T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA MALNÜTRİSYON SIKLIĞI VE DİZABİLİTE İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ozan ARSLAN

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Serkan ÖZBEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2026

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ……iii

TEŞEKKÜR……...iv

KISALTMALAR DİZİNİ ……v

TABLO LİSTESİ…….....ix

ŞEKİL LİSTESİ……x

ÖZET…….....xi

ABSTRACT…….xiii

1. GİRİŞ VE AMAÇ……..1
2. GENEL BİLGİLER…….....2
2.1. MULTİPL SKLEROZ……2
2.1.1. Tarihçe……...2
2.1.2. Epidemiyoloji……3
2.1.3. Etiyoloji/Risk Faktörleri……3
2.1.4. İmmünpatogenez……...5
2.1.5. Klinik Semptom ve Bulgular…….....9
2.1.6. Klinik Seyir Tipleri……9
2.1.7. Tanı……..14
2.1.8. Ayırıcı Tanı…… 17
2.1.9. Prognoz……20
2.1.10. MS Klinik Takibinde Kullanılan Değerlendirme Ölçekleri….21
2.1.11. Tedavi……..25
2.2. MS VE MALNÜTRİSYON……...29
2.2.1. Malnütrisyon Risk Faktörleri……...29
2.2.2. Malnütrisyon ve MS Birlikteliği……..30
2.2.3. Malnütrisyonun Değerlendirmesinde MNA-SF Kullanımı…….30
2.3. MS VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER……..31
2.3.1. Vücut Kompozisyon Analizi Yöntemleri……32
2.3.2. Biyoelektrik Empedans Analizi……...32
2.4. MS VE DEPRESYON……...33
2.5. MS VE ÖFKE, ÖFKE KONTROLÜ……34
2.6. MS VE ÜRİNER İNKONTİNANS……...34
3. GEREÇ VE YÖNTEM……...35
3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ……35
3.2. ÇALIŞMANIN YERİ VE ZAMANI……..35
3.3. ÇALIŞMA POPÜLASYONU……35
3.3.1. Dahil Edilme Kriterleri……..36
3.3.2. Dışlama Kriterleri……..36
3.4. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI……..36
3.4.1. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kompozisyon Analizi……36
3.4.2. Mini-Nütrisyonel Değerlendirme-Kısa Form (MNA-SF)……37

3.4.3. Beck Depresyon Envanteri (BDE)……38
3.4.4. Sürekli Öfke-Öfke Tarzı Ölçeği (SÖÖTÖ)……...39
3.4.5. Üriner İnkontinans Belirleme Anketleri……...40
3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI…… 42
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ……...42
4. BULGULAR……43
5. TARTIŞMA……61
5.1. Demografik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi……...61
5.2. Hasta ve Kontrol Gruplarında MNA-SF Skorları……...62
5.3. Hasta ve Kontrol Gruplarında Vücut Kompozisyonu ve Antropometrik Verilerin Değerlendirilmesi……...64
5.4. Hastalarda MNA-SF Skorları ile Antropometrik Veriler ve Vücut Kompozisyonu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi…….64
5.5. Hastalarda EDSS Skorları ile Antropometrik Veriler ve Vücut Kompozisyonu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi……..65
5.6. Hastalarda EDSS ile MNA-SF Skorları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi…….. 66
5.7. Katılımcıların Depresyon ve Öfke Skorlarının Değerlendirilmesi…….67
5.8. Üriner İnkontinans Sıklığı ve Üriner İnkontinans Alt Tiplerinin Değerlendirilmesi…….. 68
5.9. Üriner İnkontinansın Dizabilite, Depresif Semptomlar ve Malnütrisyon ile İlişkisinin Değerlendirilmesi……..69
5.10. EDSS ile İlişkili Bağımsız Değişkenlerin Çoklu Lineer Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi…….70
5.11. Çalışmanın Güçlü Yönleri……...71
5.12. Çalışmanın Kısıtlılıkları…….. 72
6. SONUÇ…… 73
7. KAYNAKLAR…… 75
8. EKLER…… 88
Ek-1: Mini-Nütrisyonel Değerlendirme Formu-Kısa Form (MNA-SF)……88
Ek-2: Beck Depresyon Envanteri (BDE)……...90
Ek-3: Sürekli Öfke-Öfke Tarzı Ölçeği (SÖÖTÖ)……..92
Ek-4: Üriner İnkontinans Belirleme Anketleri……..94
Ek-5: Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu……95
Ek-6: Akademik Kurul Onay Formu……....96
9. ÖZGEÇMİŞ……... 98

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi beyan ederim.

Ozan ARSLAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince tıbbi bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve desteklerini hiç eksik hissetmediğim, projenin tasarlanması, yürütülmesi ve son halini almasında her türlü yardım, destek ve bilgisini esirgemeyen; her koşulda motivasyonumu korumamı sağlayan, hastalara bütüncül yaklaşmayı öğreten, çalıştığı ortamlarda her zaman problem çözücü ve yol gösterici olan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Serkan Özben'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım sayın Prof. Dr. Ruhsen Öcal, Prof. Dr. Fatma Genç, Doç. Dr. Eylem Özaydın Göksu, Doç. Dr. Şennur Delibaş Katı, Doç. Dr. Firdevs Ezgi Uçan Tokuç'a,

Önceden birlikte çalıştığımız, şu anda farklı hastanelerde görev yapmakta olan ve eğitimime değerli katkıları olan sayın Prof. Dr. Yasemin Biçer Gömceli, Prof. Dr. Aylin Yaman, Uzm. Dr. Elif Sarıönder Gencer, Uzm. Dr Özden Yener Çakmak'a,

Bana klinik nörofizyolojiyi sevdiren değerli Uzm. Dr. Meltem Korucuk ve elektrofizyoloji teknikerimiz Fatma Aşık'a,

Hastanemizde birlikte görev yaptığımız, klinik deneyimlerini benimle paylaşan değerli uzmanlarımıza, benimle eğitim sürecinde yollarımızın kesiştiği tüm sevgili asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışma imkanı bulduğum hastanemizin bütün değerli hemşire ve personellerine,

Her zaman yanımda olan, desteğini hiç esirgemeyen kıymetli eşim Dr. Ceren Arslan'a, canım annem Nursel, babam Cevdet ve ablam Huriye'ye sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ozan ARSLAN

ANTALYA/2026

KISALTMALAR

9HPT: 9-hole peg test

ADEM: akut dissemine ensefalomiyelit

ALS: amiyotrofik lateral skleroz

APOE: apolipopropein E

AQP4-IgG: aquaporin-4 immünglobulin G antikoru

BDE: Beck Depresyon Envanteri

BDNF: beyin derive nörotropik faktör

BIA: biyoelektrik impedans analizi

BKS: Balo'nun konsantrik sklerozu

BOS: beyin-omurilik sıvısı

BT: bilgisayarlı tomografi

CADASIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts Leukoencephalopathy

CD4: Cluster of Differentiation 4

CD8: Cluster of Differentiation 8

CLIPPERS: Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids

CVS: central vein sign

CXCL13: chemokine C-X-C ligand 13

CYP2C9: Cytochrome P450 family 2 subfamily C member 9

DIS: dissemination in space

DIT: dissemination in time

DMF: dimetil fumarat

DMT: disease modifying therapy

DPP-6: dipeptidyl peptidase like 6

DXA: dual X ışını absorbsiyometrisi

EBNA1: Eppstein-Barr virus nükleer antijen-1

EBV: Eppstein-Barr virus

EDSS: Expanded Disability Status Scale

ESPEN: The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

FDA: United States Food and Drug Administration

FFM: yağsız kütle

FM: yağ kütlesi

FOXP3: Forkhead box P3

FS: fonksiyonel sistem

GA: glatiramer asetat

GCIPL: ganglion hücre iç pleksiform tabakası

Gd: gadolinyum

GlialCAM: glial cell adhesion molecule

GM-CSF: granülosit-monosit koloni stimülan faktör

HET: yüksek etkinlikli tedavi

HHV-6: Human herpesvirus-6

HLA-DRB1: Human Leucocyte Antigen DR Beta 1

HRQoL: Health-Related Quality of Life

HSV-1: Herpes simplex virus-1

IFNβ: interferon beta

IFNγ: interferon gama

IgG: immünglobulin G

IL: interlökin

IVMP: intravenöz metil prednizolon

İNO: internükleer oftalmopleji

JCV: John-Cunningham virus

KBB: kan-beyin bariyeri

KİS: klinik izole sendrom

MAGNIMS: Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis

MCI: hafif kognitif bozukluk

MHC-2: major histocompatibility complex-2

MLF: medial longitudinal fasikül

MNA-SF: Mini-Nutritional Assessment-Short Form

MOGAD: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein Antikoru İlişkili Hastalık

MOG-IgG: miyelin oligodendrosit glikoprotein-immünglobulin G

MR: manyetik rezonans

MS: multipl skleroz

MSFC: multiple sclerosis functional composite

MSIS-29: multiple sclerosis impact scale-29

NEDA: no evidence of disease activity

NfL: nörofilaman hafif zincir

NF-κβ: nükleer faktör-kappa beta

NK: natural killer

NMOSD: Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu

NRF-2: nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör-2

NUTRISEP: 'Assessment of the nutritional status of patients with multiple sclerosis and link to fatique' çalışması

OCT: optik koherens tomografi

OKB: oligoklonal band

ON: optik nörit

P/E: plazma değişimi

PACNS: primer santral sinir sistemi vasküliti

PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test

PEG-IFN: pegylated-interferon

PhA: faz açısı

PIRA: relaps aktivitesinden bağımsız progresyon

PML: progresif multifokal lökoensefalopati

PMM: tahmini kas kütlesi

PPMS: primer progresif multipl skleroz

PRL: paramanyetik rim lezyonu

RAPD: relatif afferent pupil defekti

RAW: relaps ilişkili kötüleşme

RİS: radyolojik izole sendrom

RNFL: retina nerve fiber layer

RRMS: relapsing remitting multipl skleroz

S1P: sfingozin 1-fosfat

SDMT: Symbol Digit Modalities Test

SF-36: Short Form-36 Health Survey

SÖÖTÖ: Sürekli Öfke-Öfke Tarzı Ölçeği

SPMS: sekonder progresif multipl skleroz

SSS: santral sinir sistemi

SWI: susceptibility-weighted images

T2: MR T2 sekansı

T25FW: Timed 25-Foot Walk

TBW: total vücut suyu

Th: T helper hücresi

TNFα: tümör nekrozis faktör-alfa

Treg: regülatör T hücresi

UVB: ultraviyole B

VEP: vizüel uyandırılmış potansiyel

VKİ: vücut kitle indeksi

VZV: Varicella zoster virus

WHR: bel-kalça oranı

WHtR: bel-boy oranı

κFLC: kappa-serbest hafif zincir

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: MS gelişiminde risk faktörleri

Tablo 2: MS immünpatogenezinde rol oynayan hücreler

Tablo 3: 2009 Okuda RİS tanı kriterleri

Tablo 4: 2023 Revize RİS tanı kriterleri

Tablo 5: MS ayırıcı tanısı

Tablo 6: EDSS'nin ayrıntılı açıklamalı skorlama tablosu

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri

Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve vücut kompozisyonu ölçümlerinin betimleyici istatistikleri

Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik ve vücut kompozisyon analizi verilerinin karşılaştırılması

Tablo 10: Hasta grubu MNA-SF skorları dağılımı

Tablo 11: Kontrol grubu MNA-SF skorları dağılımı

Tablo 12: Hasta ve kontrol gruplarının MNA-SF, BDE ve SÖÖTÖ puanlarının karşılaştırılmasına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

Tablo 13: EDSS ile demografik ve vücut kompozisyonu değişkenleri arasındaki Spearman korelasyonları

Tablo 14: MNA-SF puanı ile demografik ve vücut kompozisyonu değişkenleri arasındaki Spearman korelasyonları

Tablo 15: EDSS, MNA-SF, depresyon ve öfke ölçekleri arasındaki Spearman korelasyon matrisi

Tablo 16: Hasta ve kontrol gruplarında inkontinans varlığının karşılaştırılmasına ait ki-kare testi sonuçları

Tablo 17: RRMS hastalarında inkontinans varlığının EDSS, MNA-SF ve BDE skorlarıyla ilişkisi

Tablo 18: RRMS hastalarında EDSS ile ilişkili faktörlerin çoklu regresyon analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: EDSS'de 8 fonksiyonel sistem ve yürüme/ambulasyon

Şekil 2: Hasta grubunda üriner inkontinans alt tiplerinin dağılımı

Şekil 3: Kontrol grubunda üriner inkontinans alt tiplerinin dağılımı

Şekil 4: Hasta ve kontrol gruplarının MNA-SF skorlarının dağılımları

RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA MALNÜTRİSYON SIKLIĞI VE DİZABİLİTE İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ozan ARSLAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Nöroloji Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi, 2026

Danışman: Prof. Dr. Serkan ÖZBEN

ÖZET

Giriş ve Amaç:

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin inflamatuvar, demiyelinizan, nörodejeneratif bir hastalığıdır. MS için genetik ve çevresel birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Son yıllarda öne çıkan risk faktörlerinden biri de malnütrisyondur. Malnütrisyona bağlı obezite, ileri evrelerde ise kaşeksi, kas atrofisi gelişir. Disfajiye bağlı pnömoni ve solunum kası tutulumuna bağlı mortalite gelişebilir. Malnütrisyonun dizabiliteye katkısını değerlendirmek için vücut kompozisyon analizi yapılmalıdır. MS'li hastalarda detaylı analiz yapılmamış olup bunun için Biyoelektrik Empedans Analizi (BIA) kullanılabilir. Bu çalışmada Relapsing-Remitting multipl skleroz (RRMS) hastalarının beslenme durumu, vücut kompozisyon analizi ve dizabilite ile ilişkisi, öfke ve depresif semptomları ve üriner inkontinans paterni incelenecek olup sağlıklı kontrollerle karşılaştırılacaktır.

Gereç ve Yöntem:

Eylül 2024-Ocak 2026 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 106 RRMS, 63 sağlıklı kontrol olmak üzere 169 katılımcı çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcıların antropometrik verileri kayıt altına alınmış, TANITA® MC-180MA BIA aracılığıyla vücut kompozisyon analizleri yapılmıştır. Ayrıca katılımcılara Mini-Nütrisyonel Değerlendirme-Kısa Form (MNA-SF), Beck Depresyon Envanteri (BDE), Sürekli Öfke-Öfke Tarzı Ölçeği (SÖÖTÖ), üriner inkontinans belirleme anketi uygulanmıştır. Gruplar arasında demografik özellikler, MNA-SF skorları, vücut kompozisyon analizleri, BDE ve SÖÖTÖ skorları ve üriner inkontinans sıklığı ve alt tipleri karşılaştırılmıştır. Hastalarda 'Expanded Disability Status Scale' (EDSS) ve MNA-SF ile vücut kompozisyon değişkenleri, BDE, SÖÖTÖ arasındaki ilişkiler analiz edilmiştir. İnkontinans varlığı ve EDSS, MNA-SF ve BDE arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. EDSS ile bağımsız ilişkili değişkenler gözden geçirilmiştir.

Bulgular:

Katılımcıların temel demografik özellikleri birbirine benzerdi. Hasta grubunda MNA-SF skoruna göre malnütrisyonlu katılımcı oranı %4,7 iken, kontrol grubunda malnütrisyonlu katılımcıya rastlanmadı. MNA-SF skoru hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.01$, $d=0.50$). Ancak, EDSS ile MNA-SF arasında anlamlı ilişki gözlenmedi ($r=0.044$, $p>0.05$). EDSS ile yaş, hastalık süresi, kilo, VKİ, FFM, WHtR, TBW arasında ve MNA-SF ile yaş, kilo, VKİ, FM, WHtR arasında pozitif; MNA-SF ile FFM%, TBW%, PMM% arasında negatif anlamlı ilişkiler saptandı. BDE skorları ile EDSS arasında orta derecede anlamlı pozitif ilişki ($r=0.311$, $p=0.001$), MNA-SF arasında ise düşük derecede anlamlı negatif ilişki bulundu ($r=-0.233$, $p=0.016$). Üriner inkontinans istatistiksel olarak hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek sıklıkta gözlendi. Hasta grubunda en sık mikst (%18,9) ve urge (%17) üriner inkontinans gözlenirken, kontrol grubunda en sık mikst (%12,7) ve stres (%9,5) üriner inkontinans gözlendi. Lineer regresyon modelinde sadece EDSS ile hastalık süresi ve BDE skorlarının bağımsız ilişkili olduğu tespit edildi, malnütrisyon parametreleri ile hastalık süresi ve EDSS açısından ilişki saptanmadı.

Sonuç:

Hasta grubunda malnütrisyon sıklığı ve riski yüksek bulunmuştur, bu nedenle MS popülasyonunda MNA-SF testi ve BIA kullanımı yararlı olabilir. MS'te depresif ve üriner semptomlar hastalık yükünün önemli bileşenleridir. Sonuç olarak, MS hastalarının değerlendirmesinde beslenme durumu, beden kompozisyonu, nöropsikiyatrik etkilenme ve üriner semptomların da rutin klinik sorgulamaya dahil edilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Malnütrisyon, MNA-SF, MS, EDSS, antropometri, BIA, BDE, üriner inkontinans, SÖÖTÖ

THE PREVALENCE OF MALNUTRITION AND ITS ASSOCIATION WITH DISABILITY IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

ABSTRACT

Introduction and Aim:

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory, demyelinating, neurodegenerative disease of the central nervous system. Numerous genetic and environmental risk factors have been identified for MS. One of the risk factors that has come to the fore in recent years is malnutrition. Obesity associated with malnutrition develops, and in advanced stages, cachexia and muscle atrophy may occur. Pneumonia due to dysphagia and mortality secondary to respiratory muscle involvement is possible. Body composition analysis should be performed to assess the contribution of malnutrition to disability. As detailed analysis has not been conducted in patients with MS, Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) can be used for this purpose. This study will examine the nutritional status, body composition analysis and correlations with disability, as well as anger and depressive symptoms and urinary incontinence patterns in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), and will be compared these with healthy controls.

Materials and Methods:

A total of 169 participants, including 106 patients with RRMS and 63 healthy controls who applied to Antalya Training and Research Hospital between September 2024 and January 2026, were included in the study. Anthropometric data were recorded for all participants, and body composition analyses were performed using the TANITA® MC-180MA BIA. In addition, participants completed the Mini-Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF), Beck Depression Inventory (BDI), State-Trait Anger Scale (STAS), and urinary incontinence screening questionnaire. Demographics, MNA-SF scores, body composition analyses, BDI and STAS scores, frequency and subtypes of urinary incontinence were compared between groups. The relationship between the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and MNA-SF and body composition variables, BDI and STAS in patients were analysed. The relationship between the presence of incontinence and EDSS, MNA-SF, BDI were assessed. Variables independently associated with EDSS were also examined.

Results:

The baseline demographic characteristics of the participants were similar between the groups. The MNA-SF score was significantly lower in the patient group than in the control group ($p<0.01$, $d=0.50$). However, no significant association was observed between EDSS and MNA-SF ($r=0.044$, $p>0.05$). EDSS showed significant positive correlations between age, disease duration, weight, body mass index (BMI), fat-free mass, waist-to-height ratio and total body water. MNA-SF demonstrated significant positive correlations with age, weight, BMI, fat mass and waist-to-height ratio, and significant negative correlations with fat-free mass percentage, total body water percentage and predicted muscle mass percentage. BDI scores showed a moderate significant positive correlation with EDSS ($r=0.311$, $p=0.001$) and a weak significant negative correlation with MNA-SF ($r=-0.233$, $p=0.016$). Urinary incontinence was observed significantly more frequently in the patient group. In the RRMS group, the most common types were mixed (18.9%) and urge urinary incontinence (17%), whereas in the control group, the most common types were mixed (12.7%) and stress urinary incontinence (9.5%). In the linear regression model, disease duration and BDI scores were found to be independently associated with EDSS.

Conclusion:

The prevalence and risk of malnutrition were found to be higher in the MS group; therefore, the use of the MNA-SF test and BIA may be beneficial in the MS population. Depressive and urinary symptoms are significant components of the disease burden in MS. Consequently, it is important to include nutritional status, body composition, neuropsychiatric impairment and urinary symptoms in the routine clinical assessment of MS patients.

Key words: malnutrition, MNA-SF, MS, EDSS, anthropometry, BIA, BDI, urinary incontinence, STAS

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin inflamasyonu ve demiyelinizasyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (1). MS'in belirtileri arasında güçsüzlük ve yorgunluk, spastisite, duyusal bozukluk, koordinasyon kaybı, mobilite ve ambulasyon kaybı, mesane disfonksiyonu ve depresyon yer alır.

Multipl sklerozun etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da, en popüler teori MS'in genetik, çevresel veya değiştirilebilir faktörlerin kompleks etkileşimi ile tetiklendiği yönündedir. Son zamanlarda altı çizilen risk faktörlerinden biri de malnütrisyondur. MS'in erken evrelerinde immobilite, steroid tedavisi, antidepresan ilaçlar ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları nedeniyle aşırı kilo ve obezite prevalansı %60'ın üzerindeyken (2), hastalık ilerledikçe yetersiz beslenme ve kaşeksi ortaya çıkmaktadır (3). Malnütrisyon sonucunda kaslarda atrofi meydana gelir; ekstremite tutulumuyla immobilizasyon gittikçe artar, yutma fonksiyonunu gerçekleştiren kasların tutulumu ile hastalarda disfaji gelişir. Zamanla oluşan immün yetmezlik, pnömoni ve solunum kaslarının tutulumu MS hastalarında önemli mortalite nedenlerinden biridir (4). Yapılan bir çalışmada, MS hastalarında antropometrik parametrelerle engellilik düzeyi (Expanded Disability Status Scale, EDSS) arasında korelasyon olduğu doğrulanmıştır (5). Bu çalışmalarda aynı zamanda beslenme durumu ve yaygın olarak kullanılan Vücut Kitle İndeksi (VKİ) arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (6). Malnütrisyon ve dizabilite arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için, detaylı vücut kompozisyon analizi yapılması gerekmektedir. Doğru vücut kompozisyon analizi için dual X ışını absorbsiyometrisi (DXA) veya biyoelektrik impedans analizi (BIA) önerilmektedir.

Multipl sklerozlu bireylerde vücut kompozisyonu değerlendirmesi geniş çapta incelenmemiştir. Bu çalışmada hem risk faktörü olarak hem de prognozu etkilemesi nedeniyle Relapsing-Remitting Multipl Skleroz'lu (RRMS) hastalarda Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF) ile malnütrisyon ve beslenme durumlarının belirlenmesi, hasta ve kontrol gruplarında MNA-SF skorlarının karşılaştırılması, BIA aracılığıyla ve geniş antropometrik verilerle vücut kompozisyon analizlerinin yapılması ve EDSS ile korelasyonlarının araştırılması, MS hastalarının

yaşam kalitelerini etkileyen nöropsikiyatrik parametreler olan depresyon şiddetinin Beck Depresyon Envanteri (BDE) ve Sürekli Öfke ve Öfke Tarzı Ölçeği (SÖÖTÖ)(The State-Trait Anger Scale) ile öfke durumlarının belirlenmesi ve üriner inkontinans sıklığını ve inkontinans profillerinin gözden geçirilmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MULTİPL SKLEROZ

Multipl skleroz santral sinir sisteminin kronik, inflamatuvar, demiyelinizan nörodejeneratif bir hastalığıdır.

2.1.1. Tarihçe

Multipl skleroz, 19. yüzyılda nadir görülen bir sinir sistemi hastalığı olarak bilinse de, klinisyenler tarafından böyle olmadığı ve genç erişkinlerde görülen yaygın bir bozukluk olduğu çok geçmeden anlaşılmıştır.

Multipl sklerozu düşündüren ilk vaka olarak Saint Lidwina of Schiedam (1380-1433) isimli bir kadın bilinmektedir (7). Augustus d'Esté'nin günlüğünde tarif ettiği vaka ise ilk detaylı hasta öyküsü olarak tarihte geçmiştir (8).

Robert Carswell (1838) ve Jean Cruveilhier (1842) tasarladıkları nörolojik atlasta MS benzeri plakları tanımlamışlardır (9). MS'e 'sclérose en plaques' ismini Jean-Martin Charcot (1868) vermiş (10), Louis Ranvier 1878 yılında miyelini keşfetmiş; 1928'de miyelinin oligodendrositler tarafından üretildiği gösterilmiştir. James Walker Dawson (1916) dissemine sklerozun histopatolojik özelliklerini yayınlamıştır (11).

1950'lerde beyin omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal bandlar (OKB) tespit edilmiş, MS'te ilk biyobelirteç ve destekleyici laboratuvar bulgusu olarak kullanılmaya başlanmıştır (12). Buckley ve arkadaşları (1982) tarafından ilk kez MS atak bulguları olan hastaya intravenöz metilprednizolon (IVMP) verilmiştir (13). Bu vaka IVMP verilip dökümente edilen ilk vakadır. Poser kriterleri (1983) ile uyarılmış potansiyeller ve BOS bulguları MR'ın henüz hakim olmadığı dönemde önemli destekleyici bulgular olarak gösterilmiştir (14).

İnterferon beta-1b (1993) Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ('U.S. Food and Drug Administration', FDA) tarafından ilk onay alan hastalık modifiye edici tedavi (disease-

modifying therapy, DMT) olmuştur. 1996'da klinik fenotipler standardize edilerek tanımlanmıştır (relapsing-remitting MS, primer progresif MS, sekonder progresif MS) (15). Eş zamanlı olarak bir diğer DMT olan glatiramer asetat FDA onayı almıştır.

McDonald kriterleri (2001) ilk kez MR'ın güçlü entegrasyonu ile MS tanısında major kriterler olarak kabul edilmiştir (16). 2017'de ve en son 2024'te revize edilmiş; santral ven bulgusu, paramanyetik rim lezyonları, optik sinir, nörofilament hafif zincir (NfL) gibi destekleyici bulgularının eklenmesiyle tanı kriterleri güncellenmiştir (17,18).

2.1.2. Epidemiyoloji

Multipl skleroz, farklı coğrafyalarda farklı sıklıklarda görülen, yıllar geçtikçe artan bir sağlık yükü oluşturmaktadır. Güncel analizler, MS insidansı ve dizabilite yükünün son yıllarda arttığını ve MS'in dünya çapında uzun vadeli nörolojik dizabilitenin önemli bir nedeni olduğunu ortaya koymaktadır (19). MS atlası da bu çalışmaları desteklerken; aynı zamanda güçlü bölgesel farklılıklar olduğunu da ortaya koymaktadır. Avrupa (133/100.000) ve Kuzey Amerika (112/100.000)'da daha yüksek prevalans bildirilmeye devam etmektedir (20).

Multipl skleroz atlasına göre 2020 yılında dünya genelinde yaklaşık 2.800.000 MS hastası varken; MS prevalansı 36/100.000, 75 ülkenin bildirdiği verilere göre MS insidansı yılda 2,1/100.000'dir. Dünya genelinde yaklaşık her 5 dakikada 1 kişiye MS tanısı konulmaktadır (20). Hastaların %85'i RRMS, %12'si progresif MS olarak tanımlanmış; %3'ü belirlenemeyen olarak kategorize edilmiştir. 1990-2021 yılları arasında MS insidansında %49,48 artış dikkat çekmektedir. İsveç yılda %10,12/100.000 ile MS insidansının en yüksek olduğu ülke konumundadır (19). Ülkemizde 2022 yılında yapılan epidemiyolojik çalışmada MS prevalansı 96,4/100.000 ve insidansı yılda 6,2/100.000 (kadın/erkek=2,1/1) olarak hesaplanmıştır (21). Epidemiyolojik çalışmalarda ekvatordan kutuplara doğru gidildikçe MS görülme sıklığının da arttığı görülmektedir. Türkiye'nin lokasyonu da kuzey yarım kürede ekvatoryal kuşağın kuzeyinde ve Avrupa'ya nazaran güneyde olduğu için, bu sonuçlar global verilerle paralellik gösterir.

2.1.3. Etiyoloji/Risk Faktörleri

Yapılan birçok çalışma MS etiyolojisinin multifaktöriyel olduğunu kanıtlar niteliktedir. Genetik faktörlerin yanı sıra, özellikle yaşamın erken dönemindeki çeşitli

çevresel risk faktörlerinin de MS gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Obezite, infeksiyonlar, coğrafi enlem (ekvatordan uzak bölgeler), düşük vitamin D düzeyleri MS gelişimi ile ilişkili bulunan çevresel risk faktörlerine örnektir.

Yapılan çalışmalara göre 236'dan fazla bağımsız genetik varyant MS riskini artırmakla ilişkilendirilmiş, en güçlü ilişki HLA-DRB1*15:01 lokusunda tanımlanmıştır (22). Yine yapılan bir çalışmada interlökin genleri, apolipoprotein E ve 'dipeptidyl peptidase like 6' genleri (IL-2RA, IL-4, IL7R, IL-6, APOE, DPP-6) MS ile ilişkili aday genler olarak gösterilse de tek nükleotid polimorfizmleri ve çevresel faktörlerin etkisinin de göz ardı edilemeyeceği vurgulanmıştır (23). Bu genetik varyantların birçoğu toplumda yaygındır ve tek başına bu genler hastalık oluşturmaz. Dikkat çekici nokta ise, ilişkili genlerin temelde B ve T hücrelerini kodlayan genler olmasıdır.

Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, antikor titreleri, enfeksiyöz mononükleoz öyküsünün MS ile güçlü ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (24). EBV önemli bir risk faktörüdür; ancak tek başına MS gelişimi için yeterli görülmemektedir. Human herpesvirus-6 (HHV-6), Varicella zoster virus (VZV) için anlamlı ilişki görülmekle birlikte, MS gelişimi için EBV kadar güçlü kanıtlar yoktur (24).

Düşük vitamin D düzeyleri ile MS riski arasında güçlü korelasyonlar gösterilmiştir. Düşük güneş ışığı (UVB maruziyeti), yüksek enlemlerde yaşamak (özellikle >40°), MS için anlamlı risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (25). Düşük güneş ışığı maruziyeti, EBV enfeksiyonu ve 'Human Leucocyte Antigen-DR beta 1' (HLA-DRB1*15:01)'in MS patogenezinde ortak epigenetik yolları paylaşabileceği düşünülmektedir (26).

Obezitenin, özellikle çocuk ve genç adölesanlarda, MS gelişiminde bağımsız ve değiştirilebilir bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır (27). Aynı şekilde sigara kullanımının da MS riskini artırdığına dair literatürde birçok tutarlı çalışma mevcuttur (24).

Organik solvent ve bazı kimyasallara maruziyet MS riski ile ilişkilendirilmiş olup nedensellik zayıftır. Çocukluk döneminde tetanoz ve difteri aşılarının da yüksek riskle ilişkisi olduğu düşünülmüştür, ancak son derlemelerde olası koruyucu mekanizmalardan da bahsedilmektedir (24).

Beslenme davranışlarına yönelik yapılan bir çalışmada, domuz eti tüketiminin MS riskini artırdığı; tereyağı ve tahıl tüketimi, C vitamini replasmanı, folik asit ve balık yağı takviyesinin ise MS riskini azalttığı gösterilmiştir (28). Beslenme alışkanlıklarının MS riskini etkileyebildiği, ancak tek tip diyetin bu risk artışında etkisi olmadığı bilinmektedir. Akdeniz tipi diyetin MS riskini azalttığı, Western tipi diyetin ise riski artırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur (29). Son yıllarda MS ve mikrobiyota ilişkisi ilgi çekici araştırma alanlarından birisi olmuştur. Bu araştırmalara paralel olarak MS hastalarında probiyotik takviyesinin hastalık progresyonuna ve depresyona olumlu etki ettiği saptanmıştır (30). MS gelişiminde izlenen risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: MS gelişiminde risk faktörleri

EBV enfeksiyonu
Düşük vitamin D düzeyi
Yüksek enlemlerde yaşamak (ekvatordan uzak, kutuplara yakın)
Obezite (çocukluk, erken adölesan dönem)
Sigara
Fiziksel inaktivite
Genetik (HLA-DRB1*15:01)

EBV: Epstein-Barr virüs, HLA: Human Leucocyte Antigen

2.1.4. İmmünpatogenez

Multipl skleroz immünpatogenezi hala gizemini korumaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin yanı sıra hem doğal hem de edinsel immünite patogenezde rol oynar. Oluşan inflamasyon sonucu oligodendrosit hasarına bağlı demiyelinizasyon, nöronal hasara bağlı aksonal dejenerasyon gelişir. MS'in ortaya çıkması ile ilgili bu konuda literatürde birçok hipotez mevcuttur. Bu çerçevede patogenez mekanizması şu başlıklarda incelenmektedir (31):

- Periferik toleransın bozulması, regülatör hücre disfonksiyonu, moleküler mimikri sonucu otoreaktif lenfositlerin oluşması
- Kan beyin bariyerinin (KBB) bozulması ve efektör lenfoid ve miyeloid hücrelerin santral sinir sistemine (SSS) migrasyonu

- SSS'de bulunan mikrogliaların ve periferden gelen makrofajların antijen sunan hücreler (dendritik hücreler, B hücreleri vs.) tarafından aktivasyonu
- Efektör hücreler ile inflamasyon, demiyelinizasyon, nöronal hasar oluşumu, remiyelinizasyon yetersizliği, kronik aktif lezyonlar ve nörodejenerasyon sonucu aksonal kayıp

Primer lenfoid dokular olan timus ve kemik iliğinde bulunan regülatör T hücrelerin (Treg) ve enterik sistemdeki antijen sunan hücrelerin disfonksiyonu/kaybı sonrası bozulan periferik tolerans sonucu otoimmünite gelişir (32). Kronik EBV infeksiyonu ve EBV partiküllerinin moleküler benzerlik (moleküler mimikri) göstermesi sonucu efektör lenfositler SSS'de inflamasyon oluşturur (33).

Aktive lenfositlerin ve miyeloid hücrelerin periferden SSS'ye göçü özellikle RRMS formunda görülür. Bu migrasyonda 'Thelper 17' (Th17) ana hücredir. Bu fonksiyonunu interlökin 17 (IL-17), IL-21 ve granülosit-monosit koloni stimülan faktör (GM-CSF) aracılığıyla gerçekleştirir (34).

Demiyelinizan plakların erken safhalarında özellikle T hücreleri sorumludur. İnflamasyonu CD4+ T hücre ailesinden Th1 ve Th17 başlatır. Ataklardaki temel immün mekanizma; Th1 kaynaklı interferon γ (IFNγ), Th17 kaynaklı IL-17 ve GM-CSF aracılığıyla demiyelinizasyon, makrofaj-mikroglial aktivasyon sonucu oluşan aksonal hasardır (35).

Öte yandan immünregülatör transkripsiyon faktörü olan 'Forkhead box P3' proteini (FOXP3) ve IL-10 mediatörleri otoimmüniteye karşı koruyucudur. Bu mediatörler Treg hücrelerinden salınır. Treg hücrelerinin disfonksiyonu sonucu nöroinflamasyon kolaylaşır (36).

Erken evre kortikal ve progresyon aşamasındaki lezyonlarda gösterilen bir diğer hücre tipi ise CD8+ T hücreleridir. Bu hücrelerin patogenezdeki rolü tam aydınlatılamamıştır. Buna karşın, GM-CSF salgıladıkları gösterilmiştir (36).

Antijen sunumu ve CD4+ T hücre ko-stimülasyonuna aracılık ederek patogeneze katkıda bulunan bir diğer hücre B hücreleridir (37). SSS ve meninkslerde klonal olarak çoğalan B hücreleri tarafından oligoklonal intratekal immünglobulin (Ig) üretilir (38). EBV nükleer antijen 1 (EBNA1) antijeni ve SSS proteini olan 'Glial Cell

Adhesion Molecule' (GlialCAM) arasındaki moleküler mimikri sonucu EBV-B hücre etkileşimi tetiklenir (39).

Doğal immünite elemanları olan SSS'de bulunan mikroglialar ve periferden göç eden monosit/makrofajlar akut ve kronik-aktif (smouldering) lezyonların patogenezinde rol alırlar (40). Proinflamatuvar fazda major histokompatibilite kompleksi 2 (MHC-2), ko-stimülatör moleküller, IL-1β, tümör nekrozis faktör α (TNFα), reaktif oksijen radikalleri, nitrik oksit ve glutamat salgılayarak KBB'yi bozarlar (41). Erken evrelerde protektif-onarım işlevi görürken, kronik evrede proinflamatuvar formda nörodejenerasyona katkı sağlayabililir (42).

Diğer doğal immünite elemanlarından dendritik hücreler antijen sunumu (43), natural killer (NK) hücreleri ve aktif lezyonda bulunan miyeloid hücreler Th1 ve Th17 yanıtını düzenler (44). Mast hücreleri ise KBB'yi bozup miyelin antijen sunumunu sağlar ve erken dönem demiyelinizasyonu kolaylaştırır (45).

Multipl skleroza bağlı lezyonlar genellikle 3 tiptir (46). *Aktif lezyonlarda* tüm lezyon alanında yoğun mikroglia ve makrofaj infiltrasyonu görülür. Klinik olarak aktif lezyonlar relapslarla ve gadolinyum (Gd) tutan plaklarla ilişkilidir. *Kronik-aktif (smouldering) lezyonlarda* ise santral bölge hiposelüler, skarlı ve miyelinsizken; periferde demiyelinizasyonun devam ettiği mikroglia ve makrofaj infiltrasyonları dikkat çeker. Devamlı demiyelinizasyon ve yetersiz remiyelinizasyonun bir sonucudur, progresif MS'te dominant formdur (47). *İnaktif lezyonlarda* yoğun gliozis dikkat çeker. Bu lezyonlarda demiyelinizasyon durmuştur ve lezyonlar çok az miktarda mikroglia ve makrofaj içerir (48). Ayrıca kortikal gri cevher lezyonları ve diffüz beyaz cevher hasarı nöroaksonal kaybı düşündürür ve progresif evreyle ilişkilidir (46). MS patogenezinde görev alan hücreler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: MS immünpatogenezinde rol oynayan hücreler (49)

Hücre tipi	İmmünite	MS'te patojenik roller	Olası koruyucu / düzenleyici roller
CD4+ Th1 hücreleri	edinsel	IFNγ ile mikroglia/makrofaj aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerle miyelin, akson hasarı	-
CD4+ Th17 hücreleri	edinsel	IL-17 ile KBB bozulması, nötrofil ve diğer immün hücre migrasyonu, miyelin hasarı	-
CD8+ T hücreleri	edinsel	lezyonlarda dominant T hücresi, oligodendrosit ve nöronlara doğrudan sitotoksisite	-
Treg hücreleri	edinsel	disfonksiyonu sonucu otoreaktif T/B hücre klonlarını baskılayamama	fonksiyone Treg otoimmüniteyi baskılar, self toleransı korur.
B hücreleri	edinsel	otoantikor üretimi, güçlü antijen sunumu, GM-CSF, IL-6, TNFα ile T ve miyeloid hücre aktivasyonu, meninkslerde ektopik lenfoid yapı ve kortikal hasar	IL-10 üreten regülatör B hücreleri T ve miyeloid yanıtları baskılayabilir.
Plazma hücreleri	edinsel	miyelin proteinlerine karşı otoantikor, BOS'ta intratekal Ig sentezi, OKB'lerin kaynağı	-
CD20+ B ve T hücreleri(50)	edinsel	yüksek inflamatuvar profil, SSS'ye artmış migrasyon, lezyonlarda bulunur.	
Dendritik hücreler	doğal	perifer ve SSS'de T hücrelerine antijen sunumu, relapsları tetikleyen T hücre yanıtını indükler.	bazı alt tipler pro-regülatör
Monosit/makrofajlar	doğal	proinflamatuvar sitokinler, reaktif O_2 radikali/nitrik oksit salarak demiyelinizasyon ve akson hasarı; myelin fagositozu ile lezyon genişlemesi	alternatif polarizasyonla inflamasyonu baskılama ve debris temizliğiyle remiyelinizasyonu destekleme(51)
Mikroglia hücreleri	doğal	erken fazda proinflamatuvar kemokin/sitokin salınımı, T hücresi ve makrofaj aktivasyonu, nöronal kayıp ile ilişkili kronik aktivasyon	miyelin artıklarını temizleme, oligodendrosit gelişimini ve remiyelinizasyonu destekleme, doku onarımı
NK hücreleri	doğal	granzim B, sitotoksik moleküller ve sitokinlerle sitotoksisite	bazı alt tipler otoimmün yanıtları baskılayabilir (regülatör NK hücreleri)
Mast hücreleri	doğal	histamin, proteazlar ve sitokinler	-

BOS: beyin-omurilik sıvısı, CD: cluster of differentiation, GM-CSF: granülosit-monosit-koloni stimülan faktör, IFN: interferon, Ig: immünglobulin, IL: interlökin, KBB: kan-beyin bariyeri, NK: natural killer hücresi, OKB: oligoklonal band, SSS: santral sinir sistemi, Th: T helper, TNF: tümör nekrozis faktör, Treg: regülatör T hücresi

Multipl skleroz hastalarında malnütrisyona sekonder immün disregülasyon, kronik inflamasyon, atak sıklığında artma ve tedavi yanıtında azalma gözlemlenmiştir (52). Obezite ve artmış yağ dokusuyla birlikte artan adipokinler (leptin, TNFα) ve devamlı düşük uyaranlı inflamasyonun, Th1 ve Th17 aktivasyonu ve Treg hücrelerinin baskılanmasına neden olarak MS risk ve aktivitesini artırabileceği öngörülmüştür (53). Diyet enterik mikrobiyota-metabolom-immünite eksenini değiştirerek (örn. et tüketimi arttıkça polisakkarit parçalayan bakteriler azalır; proinflamatuvar moleküller ve Th17 artar.) Th17 artışına ve otoimmüniteye katkıda bulunabilir (54). MS'te hem malnütrisyon hem de obezite kas kaybı, yorgunluk, enfeksiyonlara yatkınlık ve immün yanıtın bozulması ile ilişkilidir (52).

2.1.5. Klinik Semptom ve Bulgular

Multipl sklerozda demiyelinizasyon, santral sinir sisteminin herhangi bir bölümünde oluşabileceği için, klinik semptomlar çok çeşitlidir. Genç erişkinlerde tipik hasta prezentasyonu en azından parsiyel bir düzelmenin görüldüğü bir ya da daha fazla SSS disfonksiyonunu gösteren klinik ataklar şeklindedir.

Hastalarda ilk atak olarak sık gözüken durum optik nörittir (ON). Muayenede ağrılı göz hareketleri, relatif afferent pupil defekti (RAPD) pozitifliği görülebilir. Benzer şekilde parestezi, dizestezi, allodini gibi duysal semptomlar, kas güçsüzlüğü, ileri evrelerde spastisite ve tonus artışı gibi motor semptomlar, medial longitudinal fasikül (MLF) lezyonlarına bağlı internükleer oftalmopleji (İNO)(55), patolojik yorgunluk progresif formda daha sık olmak üzere serebellar semptomlar, mesane işlev bozukluğuna bağlı üriner inkontinans, depresyon-anksiyete, uyku bozuklukları, kognitif disfonksiyon, seksüel disfonksiyon ve libido azalması, non-spesifik bir semptom olarak ağrı klinikte karşılaşabileceğimiz semptomlardır(56).

Diğer nörolojik durumlar olan migren ve epilepsi görülme sıklığı ise MS'li bireylerde normal popülasyona göre artmıştır(56,57). MS'te en sık mesane detrüsör kası hiperaktivitesine bağlı depolama disfonksiyonu olan urge inkontinans görülür(58). Mikst tip inkontinans da MS hastalarında sık görülür ancak yine urge tip inkontinans komponenti daha baskındır(59).

2.1.6. Klinik Seyir Tipleri

Yapılan son çalışmalarda tipik klinik varyantların yanı sıra, diğer birçok otoimmün, dejeneratif hastalıkta da tanımlanan klinik süreklilik-devamlılık kavramı

öne çıkmaktadır. MS sürekliliği (MS Continuum olarak tanımlanmakta), immünpatogenez süreçleri ile MS başlangıcını, klinik süreçlerinin tamamını kapsayan bir bakış açısı kazanmamızı sağlar (60).

Bu noktadan yola çıkarak MS devamlılığını; risk faktörleri ve MS'e yatkınlık oluşumu, prodromal dönem, preklinik dönem, klinik dönem (relapsing remitting faz, sekonder progresif faz, primer progresif MS) olarak sınıflandırabiliriz. İmmünpatogenez ve kliniğin örtüşmesine yönelik bu yaklaşımın, klinisyenlere yeni/erken tanı ve tedavi fırsatları sunacağı düşünülmektedir.

Radyolojik İzole Sendrom (RİS) başka nedenlere yönelik istenen beyin/medulla spinalis MR görüntülemelerinde tesadüfen MS ile uyumlu olabilecek tipik demiyelinizan lezyonlar görülmesine rağmen, kişide hiçbir klinik atak bulgusu/öyküsü olmaması durumudur. 2009 Okuda kriterleri (Tablo 3) ve bu kriterlerin üzerine geliştirilen MAGNIMS ve 2023 revize RİS kriterleri (Tablo 4) bu tanımı netleştirmek için düzenlenmiştir (61,62). MS spektrumunda RİS, hastalığın prodromal döneminde kabul edilen nöroradyolojik bir belirtecidir.

Tablo 3: 2009 Okuda RİS tanı kriterleri (61)

A	MR kriterlerini karşılayan, insidental tespit edilmiş SSS beyaz cevher anormalliklerinin varlığı
	1- Ovoid, iyi sınırlı ve homojen görünümlü lezyonlar (korpus kallozum tutulumu var/yok)
	2- Mekânda yayılım kriterlerini (>9 T2 hiperintens lezyon veya ≥1 gadolinyum kontrastlı lezyon, ≥1 jukstakortikal lezyon, ≥1 infratentoryal lezyon, ≥3 periventriküler lezyon, 4 kriterden 3'ü) karşılayan ve >3 mm T2 hiperintensiteleri
	3- Vasküler lezyonla uyumlu olmayan SSS beyaz cevher anormallikleri
B	İyileşmeyle sonuçlanan nörolojik disfonksiyon (atak) öyküsünün olmaması
C	MR anormalliklerinin sosyal, mesleki, genel işlev bozukluğuna neden olmaması
D	MR anormalliklerinin toksik nedenler, madde kullanımından kaynaklanmaması
E	Lökariozis veya yaygın beyaz cevher patolojisi düşündüren MR bulgularının olmaması
F	SSS MR anormalliklerinin başka hastalık süreciyle daha iyi açıklanamaması

Tablo 4: 2023 Revize RİS tanı kriterleri (62)

2009 RİS mekanda yayılım kriterlerinin karşılanması veya
MS için tipik bir bölgede en az bir lezyonun varlığı ve aşağıdaki üç faktörden ikisinin varlığı:
a. Spinal kord lezyonu
b. BOS'ta tipik (tip2, tip3) OKB varlığı
c. Yeni asemptomatik T2 veya gadolinyum tutan lezyon varlığı (zamanda yayılımın olması)

RİS'in klinik atağa ve MS'e dönüşme olasılığı büyük kohort gruplarında yapılan çalışmalarda ilk 5 yılda ~ %30-38 olup, ilk 10 yılda bu riskin ~ %50-51'e yükseldiği görülmüştür (63).

Prodromal dönem MS'ten yıllar öncesinde başlayan non-spesifik semptomlar, artmış sağlık hizmeti başvurusu ve biyobelirteç değişiklikleriyle karakterizedir. Yaklaşık son 10 yıldır MS prodromundan literatürde bahsedilmektedir. Sağlık kayıtlarına dayalı retrospektif çalışmalar tanıdan önce en az 5 yıl, bazı veriler ise 10 yıl ve ötesine uzanan bir prodromdan söz etmektedir (64). MS hastalarında klinik başlangıçtan yıllar önce normal popülasyona göre artan hastane başvurusu, hastane yatışı, açıklanamayan ağrı ve yorgunluk, baş ağrısı, depresyon, idrar inkontinansı ve kognitif etkilenme prodromal dönemde daha fazla görüldüğü tespit edilen semptomlardır. Bir başka çalışmada serum NfL düzeyleri MS tanısından ortalama 6 yıl önce artmış bulunmuştur (65).

Klinik İzole Sendrom (KİS) MS'e tipik olarak tek bir atağın 24 saatten fazla sürmesine denir (66). Bu ataklar mono/polisemptomatik olabilir; optik nörit, kortikal bulgular, vertigo, bulber semptomlar, kranial nöropatiler ve transvers miyelit görülebilir. MS sürekliliğinde prodromal evre-RİS sonrası ilk klinik demiyelinizan olay olarak kabul edilir, çoğu olguda RRMS'in başlangıç basamağıdır. McDonald kriterlerine göre eğer BOS veya MR bulguları uygunsa tanısı MS olarak konabilir (67).

Uzun dönem kohortlarda başlangıçta anormal beyin MR bulguları olan hastalarda MS gelişme riski %65-80, normal beyin MR'ı olanlarda ~%8-20 olarak bildirilmiştir(68). Benzer şekilde bir başka çalışmada ise KİS sonrası 20 yıl içinde

>%80 hastada yeni MR lezyonu, >%60'ında ikinci klinik atak gelişmiştir, %15-20'sinin ise hiç klinik atak geçirmediği gösterilmiştir (69).

MS gelişme riski yüksek olgularda DMT'ler gerekebilir. MS'e dönüşüm riskini artıran faktörler aşağıda özetlenmiştir (70–72):

i. çok sayıda atipik beyin lezyonu, yüksek MR lezyon yükü
ii. medulla spinalis lezyonu
iii. BOS'ta OKB pozitifliği, intratekal IgG sentezi
iv. genç yaş
v. CXCL13, IL-8, CXCL13 indeksi
vi. OCT'de retina ganglion hücre tabakası incelmesi

Son dönemde klinik atak olması ve/veya MR'da yeni/büyüyen T2 hiperintens lezyon ya da kontrast tutan lezyon görülmesi durumuna '*aktif hastalık*' denir. Hem relapslar hem de relapstan bağımsız progresyon durumunda aktif hastalıktan söz edilebilir. Buna karşılık, belirli bir süre içinde ne klinik atak, ne yeni MR lezyonu, ne de dizabilitede anlamlı artış olmamasına '*inaktif hastalık'* denir (73). (no evidence of disease activity, NEDA)

En az 24 saat süreli yeni veya belirgin artmış nörolojik semptomları olan hastada '*relaps (atak)*' düşünülür. İlk ataktan sonra 30 gün içinde gelişen nörolojik semptomlarda yeni ataktan söz edilemez. Bu gelişen semptomların ateş, enfeksiyona bağlı olmaması ve hastanın ensefalopatisi olmaması gerekir, bu durumda ise '*psödoatak*'tan söz edilir (74).

Relapslar sonrası tam düzelme olmazsa kalıcı dizabilite artışı ortaya çıkar; bu durum da '*relapsla ilişkili kötüleşme (relaps activity worsening, RAW)'* olarak isimlendirilir. RAW bir relapsın hemen öncesi, sırası veya hemen sonrasında dizabilite artışı olarak gelişebilir. Bir ataktan sonra 3-6 ay içerisindeki EDSS artışı RAW olarak değerlendirilir. MS sürekliliğinde dizabilite artışının ~%10-30'undan sorumludur (75).

Relapslar sonrası semptomların gerilemesi ve stabilizasyon dönemi ise '*remisyon*' olarak değerlendirilir. Semptomlar parsiyel/tam düzelme gösterebilir. '*Progresyon*' ise zaman içinde kalıcı ve kademeli dizabilite artışı olarak tanımlanır.

Güncel bakış açısına göre, relapsing ve progresif formlar ayrı hastalıklar olarak değil, tek bir hastalığın sürekliliğinin devamı, farklı fenotipleri olarak görülmektedir (74).

'*Relaps aktivitesinden bağımsız progresyon (progression independent of relapse activity, PIRA)*' zaman içinde yavaş, sinsi ve kalıcı dizabilite artışının nedenidir. Hastada PIRA geliştiği dönemde ≥90 gün önce ve sonrasında herhangi bir klinik atak yaşanmamıştır. Beyin volüm kaybı, özellikle kortikal gri cevher atrofisiyle ilişkili olup smouldering lezyonlara bağlı kronik nörodejeneratif MS aktivitesini yansıtır. PIRA, uzun dönemde daha yüksek dizabilite ve sekonder progresif forma geçişle ilişkilidir (76).

Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS), hastaların yaklaşık %80'i başlangıçta ve genellikle ilk 5 yılda bu formdadır, MS'in en sık görülen formudur. Tipik olarak ataklar (relaps) ve atakları takip eden klinik remisyonlarla karakterizedir. Remisyonlar parsiyel/tam klinik düzelme şeklinde olabilir. Daha öncesinde de tanımlandığı gibi RAW; relapslardan kalan sekellerin birikimi ile hastalık ilerleyebilir (77).

Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS), RRMS olgularının büyük bir çoğunluğunun, ≥10 yıl sonrasında %20'sinin geçiş gösterdiği bu formda klinikte sürekli progresyon gözlenir. Erken dönemde progresyona ataklar eşlik edebilir. İlerleyen seyirde atakların yerini PIRA alır (78).

Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS), hastaların genellikle alt ekstremitelerde paraparezi ve spastisiteye sekonder yürüyüş bozukluğu ile başvurduğu, ilk aşamalarda yavaş progresyon gösteren ve sinsi seyirli bir formdur. Progresif formda ataklar gözlenmez, dizabilite zaman geçtikte artmaktadır. MS hastalarının yaklaşık %15-20'sinde görülür (79).

Klinik formlar MS hastalığına yönelik bir perspektif kazanmamızı sağlar ancak her hastanın kendine özel seyri veya kliniği gözlemlenebilir. Tanımlanan MS formları akademik bütüncül bir yaklaşımla araştırma ve değerlendirme yapmamıza katkıda bulunur, unutmamalıdır ki MS hastalarına hasta özelinde yaklaşmak gerekir.

2.1.7. Tanı

MS tanısı klinik bir tanı olmakla birlikte nörogörüntüleme olarak MR değerlendirmesi odak noktayı oluşturur. Buradaki amaç erken teşhis koymak ve yanlış tanıdan kaçınmaktır. Tanıyı erken koyabilmek hastaların daha erken DMT'ye ulaşmasını kolaylaştırır ve klinik iyilik haline daha erken katkıda bulunur. Son 20 yılda MR ve laboratuvar bulguları ile tanı kriterleri revize edilmiştir.

Tarihçe bölümünde tanı çalışmalarından detaylı bahsedilmiştir. Bunun yanında 2010 McDonald kriterleriyle mekanda yayılım (4 anatomik bölge; Dissemination in space, DIS) ve zamanda yayılım (Dissemination in time, DIT) süreçleri tanımlanmıştır (80). 2017 revizyonunda ise mekanda yayılım kriterlerinin karşılandığı vakalarda zamanda yayılımın yerine OKB pozitifliği yer almıştır (17).

McDonald kriterleri optik sinirin 5. anatomik bölge olarak eklendiği 2024 yılında güncel halini almıştır (18). MS tanısı, yeni laboratuvar ve nörogörüntüleme bulgularıyla 2024 McDonald kriterleri ile değerlendirilmeye devam etmektedir.

Optik sinir tutulumu fonksiyonel testler olan Vizüel Uyandırılmış Potansiyel (Visual Evoked Potential-VEP) veya yapısal testler olan yağ baskılı bilateral orbita MR, Optik Koherens Tomografi (OCT) ile gösterilebilir. VEP'te etkilenmiş gözde uzamış P100 dalga latansı (≥118 ms) veya sağlam göze göre anlamlı P100 latans farkı (5-7 ms) optik sinir tutulumunu destekler. Benzer bir şekilde, OCT'de etkilenmiş gözde retinal sinir lifi tabakası (RNFL) ve ganglion hücre iç pleksiform tabakada (GCIPL) dejenerasyon ve incelme görülebilir. İki göz arasında RNFL ve GCIPL kalınlık farkı sırasıyla ≥6 μm ve ≥4 μm olması etkilenen gözde optik sinir dejenerasyonunun bir göstergesi kabul edilir (81).

Progresif form için semptomların ≥12 ay devam etmesi ve MR'da spinal kordda ≥2 lezyonun olması gerekir. 2024 güncellemesiyle birlikte, relapsing ve progresif formların benzer patofizyolojik mekanizmaları barındırması ve MS sürekliliği kavramının öne çıkması nedeniyle ayrı formlar olarak değerlendirilmesi geri plana alınmış, bütüncül yaklaşımlar önerilmiştir (82,83).

Son güncellemeyle birlikte, artık zamanda yayılım (DIT) kriterlerinin karşılanması zorunluluğu ortadan kaldırılmış oldu. Yapılan son çalışmalarda DIT'nin

düşünüldüğü kadar MS'e spesifik olmadığı, diğer demiyelinizan kliniklerle de görülebileceği gösterilmiştir(84). DIT yerine kullanılabilecek BOS OKB pozitifliği 2017'de halihazırda tanı kriterlerinde vurgulanmaktaydı. BOS OKB pozitifliği gibi, yeni bir biyobelirteç olan BOS kappa serbest hafif zincir (κFLC) indeksi güncel tanı kriterlerinde DIT yerine kullanılabilir olarak önerilmektedir (18). κFLC indeksinin ~6-12 olması tanının desteklenmesinde yüksek spesifite ve sensitivite sağlar. Serum NfL ise tanı için kullanılmamakta olup prognoz ve tedavi izlemi için önemli bir biyobelirteçtir.

Santral ven bulgusu (CVS) ve paramanyetik rim lezyonları (PRL) gelişmiş MR biyobelirteçleri olup MS tanısında yüksek spesifite gösterirler. Duyarlılık hassas (SWI) veya T2 ağırlıklı 3D segmentli eko düzlemsel görüntüleme sekanslarında ≥6 beyaz cevher lezyonu varsa CVS pozitif kabul edilir (85). MR'da <10 lezyon varsa CVS+ lezyonlar çoğunlukta olmalıdır. CVS pozitifliği MS tanısında zorunlu bir araç değildir ancak BOS OKB kadar pozitif prediktif değeri mevcuttur (86).

Kronik-aktif MS lezyonlarında (smouldering lezyonlar) MR T2 sekansta hiperintens lezyona lezyon kenarında hipointens kenar eşlik etmektedir. Benzer şekilde MS tanısında CVS gibi zorunluluğu yoktur ancak ≥1 PRL varlığının gösterilmesi MS tanısı için yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (87).

MS tanı algoritması aşağıda basamaklandırılarak tanımlanmıştır.

1. basamak: MS düşündüren bir klinik var mı?

- Optik nörit, beyin sapı/serebellar sendrom, transvers miyelit gibi tipik demiyelinizan sendrom veya
- RİS veya MS atak tanımını tam karşılamayan nörolojik semptomlarla birlikte MS benzeri MR lezyonları varsa
- MS olasılığı düşükse, ilk olarak ayırıcı tanılar dışlanmalıdır.

2. basamak: Mekanda yayılım (DIS) gözden geçirilir.

- MR'da semptomatik olsun ya da olmasın; bahsedilen 5 bölgeden en az 2'sinde tipik lezyon görülmesi: 1) jukstakortikal veya kortikal 2) periventriküler 3) infratentorial 4) spinal kord 5) optik sinir
- Progresif form için spinal kordda en az 2 lezyonun görülmesi
- 4 veya daha fazla bölgede lezyon görülmesi durumunda ek laboratuvar ve zamanda yayılım kriterine gerek kalmayabilir.

3. basamak: Zamanda yayılım (DIT) gözden geçirilir.

- Yeni gelişen T2 hiperintens lezyon varlığı
- Gadolinyum (Gd) tutan yeni lezyon varlığı
- Gd tutan ve tutmayan lezyonların eş zamanlı görülmesi
- Yeni klinik atak varlığı
- BOS OKB pozitifliği
- BOS κFLC indeksi yüksekliği

4. basamak: Tanı

- DIS ve DIT kriterleri karşılanmış ve daha iyi açıklayan başka tanı yok ise MS tanısı konur.

2.1.8. Ayırıcı Tanı

MS tanısı klinik bir tanıdır ve aynı zamanda iyi bir taklitçidir. Ayırıcı tanıda en zorlanılan bölümlerden biri MS benzeri SSS'yi etkileyen inflamatuvar demiyelinizan hastalıklardır. Klinik olarak benzer fakat patogenez, prognoz ve tedavi modaliteleri açısından farklılık gösteren inflamatuvar demiyelinizan hastalıkların başında Nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları (NMOSD) ve Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein antikoru ilişkili hastalık (MOGAD) gelmektedir (88).

NMOSD'de genellikle aquaporin 4 proteinine karşı bir otoantikor mevcuttur (AQP4-IgG) ve temel patolojide astrosit hasarı ön plandadır (89). Genelde kadınlarda ve 40'lı yaşlarda daha sık görülür. Aquaporin reseptörleri BOS dolanımının olduğu yüzeylerde bol miktarda bulunur. SSS hasarı da genellikle sisternalar, ventrikül çevresi, prekiazmatik ve kiazmatik bölge, spinal kord santral kanal çevresinde oluşur. Klinikte ağır optik nörit, uzun segment transvers miyelit, area postrema sendromu, beyin sapı sendromu, semptomatik narkolepsi veya diensefalik sendrom ve serebral sendrom görülür. Ataklar kalıcı sekel bırakma eğilimindedir. BOS incelemesinde MS'ten farklı olarak hücre (>50/μL) ve protein artışı sık görülür. MS'in aksine OKB pozitifliği (<%20) ise daha nadirdir. Görüntülemede hipotalamus, optik kiazma, 3. ventrikül çevresi, ≥3 segment miyelit ve T2 sekansta spinal atrofi görülebilir (90). Uzun segment, genellikle posterior ve kiazma yerleşimli ağır ve sekel bırakma eğiliminde optik nörit görülür (91). Hücre bazlı incelemelerle hastaların %70-80'inde serum AQP4-IgG antikorları saptanabilir. Hastaların ~%25'inde antikor gösterilememiş olsa da klinik ve görüntüleme bulgularıyla NMOSD düşünülebilir (seronegatif NMOSD). Akut dönemde 5-10 gün süreyle IVMP veya 5-7 kür P/E verilir, ilk terapi sonrası 1 mg/kg dozunda oral steroid başlanıp aylar içinde azaltılarak kesilebilir. Uzun dönemde yeni atakların önlenmesi amacıyla immünmodülatör tedavilere ihtiyaç vardır. DMT'lerde ilk seçenek azatiopürin 2-2,5 mg/kg/g olup tolere edemeyen hastalarda mikofenolat mofetil 2x1000 mg iyi bir alternatiftir. Oral tedaviler altında nüks gelişen hastalarda anti-CD20 antikoru olan rituksimab, IL-6 antagonisti olan tosilizumab, kompleman inhibitörü olan eculizumab kullanılabilir (92).

MOG antikoru ilişkili hastalık NMOSD gibi SSS'nin inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır. MOG-IgG antikoru pozitifliği tanı için zorunludur.

Yetişkinlerde dominant klinik prezentasyon optik nörit, çocuklarda ise akut dissemine ensefalomiyelittir (ADEM). ON sıklıkla bilateral ağır görme kaybıyla başlar, uzun segment ve anterior tutulum, optik disk ödemi ve perinöral kontrast tutulumu karakteristiktir. Ek olarak NMOSD'ye benzer şekilde ≥3 segment transvers miyelit, konus medullaris tutulumu, nöbetle prezente kortikal tutulum, beyin sapı ve serebellar bulgular görülebilir (93). Prognoz NMOSD'ye göre daha iyi ve remisyon daha fazladır. BOS'ta hücre sayısı NMOSD'ye benzer şekilde artmıştır. MR'da serebral sınırları net olmayan lezyonlar, çocuklarda ADEM benzeri diffüz beyaz cevher tutulumu, spinal kordda konus tutulumu ve santral 'H bulgusu' MOGAD lehinedir (90). Tedavi NMOSD ile benzerdir (94).

Ponsta perivasküler genişlemeyle giden steroide yanıtlı kronik lenfositik infiltrasyon (CLIPPERS) genellikle orta yaşta, subakut gelişen ataksi, diplopi, dizartri, fasial parestezi gibi beyin sapı, serebellar semptomlarla seyreden bir hastalıktır (95). MS gibi immün aracılı ve steroide yanıtlı olması nedeniyle ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardan biridir. MR'da pontoserebellar tutulum, Gd+ beyin sapı kesitlerinde tuz ve biber (salt and pepper) <3 mm punktat ve kavisli görünüm tipiktir (96).

MS varyantları patolojik olarak MS'e benzer olsa da; klinik seyir, BOS ve MR özellikleriyle MS'ten ayrı hastalıklar olarak değerlendirilirler. Balo'nun konsantrik sklerozunda (BKS) ana bulgu soğan kabuğu görünümlü konsantrik halka lezyonudur. Lezyonlar genellikle tümefaktiftir (97). Schilder hastalığı (Miyelinoklastik diffüz skleroz) en sık çocukluk döneminde monofazik, bilateral sentrum semiovale komşuluğunda izlenen yaygın demiyelinizan lezyonlarla karakterizedir. Klinikte fokal nörolojik defisitler, nöbetler, ensefalopati görülebilir. ADEM, lökodistrofi ve tümefaktif demiyelinizan lezyonlarla karışabilir (98). Marburg hastalığı ise genç hastada haftalar-aylar içinde fulminan seyirli multifokal yaygın demiyelinizan lezyonlarla karakterizedir. Patolojide yaygın nekrotizan demiyelinizasyon görülür ve prognozu kötüdür (99).

SSS'yi etkileyen enfeksiyonlar da MS benzeri tablolar yapabilir. Akut-subakut başlangıçlı, genellikle ateş, bilinç bozukluğu, ense sertliği, baş ağrısı gibi ek semptomlar eşlik eder. Herpes simplex virus 1 (HSV-1) ensefaliti, Lyme hastalığı ve

intraserebral abse MS lezyonları ve kliniği ile karışabilecek önemli enfeksiyöz nedenlerdir (100).

SSS'yi etkileyen genetik hastalıklar da görüntüleme yönleriyle MS ile karışabilir. Bunlardan bazıları lökodistrofiler, Fabry hastalığı ve Leber'in herediter optik nöropatisidir. Lökodistrofilerde sıklıkla aile öyküsü, yavaş, sinsi ve progresif seyir ve erken yaşta başlangıç ve multisistemik bulgular (periferik nöropati, endokrin bozukluklar, işitme disfonksiyonu) vardır. Görüntülemede yaygın periventriküler beyaz cevher değişiklikleri görülür (101).

MS tanısında tedavi edilebilir metabolik miyelopati nedenlerini dışlamak önemlidir. Vitamin B12 eksikliğine bağlı gelişen subakut kombine dejenerasyon ve bakır eksikliğine bağlı gelişen miyelopati MS ayırıcı tanısına giren önemli metabolik bozukluklardır (102),(103).

Ek olarak SSS'yi etkileyen serebral küçük damar hastalığı, serebral otozomal dominant arteriopati ile subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati sendromu (CADASIL), primer SSS vasküliti (PACNS), Susac sendromu, dural arteriyovenöz fistül gibi bazı vasküler bozukluklar MS ayırıcı tanısına girer (104).

Sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, sarkoidoz gibi sistemik otoimmün hastalıklar hem klinik hem de görüntüleme olarak MS'i taklit edebilir (105).

Hasta popülasyonu, ataklarla seyretmesi ve görüntüleme bulgularıyla MS ile sıklıkla karışan bir diğer durum baş ağrısı bozukluklarıdır(106). Migrenin MS ayırıcı tanısına girmesinin yanı sıra, MS hastalarında da %30-70 oranında migren birlikteliği bildirilmiştir (106). MS ayırıcı tanısında görülen klinik durumlar Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: MS ayırıcı tanısı (107)

Enfeksiyonlar	**Genetik hastalıklar**	**Metabolik hastalıklar**	**Vasküler bozukluklar**
Menenjitler	Lökodistrofiler	B12 eksikliği	Serebral küçük damar hastalığı
Ensefalitler	Leber optik nöropatisi	Bakır eksikliği	CADASIL
Lyme hastalığı	Fabry hastalığı		Susac Sendromu
İntraserebral abseler			SSS Primer Vasküliti
			Dural arteriyo-venöz fistül
Sistemik-immün geçişli hastalıklar	**Non-MS inflamatuvar demiyelinizan hastalıklar**	**Multipl skleroz varyantları**	**Baş ağrısı**
SLE	NMOSD	Balo'nun konsantrik sklerozu	Migren
Behçet hastalığı	MOGAD	Schilder hastalığı	
Sarkoidoz	ADEM	Marburg hastalığı	
Sjögren sendromu	CLIPPERS		

ADEM: akut dissemine ensefalomiyelit, CADASIL: Serebral otozomal dominant arteriopati ile subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati, CLIPPERS: Ponsta perivasküler genişlemeyle giden steroide yanıtlı kronik lenfositik infiltrasyon, MOGAD: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein antikoru ilişkili hastalık, MS: multipl skleroz, NMOSD: Nöromiyelitis Optika spektrum bozuklukları, SLE: Sistemik lupus eritematozus, SSS: santral sinir sistemi

2.1.9. Prognoz

Esas olarak MS formlarına göre değişkenlik gösterir. SPMS formunda kalıcı ve progresif dizabilite riski çok yüksektir. 10 yıllık takipte SPMS'e geçiş ağır dizabilite için güçlü prediktif bir değerdir. PPMS, tüm MS vakalarının %10-15'inde görülür, daha kötü prognozla ilişkilidir (108).

Erkek cinsiyet, ileri başlangıç yaşı, motor semptomların eşlik ettiği piramidal bulgular, sfinkter tutulumu, ilk atak sonrası tam remisyon olmaması, erken ve sık ataklar daha kötü uzun dönem prognozla ilişkilidir. Başlangıçta yüksek EDSS ve 2 yıl içinde EDSS artışı, 10-15 yıllık dizabilite hakkında fikir verir. Depresyon ve kognitif disfonksiyon varlığı, 10 yıl takip sonrası ağır dizabilite ile ilişkili bulunmuştur (108). Nörogörüntülemede T2 hiperintens lezyon yükünün fazla olması, kranial MR'da atrofi izlenmesi, spinal kord lezyonu varlığı kötü prognozla ilişkilidir. PIRA, uzun dönemde

dizabiliteye katkıda bulunur; spinal lezyon sayısı ve spinal kord hacmi PIRA ile ilişkili bulunmuştur (109).

Sistematik derlemelerde, yüksek etkili ve ilk basamakta yer almayan tedavilere erken başlanmasının, geç kullanımına göre atak baskılanmasında daha güçlü olduğu bahsedilmektedir (110). DMT'lerin kesilmesi, aksatılması hem atak hem de dizabilite yükünü belirgin oranda artırır. Yapılan bir çalışmada, daha yüksek basamak bir tedaviden daha düşük basamak tedaviye (de-eskalasyon) geçiş yapılan hastalarda, ~5 yıl takiplerde atak riskinin 2,4 kat arttığı gösterilmiştir (111).

≥10 yılda EDSS ≤3 olan hastalara literatürde 'benign' seyirli olarak tanımlansa da, bu hastaların önemli kısmında kognitif disfonksiyon, depresyon ve belirgin yorgunluk görülmesi nedeniyle benign kavramının tartışmalı olduğu düşünülmektedir (112).

2.1.10. MS Klinik Takibinde Kullanılan Değerlendirme Ölçekleri

Hastaların takibinde, tedavilerinin planlanmasında, prognozda prediktif olması yönünden engelliliğin takibinde klinisyene yardımcı olan birçok ölçek geliştirilmiştir. Bu ölçeklerden en bilineni, nörolojik muayeneye dayalı ve altın standart olanı EDSS'dir (113).

EDSS haricinde multipl skleroz fonksiyonel kompozit (MSFC) ölçeği; zamanlı 25 adım yürüme testi (T25FW), 9 delikli çivi testi (9HPT) ve kognitif testler olan hızlandırılmış işitsel seri toplama testi (PASAT) veya sembol rakam modaliteleri testinden (SDMT) oluşturulmuştur (114). EDSS ile birlikte çalışmalarda genellikle ikincil sonlanım noktası olarak yaşam kalitesi ölçekleri (MS etki skalası; MSIS-29 ve SF-36) kullanılır (113,115).

EDSS ölçeği 1980'lerin başında John Kurtzke tarafından geliştirilmiş, kısa sürede MS'e yönelik klinik çalışmaların standart dizabilite ölçeği haline gelmiştir (116). EDSS skalası 0-10 arasında olup 0= 'normal nörolojik muayene', 10= 'MS'e bağlı ölüm' anlamına gelir. EDSS 0-4,0 ise sistemler arasındaki nörolojik bozulma derecelendirilir, hasta genellikle bağımsız yürür. EDSS 4,0-7,0 olduğunda skorun ana belirleyicisi yürüme mesafesi ve yardımcı cihaz gereksinimidir. Yürüyüş kapasitesindeki küçük değişiklikler bile puanı belirgin etkiler. EDSS 7,0-9,5 ise tekerlekli sandalya ihtiyacı, yatağa bağımlılık ve günlük yaşam aktivitelerini yerine

getirme kapasitesi üzerinden ağır engellik düzeyi tanımlanmış olur (117). EDSS'nin detaylı skorlama sınıflandırması Tablo 6'da gösterilmiştir.

EDSS'ye daha detaylı bakacak olursak; 8 fonksiyonel sistem (FS) ve yürüme/ambulasyon durumunun toplamına dayalı bir skaladır. Her FS, 0=normal, 1=anormal bulgu ancak belirgin işlev kaybı yok, 2-3= hafif/orta, 4-5 (veya 6) = ağır bozukluk olacak şekilde ordinal puanlanır. Sonrasında FS puanları ve yürüme durumu kullanılarak EDSS 0-10 arası 0,5'lik adımlarla belirlenir (116).

EDSS'de fonksiyonel sistemler ve yürüme durumu Şekil 1'de şematize edilmiştir.



Şekil 1: EDSS'de 8 fonksiyonel sistem ve yürüme/ambulasyon (116)

EDSS'ye göre klinik kötüleşme kriterleri (118)

1. Başlangıç EDSS=0 ise; ≥1,5 puan artış,

2. Başlangıç EDSS=1-5,5 ise; ≥1,0 puan artış

3. Başlangıç EDSS=>6,0 ise; 0,5 puan artış kötüleşme kabul edilir.

Birçok çalışmada, bu engellilik artışının en az 3, 6, 12 veya 24 ay boyunca tekrar EDSS değerlendirmesinde onaylanması gerekir. Relapsa sekonder, relapstan bağımsız progresyon ayrımı için EDSS artışı olduğu dönemde 30-90 gün içinde atağın olmaması relapstan bağımsız progresyonu gösterir.

Tablo 6: EDSS'nin ayrıntılı açıklamalı skorlama tablosu (116)

Puan	**Tanım**
0	Nörolojik muayene normal, herhangi bir fonksiyonel sistemde bozukluk yok.
1,0	Herhangi bir engel yok, bir fonksiyonel sistemde minimal belirtiler mevcut.
1,5	Herhangi bir engel yok, birden fazla fonksiyonel sistemde minimal belirtiler mevcut.
2,0	Bir fonksiyonel sistemde minimal engellilik
2,5	Bir fonksiyonel sistemde hafif engellilik veya iki fonksiyonel sistemde minimal engellilik
3,0	Bir fonksiyonel sistemde orta derecede, üç veya dört fonksiyonel sistemde ise hafif düzeyde engellilik. Yürüme güçlüğü yok
3,5	Bir fonksiyonel sistemde orta derecede, diğer birkaç sistemde ise minimalin üzerinde engellilik. Yürüme güçlüğü yok.
4,0	Önemli bir engeli var ancak kendi kendine yetebiliyor ve günde yaklaşık 12 saat ayakta durabiliyor. Yardım veya dinlenmeye ihtiyaç duymadan 500 metre yürüyebiliyor.
4,5	Önemli derecede engeli var ancak günün büyük bölümünde ayakta ve hareket halinde. Tam gün çalışabiliyor. Bunun dışında tam aktivite yapma

	konusunda bazı kısıtlamaları olabilir veya minimum yardıma ihtiyaç duyabilir. Yardım veya dinlenme olmadan 300 metre yürüyebiliyor.
5,0	Günlük aktivitelerin tamamını yerine getirmeyi ve özel düzenlemeler olmadan tam gün çalışmayı engelleyecek kadar ciddi bir engellilik durumu. Yardım veya dinlenmeye ihtiyaç duymadan 200 metre yürüyebilme yeteneği.
5,5	Günlük aktivitelerin tamamını yapmasını engelleyecek kadar ciddi bir engellilik durumu. 100 metre boyunca yardım veya destek almadan yürüyebilme yeteneği.
6,0	Yürüme yardımcısı (baston, koltuk değneği vb.) kullanarak, dinlenerek veya dinlenmeden yaklaşık 100 metre yürümesi gerekir.
6,5	Dinlenmeden yaklaşık 20 metre yürüyebilmek için iki adet yürüme yardımcısına (baston, koltuk değneği vb.) ihtiyaç duyar.
7,0	Yardımla bile yaklaşık 5 metreden fazla yürüyemiyor. Esasen tekerlekli sandalyeye bağımlı; ancak tekerlekli sandalyesi standart ve kendi başına inip binebiliyor. Günde yaklaşık 12 saat tekerlekli sandalyede ayakta duruyor.
7,5	Birkaç adımdan fazla atamıyor. Tekerlekli sandalyeye bağımlı ve inip binmek için yardıma ihtiyaç duyabilir. Tekerlekli sandalyeyi kullanabilir ancak standart bir tekerlekli sandalyede tüm gün boyunca hareket edemez ve motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilir.
8,0	Esasen yatağa veya sandalyeye bağlı veya tekerlekli sandalyede hareket ettirilmeye muhtaçtır. Günün büyük bir bölümünü yatağın dışında geçirebilir. Birçok öz bakım işlevini korur. Genellikle kollarını etkili bir şekilde kullanabilir.
8,5	Günün büyük bir bölümünü yatağa bağlı olarak geçiriyor. Kollarını kısmen etkili bir şekilde kullanabiliyor ve bazı öz bakım işlevlerini koruyabiliyor.
9,0	Yatağa bağımlı. Yine de iletişim kurabiliyor ve yemek yiyebiliyor.
9,5	Yatağa bağımlı ve tamamen başkalarına muhtaç. Etkili bir şekilde iletişim kuramıyor, yemek yiyemiyor/yutamıyor.
10	MS nedeniyle ölüm

2.1.11. Tedavi

MS'te tedavi, atak tedavisi ve hastalık (immün) modifiye edici tedaviler olmak üzere 2 ana başlığa ayrılır. Kliniğin %80'inin RRMS formuyla başladığını düşünürsek, atakların tanımlanması ve yönetimi büyük önem taşımaktadır. Atak tedavisi, hasarı ve sekeli azaltmayı hedefler (119).

Hafif, günlük yaşamı bozmayan duysal ataklarda bazen sadece izlem yapılır. Görme kaybı, yürüme bozukluğu, sfinkter disfonksiyonu, beyin sapı/bulber tutulum gibi fonksiyonel kayıp riski yüksek ataklarda mutlaka erken tedavi önerilir. Kılavuzlarda, yüksek doz metilprednizolon (IVMP) standart atak tedavisi olarak belirtilir. IVMP 500-1000 mg/gün olarak 3-5 gün süreyle uygulanır (119).

IVMP sonrası belirgin düzelme olmayan veya başlangıçta ağır myelit, şiddetli optik nörit ve beyin sapı bulguları gibi çok ağır ataklarda plazma değişimi (P/E) düşünülebilir ve gün aşırı 5-7 seans uygulanabilir. İntravenöz immünglobuline (IVIG) yönelik daha sınırlı kanıt vardır; bazı merkezlerde IVMP ve/veya P/E'ye alternatif ya da tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır (119).

Yakın ve detaylı klinik takip gerektiren bir diğer grup olan gebelerde gebelik döneminde relaps riski çoğunlukla azalır, ancak riskin postnatal ilk 3 ayda artığı gözlemlenmiştir (120). Ağır ataklarda kısa süreli IVMP (özellikle 2.–3. trimesterde) uygun doz ve perinatoloji takibiyle birlikte verilebilir. Postpartum aylık 1000 mg IVMP verilmesinin atak sayısını azalttığı gösterilmiştir (121).

Günümüzde tedavi stratejileri hastalık modifiye edici tedavilerin (DMT) basamaklı başlanması veya erken yüksek etkinlikli/indüksiyon tedavi (HET) yaklaşımları şeklinde olabilmektedir (122). Basamaklı tedavi yaklaşımı başlangıçta orta etkinlikte/daha güvenli DMT'lerle başlanıp klinik atak, yeni/genişleyen MR lezyonu, EDSS artışı gelişirse HET'e geçilmesi şeklinde olup geleneksel olarak en yaygın kullanılan stratejidir. HET stratejisinde tanı anında yüksek etkinlikli DMT seçilir. Amaç, erken dönemde inflamasyonu ve beyin hacmi kaybını baskılayıp uzun dönem dizabilite birikimini azaltmaktır. Gözlemsel kohortlarda, ilk tedavi olarak HET başlanmasının, orta etkinlikli ajanlarla başlayıp sonra eskalasyona göre daha az EDSS kötüleşmesi ve daha az relaps ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (123).

Güncel kılavuz, aktif RRMS'li birçok hastada erken HET kullanımını güçlü biçimde desteklemeye başlamıştır; ancak seçim mutlaka bireyselleştirilmelidir (yaş, komorbidite, gebelik planı, risk tercihi, erişim vb.) (124,125).

Birinci Basamak Tedaviler

Enjeksiyonlar; IFNβ-1a, IFNβ-1b, PEG IFNβ-1a, glatiramer asetat

Oral terapiler; dimetil fumarat, teriflunomid

IFNβ T hücre aktivasyonunu azaltır, Treg aktivitesini artırır, sitokin yanıtında Th1'den Th2 profiline kaymayı sağlar. IFNβ-1a 0,5 mg haftada 1 gün, intramüsküler (im), IFNβ-1b 250 mcg gün aşırı subkutan (sc), IFNβ-1a haftada 3 kez 22/44 mg sc, peginterferon β-1a 125 mcg 2 haftada 1 sc uygulanır.

Glatiramer asetat (GA), beyin derive nörotropik faktör (BDNF) stimülasyonuyla remiyelinizasyonu kolaylaştırır. Th1'den Th2 profiline kaymayı sağlar. 20 mg'lık formu her gün, 40 mg'lık formu haftada 3 gün ve gün aşırı sc uygulanır. Gebelik kategorisi 'C' olup, gebelik planı olan hastalarda gebe kalıncaya kadar kullanılabilir.

Enjeksiyon terapilerinin ortak yan etkisi enjeksiyon bölgesinde ağrı, ısı artışı, kızarıklık ve lipoatrofidir. Grip benzeri semptomlar ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar görülebilir.

Dimetil fumarat (DMF), nükleer faktör benzeri protein 2 (NRF2) yolu aktivasyonu ile antioksidan ve immünmodülatör etki gösterir. IFN ve GA'dan daha yüksek etkinlik bildirilmiştir. Günde 2 kez 240 mg oral (po) önerilmektedir. En sık yan etki flushing kontrolü için asetilsalisilik asit 100 mg önerilmektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, dispeptik semptomlar, lenfopeni ve nadiren progresif multifokal lökoensefalopati (PML) görülebilir.

Teriflunomid, pirimidin sentezinde önemli olan dihidrooratat dehidrogenaz inhibisyonu sonucu aktif T ve B lenfositleri inhibe eder. Günde 1 kez 14 mg po kullanılır. Saç dökülmesi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, bulantı, baş ağrısı gibi yan etkiler bildirilmiştir. Gebelikte kullanılmamalıdır (gebelik kategorisi 'X'), gebelik planı olan genç kadınlarda teriflunomidin vücuttan eliminasyon süresi 2 yıl olduğu için, kolestiramin veya aktif kömür 11 gün süreyle verilerek atılımı hızlandırılır (124).

Yüksek etkinlikli tedaviler (HET)

Sfingozin 1 fosfat (S1P) reseptör modülatörleri; fingolimod, ozanimod, siponimod

Lenfositleri lenf nodlarında tutarak SSS'ye göçü engellerler. MR aktivitesinde belirgin azalma sağlarlar. İlk dozda bradikardi, atriyoventriküler blok riski, maküler ödem, hipertansiyon, tedavi kesilmesine bağlı rebound sendromu gelişebilir.

Fingolimod; günde 1 kez 0,5 mg po kullanılır. *Ozanimod;* günde 1 kez 0,92 mg po kullanılır. KİS, RRMS ve aktif SPMS'te kullanım onayı vardır. *Siponimod;* günde 1 kez 2 mg po kullanılır. Tedavi öncesi hastaların CYP2C9 1/3* vaya 2/3* yönünden genetik inceleme yapılması önerilir. Bu genotiplere sahip hastalarda günlük doz 1 mg'dır. KİS, RRMS, aktif SPMS'te kullanım onayı vardır.

Natalizumab, α4-integrin blokajı ile lenfositlerin SSS'ye göçünü engeller. 4 haftada 1 300 mg iv kullanılır. En önemli güvenlik sorunu PML riskidir. PML riski, John-Cunningham virus (JCV) seropozitifliği, tedavi süresi (>24 ay) ve önceki immünsüpresyonla artar. Düzenli JCV serolojisi ve MR takibi, doz aralığı uzatma stratejileri önemlidir.

Anti-CD20 monoklonal antikorlar; okrelizumab, ofatumumab (endikasyon dışı, klinisyenlerce kullanılan rituksimab)

CD20+ B hücre deplesyonunu sağlayarak B hücre antijen sunumu ve sitokin salınımını engellerler. Yüksek inflamatuvar aktivite ve progresyonu belirgin şekilde baskılarlar. İnfüzyon ve enjeksiyon reaksiyonları sık görülen yan etkilerdir. Solunum yolu ve Herpes virus enfeksiyonu görülebilir. Nadir olarak hipogamaglobulinemi ve PML riski vardır.

Okrelizumab, RRMS ve PPMS/SPMS tedavisinde kullanılır. PPMS tedavisinde onaylı tek ilaçtır. Başlangıçta 15 gün arayla 2 kez 300 mg iv infüzyon, sonrasında 6 ayda 1 600 mg iv infüzyon şeklinde uygulanır. *Ofatumumab,* RRMS'te aylık sc enjeksiyon şeklinde kullanılır (126).

İmmün rekonstrüksiyon tedavileri; kladribin, alemtuzumab

Kladribin, diğer MS tedavilerine yetersiz yanıt veya tolere edemeyen RRMS, aktif SPMS hastalarında endikedir. Geçici bir süre B ve T lenfositlerini baskılar, 12 ay ara ile, oral yolla iki tedavi kürü olarak kullanılır. Lenfopeni, enfeksiyonlar, olası

malignite riski; gebelikte kontrendike, tedavi öncesi onkolojik/hematolojik değerlendirme gerekir.

Alemtuzumab, T ve B lenfositlerde CD52'ye bağlanarak bu hücrelerin antikor bağımlı sitotoksisiteye, kompleman sistemi aktivasyona ve apoptoza sürüklenmesini sağlar. Başlangıçta günde 12 mg iv 5 gün süreyle, 1 yıl sonra 3 gün iv uygulanır. Yan etki olarak sekonder otoimmünite (tiroid hastalığı, ITP, nefropati), infüzyon reaksiyonları, ciddi enfeksiyon riski görülebilir, çok sık ve uzun süreli laboratuvar izlemi gerektirir (127).

MS'te Semptomların Yönetimi

Semptomlar her zaman ataklara bağlı bulgulardan kaynaklanmamakta, etkilenen bölgedeki kronik inflamasyona bağlı oluşabilmektedir. Hastaların eğitiminden başlayarak fizik tedavi modaliteleri, davranışsal eğitimler vb multidisipliner yaklaşım gerektirir.

Spastisite tedavisinde fizik tedavi ve germe egzersizlerinden sonra ilk seçenekler baklofen ve tizanidindir (128). Yürüme güçlüğü olan hastalarda fampridin potasyum kanalı inhibisyonuna sekonder aksiyon potansiyeli süresini uzatır. Üriner sistem enfeksiyonları, imsomni, dengesizlik ve epileptik nöbet yapabilir (129).

Ağrıların semptomatik tedavisinde karbamazepin, gabapentin, klonazepam, pregabalin, duloksetin, amitriptilin kullanılabilir. Ağrılı tonik spazmlar, Lhermitte belirtisi gibi paroksismal semptomların tedavisinde karbamazepin, okskarbazepin, lamotrijin, valproat ve gabapentin kullanılabilir (130).

Üriner inkontinansta mesane aşırı aktivitesine bağlı urgency durumunda, antikolinerjikler M2, M3 reseptörlerini bloke ederek detrüsör hiperaktivitesini ortadan kaldırır. En sık kullanılanlar oksibutinin, propiverin, tolterodin, darifenazin, ve trospiyumdur. Rezidü idrar volümü >100 ml ise temiz aralıklı kateter uygulaması yararlı olur (131).

No Evidence of Disease Activity (NEDA) kavramı

NEDA, hastalığın belirli bir dönem için klinik ve MR ile saptanabilir hiçbir aktivite göstermemesi anlamına gelen bileşik bir sonlanım ölçütüdür. Klinikte NEDA-3, NEDA-4 ve genişletilmiş tanımlar olsa da, en sık kullanılan NEDA-3'tür (132).

NEDA-3; 3 kriterin de sağlanması gerekir.

1. Atak yok.

2. Dizabilite artışı yok; EDSS'de kalıcı (genellikle 3–6 ay doğrulanmış) ilerleme olmaması

3. MR aktivitesi yok; yeni/büyüyen T2 veya Gd+ lezyon olmaması

NEDA-4; NEDA-3+yıllık beyin hacim kaybı ≤%0,4

NEDA'ya nöropsikolojik testler, serum ve BOS NfL ve yaşam kalitesi ölçümlerinin eklenmesiyle daha da genişletilebilir.

2.2. MS ve Malnütrisyon

2.2.1. Malnütrisyon Risk Faktörleri

Besin alımındaki dengesizliğin vücut yapısını ve işlevini bozduğu duruma malnütrisyon denir. Daha geniş bir perspektiften bakacak olursak; enerji, protein veya diğer besin öğelerinin eksiklik, fazlalık veya dengesizliğinin, vücut yapısı (şekil, boyut, kompozisyon), fonksiyonu ve klinik sonuçlar üzerinde ölçülebilir olumsuz etki yaptığı her durum malnütrisyon olarak tanımlanır (133). Bir kişide malnütrisyon gelişmesi birçok nedene bağlı olabilir. Biyolojik nedenler, altta yatan hastalığa bağlı, psikososyal nedenler ve sosyoekonomik nedenlere bağlı malnütrisyon gelişebilir.

Anne malnütrisyonu, yaş, epigenetik ve genetik nedenler biyolojik nedenleri oluşturur. Malignite, kardiyopulmoner hastalıklar, böbrek ve karaciğer yetmezliği, malabsorbsiyon sendromları, nörodejeneratif hastalıklar, nöromüsküler hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, gluten enteropatisi, sistemik romatolojik hastalıklar malnütrisyona neden olabilecek bazı hastalıklara örnek olarak verilebilir.

Depresyon, anhedoni, yalnızlık hissi, psikiyatrik bozukluklar da malnütrisyona zemin hazırlar. İştah azalması, yemek atlama, tat-koku değişiklikleri, polifarmasi, ilaç yan etkileri de yetersiz beslenmenin sebebi olabilir (134).

Düşük gelir ve eğitim düzeyi, yaşanılan ve deneyimlenen mikroçevre, alışkanlıklar (pika, madde vs), yalnız yaşama, bekar veya boşanmış olma ve sosyal izolasyon, düşük fiziksel aktivite, stigmatizm, bakımevinde yaşama, yetersiz gıda erişimi ve kötü hijyen koşulları malnütrisyon riskini artırır (135).

2.2.2. Malnütrisyon ve MS Birlikteliği

Mevcut literatürde malnütrisyon, birçok nörolojik hastalıkta yaygın bir sorundur ancak, MS özelinde bakıldığında veriler sınırlı ve uzlaşı düzeyinde kalmaktadır. Diğer nörolojik hastalıklardan amiyotrofik lateral skleroz (ALS), inme ve Parkinson hastalığında malnütrisyon ile güçlü ilişkiler gösterilmiştir (3).

Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Derneği (ESPEN) nöroloji beslenme kılavuzu, MS'te istemsiz kilo kaybı ve malnütrisyonun sık görüldüğü; ancak prevalansla ilgili çalışmaların az sayıda ve dağınık olduğunu hatırlatır. ESPEN kılavuzu, MS hastalarında malnütrisyon nedenlerinin erken saptanmasını ve malnütrisyona erken müdahaleyi şiddetle önermektedir (3).

Malnütrisyonun MS hastalarında sık görülmesine ek olarak, aynı zamanda malnütrisyon da MS hastalarında bazı ek riskler oluşturmaktadır. İmmünitenin bozulması, enfeksiyonlar ve sepsis riski, solunum kaslarında etkilenmeye bağlı dispne ve günlük performansta azalma, yorgunluğun artması yaşam kalitesinde düşmeye neden olabilir (3).

MS hastalarında özellikle progresif form, disfaji, ciddi yorgunluk, tekerlekli sandalye kullanımı, sık enfeksiyon ve belirgin kilo kaybı durumlarında rutin malnütrisyon taraması önerilmektedir. Riskli gruplarda ayrıntılı nütrisyonel değerlendirme ve bireyselleştirilmiş beslenme desteği sağlanması morbiditenin azalmasına katkıda bulunabilir (3,136).

Malnütrisyonun yanı sıra diyet profilleri de MS gelişiminde çok önemlidir. Batı tipi doymuş yağ içeriğinden zengin proinflamatuvar diyetin MS riskini artırabildiği; Akdeniz tipi bitki ve lif içeriği zengin diyetin MS açısından korucuyu olabileceği gösterilmiştir (29). Ancak bu yönde yapılan çalışmalarda malnütrisyonda olduğu gibi veriler sınırlıdır ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.2.3. Malnütrisyonun Değerlendirilmesinde MNA-SF Kullanımı

Malnütrisyon için klinikte tarama ve teşhise yönelik çeşitli testler geliştirilmiştir. Malnütrisyon taraması için en sık kullanılan testlerden biri de mini-nütrisyonel değerlendirme formudur. MNA nörolojik hastalarda özellikle yaşlı popülasyonda (>65 yaş) etkinliğini ve geçerliliğini kanıtlamış bir testtir. Kilo kaybı gerçekleşmeden risk altındaki kişileri saptayabilmeyi sağlar. Antropometrik, global,

diyetle ilgili ve subjektif olmak üzere 4 boyutu kapsar; yaklaşık 10-15 dakikada uygulanır. Toplam puan 0-30 arasında değişir (137).

MNA-SF (kısa form) ise MNA'nın ilk bölümünden türetilmiş 6 maddelik kısa formdur. MNA gibi malnütrisyon taraması için kullanılmaktadır. MNA-SF içeriğinde; VKİ veya baldır çevresi, son 3 aydaki kilo kaybı, azalmış gıda alımı, akut hastalık-psikolojik şiddet, mobilite ve nöropsikiyatrik sorunlar (demans, depresyon) hastada sorgulanır. Toplam puan 0-14 arasında değişir (138).

Geliştirildiği çalışmada MNA-SF ile MNA arasında yüksek korelasyon ≥12 puan ile normal ve malnütrisyon riskli/malnütrisyonlu popülasyonu ayırt etmede yüksek sensitivite (%97,9) ve spesifite (%100) saptanmıştır (139).

Hafif kognitif bozukluk (MCI) ve erken evre Alzheimer hastalarında MNA-SF ile yapılan taramada kognitif bozukluk arttıkça malnütrisyon riskinin arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada MNA-SF ile belirlenen malnütrisyon grubunda davranışsal ve psikiyatrik semptomlar arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (140).

Benzer bir şekilde inme hastalarında da tarama ve risk sınıflandırmasında MNA-SF yaygın olarak kullanılır. Yaşlı iskemik inme hastalarında düşük MNA-SF skorları daha yüksek depresyon skorlarıyla ilişkili bulunmutur (138).

Parkinson hastalarında yapılan gözlemsel bir çalışmada ise hastalık evresi, hastalık süresi ve depresyon arttıkça malnütrisyon şiddetinin arttığı saptanmıştır (141). MS'te ise kapsamlı bir malnütrisyon taraması ve görüş birliği güncel literatürde bulunmamaktadır.

2.3. MS ve Antropometrik Ölçümler

Antropometri, köken olarak Yunanca 'insan ölçümü' anlamına gelir; insan vücudunun boyut, şekil ve oransal özelliklerinin ölçülmesi ile ilgilenen bilim dalıdır. Vücut yapısını (yağ, kas, kemik), büyüme ve gelişmeyi, beslenme durumunu, olası sağlık risklerini değerlendirmede sık kullanılan basit, ucuz ve non-invaziv bir yöntemdir (142).

Boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı (WHR), bel/boy oranı (WHtR), üst orta kol çevresi, baldır çevresi ölçümleri yapılır; VKİ hesaplanır. Bu ölçümlerle nütrisyonel durum, obezite, sarkopeni ve malnütrisyon taraması yapılabilir.

MS hastalarında VKİ, bel çevresi, WHR, WHtR gibi antropometrik parametrelerin abdominal obezite ve inflamasyonla ilişkisi gösterilmiştir (143).

Gözlemsel bir çalışmada VKİ ve vücut kompozisyon ölçümü yapılmış; hastaların %43'ü obez/aşırı kilolu, yağ yüzdesi yüksek ve mikrobesin alımı yetersiz tespit edilmiştir (144).

MS'te düzenli antropometrik takip ve malnütrisyona yönelik tarama klinik açıdan anlamlı görülmektedir.

2.3.1. Vücut Kompozisyon Analizi Yöntemleri

Klinik araştırmalarda kullanılan yöntemler doğruluk, maliyet, erişilebilirlik dengesi kapsamında değerlendirilerek seçilmektedir. Genelde maliyet ve erişilebilirlik çerçevesinde sahada uygulanabilen pratik yöntemler ve referans/ileri laboratuvar yöntemleri olarak iki grupta incelenebilir (145). Antropometri obezite ve malnütrisyon taraması için kullanılır ancak metabolik risk ve bölgesel yağlanma açısından kısıtlılıkları mevcuttur. 3 boyutlu optik tarama ve mobil yapay zeka uygulamaları yeni, hızlı sonuç veren, taşınabilir pratik yöntemlerden olup DXA ile iyi korelasyon bildirilmiştir ancak etkinlik açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır(145). BIA klinikte sık kullanılan pratik yöntemlerden olup yağ kütlesi, yağsız kitle, vücut suyu tespiti için pratik ve non-invazivdir (146).

İleri yöntemlerden olan DXA yağ kütlesi, yağsız kütle ve kemik mineral içeriğini üç ayrı kompartıman olarak verir; klinik araştırmalarda en çok kabul gören yöntemlerden biridir. Görüntüleme yöntemlerinden BT ve MR visseral-subkutan yağ, iskelet kası, intramüsküler yağlanma gibi bölgesel dokuları çok iyi gösteren; sarkopeni, miyosteatozis değerlendirmesinde güçlü prognostik araçlardır (145).

MS'e yönelik çalışmalar vücut kompozisyon analizi için en çok DXA'nın kullanıldığını gösterrmekte ve BIA'yı saha temelli pratik ölçümlerde kolaylıkla uygulanabilecek tamamlayıcı araç olarak vurgulamaktadır (147).

2.3.2. Biyoelektrik Empedans Analizi

Düşük şiddette akımla vücut kompozisyonunu ve beslenme durumunu değerlendiren, non-invaziv bir yöntemdir. Vücuda verilen alternatif elektrik akımına dokuların gösterdiği elektriksel direnci (empedans) ölçer.

Rezistans, R: vücut sıvılarının akıma direnci

Reaktans, Xc: hücre zarlarının kapasitif direnci

Yukarıda bahsedilen iki değişkenden toplam empedans (Z) ve faz açısı (PhA, arctan=Xc/R) hesaplanır (148). Elde edilen temel BIA değerleri boy, kilo, yaş ve

cinsiyetle denklem modellerinde işlenerek yağ kütlesi, yağsız kütle, toplam vücut suyu gibi değerler tahmin edilir. Ölçümlerde ayakta veya yatar tek bir pozisyonda olmalı, elektrotlara el ve ayaklar çıplak olarak temas etmeli, metal eşyalar çıkarılmalı ve hidrasyon kontrolü sağlanmalıdır (149).

BIA güvenli, tekrarlanabilir, pratik, ucuz ve non-invaziv bir yöntem olup özellikle PhA ve farklı empedans oranları hücre bütünlüğü ve sıvı dağılımını yansıtarak malnütrisyon, kaşeksi, sarkopeni ve prognozla ilişkilendirilmiştir (150). Derlemeler BIA veya faz açısının malnütrisyon değerlendirmesinde pratik tamamlayıcı bir araç olarak kullanılmasını önermektedir (151). MS grubunda ise BIA ile yapılan klinik çalışma az olsa da BIA'nın yağ, yağsız kütle ve hidrasyon tahmini için yardımcı olabileceği düşünülmektedir (152).

2.4. MS ve Depresyon

Depresyon MS'te görülen en sık komorbiditelerden biridir. Kesitsel prevalansı ~%25-30, yaşam boyu longitudinal prevalansı ~%40-60 civarındadır (153). Depresyonla birlikte MS hastalarında özellikle yürütücü işlevler alt başlığında daha fazla olmak üzere kognitif etkilenme de görülmektedir. Kognitif etkilenme depresif semptomları arttırır ve hastaların yaşam kalitesi skorları düşer (154).

MS'te depresyonun patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte beyin derin gri cevher (kaudat nükleus, putamen, nükleus akumbens, ventral diensefalon, talamus, amigdala) volümlerinde azalma, biyopsikososyal faktörler, MS'te sık görülen patolojik yorgunluk, ağrı, sigara kullanımı ve kötü beslenme depresyon gelişimini kolaylaştırmaktadır (155). Bu semptomların bütününde ve depresyon tek faktör olarak MS hastalarında dizabilite artışı ile ilişkili bulunmuştur (156).

MS'e spesifik depresyon ve malnütrisyon ilişkisini doğrudan inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada düşük tiamin ve karbonhidrat alımı daha yüksek depresyon skorlarıyla korelasyon tespit edilmiştir (157). Benzer bir şekilde geniş bir kohortta obez MS hastalarında depresyonun 2 kat fazla olduğu, depresyon şiddeti artışının hem dizabilite hem relaps artışı hem de daha kötü yaşam kalitesi skorlarıyla anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır (158).

MS'li hastalarda rutin depresyon taraması ve tedavisi, sadece psikososyal iyilik hali için değil, olası dizabilite artışını yavaşlatma açısından da önemlidir (159).

2.5. MS ve Öfke, Öfke Kontrolü

Depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik komorbiditeler, EDSS ile ölçülen dizabilitenin daha hızlı ve şiddetli ilerlemesiyle ilişkilidir (160). Bu durum, öfke gibi duygu düzenleme sorunlarının daha ağır sekelle birlikte gidebileceğini düşündürür, fakat literatürde öfke ve dizabilite ilişkisi özelinde veri yoktur.

MS hastalarında depresyon, düşük benlik algısı, sosyal izolasyon eksenleri öfkeyi oluşturan temel mekanizmalar olabilir. İtalya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada SÖÖTÖ kullanılmış; içte tutulan öfke normal popülasyona göre MS hastalarında daha yüksek, öfke kontrolü ise daha düşük saptanmıştır. İçte tutulan öfke skorları yüksek olan hastalarda daha düşük sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQoL) tespit edilmiştir (161).

Literatürde öfke ve öfke kontrolüne yönelik çalışmalar sınırlı olup yaşam kalitesini etkilemesi nedeniyle MS hastalarında daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.6. MS ve Üriner İnkontinans

MS'te üriner inkontinans sık görülen (~%35-60) semptomlardan biridir. En yaygın görülen tipi ise urge inkontinanstır (58). Nörojenik alt üriner sistem disfonksiyonunda (nörojen mesane) en sık detrüsör kası hiperaktivitesi (>%60) gelişir, klinik olarak hastalarda tuvalete ani yetişme isteği (urgency) olur (58). Diğer inkontinans tipleri genel olarak bakıldığında stres tip, taşma tip ve mikst tip şeklindedir ve bu formlarda MS hastalarında normal popülasyona göre belirgin fark saptanmamıştır.

Üriner inkontinans, MS hastalarında yaşam kalitesi skorlarında belirgin kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur. Günlük aktivitelerde, fiziksel işlevsellikte, özellikle mikst tip inkontinans formunda daha fazla kısıtlılık bildirilmiştir. Bunun yanında psikososyal olarak utanç, sosyal izolasyon, stigmatizm nedeniyle emosyonel iyilik hali ve beden algısı olumsuz etkilenir. Bazı hastalarda yüksek rezidü idrar ve mesane disfonksiyonu nedeniyle üriner sistem enfeksiyonu ve hastaneye yatış ihtimali artmıştır (162).

İnkontinans şiddeti arttıkça EDSS ile anlamlı pozitif ilişki gösterilmiştir (162). Bu nedenle her vizitte hastalara mesane semptom sorgulaması ve erken ürolojik değerlendirme, tedavi ve rehabilitasyon programlanması önemlidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Bu çalışma, RRMS hastalarında malnütrisyon skorlarının dizabilite skorlarıyla ilişkisini, RRMS hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarında malnütrisyon sıklığını, malnütrisyon skorlarının antropometrik verilerle ilişkisini, depresyon ve öfke profili ölçeklerinin malnütrisyon skorları ve dizabilite ile ilişkisini ve üriner inkontinans sıklığını değerlendirmek amacıyla planlanmış, tek merkezli, gözlemsel, kesitsel ve prospektif bir çalışmadır.

3.2. ÇALIŞMANIN YERİ VE ZAMANI

Bu tez çalışması, 26/09/2024 tarih, 2024-291 protokol numaralı ve 14/26 karar numaralı etik kurul onaylı araştırma kapsamında yapılmıştır. ClinicalTrials.gov çalışma kayıt numarası: NCT07497126'dır.

Çalışmamızın yeri S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, multipl skleroz ve nöroloji polikliniği olarak belirlenmiştir. Çalışmamız 01.09.2024-01.01.2026 arası sürmüştür. Çalışmamızdaki katılımcılar istedikleri zaman çalışmamızdan çıkma hakkına sahip olmuştur.

3.3. ÇALIŞMANIN POPÜLASYONU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniği multipl skleroz ve nöroloji polikliniğine daha öncesinde MS tanısı almış hastalar ve yaş-cinsiyet açısından benzer dağılım gösteren sağlıklı kontrol grubu çalışmamıza dahil edildi. Çalışma öncesinde yapılan istatistiksel güç analizinde daha önce yapılan, malnütrisyon, antropometrik veriler ve dizabilite ilişkisini ortaya koyan çalışmalar (sırasıyla: Matusik ve arkadaşları, Kahraman ve arkadaşlarının çalışmaları) temel alındı. Yapılan çalışmalarda malnütrisyon sıklığı, vücut kompozisyon analizi, antropometrik parametreler ve dizabilite ile korelasyonu dikkate alındığında %80 istatistiksel güç ve 0,05 hata payı için çalışmaya dahil edilmesi gereken minimum örnek sayısı 77 hasta ve 40 kontrol grubu olarak belirlenmiştir (5,163).

3.3.1. Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş üstü erkek-kadın çalışmaya girmeyi kabul eden hastalar
- Relapsing remitting multipl skleroz güncel tanı kriterlerini karşılayan hastalar
- Yürümeyi engelleyen başka bir tıbbi durumu bulunmayan hastalar (kardiyovasküler, solunum sistemi hastalıkları, ortopedik cerrahi vs)
- Çalışmaya girmeyi kabul eden sağlıklı gönüllüler

3.3.2. Dışlama Kriterleri

- EDSS≥7 olan RRMS tanılı hastalar
- Diğer MS fenotipleri (PPMS, SPMS)
- Son 30 günde atak yaşamış, glukokortikoid tedavisi almış hastalar
- Daha öncesinde tanı konmuş kas-iskelet sistemi, nöromüsküler hastalığı olan hastalar

3.4. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Bilgilendirmeler yapılıp yazılı onamlar alındıktan sonra, dahil edilme kriterlerini karşılayan ve dışlama kriterlerini içermeyen RRMS tanılı hastalar ve sağlıklı kontrolllerden oluşan katılımcılar çalışmaya alınmıştır.

Katılımcıların demografik verileri ve tıbbi özgeçmişi not edilmiştir. Katılımcılara inkontinans varlığı ve ekonomik durumu sorulup kaydedilmiştir. Hastalara kontrol grubuna ek olarak MS tanı süresi, MS atak sayısı ve en son kullandığı DMT sorulmuş ve EDSS skorları kaydedilmiştir.

Ölçümler ve testler Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöromüsküler hastalıklar merkezinde yapılmıştır. Total vücut suyu oranının değişkenliği göz önünde bulundurularak, katılımcılara öğünden yaklaşık 2 saat sonra (10:00-11:00 veya 15:00-16:00) biyoelektrik empedans analizleri uygulanmıştır.

3.4.1. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kompozisyon Analizi

Katılımcıların tüm fiziksel ve vücut kompozisyon analizi ölçümleri, klinik testleri aynı uygulayıcı tarafından yapılmıştır.

Fiziksel Ölçümler: Katılımcıların boy, bel çevresi ve kalça çevresi ölçülmüş ve not alınmıştır. Boy ölçümü ayakkabı veya terlikleri çıkarılarak duvara monte boy cetveli ile katılımcının yüzü uygulayıcıya dönük ve topuklar, omuzlar ve oksipital protuberens duvarla temas eder pozisyonda iken standardize edilerek yapılmıştır. Katılımcıların kalça ve bel çevresi ölçümleri iç çamaşırları üzerindeyken terzi el mezurası kullanılarak tamamlanmıştır. Oransal ölçümler olan bel-boy oranı (WHtR) ve bel-kalça oranı (WHR) kaydedilmiştir.

Vücut Kompozisyon Analizi: Fiziksel ölçümler sonrası TANITA® MC-180MA Bio-Impedance Analyser (BIA) ile katılımcılar vücut kompozisyon analizine alındı. İşlemler tokluk sonrası 2. saatte ve fiziksel yorgunluğu ekarte etmek için 5 dk dinlenme sonrası uygulandı. Yaş, cinsiyet ve boy bilgileri, atletik/standart vücut yapısı seçildikten sonra ölçüm için hazır olan BIA cihazına katılımcılar günlük kıyafetleriyle çıktılar. Günlük kıyafetler için standart ağırlık 1 kg cihazdan dara olarak düşülmüştür. BIA cihazında katılımcılar ayaklar-eller çıplak, dik bir postürde; ayaklar cihaz üzerindeki metal pedlerde, eller de cihazdan ayrılabilir kablolu elektrotlarda tutacak şekilde yaklaşık 15-20 sn beklediler. Sırasıyla tüm vücut analizi, sol bacak analizi, sol kol analizi, sağ kol analizi ve sağ bacak analizi gerçekleştirildi. Analiz tamamlandığında ölçüm sonuçlarını gösteren ekrandan veriler kaydedildi. TANITA® MC-180MA BIA ile kilo, VKİ (kg/m^2), yağ kütlesi (FM), yağ oranı (FM%), yağsız kütle (FFM), yağsız kütle oranı (FFM%), total vücut suyu (TBW), total vücut suyu oranı (TBW%), tahmini kas kütlesi (PMM), tahmini kas kütlesi oranı (PMM%) analiz verileri kaydedildi.

3.4.2 Mini-Nütrisyonel Değerlendirme-Kısa Form (MNA-SF)

Mini Nütrisyonel Değerlendirme-kısa form ise MNA'nın ilk bölümünden türetilmiş 6 maddelik bir formdur (Ek-1). MNA gibi malnütrisyon taraması için kullanılmaktadır. MNA-SF'te katılımcılar, 6 soruda kendine uygun ifadeye karşılık gelen rakamları kutulara yazmışlardır.

İlk soruda ''Son üç ayda iştahsızlığa, sindirim sorunlarına, çiğneme veya yutma zorluklarına bağlı olarak besin alımında bir azalma oldu mu?'' sorulur. Yanıtlar ise ''0=besin alımında şiddetli düşüş, 1=besin alımında orta derecede düşüş, 2=besin alımında düşüş yok'' şeklinde olup katılımcı uygun ifadeyi kutucuğa yazar. İkinci

soruda ‘’Son üç ayda kilo kaybı durumu’’ sorgulanır; seçenekler ‘’0=3 kg’dan fazla kilo kaybı, 1=bilinmiyor, 2=1-3 kg arasında kilo kaybı, 3=kilo kaybı yok’’ şeklindedir. Üçüncü soruda ‘’Hareketlilik’’ sorgulanır; seçenekler ise ‘’0=yatak veya sandalyeye bağımlı, 1=yataktan, sandalyeden kalkabiliyor ama evden dışarıya çıkamıyor, 3=evden dışarı çıkabiliyor’’ dan oluşur. Dördüncü soruda ‘’Son üç ayda psikolojik stres veya akut hastalık şikayeti oldu mu?’’ sorusuna ‘’0=evet, 2=hayır’’ yanıtlarını verebilirler. Beşinci soruda ‘’Nöropsikolojik problemler’’ başlığı ‘’0=ciddi bunama veya depresyon, 1=hafif düzeyden bunama, 2=hiçbir psikolojik problem yok’’ yanıtlarını içerir. Altıncı soru iki alt kategori soru başlığından oluşur; uygulayıcının elinde VKİ yoksa VKİ yerine ikinci alt kategori soru olan baldır çevresi puanı not edilir. İlk kategori VKİ’yi, ikinci kategori ise baldır çevresini değerlendirir. ‘’Vücut kitle indeksi’’ alt kategori sorusunda yanıt olarak ‘’0=VKİ 19’dan az (19 dahil değil), 1=VKİ 19’la 21 arası (21 dahil değil), 2=VKİ 21’le 23 arası (23 dahil değil), 3=VKİ 23 ve üzeri’’ seçeneklerinden biri seçilir. ‘’Baldır çevresi’’ alt kategori sorusunda ise ‘’0=baldır çevresi 31 cm’den kısa, 3=baldır çevresi 31 cm ve üzeri’’ yanıtlarından biri seçilir. Sonrasında ise formdaki puanlar toplanır. Toplam puan 0-14 arasında değişir. 0-7 puan: malnütrisyonu, 8-11 puan: malnütrisyon riski altında olmayı, 12-14 puan normal nütrisyonel durumu gösterir.

3.4.3 Beck Depresyon Envanteri (BDE)

BDE ilk olarak 1961 yılında özgün formu yayınlanmış, 1979’da küçük değişiklikler yapılmış, 1996’da The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-4) ölçütleriyle uyumlu olacak şekilde kapsamlı biçimde revize edilerek BDE-II geliştirilmiştir (164). Klinikte depresyon için tarama ve şiddet düzeyinin belirlenmesi, depresif semptom düzeyinin nicel olarak ölçülmesi için kullanılır (Ek-2).

Dünya’da en yaygın kullanılan depresyon ölçeklerinden biri olup çok sayıda psikometrik çalışma mevcuttur. Toplumsal kohortlar ve klinik çalışmalarda BDE’nin iç tutarlılığı ~0,87-0,90’dır (165). 1988’de Türkçe’ye uyarlanmış olup klinik geçerlilik ve güvenilirlik değerleri global ölçekle benzer seyretmiştir (166).

BDE, öz bildirime dayalı 21 maddelik bir ölçektir ve her bir madde 0-3 puan olarak puanlanır; toplam puan 0-63 arasındadır. Son 2 haftada depresif semptomların

şiddeti ölçülür. Katılımcıların üzüntü, değersizlik, suçluluk hissi, karar verme yetisi, yorgunluk, sağlık problemleri vs gibi duygudurumunu etkileyebilecek başlıklar sorgulanır. Toplam puan 0-9=''minimal depresyon'', 10-16=''hafif depresyon'', 17-29=''orta depresyon'', 30-63=''şiddetli depresyon'' olarak kesme noktaları belirlenmiştir (167).

BDE'de toplam puan arttıkça depresif semptom şiddeti artar ancak ölçek tek başına depresyon tanısı koydurmaz. Bizim çalışmamızda da BDE kullanılarak RRMS ve kontrol gruplarında depresyon semptomu şiddetinin karşılaştırılması, dizabilite (EDSS) ve malnütrisyon şiddeti (MNA-SF) ile ilişkisi gözden geçirilmesi planlanmıştır.

3.4.4. Sürekli Öfke ve Öfke Tarzı Ölçeği (SÖÖTÖ)

SÖÖTÖ 1983 yılında geliştirilmiş, 1994 yılında Türkçe uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (168,169). Bireylerin sürekli öfke eğilimini, öfkeyi içe yöneltme (anger-in), dışa vurma (anger-out) ve öfke kontrolü biçimlerini ölçen öz bildirime dayalı bir ölçektir (Ek-3). Klinik çalışmalarda, spor, askeri alanda sağlık çalışanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ölçekte toplam 34 ifade vardır ve katılımcılar kendine en uygun puanı 1'den 4 puana kadar seçer. 1 puan=''Bu ifade beni hiç tanımlamıyor.'', 4 puan=''Bu ifade beni çok iyi tanımlıyor.'' anlamına gelir ve 1'den 4 puana doğru bu puanlar sıralanır ve anlam kazanır.

SÖÖTÖ'de toplam 4 ayrı öfke profili değerlendirilir:

1. Sürekli öfke

2. Kontrol altına alınmış öfke

3. Dışa vurulan öfke

4. İçte tutulan öfke

''Sürekli öfke''profilinde kişinin öfkeye yatkınlığı değerlendirilir. Ölçekteki ilk 10 ifade (10-40 puan) toplam puanı, sürekli öfke puanını verir. ''Kontrol altına alınmış öfke'' ''dışa vurulan öfke'' ve ''içte tutulan öfke'' profilleri her biri 8'er ifadeden (8-32 puan) oluşur. Bu diğer 3 profil ifadeleri ölçekte dağıtılmış şekilde bulunur.

MS hasta grubunda daha öncesinde öfke ve öfke kontrolü üzerine bu ölçekle bir çalışmaya rastlanmamıştır. RRMS'te görece genç yaşta dizabiliteye neden olabilen bu hastalık grubunda depresif semptomların normal popülasyona göre yüksek olması beklenmektedir. Depresyona ek olarak stigmatizm ve sosyal izolasyon, kronik yorgunluk, ağrı gibi semptomlar da öfke duygudurumunu belirginleştirebilir. Depresyon hastalarında içte tutulan öfke puanları daha yüksek olup çalışmamızda katılımcılarımızı biyopsikososyal bakış açısından da değerlendirmek için SÖÖTÖ ile öfke profillerini inceledik.

3.4.5. Üriner İnkontinans Belirleme Anketleri (Semptom Temelli Tarama)

Üriner inkontinans, MS hastalarında yaşam kalitesini belirgin etkileyebilen, günlük aktiviteye katılımı azaltabilen ve dizabilite ile artış gösterebilen bir semptomdur. Bu çalışmada RRMS hastaları ve kontrol grubunda üriner inkontinans varlığını taramak ve dominant semptom paternini belirlemek (urge, stres, taşma/boşaltım disfonksiyonu ve mikst) amacıyla klinik pratikte kullanılan ''İnkontinans Belirleme Anketleri'' başlıklı yarı-yapılandırılmış soruları içeren semptom tarama formu kullanılmıştır (Ek-4). Form, semptom kümelerini 3 ana başlık altında sorgulamaktadır: urge inkontinans, taşma/boşaltım disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar ve stres inkontinansı.

Anket, katılımcılara diğer anketlerle birlikte antropometrik ölçümler sonrası yüz yüze tek bir uygulayıcı tarafından standart bir sıra halinde uygulanmış, her madde için katılımcının yanıtı üç kategoride kaydedilmiştir. İstatistiksel analizde bu yanıtlar sayısallaştırılmıştır. ''Hayır=0, Semptomların yarıdan fazlasında/evetin baskın olduğu durum (1/2)=1, Evet=2'' olarak kaydedilmiştir. Veri setinde ilgili maddeler ''U=urge'', ''T=taşma/boşaltım'', ''S=stres'' değişkenleri olarak kodlanmıştır. Buna ek olarak nicel bilgi içeren değişkenler ''U2=noktüri sayısı'', ''U3=gün içinde idrara çıkma sayısı'' olarak kaydedilmiş; ''U11=idrar kaçırma miktarı ''1: az, 2: orta, 3: çok'' olarak kategorik kaydedilmiştir.

Bu anket ürodinamik tanı çalışması olmamakla birlikte, semptom temelli fenotipleme yaklaşımı sunar. Bu sebeple alt tipler, ilgili semptom kümelerinin toplam yükünü yansıtacak şekilde puanlanmıştır. Her alt tip puanı, ilgili maddelerin 0-2 aralığındaki skorların toplamı olarak hesaplanmıştır.

Urge inkontinansı alt tip puanı urge paternini doğrudan yansıtan urgency paterniyle uyumlu maddeler üzerinden hesaplanmıştır: ‘’U4=sabah kalkınca idrar kaçırma’’, ‘’U8=kontrolsüz idrar yapma isteği’’, ‘U9=tuvalete yetişemeden idrar kaçırma’’ Bu kategorinin teorik toplam puanı 0-6’dır. ‘’U1=dizüri’’ maddesi enfeksiyöz/inflamatuvar durumlarla karışabileceği için urge alt tip puanlamasına dahil edilmemiş, semptom taraması bağlamında yardımcı bilgi olarak değerlendirilmiştir. ‘’U5=çocukken idrar kaçırma’’ ve ‘’U7=ergenlik sonrası kaçırma’’ maddeleri ise öykü niteliğinde görülmüş; mevcut dönemdeki semptom paternini yansıtmadığı için alt tip puanlamasına katılmamıştır.

Taşma inkontinansı alt tip puanı T maddeleri üzerinden hesaplanmıştır: ‘’T1=sürekli ıslaklık’’, ‘T2=idrar yapmadan önce karın ağrısı’’, ‘’T3=noktüri’’, ‘’T4=damlama veya kesik kesik idrar yapma’’ Bu kategorinin teorik toplam puanı 0-8’dir.

Stres inkontinansının esas belirleyicisi eforla kaçırma maddesidir: ‘’S1=eforla kaçırma’’ Bu kategorinin teorik puanı 0-2’dir. Stres inkontinans alt tipinde boşaltım fazı disfonksiyonuna ait semptomlar bulunmaktadır. Bunlar stres inkontinansını tanımlamak için değil, stres veya taşma inkontinansına eşlik eden boşaltım disfonksiyonunu yakalamak için ‘destekleyici indeks’ olarak değerlendirilmiştir ve 4 maddeden oluşur: ‘’S2=mesanenin tam boşalmaması hissi’’, ‘’S3=başlamada zorlanma’’, ‘’S4=idrar akımında yavaşlama’’, ‘’S5=idrar akışında durma ve tekrar başlama’’ Bu kategorinin toplam puanı 0-8’dir.

Üriner inkontinans varlığı semptom taramasında iki düzey veri tanımlanmıştır. Katılımcılara ilk demografik bilgileri alınırken ‘‘inkontinans varlığı’’ ‘’1=var, 2=yok’’ değişkeni üzerinden kodlanmıştır. Ek olarak inkontinans belirleme anketi üzerinden tutarlılık kontrolü amacıyla semptom maddelerinde pozitif yanıtların varlığı incelenmiştir. İnkontinans belirleme anketlerinde inkontinans varlığı anahtar maddeler olan; urge için U9, stres için S1, taşma için T1’in en az birinde pozitiflik (=1 puan; >1/2 seçeneği veya =2 puan; evet) olarak ‘’İnkontinans var’’ olarak değerlendirilmiştir. Baskın inkontinans tipi urge için urge puanı diğerlerinden daha yüksek (U4, U8, U9, -özellikle U9-), taşma/boşaltım tip inkontinans için (T1, T2, T3, T4) taşma puanı en yüksek ve belirgin baskın (gerektiğinde voiding puan yüksekliği

ile desteklenerek), stres tip için S1 puanı pozitif ve diğer tipler baskın değil, mikst tip için ise en az iki alt tip puanı birlikte belirgin (≥2 puan) olarak işlenmiştir.

Alt tip puanları hesaplanırken ilgili maddenin eksik olması durumunda mümkünse aynı alt tipteki diğer maddelerle toplam puan oluşturulmuş, bir alt tipe ait maddelerin çoğunda eksik varsa ilgili alt tip puanı 'eksik' kabul edilerek sınıflama yapılmamıştır. Tip sınıflamasının eksik olduğu olgular analizlerde ayrıca belirtilmiştir. Çalışmada inkontinans alt tipleri için ROC analizi ile cut-off belirlenmemiştir; çünkü kullanılan tarama formu için ürodinamik doğrulama veya valide bir referans ölçek bulunmamaktadır. Bu nedenle sınıflama klinikte inkontinans tiplerini ayırt eden anahtar semptom maddelerinin varlığına dayanan a priori algoritmasına uygun bir şekilde yapılmıştır. Veri dağılımı, sınıflamanın klinik açıdan makuliyetini değerlendirmek anacıyla yalnızca kontrol amaçlı incelenmiştir.

İnkontinans belirleme anketleri, çalışmamızda semptom taraması ve fenotipleme amacıyla kullanılmış olup, ürodinamik doğrulama gerektiren tanısal sınıflama aracı olarak değil, klinik semptom kümelerini standardize ederek kaydetmeye yönelik bir tarama formu olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle sonuçlar, öz-bildirime dayalı klinik semptom paternleri olarak yorumlanmalıdır. Bu yaklaşım, çalışmanın kapsamına uygun bir biçimde kesin ürodinamik tanı yerine semptom temelli fenotipleme ve RRMS hastalarında inkontinans sıklığı yönünden farkındalık oluşturmayı hedeflemektedir.

3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Araştırmacılar, çalışmamızın yürütülmesi ve raporlanması sürecinde potansiyel bir çıkar çatışması bulunmadığını beyan eder.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma öncesinde G*Power programı kullanılarak yapılan güç analizinde, RRMS grubu için minimum örneklem büyüklüğü 77 olarak hesaplanmıştır. Olası eksik veri ve dışlama durumları göz önünde bulundurularak ve aynı zamanda çalışmanın istatistiksel gücünü desteklemek amacıyla bu sayının üzerinde katılımcı dahil edilmiş ve çalışma 106 RRMS hastası ve 63 sağlıklı kontrol üzerinden tamamlanmıştır.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Shapiro–Wilk normallik testi ile değerlendirilmiş ve dağılımların normal dağılıma uymadığı belirlenmiştir. Bu nedenle analizlerde parametrik olmayan yöntemler tercih edilmiştir.

Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma, medyan ve çeyrekler arası aralık (Q1–Q3) ile; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak sunulmuştur.

Hasta ve kontrol grupları arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik olmayan testler kullanılmıştır. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi uygulanmıştır. Bağımsız grupların çoklu değişkenlerinin karşılaştırılmasında Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Gruplar arası farkların büyüklüğünü değerlendirmek amacıyla etki büyüklüğü (Cohen d) hesaplanmıştır.

Kategorik değişkenlerin gruplar arasında dağılımı ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Beklenen hücre frekanslarının uygun olduğu durumlarda Pearson ki-kare testi kullanılmış, gerekli durumlarda Fisher kesin testi uygulanmıştır.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman sıra korelasyon katsayısı kullanılarak incelenmiştir. EDSS ile bağımsız ilişkili faktörleri değerlendirmek amacıyla çoklu lineer regresyon analizi yapılmıştır.

Tüm istatistiksel testlerde iki yönlü p değerleri kullanılmış ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özelliklerine ait sonuçlar Tablo 7'de gösterilmiştir. Hasta grubunda katılımcıların %71,7'si kadın, %28,3'ü erkektir. Kontrol grubunda ise %71,4'si kadın, %28,6'sı erkekti. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Pearson χ^2=0.001, p=0.970).

Eğitim düzeyi dağılımı hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermekteydi (Pearson χ^2=55.651, sd=4, p<0.001). Hasta grubunda (n=106) katılımcıların %20,8'inin ilkokul (n=22), %5,7'sinin ortaokul (n=6), %24,5'inin lise

(n=26), %47,2'sinin lisans (n=50) ve %1,9'unun yüksek lisans (n=2) mezunu olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda (n=63) katılımcıların %11,1'inin lise (n=7), %49,2'sinin lisans (n=31) ve %39,7'sinin yüksek lisans (n=25) mezunu olduğu belirlenmiştir.

Ekonomik durum dağılımı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı (Pearson χ^2=75.837, sd=6, p<0.001). Hasta grubunda %0,9 (n=1) için 0 TL, %22,6 (n=24) için 0–20.000 TL, %25,5 (n=27) için 20.000–30.000 TL, %16,0 (n=17) için 30.000–40.000 TL, %12,3 (n=13) için 40.000–50.000 TL, %14,2 (n=15) için 50.000–100.000 TL ve %8,5 (n=9) için ≥100.000 TL olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubunda ekonomik durumun %36,5'inin (n=23) 40.000–50.000 TL, %19,0'ının (n=12) 50.000–100.000 TL ve %44,4'ünün (n=28) ≥100.000 TL olduğu görülmüştür.

Komorbid hastalık varlığı hasta grubunda %48,1 (n=51) olarak, yokluğu ise %51,9 (n=55) olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubunda komorbid hastalık varlığı %22,2 (n=14), yokluğu %77,8 (n=49) olarak belirlenmiştir. Hasta grubunda komorbidite sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (Pearson χ^2=11.19, sd=1, p=0.001)

Diyabet hasta grubunda %3,8 (n=4) oranında bildirilirken, kontrol grubunda diyabet varlığı %31,7 (n=20) olarak belirlenmiştir. Hipertansiyon hasta grubunda %2,8 (n = 3) oranında görülmüş, kontrol grubunda hipertansiyon varlığı %6,3 (n=4) olarak kaydedilmiştir. Kalp hastalığı hasta grubunda %5,7 (n=6) katılımcıda bulunurken, kontrol grubunda kalp hastalığı %7,9 (n=5) oranında bildirilmiştir. Psöriazis hasta grubunda gözlenmezken (%0), kontrol grubunda %3,2 (n=2) katılımcıda bildirilmiştir. İkincil otoimmün hastalık hasta grubunda %8,5 (n=9) katılımcıda görülmüş, kontrol grubunda ise ikincil otoimmün hastalık bildirilmemiştir (%0). Diğer komorbiditelerde hasta grubunda psikiyatrik hastalıklar %6,6 (n=7) oranında görülmüştür. Hasta grubunda en sık komorbid hastalık ikincil otoimmün hastalıklar (%8,5) olmuş, kontrol grubunda ise en sık diyabet (%31,7) olarak gözlemlenmiştir.

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	Değişken	Hasta (n=106) n (%)	Kontrol (n=63) n (%)	p
Cinsiyet	Kadın	76(71,7)	45(71,4)	0.970
	Erkek	30(28,3)	18(28,6)	
Eğitim durumu	İlkokul	22 (20,8)	–	**<0.001**
	Ortaokul	6 (5,7)	–	
	Lise	26 (24,5)	7 (11,1)	
	Lisans	50 (47,2)	31 (49,2)	
	Yüksek lisans	2 (1,9)	25 (39,7)	
Ekonomik durum	0 TL	1 (0,9)	–	**<0.001**
	0–20000	24 (22,6)	–	
	20000–30000	27 (25,5)	–	
	30000–40000	17 (16,0)	–	
	40000–50000	13 (12,3)	23 (36,5)	
	50000–100000	15 (14,2)	12 (19,0)	
	≥100000 TL	9 (8,5)	28 (44,4)	
Komorbid hastalık	Var	51 (48,1)	14 (22,2)	**0.001**
	Yok	55 (51,9)	49 (77,8)	
-Diyabet	Var	4 (3,8)	20 (31,7)	
	Yok	102 (96,2)	43 (68,3)	
-Hipertansiyon	Var	3 (2,8)	4 (6,3)	
	Yok	103 (97,2)	59 (93,7)	
-Kalp hastalığı	Var	6 (5,7)	5 (7,9)	
	Yok	100 (94,3)	58 (92,1)	
-Psöriazis	Var	0 (0)	2 (3,2)	
	Yok	106 (100)	61 (96,8)	
-İkincil otoimmün hastalık	Var	9 (8,5)	0 (0)	
	Yok	97 (91,5)	63 (100)	
-Diğer	Var	32 (30,2)	8 (12,7)	
	-psikiyatrik bozukluklar	7 (6,6)	-	
	Yok	74 (69,8)	55 (87,3)	
İnkontinans varlığı	Var	34 (32,1)	3 (4,8)	**<0.001**
	Yok	72 (67,9)	60 (95,2)	
İnkontinans Tipi	Urge	18 (17)	2(3,2)	**0.005**
	Taşma	9(8,5)	1(1,6)	
	Stres	8(7,5)	6(9,5)	
	Mikst	20(18,9)	8(12,7)	
Son kullanılan DMT	Interferon	11 (10,4)	–	-
	Glatiramer asetat	11 (10,4)	–	
	Teriflunomid	28 (26,4)	–	
	Dimetil fumarat	24 (22,6)	–	
	Fingolimod	8 (7,5)	–	
	Natalizumab	6 (5,7)	–	
	Okrelizumab	6 (5,7)	–	
	Kladribin	12 (11,3)	–	

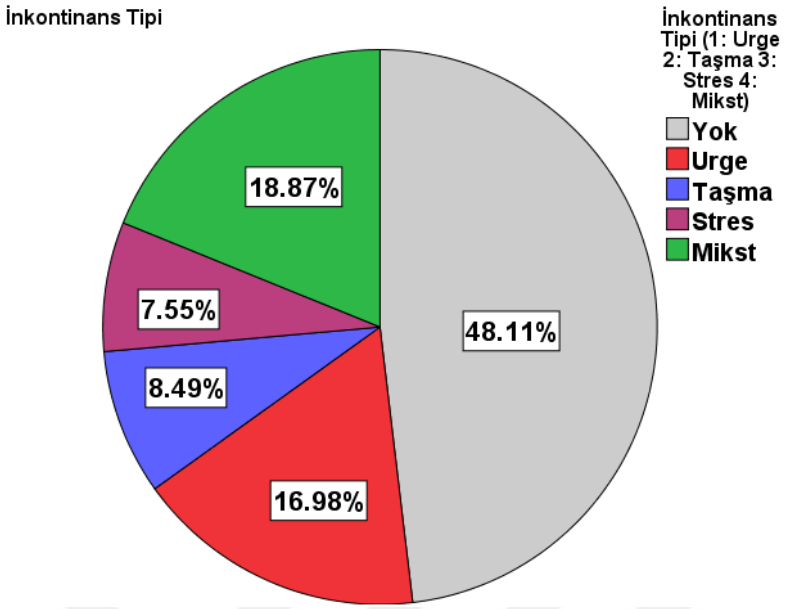
p=Pearson ki-square test

DMT: hastalık modifiye edici tedavi

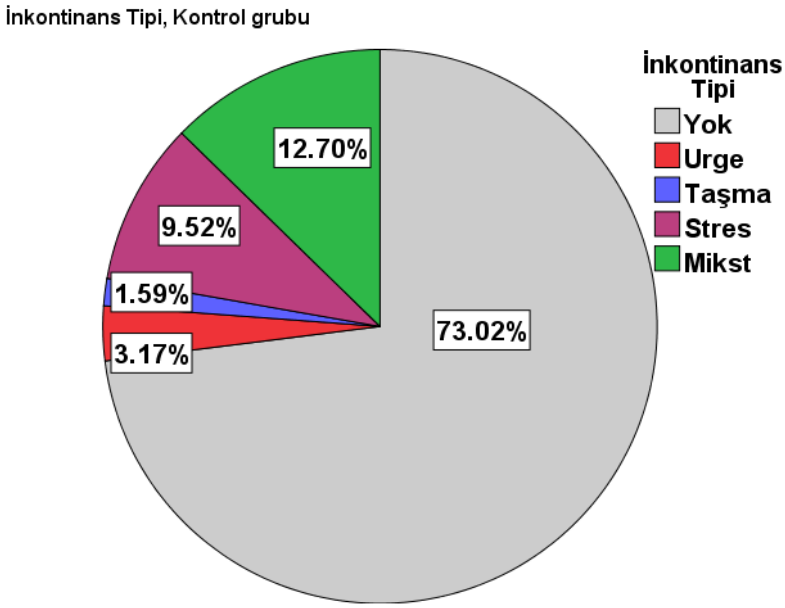
İnkontinans varlığı sorgulamasında hasta grubunda %32,1 (n=34) olarak kaydedilirken %67,9 (n=72) katılımcıda inkontinans bulunmamaktadır. Kontrol grubunda inkontinans varlığı %4,8 (n=3), yokluğu ise %95,2 (n=60) olarak belirlenmiştir. İnkontinans varlığı açısından hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek sıklıkta inkontinans görülmüştür (Pearson χ^2=17.239, sd=1, p<0.001). Yarı-yapılandırılmış semptom temelli sorgulama sonucunda elde eidlen inkontinans tipi dağılımı incelendiğinde, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (Pearson χ^2=14.91, sd=4, p=0.005). Üriner inkontinans belirleme anketiyle taraması yapılan hasta grubunda (n=106) yarı-yapılandırılmış sorularla inkontinans tipi dağılımı incelendiğinde %51,9 (n=55) oranında üriner inkontinans düşünülmüştür. İnkontinansı olan hastalarda (n=55) urge inkontinans %32,7 (n=18), taşma inkontinansı %16,4 (n=9), stres inkontinansı %14,5 (n=8) ve mikst inkontinans %36,4 (n=20) olarak kaydedilmiştir. Toplam örneklem üzerinden değerlendirildiğinde urge inkontinans %17,0 (n=18), taşma inkontinansı %8,5 (n=9), stres inkontinansı %7,5 (n=8) ve mikst inkontinans %18,9 (n=20) oranında görülmüştür. Hasta grubunda 51 katılımcıda (%48,1) inkontinans bildirilmemiştir.

Kontrol grubunda (n=63) %26,9 (n=17) oranında üriner inkontinans gözlemlenmiştir. Kontrol grubunda inkontinans gözlenenler arasında urge inkontinans %11,8 (n=2), taşma inkontinansı %5,9 (n=1), stres inkontinansı %35,3 (n=6) ve mikst inkontinans %47,1 (n=8) olarak kaydedilmiştir. Toplam örneklem üzerinden değerlendirildiğinde urge inkontinans %3,2 (n=2), taşma inkontinansı %1,6 (n=1), stres inkontinansı %9,5 (n=6) ve mikst inkontinans %12,7 (n=8) oranında görülmüştür. Hasta ve kontrol gruplarındaki inkontinans paterni dağılımı sırasıyla Şekil 2 ve Şekil 3'te oransal olarak gösterilmiştir.

Hasta grubunda son kullanılan immünmodülatör tedaviler incelendiğinde katılımcıların %10,4'ünün interferon (n=11), %10,4'ünün glatiramer asetat (n=11), %26,4'ünün teriflunomid (n=28), %22,6'sının dimetil fumarat (n=24), %7,5'inin fingolimod (n=8), %5,7'sinin natalizumab (n=6), %5,7'sinin okrelizumab (n=6) ve %11,3'ünün kladribin (n=12) kullandığı görülmüştür.



Şekil 2: Hasta grubunda üriner inkontinans alt tiplerinin dağılımı



Şekil 3: Kontrol grubunda üriner inkontinans alt tiplerinin dağılımı

Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve vücut kompozisyonu ölçümlerinin betimleyici istatistikleri Tablo 8'de sunulmuştur.

Hasta grubunda hastalık süresi ortalama 9±7 yıl olup minimum–maksimum değerleri 0–36 yıl, medyan değeri 7 yıl ve çeyrekler arası aralığı 3–13 yıl olarak kaydedilmiştir.

Yaş değişkeni hasta grubunda ortalama 40±11 yıl, minimum–maksimum değerleri 19–62 yıl, medyan 41 yıl ve çeyrekler arası aralık 32–49 yıl olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubunda yaş ortalaması 40±10 yıl olup minimum–maksimum değerleri 23–54 yıl, medyan 44 yıl ve çeyrekler arası aralık 28–50 yıl olarak belirlenmiştir.

Boy uzunluğu hasta grubunda ortalama 166±9 cm olup minimum–maksimum değerleri 148–192 cm, medyan 167 cm ve çeyrekler arası aralık 160–172 cm olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubunda ortalama boy uzunluğu 166±10 cm olup minimum–maksimum değerleri 148–191 cm, medyan 163 cm ve çeyrekler arası aralık 160–172 cm olarak belirlenmiştir.

Vücut ağırlığı hasta grubunda ortalama 70,27±17,1 kg olup minimum–maksimum değerleri 38,4–107,4 kg, medyan 68,9 kg ve çeyrekler arası aralık 61,05–78,45 kg olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubunda ortalama vücut ağırlığı 73,05±15,1 kg olup minimum–maksimum değerleri 50,1–104,25 kg, medyan 70,75 kg ve çeyrekler arası aralık 62,6–86,25 kg olarak belirlenmiştir.

Vücut kitle indeksi hasta grubunda ortalama 25,52±4,71 kg/m² olup minimum–maksimum değerleri 14,45–41,95 kg/m², medyan 25,34 kg/m² ve çeyrekler arası aralık 22,37–28,24 kg/m² olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubunda ortalama vücut kitle indeksi 26,42±4,75 kg/m² olup minimum–maksimum değerleri 17,75–40,16 kg/m², medyan 25,77 kg/m² ve çeyrekler arası aralık 23,03–29,34 kg/m² olarak belirlenmiştir.

Toplam yağ kütlesi hasta grubunda ortalama 17,58±8,43 kg olup minimum–maksimum değerleri 1,15–43,2 kg, medyan 15,93 kg ve çeyrekler arası aralık 11,85–23,5 kg olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubunda toplam yağ kütlesi ortalama 21,78±8,09 kg olup minimum–maksimum değerleri 9,5–44,4 kg, medyan 21,2 kg ve çeyrekler arası aralık 14,65–26,55 kg olarak belirlenmiştir.

Yağ yüzdesi hasta grubunda ortalama 24,3±9,04 olup minimum–maksimum değerleri 2,99–43,53, medyan 24,45 ve çeyrekler arası aralık 18,31–30,49 olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubunda yağ yüzdesi ortalama 29,41±7,66 olup minimum–maksimum değerleri 14,05–42,65, medyan 29,34 ve çeyrekler arası aralık 24,26–36,57 olarak belirlenmiştir.

Yağsız kitle (FFM) hasta grubunda ortalama 52,69±9,58 kg olup minimum–maksimum değerleri 34,75–81,75 kg, medyan 49,95 kg ve çeyrekler arası aralık 45,8–58,45 kg olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubunda yağsız kitle ortalama 51,27±10,33 kg olup minimum–maksimum değerleri 37,65–77,7 kg, medyan 47,65 kg ve çeyrekler arası aralık 44,1–56,6 kg olarak belirlenmiştir.

FFM yüzdesi hasta grubunda ortalama 75,7±9,0 olup minimum–maksimum değerleri 56,47–97,01, medyan 75,55 ve çeyrekler arası aralık 69,51–81,69 olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubunda FFM yüzdesi ortalama 70,59±7,66 olup minimum–maksimum değerleri 57,35–85,95, medyan 70,66 ve çeyrekler arası aralık 63,43–75,74 olarak belirlenmiştir.

Bel-boy oranı (WHtR) hasta grubunda ortalama 0,54±0,08 olup minimum–maksimum değerleri 0,38–0,79, medyan 0,55 ve çeyrekler arası aralık 0,46–0,59 olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubunda ortalama WHtR 0,53±0,08 olup minimum–maksimum değerleri 0,35–0,80, medyan 0,53 ve çeyrekler arası aralık 0,48–0,58 olarak belirlenmiştir.

Bel-kalça oranı (WHR) hasta grubunda ortalama 0,87±0,07 olup minimum–maksimum değerleri 0,71–1,03, medyan 0,86 ve çeyrekler arası aralık 0,83–0,93 olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubunda WHR ortalama 0,85±0,07 olup minimum–maksimum değerleri 0,64–1,06, medyan 0,84 ve çeyrekler arası aralık 0,78–0,89 olarak belirlenmiştir.

Toplam vücut suyu (TBW) hasta grubunda ortalama 37,93±7,03 kg olup minimum–maksimum değerleri 25,25–59,4 kg, medyan 36,42 kg ve çeyrekler arası aralık 32,75–41,95 kg olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubunda TBW ortalaması 36,59±7,22 kg olup minimum–maksimum değerleri 26,7–54,25 kg, medyan 34,3 kg ve çeyrekler arası aralık 31,6–40,5 kg olarak belirlenmiştir.

TBW yüzdesi hasta grubunda ortalama 54,5±6,8 olup minimum–maksimum değerleri 40,52–73,79, medyan 53,87 ve çeyrekler arası aralık 49,68–58,61 olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubunda TBW yüzdesi ortalama 50,43±5,75 olup minimum–maksimum değerleri 41,16–62,09, medyan 50,26 ve çeyrekler arası aralık 45,14–54,43 olarak belirlenmiştir.

Tahmini kas kitlesi (PMM) hasta grubunda ortalama 49,98±9,16 kg olup minimum–maksimum değerleri 32,95–77,7 kg, medyan 47,25 kg ve çeyrekler arası aralık 43,25–55,5 kg olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubunda PMM ortalaması 48,62±9,72 kg olup minimum–maksimum değerleri 35,7–73,85 kg, medyan 45,25 kg ve çeyrekler arası aralık 41,85–53,75 kg olarak belirlenmiştir.

PMM yüzdesi hasta grubunda ortalama 71,79±8,56 olup minimum–maksimum değerleri 53,66–92,06, medyan 71,56 ve çeyrekler arası aralık 66,01–77,49 olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubunda PMM yüzdesi ortalama 66,96±7,25 olup minimum–maksimum değerleri 54,47–81,78, medyan 66,89 ve çeyrekler arası aralık 60,16–71,51 olarak belirlenmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik ölçüm verileri ve vücut kompozisyon analizi Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır (Tablo 9).

Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve vücut kompozisyonu ölçümlerinin betimleyici istatistikleri

	Hasta				Kontrol			
	Ort.±SS	**Min-Max**	**Medyan**	**Q1-Q3**	**Ort.±SS**	**Min-Max**	**Medyan**	**Q1-Q3**
Hastalık süresi	9±7	0-36	7	3-13	-	-	-	-
Yas	40±11	19-62	41	32-49	40±10	23-54	44	28-50
Boy (cm)	166±9	148-192	167	160-172	166±10	148-191	163	160-172
Kilo (kg)	70,27±13,38	38,4-107,4	68,9	61,05-78,45	73,05±14,33	50,1-104,25	70,75	62,6-86,25
Vücut kitle indeksi (kg/m2)	25,52±4,71	14,45-41,95	25,34	22,37-28,24	26,42±4,75	17,75-40,16	25,77	23,03-29,34
Yağ (Kg)	17,58±8,43	1,15-43,2	15,93	11,85-23,5	21,78±8,09	9,5-44,4	21,2	14,65-26,55
Yağ (%)	24,3±9,04	2,99-43,53	24,45	18,31-30,49	29,41±7,66	14,05-42,65	29,34	24,26-36,57
Yağsız kitle (FFM) (kg)	52,69±9,58	34,75-81,75	49,95	45,8-58,45	51,27±10,33	37,65-77,7	47,65	44,1-56,6
Yağsız kitle yüzdesi (FFM%)	75,7±9,04	56,47-97,01	75,55	69,51-81,69	70,59±7,66	57,35-85,95	70,66	63,43-75,74
Bel-boy oranı (WHtR)	0,54±0,08	0,38-0,79	0,55	0,46-0,59	0,53±0,08	0,35-0,8	0,53	0,48-0,58
Bel-kalça oranı (WHR)	0,87±0,07	0,71-1,03	0,86	0,83-0,93	0,85±0,07	0,64-1,06	0,84	0,78-0,89
Total vücut suyu (TBW) (kg)	37,93±7,03	25,25-59,4	36,42	32,75-41,95	36,59±7,22	26,7-54,25	34,3	31,6-40,5
Total vücut suyu yüzdesi (TBW%)	54,5±6,88	40,52-73,79	53,87	49,68-58,61	50,43±5,75	41,16-62,09	50,26	45,14-54,43
Tahmini kas kitlesi (PMM) (kg)	49,98±9,16	32,95-77,7	47,25	43,25-55,5	48,62±9,72	35,7-73,85	45,25	41,85-53,75
Tahmini kas kitlesi yüzdesi (PMM%)	71,79±8,56	53,66-92,06	71,56	66,01-77,49	66,96±7,25	54,47-81,78	66,89	60,16-71,51

Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik verileri ve vücut kompozisyon analizi verileri karşılaştırıldığında; kilo, VKİ, FFM, TBW, PMM, bel çevresi, kalça çevresi ve bel-boy oranı (WHtR) açısından anlamlı fark saptanmadı (tümü p>0,05). Buna karşılık kontrol grubunda yağ kütlesi ve yüzdesi RRMS grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0,002 ve p<0,001). Bel-kalça oranı (WHR) ise RRMS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. (p=0,046)

Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik ve vücut kompozisyon analizi verilerinin karşılaştırılması

Değişken	RRMS (n=106) medyan (min-maks)	Kontrol (n=63) medyan (min-maks)	Mann-Whitney U (2-tailed) p
kilo (kg)	68,9 (38,4-107,4)	70,75 (50,1-104,25)	0.339
VKİ (kg/m²)	25,34 (14,45-41,95)	25,77 (17,75-40,16)	0.248
yağ (kg)	15,93 (1,15-43,2)	21,2 (9,5-44,4)	**0.002****
yağ (%)	24,45 (2,99-43,53)	29,34 (14,05-42,65)	**0.000****
FFM (kg)	49,95 (34,75-81,75)	47,65 (37,65-77,7)	0.158
TBW (kg)	36,42 (25,25-59,4)	34,3 (26,7-54,25)	0.132
PMM (kg)	47,25 (32,95-77,7)	45,25 (35,7-73,85)	0.172
bel çevresi (cm)	88,5 (62-127)	87 (62-128)	0.661
kalça çevresi (cm)	100 (78-140)	104 (81-135)	0.150
WHtR	0,55 (0,38-0,79)	0,53 (0,35-0,8)	0.681
WHR	0,86 (0,71-1,03)	0,84 (0,64-1,06)	**0.046***

Not: RRMS ve kontrol grupları normal dağılıma uymadığı için antropometrik ve BIA verileri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. *p<0.05 anlamlı kabul edildi. **Çoklu karşılaştırmalar ile Bonferroni düzeltmesi (.05/10=.005) uygulandığında p<0.005 anlamlı kabul edildi. FFM: yağsız kitle (kg), PMM: tahmini kas kitlesi (kg), RRMS: relapsing remitting multipl skleroz, TBW: total vücut suyu (kg), VKİ: vücut kitle indeksi, WHR: bel-kalça oranı, WHtR: bel-boy oranı

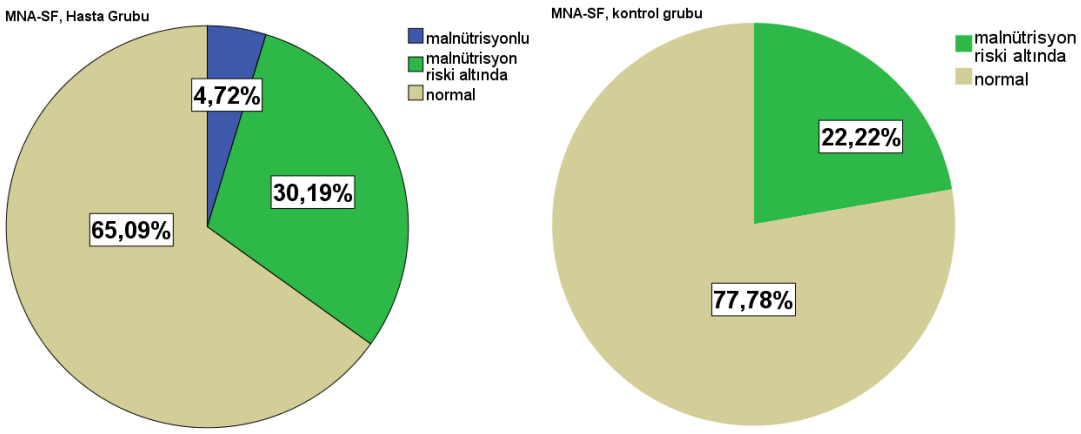
Hasta ve kontrol grubunda MNA-SF skorlarının dağılımı Tablo 10 ve 11'de ve Şekil 4'te gösterilmiştir. MNA-SF skoruna göre RRMS'li hastaların %4,7'si (n=5) malnütrisyonlu, %30,2'si (n=32) malnütrisyon riski altında ve %65,1'i (n=69) normal nütrisyonel durumda olarak saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda ise malnütrisyonlu katılımcı yokken, katılımcıların %22,2'si (n=14) malnütrisyon riski altında ve %77,8'i (n=49) normal nütrisyonel durumda olarak gözlenmiştir.

Tablo 10: Hasta grubu MNA-SF skorları dağılımı

	Sayı	Yüzde %
Malnütrisyonlu	5	4,7
Malnütrisyon riski altında	32	30,2
Normal	69	65,1
Total	106	100,0

Tablo 11: Kontrol grubu MNA-SF skorları dağılımı

	Sayı	Yüzde %
Malnütrisyon riski altında	14	22,2
Normal	49	77,8
Total	63	100,0



Şekil 4: Hasta ve kontrol gruplarının MNA-SF skorlarının dağılımları

Hasta ve kontrol gruplarının MNA-SF, Beck Depresyon Envanteri ve Sürekli Öfke-Öfke Tarzı Ölçeği puanlarının karşılaştırılmasına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Tablo 12'de sunulmuştur.

MNA-SF puanı hasta grubunda ortalama 12 (SS=2), kontrol grubunda ise 13 (SS=2) olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0.001). MNA-SF puanları kontrol grubunda anlamlı şekilde daha yüksek olarak belirlenmiştir. Bu fark için hesaplanan etki büyüklüğü orta düzeydedir (Cohen d=0.50).

Beck Depresyon Envanteri puanı hasta grubunda ortalama 13 (SS=9), kontrol grubunda ise 11 (SS=9) olarak belirlenmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.297). Etki büyüklüğü küçük düzeydedir (d=0.22).

Sürekli öfke puanı hasta grubunda ortalama 20 (SS=6), kontrol grubunda ise 19 (SS=5) olarak hesaplanmış ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.660). Etki büyüklüğü küçüktür (d=0.18).

Kontrol altına alınmış öfke puanı her iki grupta da ortalama 23 (SS=6) olarak bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0.807). Etki büyüklüğü ihmal edilebilir düzeydedir (d=0.00).

Dışa vurulan öfke puanı hasta grubunda ortalama 15 (SS=4), kontrol grubunda ise 14 (SS=3) olarak bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.157). Etki büyüklüğü küçük düzeydedir (d=0.27).

İçte tutulan öfke puanı hasta grubunda ortalama 16 (SS=5), kontrol grubunda ise 17 (SS=5) olarak belirlenmiş ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.331). Etki büyüklüğü küçük düzeydedir (d=-0.20).

SÖÖTÖ toplam puanı hasta grubunda ortalama 74 (SS=14), kontrol grubunda ise 72 (SS=9) olarak hesaplanmış olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.887). Etki büyüklüğü küçük düzeydedir (d=0.16).

Tablo 12: Hasta ve kontrol gruplarının MNA-SF, BDE ve SÖÖTÖ puanlarının karşılaştırılmasına ilişkin tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

		Ort.±SS	Min-Max	Medyan	Q1-Q3	p*	Cohen d
MNA-SF Puanı	Hasta	12±2	6-14	12	11-13	**0.001**	**0.50**
	Kontrol	13±2	8-14	14	12-14		
Beck Depresyon Envanteri	Hasta	13±9	0-44	11	5-20	0.297	0.22
	Kontrol	11±9	1-43	9	5-16		
Sürekli Öfke	Hasta	20±6	10-34	19	15-23	0.660	0.18
	Kontrol	19±5	8-33	18	15-22		
Kontrol Altına Alınmış Öfke	Hasta	23±6	9-32	23	19-27	0.807	0.00
	Kontrol	23±6	10-32	23	18-28		
Dışa vurulan Öfke	Hasta	15±4	9-30	14	12-18	0.157	0.27
	Kontrol	14±3	8-22	14	12-16		
İçte Tutulan Öfke	Hasta	16±5	8-29	15	12-19	0.331	0.20
	Kontrol	17±5	9-32	16	13-19		
SÖÖTÖ Toplam	Hasta	74±14	39-120	72	65-82	0.887	0.16
	Kontrol	72±9	44-94	72	67-78		

***Kullanılan test istatistiği:Mann-Whitney U testi, Cohen d: etki büyüklüğü** (0.20-0.50 küçük etki, 0.50-0.80 orta etki, ≥0.80 büyük etki) MNA-SF: mini-nütrisyonel değerlendirme-kısa form, SÖÖTÖ: sürekli öfke-öfke tarzı ölçeği

EDSS skorları ile demografik veriler ve vücut kompozisyonu değişkenleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir (Tablo 13).

EDSS ile yaş arasında pozitif yönde orta düzey istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r=0.312, p=0.001). Benzer şekilde EDSS ile hastalık süresi arasında da pozitif yönde orta düzey anlamlı bir ilişki saptanmıştır (r=0.453, p<.001).

Vücut kompozisyonu değişkenleri incelendiğinde EDSS ile kilo arasında pozitif yönde anlamlı orta düzey ilişki bulunmuştur (r=0.309, p=0.001). EDSS ile vücut kitle indeksi arasında da pozitif yönde düşük düzey anlamlı ilişki saptanmıştır (r=0.295, p=0.002). Ayrıca EDSS ile bel-boy oranı arasında da pozitif yönde düşük düzey anlamlı ilişki bulunmuştur (r=0.286, p=0.003).

EDSS ile yağsız vücut kitlesi (FFM) arasında pozitif yönde düşük düzeyde anlamlı ilişki belirlenmiştir (r=0.200, p=0.04). Benzer şekilde EDSS ile total vücut suyu arasında da pozitif yönde düşük düzey anlamlı ilişki saptanmıştır (r=0.201, p=0.039).

Boy, yağ miktarı, yağ yüzdesi, FFM yüzdesi, bel-kalça oranı, TBW yüzdesi, tahmini kas kitlesi ve kas kitlesi yüzdesi ile EDSS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 13: EDSS ile demografik ve vücut kompozisyonu değişkenleri arasındaki Spearman korelasyonları (n=106)

Değişken	Spearman r	p
Yaş	0.312	**0.001**
Hastalık süresi	0.453	**<0.001**
Boy (cm)	−0.008	0.935
Kilo (kg)	0.309	**0.001**
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	0.295	**0.002**
Yağ (kg)	0.184	0.058
Yağ (%)	0.138	0.160
Yağsız kitle (FFM, kg)	0.200	**0.040**
Yağsız kitle yüzdesi (FFM, %)	−0.138	0.160
Bel–boy oranı (WHtR)	0.286	**0.003**
Bel–kalça oranı (WHR)	0.161	0.100
Total vücut suyu (TBW, kg)	0.201	**0.039**
Total vücut suyu yüzdesi (TBW, %)	−0.121	0.217
Tahmini kas kitlesi (PMM, kg)	0.178	0.068
Tahmini kas kitlesi yüzdesi (PMM, %)	−0.164	0.094

Not: Spearman korelasyon katsayısı (r) raporlanmıştır.

MNA-SF puanı ile demografik veriler ve vücut kompozisyonu değişkenleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir (Tablo 14).

MNA-SF puanı ile yaş arasında pozitif yönde düşük düzey ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (r=0.266, p=0.006). Vücut kompozisyonu değişkenleri incelendiğinde MNA-SF puanı ile kilo (r=0.250, p=0.01), vücut kitle indeksi (r=0.285, p=0.003), yağ kütlesi (r=0.256, p=0.008), yağ yüzdesi (r=0.229, p=.018) ve bel-boy oranı (r=0.271, p=0.005) arasında pozitif yönde düşük düzey anlamlı ilişkiler bulunmuştur.

Buna karşılık MNA-SF puanı ile FFM yüzdesi (r=−0.229, p=0.018), TBW yüzdesi (r=−0.253, p=0.009) ve PMM yüzdesi (r=−0.240, p=0.013) arasında negatif yönde düşük düzey anlamlı ilişkiler saptanmıştır.

MNA-SF puanı ile hastalık süresi, boy, yağsız kitle (FFM), bel-kalça oranı, total vücut suyu miktarı ve tahmini kas kitlesi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 14: MNA-SF puanı ile demografik ve vücut kompozisyonu değişkenleri arasındaki spearman korelasyonları (n=106)

Değişken	r	p
Yaş	**0.266**	**0.006**
Hastalık süresi	0.044	0.659
Boy (cm)	−0.043	0.662
Kilo (kg)	**0.250**	**0.010**
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	**0.285**	**0.003**
Yağ (kg)	**0.256**	**0.008**
Yağ (%)	**0.229**	**0.018**
Yağsız kitle – FFM (kg)	0.111	0.257
Yağsız kitle yüzdesi (FFM, %)	**−0.229**	**0.018**
Bel-boy oranı (WHtR)	**0.271**	**0.005**
Bel-kalça oranı (WHR)	0.138	0.157
Total vücut suyu – TBW (kg)	0.097	0.322
Total vücut suyu yüzdesi (TBW, %)	**−0.253**	**0.009**
Tahmini kas kitlesi – PMM (kg)	0.101	0.301
Tahmini kas kitlesi yüzdesi (PMM, %)	**−0.240**	**0.013**

Not: Spearman korelasyon katsayısı (r) raporlanmıştır.

EDSS, MNA-SF, depresyon ve öfke ölçekleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelenmiş ve sonuçlar Tablo 15'te sunulmuştur.

EDSS ile Beck Depresyon Envanteri puanı arasında pozitif yönde orta düzey anlamlı ilişki saptanmıştır (r=0.311, p=0.001). EDSS ile MNA-SF puanı, sürekli öfke, kontrol altına alınmış öfke, dışavurulan öfke, içte tutulan öfke ve SÖÖTÖ toplam puanı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (p>0.05).

MNA-SF puanı ile Beck Depresyon Envanteri arasında negatif yönde düşük düzey anlamlı ilişki bulunmuştur (r=-0.233, p=0.016). Ayrıca MNA-SF puanı ile sürekli öfke (r=-0.298, p=0.002) ve içte tutulan öfke (r=-0.224, p=0.021) arasında da negatif yönde düşük düzeyde anlamlı ilişkiler saptanmıştır.

Beck Depresyon Envanteri puanı ile sürekli öfke arasında pozitif orta-yüksek düzey (r=0.552, p<0.001), dışavurulan öfke pozitif orta düzey (r=0.413, p<0.001), içte tutulan öfke öfke pozitif orta düzey (r=0.388, p<0.001) ve SÖÖTÖ toplam puanı öfke pozitif orta düzey (r=0.36, p<0.001) arasında pozitif yönde anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Buna karşın Beck Depresyon Envanteri ile kontrol altına alınmış öfke arasında negatif yönde öfke pozitif orta düzey anlamlı ilişki saptanmıştır (r=-0.371, p<0.001).

Sürekli öfke ile dışavurulan öfke arasında pozitif orta-yüksek düzey (r=0.580, p<0.001), içte tutulan öfke arasında pozitif orta-yüksek düzey (r=0.508, p<0.001) ve SÖÖTÖ toplam puanı arasında pozitif yüksek düzey (r=0.732, p<0.001) anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Sürekli öfke ile kontrol altına alınmış öfke arasında ise negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır (r=-0.233, p=0.016).

SÖÖTÖ toplam puanı ile kontrol altına alınmış öfke (r=0.269, p=0.005) arasında pozitif yönde düşük düzey, dışavurulan öfke (r=0.764, p<0.001) ve içte tutulan öfke (r=0.735, p<0.001) arasında pozitif yönde yüksek anlamlı ilişkiler belirlenmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasında inkontinans varlığının dağılımı ki-kare testi ile incelenmiştir. Tablo 16'da sonuçlar verilmiştir. Ki-kare analizine ilişkin varsayımlar incelendiğinde hiçbir hücrede beklenen frekansın 5'ten küçük olmadığı ve minimum beklenen değerin 13.79 olduğu görülmüştür. Bu nedenle Pearson ki-kare testinin kullanımı uygundur.

Tablo 15: EDSS, MNA-SF, depresyon ve öfke ölçekleri arasındaki Spearman korelasyon matrisi (n=106)

Değişken	1	2	3	4	5	6	7
1. EDSS	-						
2. MNA-SF	0.044	-					
3. Beck Depresyon Envanteri	**0.311****	**-0.233***	-				
4. Sürekli Öfke	0.011	**-0.298****	**0.552****	-			
5. Kontrol Altına Alınmış Öfke	-0.150	0.164	**-0.371****	**-0.233***	-		
6. Dışa vurulan Öfke	0.007	-0.106	**0.413****	**0.580****	-0.053	-	
7. İçte Tutulan Öfke	-0.065	**-0.224***	**0.388****	**0.508****	-0.060	**0.555****	-
8. SÖÖTÖ Toplam	-0.096	-0.177	**0.360****	**0.732****	**0.269****	**0.764****	**0.735****

Not: Spearman korelasyon katsayıları raporlanmıştır. (0.0-0.199 anlamlı korelasyon yok, 0.200-0.299 düşük, 0.300-0.599 orta, 0.60-0.799 yüksek, 0.80-1.00 çok yüksek korelasyon) *p < 0.05, ** p < 0.01
EDSS: expanded disability status scale, MNA-SF: mini-nütrisyonel değerlendirme-kısa form, SÖÖTÖ: sürekli öfke-öfke tarzı ölçeği

Tablo 16: Hasta ve kontrol gruplarında inkontinans varlığının karşılaştırılmasına ait ki-kare testi sonuçları

İnkontinans	Hasta (n=106)	Kontrol (n=63)	Toplam (n=169)
Var	34 (32.1%)	3 (4.8%)	37 (21.9%)
Yok	72 (67.9%)	60 (95.2%)	132 (78.1%)

Not: Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. $\chi^2(1)=17.239$, **p<0.001**

Hasta grubunda inkontinans görülme oranı (var/yok seçeneğini belirttikten sonra) %32,1 (34/106) iken kontrol grubunda %4,8 (3/63) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında inkontinans varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($\chi^2(1)=17.239$, $p<0.001$). Bu sonuç iki grup arasında inkontinans görülme oranının tesadüfen oluşma olasılığının çok düşük olduğunu gösterir. İnkontinans hasta grubunda kontrol grubuna göre çok daha sık görülmektedir.

Hasta grubunda üriner inkontinans belirleme anketlerindeki yarı-yapılandırılmış sorular aracılığıyla tespit edilen üriner inkontinans varlığı ile EDSS, MNA-SF, BDE arasındaki ilişki Mann Whitney U testi ile incelenmiştir (Tablo 17).

EDSS skorları inkontinans varlığında artmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlıdır. (inkontinans yok: 1,0, inkontinans var: 2,0, p=0.003) BDE ile elde edilen depresyon şiddeti skorları üriner inkontinans varlığında inkontinans yokluğuna göre daha yüksek olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. (inkontinans yok: 7, inkontinans var: 16, p<0.001) MNA-SF ile inkontinans varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (p=0.76)

Tablo 17: RRMS hastalarında inkontinans varlığının EDSS, MNA-SF ve BDE skorlarıyla ilişkisi

Değişken	**İnkontinans yok** (n=51) medyan (min-maks)	**İnkontinans var** (n=55) medyan (min-maks)	**Mann-Whitney U (2-tailed) p**
EDSS	1,0 (0-6,0)	2,0 (0-6,0)	**0.003***
MNA-SF	12 (6-14)	12 (6-14)	0.760
Beck Depresyon E.	7 (0-44)	16 (0-36)	**0.000***

Üriner inkontinans belirleme anketinde yarı-yapılandırılmış soruların uygulanması sonrası RRMS grubunda inkontinans varlığı dağılımı gösterilmiştir. Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. p<0.05*
EDSS: expanded disability status sclae, MNA-SF: mini-nütrisyonel değerlendirme-kısa form

Hasta grubunda dizabilite düzeyi ile bağımsız ilişkili faktörleri değerlendirmek amacıyla çoklu lineer regresyon analizi yapılmıştır (Tablo 18). Modelde bağımlı değişken olarak EDSS skoru, bağımsız değişkenler olarak ise yaş, hastalık süresi, bel-boy oranı (WHtR), MNA-SF puanı, BDE skoru ve inkontinans varlığı yer aldı. Kurulan regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulundu (F=7,017; p<0,001). Modelin açıklayıcılık düzeyi R^2=0,301 olup, düzeltilmiş açıklık katsayısı Adjusted R^2=0,258 olarak saptandı. Buna göre model, EDSS skorundaki varyansın %30,1'ini açıklamaktaydı.

Regresyon katsayıları incelendiğinde, hastalık süresi (B=0,081; β=0,372; %95 GA: 0,039-0,124; p<0.001) ve BDE skorunun (B=0,039; β=0,226; %95 GA: 0,006-0,071; p=0.021) EDSS ile bağımsız olarak anlamlı ilişkili olduğu görüldü. Buna karşın

yaş (p=0.995), WHtR (p=0.218), MNA-SF puanı (p=0.491) ve inkontinans varlığı (p=0.281) EDSS ile bağımsız ilişki göstermedi.

Kolinearite istatistiklerinde tüm değişkenler için VIF değerlerinin düşük düzeyde olduğu izlendi (tümü<2); bu durum modelde belirgin çoklu lineer bağlantı sorunu olmadığını düşündürdü. Standardize artıkların histogramı değerlendirildiğinde, artıkların dağılımının yaklaşık normal dağılım ile uyumlu olduğu görüldü.

Tablo 18: RRMS hastalarında EDSS ile ilişkili faktörlerin çoklu lineer regresyon analizi

Değişken	B	Std. hata	β	t	p	%95 GA
Yaş	0.000	0.017	0.001	0.007	0.995	-0.034-0.034
Hastalık süresi	0.081	0.021	0.372	3.802	**<0.001**	0.039-0.124
WHtR	2.523	2.034	0.129	1.240	0.218	-1.564-6.560
MNA-SF	0.050	0.073	0.064	0.691	0.491	-0.094-0.194
BDE	0.039	0.016	0.226	2.344	**0.021**	0.006-0.071
İnkontinans varlığı	0.327	0.302	0.101	1.084	0.281	-0.272-0.927

RRMS grubunda EDSS bağımlı değişken alınarak çoklu lineer regresyon analizi yapılmıştır. Modele yaş, hastalık süresi, bel-boy oranı, MNA-SF puanı, BDE skoru ve inkontinans varlığı dahil edilmiştir. $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. (Model: $R=0,548$; $R^2=0,301$; Düzeltilmiş $R^2=0,258$; $F=7,017$; $p<0.001$)
BDE: Beck depresyon envanteri, MNA-SF: mini-nütrisyonel değerlendirme-kısa form, WHtR: bel-boy oranı

5. TARTIŞMA

5.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamıza dahil edilen katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımları birbirine benzerdi (sırasıyla %71,7 ve %71,4 kadın, 40±11 yıl ve 40±10 yıl). Bu benzerlik, çalışmada yaş ve cinsiyet açısından görece tasarımın dengeli oluşturulduğunu göstermektedir. Kadın-erkek oranı hasta popülasyonunda 2,5:1 olup, 2020'de yapılan global epidemiyolojik çalışmayla paralellik göstermektedir (20).

Buna karşın, hasta ve kontrol grupları arasında sosyoekonomik durum açısından belirgin farklılıklar dikkat çekmektedir. Hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük eğitim düzeyleri gözlemlenirken, ekonomik durum da heterojen bir dağılım sergilemekte, görece kontrol grubunda daha iyi gelir düzeyleri görülmektedir. Bu durum beslenme durumu, sağlık hizmetlerine erişim, depresif belirtiler ve yaşam tarzı ile ilişkili değişkenler yorumlanırken sosyoekonomik faktörlerin de göz önünde bulundurulması ve dikkatli analiz edilmesi gerektiğini hatırlatır.

Hasta grubunun genç-orta yaş yetişkinlerden oluşması beklenen bir bulgudur ve hastalık süresi dağılımları heterojendir. Bu durum, çalışmamızın gerçek yaşam verilerine daha yakın bir örneklem üzerinden değerlendirme yapılmasına olanak sağladığını düşündürmektedir.

Öte yandan komorbid hastalık varlığına bakacak olursak; hasta grubunda ikincil otoimmün hastalıklar (%8,5; en sık Hashimato tiroiditi), kontrol grubunda ise diyabet (%31,7) tanısı mevcuttu. Psikiyatrik hastalıklar ise hasta grubunda ikinci en sık bildirilen komorbidite olmuştur. Bu bulgular mevcut literatür ile komorbid hastalık türü açısından benzerlik göstermekte birlikte sıklık açısından tam örtüşmemektedir (153). Söz konusu bulgu, örneklem büyüklüğü farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda hasta popülasyonunda son kullanılan immünmodülatör tedaviler arasında heterojen bir dağılım (%26,4 teriflunomid, %22,6 dimetil fumarat, %11,3 kladribin) olmakla birlikte bu sonuçlar hastalık süresi heterojenliğinin yanı sıra değişen tedavi stratejilerinin klinik uygulamamıza yansıması ile ilişkili olabilir. Ancak, bu durumun daha net değerlendirilebilmesi için geniş popülasyonlu kohortlara ihtiyaç vardır.

Temel olarak, ilk bulgular; örneklemin RRMS'in beklenen demografik özelliklerini yansıtması, ancak sosyoekonomik açıdan hasta ve kontrol grupları arasında benzerlik olmadığı şeklindedir. Bu bağlam, takip eden alt başlıklarda sunulan malnütrisyon sıklığı, antropometrik farklılıklar, dizabilite ilişkileri ve nöropsikiyatrik bulguların yorumlanmasında temel arka planı oluşturmaktadır.

5.2. HASTA VE KONTROL GRUPLARINDA MNA-SF SKORLARI

Bu çalışmada hasta grubunun yaklaşık 1/3'inde normal nütrisyonel durumdan sapma görülmüştür. Çalışmamızda aynı zamanda hasta grubunda kontrol grubuna göre MNA-SF skorlarında anlamlı düşüklük tespit edilmiştir. Ayrıca bu fark için hesaplanan etki büyüklüğünün orta düzeyde olması (Cohen d=0.50), istatistiksel farklılığın yalnızca örneklem büyüklüğü farklılığından kaynaklanmadığını, klinik olarak da dikkate alınması gereken bir ayrımı yansıttığını düşündürmektedir.

Daha önce MNA-SF skoru ile MS hastalarının malnütrisyon düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Ancak Sorgun ve ark. yaptığı bir çalışmada, MS hastaları ve diğer kronik hastalığı olan hastaların serum albümin düzeyi değerlendirilmiş, MS hastalarında yetersiz beslenmenin daha yaygın olduğu görülmüştür (170). Literatürde MS hastalarında malnütrisyon ve beslenme bozuklukları incelendiğinde malnütrisyon sıklığı hakkında değişken veriler mevcuttur (171). Bu durum malnütrisyon için kullanılan tarama yöntemlerinin çeşitliliğinden kaynaklanıyor olabilir.

Hasta grubunda malnütrisyon prevalansının malnütrisyon riski oranına göre daha düşük olması, çalışmaya dahil edilen popülasyonun genel klinik özellikleriyle birlikte değerlendirildiğinde daha anlamlı hale gelmektedir. Bu bağlamda, çalışmada EDSS≥7 ileri düzey dizabilitesi olan hastaların dışlanmış olması ve akut atak dönemindeki olguların dahil edilmemesi ağır malnütrisyon oranının sınırlı kalmasına katkıda bulunmuş olabilir.

MNA-SF puan ortalamasının hasta grubunda 12 olması malnütrisyon riski yönünden normal ancak sınırda bir popülasyonu temsil eder. Buna ek olarak hastalık süresi, depresif belirtiler, inkontinans, olası fiziksel inaktivite ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi çok sayıda faktörün kümülatif etkisi, henüz bariz malnütrisyon düzeyine ulaşmayan ancak beslenme açısından hassas bir hasta alt grubunun ortaya çıkmasına neden olmuş görünmektedir. Bariz malnütrisyon klinik takiplerde fark edilmeyebilir, ESPEN önerilerine benzer şekilde risk yönünden değerlendirme uygun olacaktır (3).

Sonuç olarak, MNA-SF bir nütrisyonel tarama testi olup daha öncesinde geriatrik popülasyonda ve Alzheimer, inme gibi nörolojik durumlarda çalışılmıştır (137). Güncel literatürde spesifik olarak MS hastalarında MNA-SF ile EDSS

arasındaki ilişkiyi birebir gösteren ve MS hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında MNA-SF skorlarını karşılaştıran bir çalışma yoktur. Bu durum çalışmamızın özgünlüğünü artıran bir unsur olarak öne çıkmaktadır.

5.3. HASTA VE KONTROL GRUPLARINDA VÜCUT KOMPOZİSYONU VE ANTROPOMETRİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada RRMS ve kontrol grupları arasında kilo, VKİ, FFM, TBW, PMM, bel çevresi, kalça çevresi, WHtR verilerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Buna karşın FM ve FM% kontrol grubunda ($p=0.002$ ve $p<0.001$), WHR ise hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur ve bu veriler istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $p=0.002$, $p<0.001$ ve $p=0.046$). Mevcut analizlerde gruplar arasında belirgin ayrışmanın toplam vücut ağırlığından çok vücut kompozisyon analizinin özellikle yağ bileşeninde ortaya çıktığı söylenebilir. Yağ oranı ve yüzdesinin hasta grubunda düşük olması, Pilutti ve ark. düzenlediği meta-analiz çalışmasıyla uyumludur (172).

Yalnızca kilo ve VKİ ile gözden kaçabilecek bazı vücut kompozisyonu farklılıkları, BIA ile daha görünür hale gelmiştir. Matusik ve ark. çalışması bizim çalışmamızı destekler niteliktedir (152). Literatürdeki veriler yalnızca beden ölçümlerinin nütrisyon değerlendirmesinde eksik kaldığını, vücut kompozisyonunun alt bileşenlerine de değerlendirmede dikkat edilmesi gerektiğini desteklemektedir (172,173).

5.4. HASTALARDA MNA-SF SKORLARI İLE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE VÜCUT KOMPOZİSYONU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalarda MNA-SF puanı ile yaş, kilo, VKİ, FM, FM% ve WHtR arasında pozitif yönde düşük düzey anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Diğer taraftan PMM% ve TBW% arasında negatif yönde düşük düzey anlamlı ilişki gösterilmiştir. Bu tablo, örneklemimizde daha yüksek MNA-SF puanlarının daha iyi kas dağılımından çok, daha yüksek vücut ağırlığı ve yağ kompozisyonu ile seyrettiği yönündedir.

Mevcut bulgular ışığında MNA-SF testinde VKİ parametresinin halihazırda bulunması nedeniyle kilo ve VKİ ile MNA-SF arasındaki pozitif yönlü korelasyon

beklenen bir bulgudur. Nitekim MNA-SF'in temel amacı ayrıntılı vücut kompozisyon analizi değil, malnütrisyon riskini hızlı ve pratik bir biçimde taramaktır (137).

Öte yandan mevcut verilerin dikkatli yorumlanması gerekir. MNA-SF puanının yüksek olması her zaman ideal nütrisyonel durum anlamına gelmeyebilir. Genç erişkin MS'li bireylerde obezite yaygın bir risk faktörüdür (174). Bu nedenle düşük malnütrisyon riski ile eş zamanlı artmış adipozite de birlikte görülebilir. Literatürde de MNA ve MNA-SF'in adipozite varlığında yorumlanmasının sınırlı kalabileceği vurgulanmaktadır (175).

Son olarak, çalışmamızın yalnızca RRMS hastalarını içermesi, görece daha iyi fonksiyonel durumda, dizabilitesi daha düşük popülasyonun çalışmaya dahil edilmesi ve DXA yerine BIA kullanılması da bulguların yönünü etkilemiş olabilir.

5.5. HASTALARDA EDSS SKORLARI İLE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE VÜCUT KOMPOZİSYONU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda hasta grubunda EDSS skorları ile yaş, hastalık süresi ve vücut ağırlığı arasında pozitif yönde orta düzey; yine VKİ, FFM, WHtR ve TBW arasında pozitif yönde düşük düzey istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlenmiştir. Yaş ve hastalık süresinin EDSS ile aynı yönde korelasyon göstermesi hastalığın doğal seyri açısından beklenen bir durumdur. Mevcut veriler dizabilitenin genel vücut ölçümleri, yağ bileşenini içeren ve abdominal yağlanmayı gösteren parametreler ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Bu bulgular güncel literatürle kısmen uyumludur. Giannopapas ve ark. 2024'te yaptığı bir meta-analizde MS'te antropometrik ölçümler sonucu elde edilen abdominal yağlanmayla ilişkili WHtR ve santral adipozitenin daha yüksek EDSS ile ilişkili olduğu, VKİ ile ilgili daha çelişkili sonuçların varlığı gösterilmiştir(176). Benzer şekilde çalışmamızda EDSS ile WHtR arasında pozitif yönlü ilişkinin gösterilmesi mevcut literatürle paralellik göstermektedir (173).

Öte yandan araştırmamızda EDSS ile VKİ arasında anlamlı ilişki bulunmuş olması, bazı güncel çalışmalardan ayrılan bir noktadır. Çünkü literatürde VKİ'nin MS'te gerçek adipoziteyi yeterince yansıtamadığı ve vücut kompozisyonundaki

değişiklikleri maskeleyebildiği vurgulanmaktadır. Pilutti ve ark. da VKİ'nin MS'te adipoziteyi olduğundan daha düşük gösterebileceğini bildirmişlerdir (172).

Çalışmamızın mevcut literatüre göre beklenmeyen yönlerinden biri ise yağsız kütle ve total vücut suyu kütlesinin EDSS ile pozitif yönde ilişkisinin saptanmasıdır (173). İlk değerlendirmede bu durum paradoksal görünebilir, ancak ilgili yüzde değerleri ile (FFM% ve TBW%) benzer ilişkinin görülmemesi asıl belirleyicinin doku kompozisyonundan çok total beden büyüklüğü olabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda daha iri yapılı katılımcılarda mutlak yağsız kütle ve total su miktarının fazla olması olasıdır.

Matusik ve ark. MS hastalarında daha yüksek dizabilitenin daha düşük yağsız kütle ve daha yüksek yağ kütlesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (173). Bizim çalışmamızda ise yağ kütlesi ile EDSS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Bu farklılık muhtemelen örneklem özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Daha düşük EDSS'li RRMS hastalarının çalışmaya dahil edilmesi ve progresif fenotiplerin çalışmaya alınmaması ileri dizabilitede daha belirgin saptanan kompozisyon değişikliklerinin bizim örneklemimize sınırlı yansımasıyla sonuçlanmış olabilir.

Bir başka olası neden ise yöntemsel farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. BIA klinik kullanımda pratik ve hızlı uygulanabilir bir yöntem olmasının yanı sıra, DXA kadar ayrıntılı bölgesel analiz imkanı sunmamaktadır (147). Bu nedenle daha hassas analiz yöntemlerle elde edilen verilerle sonuçların tam örtüşmemesi beklenebilir. Öte yandan, fiziksel aktivite, diyet tercihleri ve kümülatif steroid maruziyeti gibi değişkenlerin analiz edilmemesi bu çalışmanın kısıtlılıklarındandır ve ilişkilerin yönünü etkilemiş olabilir.

5.6. HASTALARDA EDSS İLE MNA-SF SKORLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda EDSS ile MNA-SF skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($r=0.044$, $p>0.05$). Bu bulguya paralel olarak, lineer regresyon analizinde de MNA-SF, EDSS ile bağımsız ilişkili bir değişken olarak öne çıkmamıştır ($B=0.050$, $p=0.491$). Verilerimiz, RRMS örneklemimizde MNA-SF ile elde edilen

nütrisyonel risk düzeyinin dizabilite ile doğrudan ve güçlü bir paralellik göstermediğini düşündürmektedir.

Bu sonuç, güncel literatürle tamamen çelişen bir durum oluşturmamaktadır. Titcomb ve ark. 2025'teki bir derlemesinde, çalışmaların toplu değerlendirilmesi sonucu başlangıçtaki dizabilite durumu ile malnütrisyon arasında tutarlı bir ilişki gösterilemediği belirtilmiştir (171). Dizabilite ile malnütrisyon arasında olası bir ilişki düşünülse de, bu ilişki her çalışmada aynı şekilde gösterilememiştir. Mevcut verilerimiz de bu heterojen sonuçlar ile uyumludur.

Öte yandan güncel bir çalışmalarda beslenme durumunun fonksiyonel durumla ilişkili olabileceği yönünde veriler olmasına karşın, bu çalışmada EDSS yerine farklı fonksiyonel ölçeklerle değerlendirmeler yapılmıştır (177). Nitekim söz konusu bulgular, çalışma tasarımımızla birebir karşılaştırılamamaktadır. Yine de MS'te beslenme durumunun dizabilite artışı ile ilişkili olabileceğini destekleyen bir arka plan sunmaktadır.

Çalışmamızda EDSS≥7 hastaların dahil edilmemesi, hastaların dağılımı ve malnütrisyon şiddeti açısından görece sınırlılık oluşturmuş olabilir. MNA-SF, literatürde daha yaşlı popülasyonda çalışılmış bir tarama aracı olup örneklemin genç-erişkin bireyleri içermesi nedeniyle yetersiz kalmış olabilir. Ayrıca MNA-SF, MS'e spesifik vücut kompozisyon değişikliklerini ya da sarkopeni, adipozite örüntülerini direkt ölçememektedir. Ek olarak, MNA-SF'in 2023 NUTRISEP çalışmasındaki gibi ayrıntılı diyet analizi, biyokimyasal parametreler ile desteklenmemiş olması da çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir (178).

Sonuç olarak, RRMS'te dizabilite ve beslenme durumu arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için ileri dizabiliteli olguları ve MNA-SF'e ek olarak DXA gibi daha hassas vücut kompozisyon ve biyokimyasal analizleri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.7. KATILIMCILARIN DEPRESYON VE ÖFKE SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda katılımcıların nöropsikiyatrik profilleri incelendiğinde, hasta ve kontrol grupları arasında BDE, sürekli öfke, kontrol altına alınmış öfke, dışavurulan öfke ve içte tutulan öfke puanları alt ölçekleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşın, hasta grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde, BDE

ile EDSS skorları arasında pozitif yönde orta düzey (r=0.311, p<0.01), MNA-SF ile negatif yönde düşük düzey anlamlı ilişki saptanmıştır (r=-0.233, p<0.05). Öfke alt ölçekleri ile EDSS arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Mevcut nöropsikiyatrik bulgular, hasta grubunda depresif belirtilerin hem dizabilite hem de malnütrisyon şiddeti ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Depresif semptomlar açısından bulgularımız literatürle benzerlik göstermektedir. Güncel derlemeler ve klinik araştırmalarda depresyon ve anksiyetenin MS'te görülen en sık nöropsikiyatrik belirtiler olduğu ve depresyon prevalansının %25-65 arasında bildirildiği vurgulanmaktadır (179,180).

Bir başka dikkat çekici bulgu ise MNA-SF ile depresyon arasındaki negatif ilişkidir. Depresyon semptom skorları arttıkça malnütrisyon şiddetinin artığı görülmektedir. Güncel veriler, MS'te diyet kalitesi, beslenme parametreleri ve depresif semptomlar arasında anlamlı ilişkiler olabileceğini desteklemektedir. Akdeniz tipi diyetin daha düşük depresif belirti ve daha düşük dizabilite ile ilişkisi gösterilmiştir (181). Bu nedenle bulgularımız MS hastalarında dizabilitede yalnızca metabolik bir alan değil, psikolojik yükle de ilişkili çok boyutlu bir yapı olduğunu desteklemektedir.

Öfke ve alt ölçek skorlarında heterojen veriler mevcuttur. Literatürde MS hastalarında irritabilite, agresyon ve emosyonel labilite görülebileceği, ancak depresyon kadar bu durumların yaygın ele alınmadığı görülmektedir. Kısıtlı verilerden gözlenebildiği kadarıyla, bir çalışmada sinirlilikte artış bildirilmiş olsa da, güncel çalışmalarda bu alanda fikir birliği oluşmamıştır (182). Çalışmamızda MNA-SF ile sürekli öfke ve içte tutulan öfke alt ölçekleri arasında negatif ilişki; duygusal yük arttıkça nütrisyonel durumun da olumsuz etkilenebileceğini düşündürmektedir.

5.8. ÜRİNER İNKONTİNANS SIKLIĞI VE ÜRİNER İNKONTİNANS ALT TİPLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda ilk sorgulamada hastalara sorulduğunda inkontinans varlığı hasta grubunda %32,1, kontrol grubunda ise %4,8 oranında saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). Yarı-yapılandırılmış semptom temelli anket sorgulaması sonrasında ise hasta grubunda bu oran %51,9'a yükselmiştir. Hasta grubunda alt tip dağılımında mikst tip inkontinans (%18,9) ve urge inkontinans (%17) ön plandayken; kontrol grubunda ise mikst tip (%12,7) ve stres tipi inkontinans (%9,5)

ön planda görülmüştür. Mevcut veriler, RRMS hastalarda üriner semptomların sık olduğunu ve doğrudan semptom sorgulamasının klinik olarak inkontinansı olduğundan daha düşük gösterebileceğini düşündürmektedir.

Bu bulgular mevcut literatürle genel olarak uyumludur. Yapılan güncel çalışmalarda MS hastalarında üriner inkontinans prevalansının %60'ın üzerine çıkabilmekte olduğu ve en sık urge ve takibinde mikst tip inkontinans görüldüğü bildirilmiştir (183,184). Çalışmamızda yarı-yapılandırılmış semptom temelli anket ile elde edilen %51,9'luk oran literatürde bildirilen geniş aralık içinde yer almakta ve mikst ve urge inkontinans tipinin ön planda olması mevcut çalışmalarla paralellik göstermektedir (184,185).

5.9. ÜRİNER İNKONTİNANSIN DİZABİLİTE, DEPRESİF SEMPTOMLAR VE MALNÜTRİSYON İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda hastalarda üriner inkontinans varlığı ile EDSS ve BDE skorları, inkontinansı olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Öte yandan MNA-SF skoru ile inkontinans varlığı arasında anlamlı ilşki saptanmamıştır. Bu bulgular, üriner inkontinansın artmış dizabilite ve depresyon şiddeti ile ilişkili olabileceğini, beslenme durumuyla ise anlamlı ilişkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Üriner inkontinans varlığının EDSS skorlarıyla anlamlı ilişkisinin saptanması, beklenen bir bulgudur. Çünkü EDSS skorlamasında mesane ve gastrointestinal sistem sorgulaması ile toplam puana katkı sağlanır (116).

Depresif semptomlar ve inkontinans varlığı yönünden bakıldığında, bulgularımız mevcut literatürle uyumludur. Alt üriner sistem semptomlarının depresyonla ilişkisinin incelendiği çalışmalarda, üriner semptom yükü arttıkça depresif semptomların da arttığı gösterilmiştir (186,187). Akkoç ve ark. tasarladığı bir başka erkek MS kohortunda da üriner sistem semptomlarının depresyon ve yaşam kalitesiyle bozulmayla seyrettiği tespit edilmiştir (188). Verilerimizde inkontinans varlığında BDE skorunun belirgin artmış olması, bu ilişkinin RRMS popülasyonunda da korunduğunu düşündürmektedir.

Dikkat edilmesi gereken nokta ise, yarı-yapılandırılmış semptom tarama ve üriner inkontinans alt tipi belirleme anketi semptom temelli olup, katılımcılarda ürodinamik doğrulamanın yapılmamış olmasıdır.

5.10. EDSS İLE İLİŞKİLİ BAĞIMSIZ DEĞİŞKENLERİN ÇOKLU LİNEER REGRESYON ANALİZİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda kurulan çoklu lineer regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve EDSS skorundaki varyansın %30,1'ini açıklamıştır. Modelde hastalık süresi ve BDE skoru EDSS ile bağımsız olarak anlamlı ilişkili bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.021$). Yaş, WHtR, MNA-SF puanı ve üriner inkontinans varlığı ile tek değişkenli düzeyde dikkat çekici görünmelerine rağmen, çok değişkenli modelde bağımsız anlamlılığını sürdürememiştir. Mevcut veriler ışığında, RRMS grubunda dizabilite düzeyinin en güçlü biçimde hastalık süresi ve depresif semptom şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Nitekim RRMS'te zaman içinde biriken inflamatuvar yük ve gelişen nörodejenerasyon sonucu hastalık süresi arttıkça dizabilitenin de artması beklenmektedir. Bulgularımız klinik gerçeklikle uyumludur.

Hasta grubunda BDE ile EDSS arasındaki pozitif korelasyon varlığı ve regresyon modelinde bağımsız ilişkinin gösterilmesi; depresyonun RRMS'te yalnızca hastalığa eşlik eden bir psikiyatrik durum olmadığını, daha yüksek klinik yük ve daha kötü işlevsellikle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda MS hastalarda depresyonun sık görüldüğü ve klinik değerlendirmede aktif ele alınması gerektiği vurgulanmaktadır (189). Bu bağlamda bulgumuz, depresif belirtilerin RRMS'te dizabilite artışıyla bağımsız olarak ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Bel-boy oranı ve üriner inkontinansın modelde bağımsız belirleyici olarak kalmaması dikkat çekicidir. Yapılan önceki analizlerde WHtR ve EDSS arasındaki anlamlı korelasyon, inkontinans varlığında da EDSS artışı gösterilmiştir. Ancak regresyon analizinde bu bağlantısallığın kaybolduğu görülmektedir. Özellikle inkontinans, hastalık süresi veya depresif semptom yükü üzerinden şekilleniyor olabilir. WHtR gibi abdominal yağ dağılımını gösteren ölçümler tek başına bağımsız belirleyici olmaktan ziyade geniş klinik yükün bir parçası olabilirler.

MNA-SF'in regresyon modelinde anlamlı kalmaması, önceki analizlerde tartıştığımız bakış açısını destekler niteliktedir. MNA-SF bazı antropometrik ve psikolojik değişkenlerle ilişkili bulunmuş olsa da, EDSS'yi bağımsız olarak açıklayamamıştır. Bu bulgumuz yine güncel literatürle uyumludur (171).

Modelin açıklayıcılık düzeyinin %30,1 olması, EDSS varyansının yaklaşık üçte ikisinin model dışında kaldığını göstermektedir. Radyolojik yük, lezyon yerleşimi, SSS atrofi varlığı, yorgunluk, kognitif etkilenme, fiziksel aktivite, tedaviye yanıt ve komorbiditeler gibi birçok faktör EDSS üzerinde etkili olabilir. Güncel çalışmalarda da işlevselliği belirleyen yapının multifaktöriyel olduğu vurgulanmaktadır (190). Bu kapsamda modelimizin anlamlı olması değerli olmakla birlikte, EDSS'nin tüm belirleyicilerini kapsadığı düşünülmemelidir.

5.11. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ

Bu çalışmanın en güçlü yönlerinden biri, RRMS hastalarında malnütrisyon riskinin çok boyutlu değerlendirilmesine fırsat oluşturmasıdır. Hastalarda malnütrisyon riski antropometrik ölçümler, biyoelektrik empedans analizi ile vücut kompozisyonu ölçümü, EDSS skorları, BDE, öfke profilleri ve üriner inkontinans varlığı ile değerlendirilmiştir.

Bir başka güçlü yön ise hasta grubunun sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış olmasıdır. Özellikle MNA-SF ile antropometrik ve vücut kompozisyonu verilerinin kontrol grubu verileriyle değerlendirilmiş olması, bulguların klinik anlamını artırmıştır.

Hem hasta hem de kontrol grubunda basit vücut ölçümlerinin yanı sıra, BIA kullanılarak detaylı vücut kompozisyon analizi yapılmıştır. Bu durum, basit ölçümlerle gözden kaçabilecek subklinik malnütrisyonun ve malnütrisyon riskinin daha hassas bir şekilde tespit edilmesine olanak sağlamıştır.

Nitekim, RRMS hasta grubunda bütüncül yaklaşımın sonucu olarak, daha önce spesifik olarak detaylı araştırılmamış öfke profili analizlerinin yanı sıra, depresif semptom yükü ve üriner inkontinans tipleri ve sıklığı analiz edilmiştir. Bu durum, çalışmamızda daha kapsamlı bir klinik çerçeve kurulmasını sağlamıştır. Bu nedenle çalışmamız, yalnızca beslenme-dizabilite ilişkisini değil, hastaların yaşam kalitesini

etkileyebilecek diğer faktörlerin de görünür olması açısından özgün bir katkı sunmaktadır.

Analiz yaklaşımı basit grup karşılaştırmalarından ibaret olmayıp, korelasyon analizleri ve çoklu lineer regresyon modeli ile kompleks değerlendirme imkanı sunmaktadır. Mevcut veriler hangi değişkenin hangi oranlarda dizabilite ile ilişkili olabileceği yönünden daha sağlıklı ve güçlü yorum yapılmasına olanak vermiştir.

Son olarak hasta popülasyonu ve hastalık süresi dağılımının dengeli olması, çalışmamızda gerçek yaşam pratiğine yakın değerlendirme yapmamızı sağlamıştır. Bu nedenle elde edilen bulgular, klinik nöroloji pratiğinde daha anlamlı değerlendirme fırsatını sunmaktadır.

5.12. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın tek merkezli, gözlemsel, prospektif ve kesitsel tasarımı değişkenler arasında nedensellik kurmamızı engellemektedir. Özellikle beslenme durumu, dizabilite depresif belirtiler ve üriner inkontinans arasındaki ilişkiler karşılıklı etkileşim gösterebilecek dinamik süreçlerdir. Kesitsel tasarım, bu etkileşimleri değerlendirmek açısından sınırlıdır.

Çalışmanın yalnızca RRMS popülasyonunu içermesi ve EDSS≥7 olan bireylerin dışlanması, daha homojen bir hasta popülasyonu oluşmasına zemin hazırlamasının yanında, daha çok hafif-orta dizabiliteli hastalardan verilerin sağlanmasına neden olmuştur. Bu durum malnütrisyonun, depresif semptomların ve üriner inkontinans profilinin değerlendirilmesinde görece sınırlılık oluşturmuştur.

Bir diğer kısıtlılık yaratan durum ise, malnütrisyon değerlendirmesinde yalnızca MNA-SF kullanımı olmuştur. Bu çalışmada saptanan bulgular tarama verilerinin değerlendirilmesi yönündedir. İleri çalışmalarda MNA-SF ile birlikte ayrıntılı diyet alımının değerlendirilmesi, biyokimyasal parametrelerin de kullanıyla beslenme durumunun değerlendirmesi daha sağlıklı yapılabilir.

Biyoelektrik empedans analizi, klinikte pratik ve kolay erişilebilir bir yöntemdir; ancak DXA gibi yöntemlere göre bölgesel kas ve yağ dağılımını değerlendirme açısından sınırlıdır. Bu nedenle özellikle abdominal yağlanma ve bölgesel kas kaybı çalışmamızda tam olarak yansıtılamamış olabilir.

Üriner inkontinansta semptom temelli sorgulama yapılmıştır. Yarı-yapılandırılmış sorgulama klinik açıdan değerlidir ancak bu veriler ürodinamik doğrulama içermemektedir. İnkontinans alt tiplerine ait bulgular kesin ürodinamik tanıdan çok, öz-bildirime dayalı semptom paternleri olarak yorumlanmalıdır.

Bununla birlikte çoklu lineer regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir regresyon modeli kurulmasına reğmen, EDSS varyansının üçte ikisinin açıklanamaması, dizabiliteye etki eden ve çalışmaya dahil edilmeyen diğer faktörleri de değerlendirirken göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürür.

Son olarak, özellikle RRMS hastalarında fonksiyonel kapasiteyi ve işlevsel iyilik halini yansıtan diğer potansiyel karıştırıcıların çalışmaya alınmaması da bu çalışmanın sınırlılıklarından biridir. Fiziksel aktivite, sigara kullanımı, kognitif durum, ayrıntılı diyet örüntüsü, yorgunluk, kümülatif steroid maruziyeti veya radyolojik hastalık yükü gibi faktörlerin de RRMS hastalarında fonksiyonel kapasiteyi etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durum özellikle dizabilite, depresif belirtiler ve vücut kompozisyonu arasındaki ilişkilerin tüm yönleriyle açıklanmasını sınırlandırmış olabilir.

6. SONUÇ

Malnütrisyon riski RRMS hastalarında normal popülasyona göre artmaktadır. Düşük dizabilite düzeyinde dahi subklinik ve sinsi seyirli bir malnütrisyon riski öngörülmektedir. Literatürde beslenmeye yönelik tarama yöntemleri heterojen olsa da, RRMS hastalarını malnütrisyon yönünden değerlendirmesi önemlidir.

Mevcut veriler, basit antropometrik ölçümlerin malnütrisyonun erken saptanmasında yetersiz kalabileceğini düşündürmekte ve hastaların daha ayrıntılı vücut kompozisyonu analizleriyle değerlendirilmesini desteklemektedir. MNA-SF ile doğrudan EDSS arasında ilişki gösterilememiş olması seçilen RRMS popülasyonunun özellikleriyle veya MNA-SF'in yalnızca tarama aracı olmasıyla ilişkili olabilir. Bu ilişkinin daha iyi değerlendirilebilmesi için, dizabilite düzeyi yüksek olan hasta gruplarında MNA-SF ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Depresif semptomlar RRMS hastalarında hem dizabilite hem de malnütrisyon açısından bir risk faktörü olarak öngörülmektedir. Hastaların nöropsikiyatrik yönden değerlendirilmesi, yaşam kalitelerinde önemli derecede iyileşmeler sağlayabilir.

Sonuç olarak, RRMS hastalarında malnütrisyon riski, vücut kompozisyonu değişiklikleri, depresif semptomlar ve üriner inkontinans birbiriyle ilişkili, ancak her zaman aynı doğrultuda hareket etmeyen çok boyutlu klinik parametrelerdir. Bu nedenle RRMS hastalarının takibinde yalnızca nörolojik değerlendirmeye odaklanmak yeterli olmayacaktır. Beslenme durumu, beden kompozisyonu, nöropsikiyatrik etkilenme ve üriner semptomların da rutin izlem ve değerlendirmeye dahil edilmesi, hastaların daha bütüncül değerlendirmesine katkıda bulunacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview. *Brain Pathol*. 2007 Apr 1;17(2):210–8. doi:10.1111/J.1750-3639.2007.00064.X PubMed PMID: 17388952.

2. Khurana SR, Bamer AM, Turner AP, et al. The prevalence of overweight and obesity in veterans with multiple sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2009 Feb;88(2):83–91. doi:10.1097/PHM.0B013E318194F8B5 PubMed PMID: 19169174.

3. Burgos R, Bretón I, Cereda E, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr*. 2018 Feb 1;37(1):354–96. doi:10.1016/J.CLNU.2017.09.003 PubMed PMID: 29274834.

4. Schwarz S, Leweling H. Multiple sclerosis and nutrition. *Mult Scler*. 2005 Feb;11(1):24–32. doi:10.1191/1352458505MS1119OA PubMed PMID: 15732263.

5. Matusik E, Augustak A, Durmala J. Functional Mobility and Basic Motor Skills in Patients with Multiple Sclerosis and Its Relation to the Anthropometrical Status and Body Composition Parameters. *Medicina* 2019, Vol 55, Page 773. 2019 Dec 4;55(12):773. doi:10.3390/MEDICINA55120773 PubMed PMID: 31817216.

6. Pilutti LA, Motl RW. Body Mass Index Underestimates Adiposity in Persons With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97(3):405–12. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.09.014 PubMed PMID: 26440775

7. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand*. 1979;60(3):189–92. doi:10.1111/J.1600-0404.1979.TB02968.X PubMed PMID: 390966.

8. Landtblom AM, Fazio P, Fredrikson S, Granieri E. The first case history of multiple sclerosis: Augustus d'Esté (1794-1848). *Neurol Sci*. 2010 Feb;31(1):29–33. doi:10.1007/S10072-009-0161-4 PubMed PMID: 19838623.

9. Compston A. The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(10):1249–52. doi:10.1136/JNNP.51.10.1249 PubMed PMID: 3066846.

10. Zalc B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. *Brain*. 2018 Dec 1;141(12):3482. doi:10.1093/BRAIN/AWY287 PubMed PMID: 30462211.

11. Huang B, Raglow-DeFranco J, Harel A. James Walker Dawson: His fingers and their historical context. *J Clin Neurosci*. 2023 Nov 1;117:15–9. doi:10.1016/J.JOCN.2023.09.004 PubMed PMID: 37725838.

12. Holmøy T. The discovery of oligoclonal bands: a 50-year anniversary. *Eur Neurol*. 2009;62(5):311–5. doi:10.1159/000235944 PubMed PMID: 19729928.

13. Buckley C, Kennard C, Swash M. Treatment of acute exacerbations of multiple sclerosis with intravenous methyl-prednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45(2):179–80. doi:10.1136/JNNP.45.2.179-A PubMed PMID: 7069434.

14. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13(3):227–31. doi:10.1002/ANA.410130302 PubMed PMID: 6847134.

15. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Sep 1;8(9):a028928. doi:10.1101/CSHPERSPECT.A028928 PubMed PMID: 29358317.

16. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121–7. doi:10.1002/ANA.1032 PubMed PMID: 11456302.

17. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb 1;17(2):162–73. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2 PubMed PMID: 29275977.

18. Montalban X, Lebrun-Frénay C, Oh J, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2025 Oct 1;24(10):850–65. doi:10.1016/S1474-4422(25)00270-4 PubMed PMID: 40975101.

19. Wang LY, Wang WF, Hui SY, Yang L, Liu YX, Li HJ. Emerging epidemiological trends of multiple sclerosis among adults aged 20–54 years, 1990–2021, with projections to 2035: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *Front Neurol*. 2025;16:1616245. https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1616245 PubMed PMID: 40708950

20. Mapping multiple sclerosis around the world key epidemiology findings Atlas of MS 3 rd edition [Internet]. 2020 [cited 2025 Aug 17]. Available from: www.atlasofms.org

21. Öztürk B, Taşkıran E, Demir S, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Turkey: A nationwide epidemiologic study. *Mult Scler*. 2024 Jun 1;30(7):790–9. https://doi.org/10.1177/13524585241245318 PubMed PMID: 38616518.

22. Goris A, Vandebergh M, McCauley JL, Saarela J, Cotsapas C. Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity. *Lancet Neurol*. 2022 Sep;21(9):830–42. doi:10.1016/S1474-4422(22)00255-1

23. Tizaoui K. Multiple sclerosis genetics: Results from meta-analyses of candidate-gene association studies. *Cytokine*. 2018 Jun 1;106:154–64. doi:10.1016/J.CYTO.2017.10.024 PubMed PMID: 29103823.

24. Vitturi BK, Cellerino M, Boccia D, et al. Environmental risk factors for multiple sclerosis: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2025 272:8. 2025 Jul 15;272(8):513-. doi:10.1007/S00415-025-13248-0 PubMed PMID: 40664781.

25. Vitkova M, Diouf I, Malpas C, et al. Association of Latitude and Exposure to Ultraviolet B Radiation With Severity of Multiple Sclerosis: An International Registry Study. *Neurology*. 2022 Jun 14;98(24):E2401–12. doi:10.1212/WNL.0000000000200545 PubMed PMID: 35410900.

26. Simpson-Yap S, Morwitch E, Tanner SA, et al. Epstein–Barr Virus, Lower Vitamin D, Low Sun Exposure, and HLA-DRB1*1501 Risk Variant Share Common Epigenetic Pathways Leading to Multiple Sclerosis Onset. *Ann Neurol*. 2025;15:17. https://doi.org/10.1002/ana.78043 PubMed PMID: 41070760.

27. Yuan S, Xiong Y, Larsson SC. An atlas on risk factors for multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. *J Neurol*. 2020 268:1. 2020 Jul 29;268(1):114–24. doi:10.1007/S00415-020-10119-8 PubMed PMID: 32728946.

28. Nan H. Causal effects of dietary composition on multiple sclerosis risk and severity: a Mendelian randomization study. *Front Nutr*. 2024 May 30;11:1410745. https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1410745

29. Alfredsson L, Olsson T, Hedström AK. Inverse association between Mediterranean diet and risk of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2023 Aug 1;29(9):1118–25. https://doi.org/10.1177/13524585231181841 PubMed PMID: 37366345.

30. Mirashrafi S, Hejazi Taghanaki SZ, Sarlak F, Moravejolahkami AR, Hojjati Kermani MA, Haratian M. Effect of Probiotics Supplementation on Disease Progression, Depression, General Health and Anthropometric Measurements in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Clinical Trials. *Int J Clin Pract*. 2021 Aug 11;75. doi:10.1111/ijcp.14724

31. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Mar 1;8(3):a028936. doi:10.1101/CSHPERSPECT.A028936 PubMed PMID: 29358320.

32. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. 2018 Feb 21;97(4):742–68. doi:10.1016/j.neuron.2018.01.021 PubMed PMID: 29470968.

33. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein–Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol*. 2022 21:1. 2022 Aug 5;21(1):51–64. doi:10.1038/s41579-022-00770-5 PubMed PMID: 35931816.

34. Regen T, Waisman A. Modeling a complex disease: Multiple sclerosis—Update 2020. *Adv Immunol*. 2021 Jan 1;149:25–34. doi:10.1016/bs.ai.2021.03.002 PubMed PMID: 33993919.

35. Moser T, Akgün K, Proschmann U, Sellner J, Ziemssen T. The role of TH17 cells in multiple sclerosis: Therapeutic implications. *Autoimmun Rev*. 2020 Oct 1;19(10):102647. doi:10.1016/J.AUTREV.2020.102647 PubMed PMID: 32801039.

36. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015 Sep 25;15(9):545–58. doi:10.1038/NRI3871;SUBJMETA PubMed PMID: 26250739.

37. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an era. *Ann Neurol*. 2018 Jan 1;83(1):13–26. doi:10.1002/ANA.25119 PubMed PMID: 29244240.

38. Ramesh A, Schubert RD, Greenfield AL, et al. A pathogenic and clonally expanded B cell transcriptome in active multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Sep 15;117(37):22932–43. https://doi.org/10.1073/pnas.2008523117 PubMed PMID: 32859762.

39. Lanz T V., Brewer RC, Ho PP, et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature* 2022 603:7900. 2022 Jan 24;603(7900):321–7. doi:10.1038/s41586-022-04432-7 PubMed PMID: 35073561.

40. Charabati M, Wheeler MA, Weiner HL, Quintana FJ. Multiple sclerosis: Neuroimmune crosstalk and therapeutic targeting. *Cell*. 2023 Mar 30;186(7):1309–27. doi:10.1016/j.cell.2023.03.008 PubMed PMID: 37001498.

41. Pavelek Z, Angelucci F, Souček O, et al. Innate Immune System and Multiple Sclerosis. Granulocyte Numbers Are Reduced in Patients Affected by Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis during the Remission Phase. *J Clin Med*. 2020, Vol 9,. 2020 May 14;9(5). doi:10.3390/JCM9051468

42. Yong VW. Microglia in multiple sclerosis: Protectors turn destroyers. *Neuron*. 2022 Nov 2;110(21):3534–48. doi:10.1016/j.neuron.2022.06.023 PubMed PMID: 35882229.

43. Nuyts AH, Lee WP, Bashir-Dar R, Berneman ZN, Cools N. Dendritic cells in multiple sclerosis: Key players in the immunopathogenesis, key players for new cellular immunotherapies? *Mult Scler*. 2013;19(8):995–1002. https://doi.org/10.1177/1352458512473189

44. Govindarajan V, De Rivero Vaccari JP, Keane RW. Role of inflammasomes in multiple sclerosis and their potential as therapeutic targets. *J Neuroinflammation*. 2020 Sep 2;17(1):260-. https://doi.org/10.1186/s12974-020-01944-9 PubMed PMID: 32878648.

45. Elieh-Ali-Komi D, Cao Y. Role of Mast Cells in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 52:3. 2016 Dec 26;52(3):436–45. doi:10.1007/S12016-016-8595-Y PubMed PMID: 28025778.

46. Kuhlmann T, Ludwin S, Prat A, Antel J, Brück W, Lassmann H. An updated histological classification system for multiple sclerosis lesions. *Acta Neuropathol*. 2016 133:1. 2016 Dec 17;133(1):13–24. doi:10.1007/S00401-016-1653-Y PubMed PMID: 27988845.

47. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, et al. Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions With Disability In Vivo. *JAMA Neurol*. 2019 Dec 1;76(12):1474–83. doi:10.1001/JAMANEUROL.2019.2399 PubMed PMID: 31403674.

48. Siffrin V. Pathways to Progressive Disability in Multiple Sclerosis: The Role of Glial Cells in Chronic CNS Inflammation. *Glia*. 2025 Oct 1;73(10):1928–50. https://doi.org/10.1002/glia.70044 PubMed PMID: 40406903.

49. Wang PF, Jiang F, Zeng QM, et al. Mitochondrial and metabolic dysfunction of peripheral immune cells in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2024 21:1. 2024 Jan 20;21(1):28-. doi:10.1186/S12974-024-03016-8

50. Mazzeo AC, Calabresi L, Damato V, Spagni G, Massacesi L, Mariottini A. CD20+ T Cells in Multiple Sclerosis: From Pathogenesis to Treatment-Induced Depletion. *Int J Mol Sci*. 2025, Vol 26,. 2025 Jul 11;26(14). doi:10.3390/IJMS26146655 PubMed PMID: 40724904.

51. Yamasaki R. Microglia/Macrophages in Autoimmune Demyelinating Encephalomyelitis (Multiple Sclerosis/Neuromyelitis Optica). *Int J Mol Sci*. 2025, Vol 26,. 2025 Apr 10;26(8). doi:10.3390/IJMS26083585 PubMed PMID: 40332086.

52. Di Majo D, Cacciabaudo F, Accardi G, et al. Ketogenic and Modified Mediterranean Diet as a Tool to Counteract Neuroinflammation in Multiple Sclerosis: Nutritional Suggestions. *Nutrients* 2022, Vol 14,. 2022 Jun 8;14(12). doi:10.3390/NU14122384 PubMed PMID: 35745113.

53. Mallardo M, Mazzeo F, Lus G, Signoriello E, Daniele A, Nigro E. Impact of Lifestyle Interventions on Multiple Sclerosis: Focus on Adipose Tissue. *Nutrients* 2024, Vol 16,. 2024 Sep 14;16(18). doi:10.3390/NU16183100 PubMed PMID: 39339700.

54. Rosso R, Maglione A, Bronzini M, Virgilio E, Clerico M, Rolla S. Linking Nutrients to Multiple Sclerosis Pathogenesis: Biological Evidence and Clinical Implications. *Nutrients* 2025, Vol 17,. 2025 Oct 30;17(21). doi:10.3390/NU17213414 PubMed PMID: 41228487.

55. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. 2019 Jan 1;26(1):27–40. doi:10.1111/ene.13819 PubMed PMID: 30300457.

56. Correia I, Bernardes C, Cunha C, et al. Picturing the Multiple Sclerosis Patient Journey: A Symptomatic Overview. *J Clin Med*. 2024, Vol 13,. 2024 Sep 25;13(19). doi:10.3390/jcm13195687

57. Mohammadi M, Kankam SB, Salehi S, et al. The association between multiple sclerosis and migraine: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Nov 1;79. doi:10.1016/j.msard.2023.104954 PubMed PMID: 37714098.

58. Phé V, Chartier-Kastler E, Panicker JN. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Urol*. 2016 13:5. 2016 Mar 31;13(5):275–88. doi:10.1038/nrurol.2016.53 PubMed PMID: 27030526.

59. Tornic J, Panicker JN. The Management of Lower Urinary Tract Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Aug 1;18(8):54-. doi:10.1007/s11910-018-0857-z PubMed PMID: 29956001.

60. Tremlett H, Marrie RA. The multiple sclerosis prodrome: Emerging evidence, challenges, and opportunities. *Mult Scler*. 2021 Jan 1;27(1):6–12. doi:10.1177/1352458520914844 PubMed PMID: 32228281.

61. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009 Mar 3;72(9):800–5. doi:10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a PubMed PMID: 19073949.

62. Okuda DT. Radiologically isolated syndrome in the spectrum of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2024 May 1;30(6):630–6. doi:10.1177/13524585241245306 PubMed PMID: 38619142.

63. Lebrun-Frénay C, Okuda DT, Siva A, et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain*. 2023 Aug 1;146(8):3431–43. doi:10.1093/brain/awad073 PubMed PMID: 36864688.

64. Harding KE, Kreft KL, Ben-Shlomo Y, Robertson NP. Prodromal multiple sclerosis: considerations and future utility. *J Neurol*. 2024 271:4. 2024 Feb 11;271(4):2129–40. doi:10.1007/S00415-023-12173-4 PubMed PMID: 38341810.

65. Bjornevik K, Munger KL, Cortese M, et al. Serum Neurofilament Light Chain Levels in Patients With Presymptomatic Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2020 Jan 1;77(1):58–64. doi:10.1001/jamaneurol.2019.3238 PubMed PMID: 31515562.

66. Allen CM, Mowry E, Tintore M, Evangelou N. Prognostication and contemporary management of clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Apr 1;92(4):391–7. doi:10.1136/jnnp-2020-323087 PubMed PMID: 33361410.

67. Van Der Vuurst De Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 2018 Nov 1;75(11):1392–8. doi:10.1001/jamaneurol.2018.2160 PubMed PMID: 30083703.

68. Kitzler HH, Wahl H, Eisele JC, et al. Multi-component relaxation in clinically isolated syndrome: Lesion myelination may predict multiple sclerosis conversion. *Neuroimage Clin*. 2018 Jan 1;20(8):61–70. doi:10.1016/j.nicl.2018.05.034 PubMed PMID: 30094157.

69. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: A consensus approach. *Mult Scler*. 2008;14(9):1157–74. doi:10.1177/1352458508096878 PubMed PMID: 18805839.

70. D'Alessandro R, Vignatelli L, Lugaresi A, et al. Risk of multiple sclerosis following clinically isolated syndrome: a 4-year prospective study. *J Neurol*. 2013 260:6. 2013 Feb 3;260(6):1583–93. doi:10.1007/s00415-013-6838-x PubMed PMID: 23377434.

71. Klíčová K, Mareš J, Sobek O, et al. Prognostic relevance of the C-X-C motif chemokine ligand 13 and interleukin-8 in predicting the transition from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis. *Eur J Neurosci*. 2024 Jun 1;59(11):2955–66. doi:10.1111/ejn.16300

72. Zimmermann HG, Knier B, Oberwahrenbrock T, et al. Association of Retinal Ganglion Cell Layer Thickness With Future Disease Activity in Patients With Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 2018 Sep 1;75(9):1071–9. doi:10.1001/jamaneurol.2018.1011 PubMed PMID: 29710121.

73. Müller J, Cagol A, Lorscheider J, et al. Harmonizing Definitions for Progression Independent of Relapse Activity in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *JAMA Neurol*. 2023 Nov 1;80(11):1232–45. doi:10.1001/jamaneurol.2023.3331 PubMed PMID: 37782515.

74. Ciccarelli O, Barkhof F, Calabrese M, et al. Using the Progression Independent of Relapse Activity Framework to Unveil the Pathobiological Foundations of Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2024 Jun 18;103(1):e209444. doi:10.1212/WNL.0000000000209444 PubMed PMID: 38889384.

75. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of Relapse-Independent Progression vs Relapse-Associated Worsening to Overall Confirmed Disability Accumulation in Typical Relapsing Multiple Sclerosis in a Pooled Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2020 Sep 1;77(9):1132–40. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1568 PubMed PMID: 32511687.

76. Tur C, Carbonell-Mirabent P, Cobo-Calvo Á, et al. Association of Early Progression Independent of Relapse Activity With Long-term Disability After a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2023 Feb 13;80(2):151–60. doi:10.1001/jamaneurol.2022.4655 PubMed PMID: 36534392.

77. Barcutean L, Maier S, Bajko Z, et al. Long-Term Disability Outcomes in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis Patients: Impact of Clinical and Demographic Factors on Disease Progression. *J Clin Med*. 2024, Vol 13. 2024 Mar 21;13(6). doi:10.3390/jcm13061813

78. Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021 Aug 24;97(8):378–88. doi:10.1212/WNL.0000000000012323 PubMed PMID: 34088878.

79. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007 Oct 1;6(10):903–12. doi:10.1016/S1474-4422(07)70243-0 PubMed PMID: 17884680.

80. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292–302. doi:10.1002/ana.22366 PubMed PMID: 21387374.

81. Saidha S, Green AJ, Leocani L, et al. The use of optical coherence tomography and visual evoked potentials in the 2024 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2025 Oct 1;24(10):880–92. doi:10.1016/S1474-4422(25)00275-3 PubMed PMID: 40975103.

82. Filippi M, Preziosa P, Barkhof F, et al. Diagnosis of Progressive Multiple Sclerosis From the Imaging Perspective: A Review. *JAMA Neurol*. 2021 Mar 1;78(3):351–64. doi:10.1001/jamaneurol.2020.4689 PubMed PMID: 33315071.

83. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol*. 2023 Jan 1;22(1):78–88. doi:10.1016/S1474-4422(22)00289-7 PubMed PMID: 36410373.

84. Solomon AJ, Arrambide G, Brownlee WJ, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: an updated consensus approach. *Lancet Neurol*. 2023 Aug 1;22(8):750–68. doi:10.1016/S1474-4422(23)00148-5 PubMed PMID: 37479377.

85. Clarke MA, Samaraweera APR, Falah Y, et al. Single Test to ARrive at Multiple Sclerosis (STAR-MS) diagnosis: A prospective pilot study assessing the accuracy of the central vein sign in predicting multiple sclerosis in cases of diagnostic uncertainty. *Mult Scler*. 2020 Apr 1;26(4):433–41. doi:10.1177/1352458519882282 PubMed PMID: 31668125.

86. Toljan K, Daboul L, Raza P, et al. Diagnostic performance of central vein sign versus oligoclonal bands for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2024 Sep 1;30(10):1268–77. doi:10.1177/13524585241271988 PubMed PMID: 39234802.

87. Hemond CC, Reich DS, Dundamadappa SK. Paramagnetic Rim Lesions in Multiple Sclerosis: Comparison of Visualization at 1.5-T and 3-T MRI. AJR *Am J Roentgenol*. 2022 Jul 1;219(1):120–9. doi:10.2214/AJR.21.26777 PubMed PMID: 34851712.

88. Cortese R, Carrasco FP, Tur C, et al. Differentiating Multiple Sclerosis From AQP4-Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and MOG-Antibody Disease With Imaging. *Neurology*. 2023 Jan 17;100(3):E308–23. doi:10.1212/WNL.0000000000201465 PubMed PMID: 36192175.

89. Lopez JA, Denkova M, Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Pathogenesis of autoimmune demyelination: from multiple sclerosis to neuromyelitis optica spectrum disorders and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Clin Transl Immunology*. 2021 Jan 1;10(7):e1316. https://doi.org/10.1002/cti2.1316 PubMed PMID: 34336206

90. Leitner U, Chew SH, Blanch J, et al. Characteristics of MRI lesions in AQP4 antibody-positive NMOSD, MOGAD, and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2025 272:9. 2025 Aug 7;272(9):560-. doi:10.1007/s00415-025-13303-w PubMed PMID: 40773034.

91. Bianchi A, Cortese R, Prados F, et al. Optic chiasm involvement in multiple sclerosis, aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein–associated disease. *Mult Scler*. 2024 May 1;30(6):674–86. doi:10.1177/13524585241240420 PubMed PMID: 38646958.

92. Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelits optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group

(NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol*. 2023 270:7. 2023 Apr 6;270(7):3341–68. doi:10.1007/s00415-023-11634-0 PubMed PMID: 37022481.

93. Li EC, Zheng Y, Cai MT, et al. Seizures and epilepsy in multiple sclerosis, aquaporin 4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder, and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Epilepsia*. 2022 Sep 1;63(9):2173–91. doi:10.1111/epi.17315 PubMed PMID: 35652436.

94. Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol*. 2021 Sep 1;20(9):762–72. doi:10.1016/S1474-4422(21)00218-0 PubMed PMID: 34418402.

95. Simon NG, Parratt JD, Barnett MH, et al. Expanding the clinical, radiological and neuropathological phenotype of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jan 1;83(1):15–22. doi:10.1136/jnnp-2011-301054 PubMed PMID: 22056964.

96. Tobin WO, Guo Y, Krecke KN, et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2017 Sep 1;140(9):2415–25. doi:10.1093/brain/awx200 PubMed PMID: 29050399.

97. Jolliffe EA, Guo Y, Hardy TA, et al. Clinical and Radiologic Features, Pathology, and Treatment of Baló Concentric Sclerosis. *Neurology*. 2021 Jul 27;97(4):E414–22. doi:10.1212/WNL.0000000000012230 PubMed PMID: 34011576.

98. Maraş Genç H, Kara B, Uyur Yalçın E, Sakarya Güneş A, Deniz A, Anık Y. Long-term clinical and radiologic follow-up of Schilder's disease. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Apr 1;13:47–51. doi:10.1016/j.msard.2017.02.007 PubMed PMID: 28427702.

99. Elenein RGA, Sharer LR, Cook SD, Pachner AR, Michaels J, Hillen ME. A second case of Marburg's variant of multiple sclerosis with vasculitis and extensive demyelination. *Mult Scler*. 2011;17(12):1531–8. doi:10.1177/1352458511414042

100. Olie SE, Staal SL, ter Horst L, et al. Diagnostic accuracy of inflammatory markers in adults with suspected central nervous system infections. *J Infect*. 2024 Mar 1;88(3):106117. doi:10.1016/j.jinf.2024.01.016 PubMed PMID: 38320644.

101. Ahmed RM, Murphy E, Davagnanam I, et al. A practical approach to diagnosing adult onset leukodystrophies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Jul 1;85(7):770–81. doi:10.1136/jnnp-2013-305888 PubMed PMID: 24357685.

102. Briani C, Torre CD, Citton V, et al. Cobalamin Deficiency: Clinical Picture and Radiological Findings. *Nutrients* 2013, Vol 5, Pages 4521-4539. 2013 Nov 15;5(11):4521–39. doi:10.3390/nu5114521 PubMed PMID: 24248213.

103. Jaiser SR, Winston GP. Copper deficiency myelopathy. *J Neurol*. 2010 257:6. 2010 Mar 16;257(6):869–81. doi:10.1007/s00415-010-5511-x PubMed PMID: 20232210.

104. Wang B, Li X, Li H, et al. Clinical, Radiological and Pathological Characteristics Between Cerebral Small Vessel Disease and Multiple Sclerosis: A Review. *Front Neurol*. 2022 Jun 24;13:841521. doi:10.3389/fneur.2022.841521

105. Wildner P, Stasiołek M, Matysiak M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jan 1;37:101452. doi:10.1016/j.msard.2019.101452 PubMed PMID: 31670010.

106. Rościszewska-Żukowska I, Galiniak S, Bartosik-Psujek H. Clinical Characteristics of Headache in Multiple Sclerosis Patients: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2023, Vol 12,. 2023 May 17;12(10). doi:10.3390/jcm12103518 PubMed PMID: 37240624.

107. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018 4:1. 2018 Nov 8;4(1):43-. doi:10.1038/s41572-018-0041-4 PubMed PMID: 30410033.

108. Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, et al. Long Term Clinical Prognostic Factors in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Insights from a 10-Year Observational Study. *PLoS One*. 2016 Jul 1;11(7):e0158978. doi:10.1371/journal.pone.0158978 PubMed PMID: 27391947.

109. Müller J, Sharmin S, Lorscheider J, et al. Standardized Definition of Progression Independent of Relapse Activity (PIRA) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2025 Jun 1;82(6):614–25. doi:10.1001/jamaneurol.2025.0495 PubMed PMID: 40227706.

110. Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol*. 2021 Oct 1;78(10):1197–204. doi:10.1001/jamaneurol.2021.2738 PubMed PMID: 34398221.

111. Müller J, Sharmin S, Lorscheider J, et al. Treatment De-escalation in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: An Observational Study. *CNS Drugs* 2025 39:4. 2025 Feb 14;39(4):403–16. doi:10.1007/s40263-025-01164-w PubMed PMID: 39953338.

112. Matas E, Bau L, Romero-Pinel L, et al. Benign multiple sclerosis and long-term outcomes after 30 years. *J Neurol*. 2025 272:11. 2025 Nov 5;272(11):747-. doi:10.1007/s00415-025-13402-8 PubMed PMID: 41191123.

113. Uitdehaag BMJ. Disability Outcome Measures in Phase III Clinical Trials in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2018 32:6. 2018 Jun 20;32(6):543–58. doi:10.1007/s40263-018-0530-8

114. Cadavid D, Cohen JA, Freedman MS, et al. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Jan 1;23(1):94–105. doi:10.1177/1352458516638941 PubMed PMID: 27003945.

115. Jerković A, Pavelin S, Šoda J, Vujović I, Rogić Vidaković M. Symptom-Level Disability Status Assessed with an Electronic Unsupervised Patient-Reported Expanded Disability Status Scale (ePR-EDSS) in Multiple Sclerosis Patients—The Example of Croatia. *J Clin Med*. 2022, Vol 11,. 2022 Jul 14;11(14). doi:10.3390/jcm11144081

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

117. Mirmosayyeb O, Panah MY, Mokary Y, et al. Neuroimaging markers and disability scales in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024 Dec 1;19(12):e0312421. doi:10.1371/journal.pone.0312421 PubMed PMID: 39637162.

118. Lepore V, Bosetti C, Santucci C, et al. Detection of disability worsening in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a real-world roving Expanded Disability Status Scale reference analysis from the Italian Multiple Sclerosis Register. *Eur J Neurol*. 2021 Feb 1;28(2):567–78. doi:10.1111/ene.14589 PubMed PMID: 33058344.

119. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Feb 23;103(8):E37297. doi:10.1097/MD.0000000000037297 PubMed PMID: 38394496.

120. Gavoille A, Rollot F, Casey R, et al. Therapeutic Management During Pregnancy and Relapse Risk in Women With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2025 Oct 1;82(10):994–1003. doi:10.1001/jamaneurol.2025.2550 PubMed PMID: 40758347.

121. de Seze J, Chapelotte M, Delalande S, Ferriby D, Stojkovic T, Vermersch P. Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004 Oct;10(5):596–7. doi:10.1191/1352458504ms1079sr PubMed PMID: 15471379.

122. Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019 May 1;76(5):536–41. doi:10.1001/jamaneurol.2018.4905 PubMed PMID: 30776055.

123. Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Neurology*. 2020 Aug 25;95(8):E1041–51. doi:10.1212/WNL.0000000000010135 PubMed PMID: 32636328.

124. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology*. 2018 Apr 24;90(17):777–88. doi:10.1212/WNL.0000000000005347 PubMed PMID: 29686116.

125. Gasperini C, Centonze D, Conte A, et al. Personalized therapy in multiple sclerosis: an Italian Delphi consensus. *J Neurol*. 2025 272:6. 2025 May 27;272(6):428-. doi:10.1007/s00415-025-13173-2 PubMed PMID: 40423800.

126. Kang C, Blair HA, Kang C, Blair HA. Ofatumumab: A Review in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Drugs* 2021 82:1. 2021 Dec 13;82(1):55–62. doi:10.1007/s40265-021-01650-7 PubMed PMID: 34897575.

127. Syed YY. Alemtuzumab: A Review in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs* 2020 81:1. 2020 Dec 24;81(1):157–68. doi:10.1007/s40265-020-01437-2 PubMed PMID: 33367970.

128. Solaro C, Messmer Uccelli M. Management of pain in multiple sclerosis: a pharmacological approach. *Nat Rev Neurol*. 2011 7:9. 2011 Aug 16;7(9):519–27. doi:10.1038/nrneurol.2011.120 PubMed PMID: 21844896.

129. Filli L, Zörner B, Kapitza S, et al. Monitoring long-term efficacy of fampridine in gait-impaired patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2017 Feb 28;88(9):832–41. doi:10.1212/WNL.0000000000003656 PubMed PMID: 28148629.

130. Schapiro RT. Management of spasticity, pain, and paroxysmal phenomena in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2001 1:3. 2001;1(3):299–302. doi:10.1007/s11910-001-0034-6 PubMed PMID: 11898533.

131. Tornic J, Panicker JN. The Management of Lower Urinary Tract Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Aug 1;18(8):54-. doi:10.1007/s11910-018-0857-z PubMed PMID: 29956001.

132. Hegen H, Bsteh G, Berger T. 'No evidence of disease activity' – is it an appropriate surrogate in multiple sclerosis? *Eur J Neurol*. 2018 Sep 1;25(9):1107-e101. doi:10.1111/ene.13669 PubMed PMID: 29687559.

133. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017 Feb 1;36(1):49–64. doi:10.1016/j.clnu.2016.09.004 PubMed PMID: 27642056.

134. Wells JC, Sawaya AL, Wibaek R, et al. The double burden of malnutrition: aetiological pathways and consequences for health. *The Lancet*. 2020 Jan 4;395(10217):75–88. doi:10.1016/S0140-6736(19)32472-9 PubMed PMID: 31852605.

135. Norman K, Haß U, Pirlich M. Malnutrition in Older Adults—Recent Advances and Remaining Challenges. *Nutrients* 2021, Vol 13,. 2021 Aug 12;13(8). doi:10.3390/nu13082764 PubMed PMID: 34444924.

136. Serón-Arbeloa C, Labarta-Monzón L, Puzo-Foncillas J, et al. Malnutrition Screening and Assessment. *Nutrients* 2022, Vol 14,. 2022 Jun 9;14(12). doi:10.3390/nu14122392 PubMed PMID: 35745121.

137. Lin SC, Lin KH, Lee YC, Peng HY, Chiu EC. Test-retest reliability of the Mini Nutritional Assessment and its relationship with quality of life in patients with stroke. *PLoS One*. 2019 Jun 1;14(6):e0218749. doi:10.1371/journal.pone.0218749 PubMed PMID: 31220156.

138. Di Vincenzo O, Luisi MLE, Alicante P, et al. The Assessment of the Risk of Malnutrition (Undernutrition) in Stroke Patients. *Nutrients* 2023, Vol 15,. 2023 Jan 29;15(3). doi:10.3390/nu15030683 PubMed PMID: 36771390.

139. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini-Nutritional Assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Series A. 2001 Jun 1;56(6):M366–72. doi:10.1093/gerona/56.6.M366 PubMed PMID: 11382797.

140. Kimura A, Sugimoto T, Kitamori K, et al. Malnutrition is Associated with Behavioral and Psychiatric Symptoms of Dementia in Older Women with Mild Cognitive Impairment and Early-Stage Alzheimer's Disease. *Nutrients* 2019, Vol 11,. 2019 Aug 20;11(8). doi:10.3390/nu11081951 PubMed PMID: 31434232.

141. Gruber MT, Witte OW, Grosskreutz J, Prell T. Association between malnutrition, clinical parameters and health-related quality of life in elderly hospitalized patients with Parkinson's disease: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2020 May 1;15(5):e0232764. doi:10.1371/journal.pone.0232764 PubMed PMID: 32365092.

142. Heymsfield SB, Bourgeois B, Ng BK, Sommer MJ, Li X, Shepherd JA. Digital anthropometry: a critical review. *Eur J Clin Nutr*. 2018 72:5. 2018 May 10;72(5):680–7. doi:10.1038/s41430-018-0145-7 PubMed PMID: 29748657.

143. Drehmer E, Platero JL, Carrera-Juliá S, et al. The Relation between Eating Habits and Abdominal Fat, Anthropometry, PON1 and IL-6 Levels in Patients with Multiple Sclerosis. *Nutrients* 2020, Vol 12. 2020 Mar 11;12(3). doi:10.3390/nu12030744 PubMed PMID: 32168955.

144. Moazen M, Mousavi-Shirazi-Fard Z, Mazloom Z, Izadi S, Ghaseminasab-Parizi M. Anthropometric indices, nutrient intakes and health-related characteristics of patients with multiple sclerosis: a cross-sectional study. *Nutr Neurosci*. 2024 Jun 2;27(6):520–7. doi:10.1080/1028415X.2023.2233175 PubMed PMID: 37427564.

145. Thomas DM, Crofford I, Scudder J, Oletti B, Deb A, Heymsfield SB. Updates on Methods for Body Composition Analysis: Implications for Clinical Practice. *Curr Obes Rep*. 2025 14:1. 2025 Jan 11;14(1):8-. doi:10.1007/s13679-024-00593-w PubMed PMID: 39798028.

146. Holmes CJ, Racette SB. The Utility of Body Composition Assessment in Nutrition and Clinical Practice: An Overview of Current Methodology. *Nutrients* 2021, Vol 13,. 2021 Jul 22;13(8). doi:10.3390/nu13082493 PubMed PMID: 34444653.

147. Kidwell-Chandler A, Jackson J, Jeng B, et al. Body Composition and Its Outcomes and Management in Multiple Sclerosis: Narrative Review. *Nutrients* 2025, Vol 17,. 2025 Mar 14;17(6). doi:10.3390/nu17061021 PubMed PMID: 40290097.

148. Dal Bello S, Ceccarelli L, Tereshko Y, al. Prognostic Impact of Malnutrition Evaluated via Bioelectrical Impedance Vector Analysis (BIVA) in Acute Ischemic Stroke: Findings from an Inverse Probability Weighting Analysis. *Nutrients* 2025, Vol 17,. 2025 Mar 6;17(5). doi:10.3390/nu17050919 PubMed PMID: 40077787.

149. Baglietto N, Albaladejo-Saura M, Esparza-Ros F, Mecherques-Carini M, Vaquero-Cristóbal R. Segmental fat-free mass and lean soft mass: a comparative study with dual X-ray absorptiometry (DXA), bioelectrical impedance analysis (BIA) and anthropometry and development of anthropometric prediction models. *J Int Soc Sports Nutr*. 2025 Dec 31;22(1). doi:10.1080/15502783.2025.2542368 PubMed PMID: 40762907.

150. Di Vincenzo O, Marra M, Di Gregorio A, Pasanisi F, Scalfi L. Bioelectrical impedance analysis (BIA) -derived phase angle in sarcopenia: A systematic review. *Clin Nutr*. 2021 May 1;40(5):3052–61. doi:10.1016/j.clnu.2020.10.048 PubMed PMID: 33183880.

151. Lukaski HC, Kyle UG, Kondrup J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: Phase angle and impedance ratio. *Curr Opin Clin Nutr* Metab Care. 2017 Sep 1;20(5):330–9. doi:10.1097/MCO.0000000000000387 PubMed PMID: 28548972.

152. Matusik E. Usefulness of bioelectrical impedance analysis in multiple sclerosis patients—the interrelationship to the body mass index. *Front Neurol*. 2024 Jul 3;15. doi:10.3389/fneur.2024.1409038

153. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Apr 1;76(4):469–75. doi:10.1136/jnnp.2004.054635 PubMed PMID: 15774430.

154. Anderson JR, Fitzgerald KC, Murrough JW, et al. Depression symptoms and cognition in multiple sclerosis: Longitudinal evidence of a specific link to executive control. *Mult Scler*. 2023 Nov 1;29(13):1632–45. doi:10.1177/13524585231198746 PubMed PMID: 37772495.

155. Hu C, Dewey BE, Mowry EM, Fitzgerald KC. Deep gray matter substructure volumes and depressive symptoms in a large multiple sclerosis cohort. *Mult Scler*. 2023 Jun 1;29(7):809–18. doi:10.1177/13524585221148144 PubMed PMID: 36691798.

156. Heitmann H, Andlauer TFM, Korn T, et al. Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: How neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms. *Mult Scler*. 2022 Jun 1;28(7):1020–7. doi:10.1177/1352458520972279 PubMed PMID: 33179588.

157. Ortí JE de la R, Cuerda-Ballester M, Drehmer E, et al. Vitamin B1 Intake in Multiple Sclerosis Patients and its Impact on Depression Presence: A Pilot Study. *Nutrients* 2020, Vol 12,. 2020 Aug 31;12(9):1–9. doi:10.3390/nu12092655 PubMed PMID: 32878159.

158. Marck CH, Neate SL, Taylor KL, Weiland TJ, Jelinek GA. Prevalence of Comorbidities, Overweight and Obesity in an International Sample of People with Multiple Sclerosis and Associations with Modifiable Lifestyle Factors. *PLoS One*. 2016 Feb 1;11(2):e0148573. doi:10.1371/journal.pone.0148573 PubMed PMID: 26849357.

159. Binzer S, McKay KA, Brenner P, Hillert J, Manouchehrinia A. Disability worsening among persons with multiple sclerosis and depression: A Swedish cohort study. *Neurology*. 2019 Dec 10;93(24):E2216–23. doi:10.1212/WNL.0000000000008617 PubMed PMID: 31704791.

160. Tryfonos C, Pavlidou E, Vorvolakos T, et al. Association of Higher Mediterranean Diet Adherence With Lower Prevalence of Disability and Symptom Severity, Depression, Anxiety, Stress, Sleep Quality, Cognitive Impairment, and Physical Inactivity in Older Adults With Multiple Sclerosis. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2024 Jul 1;37(4):318–31. doi:10.1177/08919887231218754 PubMed PMID: 38018355.

161. Nocentini U, Tedeschi G, Migliaccio R, et al. An exploration of anger phenomenology in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009 Dec 1;16(12):1312–7. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02727.x PubMed PMID: 19566900.

162. Zecca C, Riccitelli GC, Disanto G, et al. Urinary incontinence in multiple sclerosis: prevalence, severity and impact on patients' quality of life. *Eur J Neurol*. 2016 Jul 1;23(7):1228–34. doi:10.1111/ene.13010 PubMed PMID: 27120000.

163. Atuk Kahraman T, Yılmaz M, Yetkin M, Mirza M. The nutritional status of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients compared to that of healthy people: a Turkish hospital-based study. *Nutr Neurosci*. 2021 Jul 26. doi:10.1080/1028415X.2021.1956253

164. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561–71. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004 PubMed PMID: 13688369.

165. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev*. 1988 Jan 1;8(1):77–100. doi:10.1016/0272-7358(88)90050-5

166. Onalan G, Onalan R, Selam B, Akar M, Gunenc Z, Topcuoglu A. Beck Depresyon Envanterinin gecerliligi uzerine bit calisma (A study on the validity of Beck Depression Inventory.). *Psikoloji Dergisi*. 1988 Nov;6(3):118–22. doi:10.1620/tjem.207.223 PubMed PMID: 16210834.

167. Kapci EG, Uslu R, Turkcapar H, Karaoglan A. Beck Depression Inventory II: evaluation of the psychometric properties and cut-off points in a Turkish adult population. *Depress Anxiety*. 2008 Oct 1;25(10):E104–10. doi:10.1002/da.20371 PubMed PMID: 17876817.

168. Spielberger CD. State-Trait Anxiety Inventory for Adults. PsycTESTS Dataset. 2012. doi:10.1037/t06496-000

169. A.Kadir Özer. Sürekli Öfke (SL-Öfke) ve Öfke İfade Tarzı (Öfke-Tarz) Ölçekleri Ön Çalışması (Vol. 9). *Türk Psikoloji Dergisi*. 1994;9(31).

170. Sorgun M, Yucesan C, Tegin C. Is malnutrition a problem for multiple sclerosis patients? *J Clin Neurosci*. 2014 Sep 1;21. doi:10.1016/j.jocn.2013.12.024

171. Titcomb TJ, Shemirani F, Cho TA, Snetselaar LG. Exploring the screening methods, prevalence, and risk factors of malnutrition in multiple sclerosis: A scoping review. *Clin Nutr ESPEN*. 2025 Oct 1;69:802–8. doi:10.1016/j.clnesp.2025.09.001 PubMed PMID: 40915605.

172. Pilutti LA, Silveira SL, Herring MP, et al. Multiple sclerosis is associated with worse body composition across compartments: Results from a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2025 Sep 1;101. doi:10.1016/j.msard.2025.106553 PubMed PMID: 40513309.

173. Matusik E, Durmala J, Ksciuk B, Matusik P. Body Composition in Multiple Sclerosis Patients and Its Relationship to the Disability Level, Disease Duration and Glucocorticoid Therapy. *Nutrients*. 2022 Oct 12;14:4249. doi:10.3390/nu14204249

174. Mohammadi M, Mohammadi A, Habibzadeh A, et al. Abnormal body mass index is associated with risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2024 Sep 1;18(5):311–21. doi:10.1016/J.ORCP.2024.11.005

175. Costa-Pereira JP, Prado CM, Gonzalez MC, et al. New insights on the use of mini nutritional assessment: Impact of alternative calf circumference cutoffs. *Clin Nutr*. 2025 May 1;48:60–9. doi:10.1016/J.CLNU.2025.03.015 PubMed PMID: 40154197.

176. Giannopapas V, Stefanou MI, Smyrni V, et al. Waist Circumference and Body Mass Index as Predictors of Disability Progression in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2024 Mar 1;13(6). doi:10.3390/jcm13061739 PubMed PMID: 38541964.

177. Metaxouli K, Tsiou C, Dokoutsidou E, Margari N. Nutritional Intervention in Patients with Multiple Sclerosis, Correlation with Quality of Life and Disability-A Prospective and Quasi-Experimental Study. *NeuroSci*. 2025 Jan 6;6(1):4. doi:10.3390/neurosci6010004 PubMed PMID: 39846563.

178. Donzé C, Massot C, Defer G, et al. NUTRISEP: Assessment of the nutritional status of patients with multiple sclerosis and link to fatigue. *Rev Neurol (Paris)*. 2023 Apr 1;179(4):282–8. doi:10.1016/j.neurol.2022.10.004 PubMed PMID: 36792421.

179. Jellinger KA. Depression and anxiety in multiple sclerosis. Review of a fatal combination. *J Neural Transm*. 2024 131:8. 2024 Jun 13;131(8):847–69. doi:10.1007/s00702-024-02792-0 PubMed PMID: 38869643.

180. Asadollahzadeh E, Ebadi Z, Owji M, Rezaeimanesh N, Sahraian MA, Moghadasi AN. Exploring the relationship between disability status, depression, and quality of life in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Jul 1;87. doi:10.1016/j.msard.2024.105629 PubMed PMID: 38781883.

181. Dakanalis A, Tryfonos C, Pavlidou E, et al. Associations between Mediterranean Diet Adherence, Quality of Life, and Mental Health in Patients with Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Study. *J Pers Med*. 2024, Vol 14,. 2024 Feb 11;14(2). doi:10.3390/jpm14020199

182. Benito-León J, Labiano-Fontcuberta A, Mitchell AJ, Sara MG, Martínez-Martín P. Multiple sclerosis is associated with high trait anger: A case-control study. *J Neurol Sci*. 2014 May 15;340(1–2):69–74. doi:10.1016/j.jns.2014.02.029 PubMed PMID: 24635887.

183. Ghasemi V, Kiani Z, Alizadeh S, et al. Prevalence of stress urinary incontinence and urge urinary incontinence in multiples sclerosis patients: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2024 45:9. 2024 May 6;45(9):4197–210. doi:10.1007/s10072-024-07570-0 PubMed PMID: 38710988.

184. Sharifiaghdas F, Narouie B, Taheri M, et al. Multiple sclerosis and lower urinary tract symptoms: A survey of prevalence, characteristic and urological evaluations. *SAGE Open Med*. 2023 Jan 1;11. https://doi.org/10.1177/20503121231178047 PubMed PMID: 37384196.

185. Al Dandan HB, Coote S, McClurg D. Prevalence of lower urinary tract symptoms in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J MS Care*. 2020 Mar 1;22(2):91–9. doi:10.7224/1537-2073.2019-030

186. Tudor KI, Bošnjak Pašić M, Nađ Škegro S, et al. Lower Urinary Tract Symptoms and Depression in Patients with Multiple Sclerosis. *Psychiatr Danub*. 2020 Nov;32(Suppl 4):511–9. PubMed PMID: 33212457.

187. Sullivan AB, Davis B, Kidd J, Chiong-Rivero H. Understanding Depression in People Living with Multiple Sclerosis: A Narrative Review of Recent Literature. *Neurol Ther*. 2025 14:3. 2025 Mar 27;14(3):681–710. doi:10.1007/s40120-025-00728-8 PubMed PMID: 40146488.

188. Akkoc Y, Karaman B, Koskderelioglu A, Ekmekci O, Eskut N, Yuceyar N. Lower Urinary Tract Symptoms in Male Patients With Multiple Sclerosis: Prevalence and Associations With Quality of Life, Depression, and Anxiety. *Neurourol Urodyn*. 2025 Nov 1;44(8):1553–9. doi:10.1002/nau.70118 PubMed PMID: 40665649.

189. Salmen A, Hoepner R, Fleischer V, et al. Factors associated with depressive mood at the onset of multiple sclerosis - an analysis of 781 patients of the German NationMS cohort. *Ther Adv Neurol Disord*. 2023 Jan 1;16. doi:10.1177/17562864231197309 PubMed PMID: 37692259.

190. Borrelli S, Pereira Lima J, Dachy B. The relation between the symbol digit modalities test, fatigue, depression, and anxiety symptoms in a Belgian MS cohort. *Acta Neurol Belg*. 2022 123:6. 2022 Nov 9;123(6):2147–53. doi:10.1007/s13760-022-02127-4 PubMed PMID: 36352198.