiple sclerosis: A randomized controlled trial. Front Neurol. 2022;13:1095180.

111. Tramontano M, Argento O, Orejel Bustos AS, S DEA, Montemurro R, Bossa M, et al. Cognitive-motor dual-task training improves dynamic stability during straight and curved gait in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Eur J Phys Rehabil Med. 2024;60(1):27-36.

112. Sconza C, Negrini F, Di Matteo B, Borboni A, Boccia G, Petrikonis I, et al. Robot-Assisted Gait Training in Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Crossover Trial. Medicina (Kaunas). 2021;57(7).

113. Moraes B, Orsini M, Fiorelli R, Marinho V, Teixeira S, Bastos VH, Matta A. ARTIGO ORIGINAL Functional gait assessment in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis and relation to the risk of falls. Fisioterapia. 2018;19.