



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA ÜRİNER VE CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUĞU

UZMANLIK TEZİ

Dr. Baki DOĞAN

Samsun
Ocak-2018



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA
ÜRİNER VE CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUĞU
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Baki Doğan

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Murat Terzi

Samsun
Ocak-2018

TEŞEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tezimin gerçekleştirilebilmesi için destek ve katkılardan dolayı tez hocam sayın Doç.Dr. Murat TERZİ'ye ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki tüm öğretim üyelerine, birlikte çalıştığım doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İstatistik analizi ve tezin hazırlanmasında çok büyük katkıları olan Gözde Kızılateş, Özgür Yaman ve Özge Bekir 'e teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan ve beni her konuda sabır ve anlayışla destekleyen anneme, babama ve kardeşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Multipl Skleroz hastalığının tanımı, tarihçesi,epidemiyojisi	3
2.2 Multipl Skleroz Etiyopatogenez ve risk faktörleri	4
2.3 Multipl Skleroz Nöropatolojisi	11
2.4 Multipl Skleroz Hastalığı'nın Klinik Bulguları	15
2.5 Multipl Skleroz'da Tanı Yöntemleri	24
2.6 Multipl Skleroz'da Tanı	28
2.7 Multipl Skleroz'da Ayırıcı Tanı	30
2.8 Seksüel Disfonksiyon Tanımı, Nöroanatomik ve Nöroendokrinolojik Temelleri	31
2.9 Seksüel Disfonksiyonun Sınıflandırılması ve Yaygınlığı	36
2.10 Multipl Skleroz Hastalarında Cinsel Fonksiyon Bozukluğu	39
2.11. Üriner Disfonksiyon	43

2.12 Multiple Skleroz’lu hastalarda Üriner Disfonksiyon	46
3.HASTALAR VE YÖNTEM	49
3.1 Hastaların tanımlanması:	50
3.2 Değerlendirme ölçekleri	50
3.3 İstatistik	50
4.BULGULAR	50
5.TARTIŞMA	64
6.SONUÇ	69
7.KAYNAKLAR	70
8. EKLER	78

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Demografik Özellikler

Tablo 2. MSISQ-19 göre Cinsel Disfonksiyon verileri

Tablo 3. Arizona Cinsel Yaşam Ölçeği verileri

Tablo 4. Cinsel Disfonksiyon ve Klinik, Radyolojik İlişki verileri

Tablo 5. Üriner İnkontinans ve Demografik

Tablo 6. Üriner İnkontinanslı erkek hastalar ve cinsel disfonksiyon ilişkili veriler

Tablo 7. Üriner İnkontinanslı kadın hastalar ve cinsel disfonksiyon ilişkili veriler

Tablo 8. Hiperaktif mesane semptomları olan hastalar ve demografik özellikler

Tablo 9. Hiperaktif mesane semptomları olan erkek hastalar ve cinsel disfonksiyon

Tablo 10. Hiperaktif mesane semptomları olan kadın hastalar ve cinsel disfonksiyon

Tablo 11. Eretil Disfonksiyon sıklığı

Tablo 12. Eretil Disfonksiyon ve demografik veriler

Tablo 13. Üriner İnkontinans ve IQOL ortalama puan verileri

EKLER

EK 1. Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Genişletilmiş Özürlölük Durum Skalası)

EK 2. I-QOL (İnkontinans Yaşam Kalitesi Soruları)

EK 3. İdrar Kaçırma Anketi Kısa Formu (ICIQ-SF)

EK 4. Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi (Female Sexual Function Index – FSFI)

EK 5. Arizona Cinsel Yařantılar Ölçeği (ACYÖ)

EK 6. İnternational Index Of Erectile Function (IIEF)

EK 7. Multipl Skleroz Yakınlık ve Cinsellik Sorgulaması (Multiple Sclerosis İntimacy and Sexuality Questionnaire-19)

EK 8. Beck Depresyon Envanteri

KISALTMALAR

MS	Multiple Skleroz
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
DSD	Detrüsör Sfinkter Dissinerjisi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
KBB	Kan Beyin Bariyeri
MMP	Matriks Metalloproteinaz
TNF	Tümör Nekroz Faktör
NK	Natural Killer
MBP	Myelin Basic Protein
MOC	Myelin Oligodendrosit Glikoprotein
NO	Nitrik Oksit
IFN	Interferon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Skleroz
SPMS	Sekonder Progresif Multiple Skleroz
PPMS	Primer Progresif Multiple Skleroz
EDSS	Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürlülük
Durum Skalası)	
IMT	Immunomodülatör Tedavi
NAK	Nötralizan Antikor
TAK	Temiz Aralıklı Kateterizasyon
IQOL	İnkontinans Quality of Life (İnkontinans Yaşam Kalitesi Anketi)
ICIQ-SF	International Concultation on Incontinence Questionnaire-short form (idrar kaçırma anketi-kısa form)
FS	Fonksiyonel Sistemler
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
OAB-V8	Aşırı Aktif Mesane Sorgulama Formu

ÖZET

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA ÜRİNER VE CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUĞU

Giriş ve Amaç: Çalışmamızda Multipl Skleroz (MS) hastalarında seksüel ve üriner disfonksiyon görülme sıklığı ile klinik, demografik ile görüntüleme bulguları ile ilişkisinin belirlenebilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Multipl Skleroz Polikliniği'nde takipli olup MS tanısı olan 161 hasta alındı. Çalışmaya alınan MS hastalarına çalışmayı yürüten hekim tarafından nörolojik muayenesi yapıldı. Hastalara, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS-Expanded Disability Status Scale), Multipl Skleroz Yakınlık ve Cinsellik Sorgulaması (Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19,MSISQ-19), Uluslararası Erektile Disfonksiyon Değerlendirme Formu (International Index of Erectile Function-IIIEF), Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi (Female Sexual Function index-FSFI), Beck Depresyon Ölçeği (Beck Depression Inventory – BDI), SEAPI (Yaşam Kalite Endeksi), OABv8(Aşırı Aktif Mesane Sorgulama Formu) uygulandı. Kullanılan ölçekler, çalışmaya katılanlara muayeneyi gerçekleştiren nöroloji uzmanı ve psikolog tarafından yapıldı. Hastaların klinik ve demografik verileri MS polikliniğinde kullanılan İMED MS veri tabanından alındı.

Bulgular: Çalışmamızda hastaların 103'ü kadın (%63,9), 58 erkek (%36,1) idi. Hastalarının 88'inde (%54,6) MSISQ19 skoruna göre cinsel fonksiyon bozukluğu mevcuttu. Bu hastaların %63,6'sı kadın, %36,4 ü erkekti. Cinsel fonksiyon bozukluğu olan hastaların özürlülüğü daha fazla, hastalık süresi daha uzun saptandı. Üriner inkontinans %64,1 oranında görüldü. Üriner inkontinans ve hiperaktif mesane semptomları olan hastalarda spinal lezyon daha sık görüldü. CIS klinik fenomeninde üriner ve cinsel disfonksiyon daha az görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamız MS hastalarında cinsel ve üriner disfonksiyonun sorgulandığı klinik kökenli bir çalışmadır. Çalışmamızda geniş bir değerlendirme parametresi kullanılmıştır. Daha büyük örnekler SD ile MS arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir. Bununla birlikte, seksüel ve üriner disfonksiyon gözden kaçan oldukça sık görülen semptomlardır ve bu hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Bu sorunun farkındalığının artırılması, bu hastalar için uygun tedavi ve yönetimler getirmek ve yaşam kalitesini arttırmak için yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, Üriner disfonksiyon, Cinsel işlev bozukluğu



ABSTRACT

URINARY AND SEXUAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Introduction and objective: In our study, the incidence of sexual and urinary dysfunction in patients with Multiple Sclerosis (MS) and clinical, demographic and imaging findings relationship.

Material and methods : Our study included 161 patients with MS who were admitted to the Multiple Sclerosis Polyclinic of Ondokuz Mayıs University. Neurological examination was performed by the physician who was working for the MS patients who were taken into the study. We applied EDSS (Expanded Disability Status Scale), MSISQ-19) (Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19), IIEF (International Index of Erectile Function), FSFI (Female Sexual Function index), BDI (Beck Depression Inventory), SEAPI, OABv8 (Evaluating the 8-item overactive bladder questionnaire) to all patients. The scales used were made by the neurology specialist and psychologist who performed the examination to the participants. Clinical and demographic data of the patients were taken from the IMED MS database used in the MS polyclinic.

Results: In our study, 103 patients were female (63,9%) and 58 were male (36,1%). 88 patients (54.6%) had sexual dysfunction according to MSISQ19 score. 63.6% of these patients were female, 36,4% were male. Patients with cognitive impairment had more disability and longer duration of illness. Urinary incontinence was seen in 64.1% of cases. Spinal lesions were more common in patients with urinary incontinence and hyperactive bladder symptoms. Urinary and sexual dysfunction are less common in the CIS clinical phenomenon.

Conclusion: Our study is a clinical study of sexual and urinary dysfunction in MS patients. A wide range of evaluation parameters used. Larger examples do not understand the relationship between SD and MS better might help. However, sexual and urinary

dysfunction escaping are quite common symptoms and affect the quality of life of these patients. It awareness of the problem, appropriate treatment and management for these patients and life can help to improve the quality.

Keywords: Multiple sclerosis, Urinary dysfunction, Sexual dysfunction



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), Santral Sinir Sisteminde (SSS) ortaya çıkan inflamatuvar demiyelinizan lezyonların çeşitli nörolojik semptomlara neden olmasıyla, birçok farklı klinik tablolarla kendini gösterebilen bir hastalıktır (1). Nöropskiyatrik ve ürolojik komplikasyonlar (depresyon, anksiyete, yorgunluk, ağrı, seksüel disfonksiyon (SD), kognitif değişiklikler, idrar kaçırma vb) hastaların yaşam kalitesini belirgin olarak etkilemektedir. Multipl skleroz hastalığında SD semptomlarından en az birinin bulunma oranı erkek MS'lilerde yaklaşık %84, kadınlarda %85 gibi yüksek oranlardadır (2). En sık SD semptomları seksüel ilgide azalma, uyarılma problemleri ve orgazm kapasitesinde azalma olarak görülür. Seksüel fonksiyonun tüm fazlarının olabilmesi için nöral yapılar arasında tam bir etkileşim zorunludur (3).

Multipl sklerozlu hastalarda SD üç grupta sınıflandırılır; 1) MS'in direk bir sonucu olarak kabul edilen primer SD, 2) MS'in diğer semptomlarının seksüel fonksiyonu indirek etkilemesi ile oluşan sekonder SD ve 3) psikolojik, emosyonel, sosyal ve kültürel faktörlerle ilgili olarak seksüel yaşamın etkilenmesiyle oluşan tersiyer SD'dir (4). Kültürlere göre farklılık gösteren cinsel davranışlar hemen her kültürde açıkça konuşulamayan alanlardan biridir. Bu nedenle cinsel işlevler ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı kalmaktadır ve gerçek yaygınlık oranları tam olarak bilinmemektedir(5). Üriner semptomlar da MS hastalarında sık görülen semptomlardan olup kişinin sosyal, mesleki ve seksüel hayatının bozulmasına neden olmakta ve beraberinde psikolojik sorunlara yol açarak kişinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (6, 7).

MS'li hastalarda üriner semptom sıklığı % 52-97 oranında bildirilmektedir .Hastaların %10-15'inde üriner semptomlar başlangıç semptomlarından iken %2 kadarında tek başlangıç semptomudur (8, 9). Üriner disfonksiyon MS'nin en rahatsız edici semptomlarından biridir. Yaklaşık %5 olguda ilk semptom olarak görülür ve hastalık ilerledikçe görülme sıklığı artar. MS hastalarının neredeyse %90'nın bir dönemde mesane disfonksiyonu yaşadığı bildirilmektedir. Mesane disfonksiyonun kişinin yaşamı üzerindeki etkisi çok olumsuz olabilir. Kişinin sosyal, mesleki ve seksüel yaşamını etkileyebilir (10). MS'li hastalar nadiren ürolojik yakınmaları nedeni ile hekime başvurur. Bu yakınmalar ancak sorgulama esnasında ortaya çıkmaktadır (11). Bu hastalarda en sık görülen semptom idrar depolanması ile ilgili olan irritatif semptomlar yani sık sık idrara

gıtme ve sıkışmadır. Daha sonra idrar kaçıırma ve boşaltma ile ilgili obstrüktif semptomlar yani idrar yapmada güçlük görülür (12).

Biz çalışmamızda MS hastalarında yaygın olarak gözlenen ancak atlanılan seksüel ve üriner disfonksiyonun sıklığını inceledik. Ayrıca üriner ve seksüel disfonksiyon semptomlarının birlikte görüldüğü hastalarda, klinik, demografik özellikler arasındaki farkın saptanmasını amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz hastalığının tanımı, tarihçesi, epidemiyolojisi

2.1.1. Tanım

Multipl Skleroz (MS) santral sinir sisteminde (SSS) ak madde de ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Demiyelinizasyon yanı sıra gelişen aksonal dejenerasyonun MS'te ortaya çıkan irreversible nörolojik dizabilitenin temel nedeni olduğu artık bilinmektedir. Bu yönüyle MS; kronik, otoimmün, inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (13).

2.1.2 İnsidans ve Epidemiyoji

MS hayatın her döneminde ortaya çıkabilir. Yapılan araştırmalarda hastalığın 2-70 yaş aralığındaki kişilerde geliştiği gösterilmiştir. Ancak birçok çalışmada MS'in tekrarlayan formlarında ortalama başlangıç yaşı 29 ile 32'dir. Kadınlarda tepe başlangıç yaşı erkeklere göre 5 yıl daha erkendir. Relapsing Remitting MS (RRMS) daha erken, 25-29 yaşlarında başlama eğilimindedir ve 40-44 yaşlarında Sekonder progresif MS (SPMS) formuna dönüşür. Primer Progresif MS (PPMS) ise genellikle 35-39 yaşlarında başlar. Çok sık olmasa da MS'in başlangıç yaşı yedinci dekada kadar uzanabilir. MS vakalarının %5'inde başlangıç yaşı 18 yaşından öncedir. Bu vakaların çoğu ergen yaştadır, küçük bir kısmında ise hayatın ilk dekadında başlar (14).

MS Atlas verilerine göre ise multipl skleroz semptomlarının başlangıç yaşı küresel olarak 25,3-31,8 arasındadır. Ortalama başlangıç yaşı 29,2'dir (15) . Dünya MS Atlası 2013'te revize edilerek tekrar yayınlanmıştır. 2008 yılında yayınlanan verilerde MS tanılı hasta sayısı 2,1 milyondan 2013'te 2,3 milyona yükselmiştir. Hasta sayısındaki bu artışın hem dünya genelindeki insanların hem de MS hastalarının yaşam süresinin uzamış olması, bazı ülkelerdeki MS insidansının artışı ve MS tanısı koyma ve kayıtlamadaki gelişmelerin artışı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (16). Kadın/erkek (K/E) oranı

MS Atlası'na göre dünya genelinde 2/1 olarak değerlendirilmiştir. Bu oran prevalans, insidans vb. verilerin aksine ülkelerin gelir düzeyinden etkilenmemektedir (15).

Genellikle otoimmün hastalıklar özellikle de MS kadınları erkeklerden daha fazla etkiler. İnsidans ve prevelansın incelendiği 30 çalışmanın özetine göre kadın/erkek oranı 1.77/1.00 dir .Tüm dünyada yaklaşık 2 milyon ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise 350.000 insanı etkileyen MS, erişkinlerde nörolojik fonksiyon kaybına neden olan hastalıklar arasında ilk sırada yer almaktadır .MS prevelansı: 1–130/100000 arasında değişkenlik göstermektedir. Genel bir kural olarak prevalans oranları enlem derecesi ile paralel artış göstermektedir. Kuzey yarım kürede güneyden kuzeye, güney yarım kürede ise kuzeyden güneye doğru prevalans artmaktadır (17).

Yapılan çalışmada Türkiye'de Orta Karadeniz bölgesinde tüm bölge ve il merkezlerinde bu oranın %75'lere çıktığı görülmüştür. Türkiye'de her yüz binde 60-70 kişide multipl skleroz görülebileceği düşünülmektedir.

2.2 Etiyopatogenez ve Risk Faktörleri

MS etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin tetiklemesiyle gelişen immün disregülasyon sorumlu görünmektedir.

a) Genetik Faktörler

MS hastalarının yaklaşık %15'inde ailede etkilenmiş başka bir birey daha vardır; en yüksek risk ise hastanın kardeşinde söz konusudur (18). İkiz çalışmaları MS'in ailesel doğasını dramatik bir şekilde göstermiştir. Dizigotik ikizlerde risk kardeşlerde olduğu gibi %3-5'tir. Monozigotik ikizlerde risk en az %20'dir ve eğer hastalar uzun dönem takip edilirse ve değişik klinik veriler dahil edilirse risk %38.5'e ulaşabilmektedir (19). Genel toplumla karşılaştırıldığında birinci derece akrabalarda MS gelişme riski 25 kat artar. Her iki ebeveyn etkilendiğinde, çocukların %9'u MS geliştirir. Bununla birlikte fenotiplerin uyumlu olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. MS hastalarının çocuklarında ve etkilenmemiş ikizlerde çoğu zaman anormal MRG'ler saptanmasına rağmen myelin basic proteinine (MBP) yönelik T hücre yanıtları normaldir (20). Ailesinde MS olan bireylerde hastalık riskinin arttığına ait veriler ve ikizlerle ilgili yapılan çalışmalar, MS'te genetik faktörlerin rol oynadığını, ancak bunun daha çok genetik yatkınlık şeklinde olduğunu düşündürmektedir. HLA-DR15 genomik bölge MS

geliştirme riski ve MS fenotipinin geliştirilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Kromozom 6p21 üzerindeki HLAD-DRB1*1501-DQB1*1501-DQB1*0602 haplotipi MS için en güçlü yatkınlık lokusudur. Bu ilişkinin DQ allelinden ziyade HLA-DRB1 Tarafından oluşturulan daha güçlü bir etkiye bağlı olduğu tanımlanmıştır (21, 22). MS’de kesin bir mendelyan geçiş gösterilememiştir.

Kuzey Avrupa popülasyonu MS açısından daha yüksek risk taşımaktadır. Orta Asya ülkelerinde oranın çok düşük olduğu bulunmuştur. Irk ve etnik köken farklılıkları hastalığın prevalansını ve klinik görünüşünü etkilemektedir. Afrika’da yaşayan siyahlarda hastalık çok enderdir. ABD’de yaşayan siyahlarda ise insidans beyazların yarısıdır. Aynı şekilde Doğu Asyalı’larda hastalık enderdir. Japonlarda hastalık optik sinirleri ve spinal kordu tutan optikospinal form ya da Nöromiyelitis Optika Spekturumu biçimindedir (14).

b) Çevresel Etmenler

Coğrafi Bölge: MS ılıman iklimlerde daha çok görülmektedir. Görülme oranı kuzey yarımkürede kuzeye, güney yarımkürede güneye doğru gidildikçe artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar MS’in belirli etnik gruptan çok bölgesellikle ilişkisi olduğunu göstermiş ve hastalığın gelişmesinde çevresel faktörlerin rolüne dikkati çekmiştir (23).

Enfeksiyon: Patojenlerle tetiklenen otoimmünite mekanizmaları olarak Bystander aktivasyonu , adjuvant etki , superantijen aktivasyonu, moleküler benzerlik , epitop yayılması, viral ajanlarla otoantijeni sunan hücrelerin aktivasyonun artırılması ve otoreaktif hücre yaşamının tetiklenmesi gibi bir mekanizma öne sürülmektedir (24). Spesifik ya da nonspesifik olası bir persistant viral enfeksiyon varlığı MS etiyopatogenezinde uzun süre tartışılmıştır. Son yıllarda seroepidemiyolojik ve patolojik kanıtlar erişkinde herpes virüs ailesi fertleri ile (HSV, VZV, HHV-6, EBV, CMV) karşılaşmanın MS gelişim riskini artırdığını ortaya koymaktadır. Santral sinir sisteminin persistan virüs enfeksiyonu ya da immunpatolojik yanıtının direkt ya da otoimmünite aracılığı ile tetiklenmesi konusundan son yılların en güçlü adayı Epstein- Barr virüs (EBV)’dir. EBV dünya popülasyonunun %95’ini etkiler ve 4 yaş öncesi primer enfeksiyon asemptomatiktir. Ergen ve erişkinlerin %40-50 ‘sinde primer enfeksiyon enfeksiyöz mononükleoz şeklinde görülür. Bu hastalarda MS gelişim riski 2-3 kat fazladır. Oysa EBV

negatif olgularda MS gelişim riski riski çok düşüktür (25). Etiyolojide rolü olduğu varsayılan diğer enfeksiyöz ajanlar: Herpes simpleks virüs (HSV), Kızamık, Parainfluenza, Paramiksovirus, Sitomegalovirus, Klamidya Pnömonia, Mycoplasma pnömonia, Human herpes virüs 6 (HHV-6) , Human T-cell Lymphotropic virüs Type 1 (HTLV-1)'dir (26).

Güneş Işınları ve D vitamini: İlk kez Goldeberg (1974) kuzey/güney enlemlerin üstünde yaşayanlarda yüksek MS isidansının vittamin D ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Kuzey enlemlerde mayıs ayında doğanlar büyük riske sahiptir. Oysa kasımda doğanlarda risk düşük bulunmuştur. Daha az güneş ışınlarının olduğu kış aylarındaki gestasyon, fetusun normal vitamin D ürünlemesini etkileyebilir (27).Perinatal etkilenme , normal immün sistem reglasyonu üzerine yaşam boyu süren önemli etkiye sahiptir. 1,24 – dihydroxyvitamin d3, D vitaminin aktif formudur. Ca ve kemik metaboizmasındaki rolü yanında, monosit, makrofaj, dendritik hücreler, Tve B hücrelerde 1,25 (OH) -D3 reseptörleri bulunur ve hem oğumsal hem de kazanılmış immünitede rol alır. İmmün hücreler vitamin-D aktivite edici enzim ekspresse ederek inaktif vitamin D'nin, 1,25 (OH) -D3'e dönüşümünü sağlarlar. Günümüzde, D vitaminin MS'e yatkınlık ve prognozadaki rolü immunomodulator etkileri net değildir (28).

Sigara: Sigaranın MS'de bir risk faktörü olup olmadığı konusu uzun zamandır tartışılmaktadır. Sigara içenlerde MS gelişime riski içmeyenlerden yüksek bulunmuş, sigaranın eksaserbasyonu tetiklediği ve klinik izole sendromdan klinik kesin MS'e dönüşümde bir risk faktörü olduğu ancak progresyon üzerine etkisinin net olmadığı bildirilmiştir (29).

c) Otoimmünite

Normal bireylerde az sayıda otoreaktif T ve B hücreleri mevcuttur. Muhtemelen bu hücreler immün proliferasyonda klonal delesyondan kurtulmuşlardır ve antijenlerine tolerandırlar. Bu hücreler toleranslarını kaybettiklerinde ve hedef hücrelerde immün reaktivite işlemi başladığında otoimmünite gelişir. Toleransın kırıldığı bir potansiyel yol “moleküler benzerlik” diye adlandırılan kendine ait antijenler ile yabancı antijenler arasında benzerlik sonucu gelişen otoimmünitedir. Pekçok viral ve bakteriyel peptidler miyelinin önemli proteinleri ile yapısal benzerlik taşırlar. Bunların az bir kısmı ise MS'li

hastalarda spesifik T hücre klonlarını aktive edebilir. Toleransın bozulduğu diğer bir durum ise SSS enfeksiyonudur ki burada doku hasarı oluşur ve periferik dolaşıma antijenler salınır ve bunlar da otoreaktif T hücre aktivasyonuna neden olur (30).

Miyelin basic protein (MBP) uzun zamanlar otoimmün atak için primer adaylardan biri olarak değerlendirilmiştir. Hem normal insanlarda hem de MS'li hastalarda özellikle de aktif hastalığı bulunanlarda periferik kanda MBP'ye yanıt veren T hücreleri tespit edilmiştir. MBP miyelin proteinin %30'unu oluşturur ve MS'in primer hayvan modeli olan Experimental allergic encephalomyelitis (EAE) için antijen olabilir. MBP'nin azalmış peptid ligandlarıyla yapılan son çalışmalar da MBP reaktif T hücrelerinin patojenik rolünü desteklemektedir (30).

Miyelinin pekçok diğer karakteristik proteinleri de otoimmünitenin hedefi olabilir. Proteolipid protein (PLP) SSS miyelin proteininin %50'sini oluşturur ve miyelin yaprakçıklarının iç membranını oluşturur. Miyelin ilişkili glikoprotein, miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) ve siklik nükleotid fosfodiesteraz miyelinin çok az bir kısmını oluşturur. MOG ve siklik nükleotid fosfodiesteraz periferik sinir miyelininde bulunmazlar ve MS sadece santral miyelini tuttuğu için bu proteinler ilgi alanı oluşturmaktadır (30).

MS'de hedef antijen ve immünopatolojik sürecin detayları henüz tam anlaşılmış değildir. İmmün hücre repertuarında görülen değişiklikler ve hastalığın aktif döneminde hem kanda hem de beyin omurilik sıvısında normallerle karşılaştırıldığında miktarlarındaki değişiklikler MS'in otoimmün bir hastalık olduğunu göstermektedir (31).

İmmünpatogeneze

Son yıllarda yürütülen çalışmalar MS patogenezinin bilinenden çok daha karmaşık olduğunu ortaya koymaktadır. Periferik T hücreleri virüs ya da benzeri enfeksiyöz ajan ya da çevresel bir faktörle etkileşim sonucu myelin, myelin proteinleri (MBP ya da diğer myelin proteinlerine) ve myelin yapan oligodendrositlere karşı duyarlı hale gelir .MS akut inflamatuvar lezyonlar ve KBB'in yıkılımla başladığı düşünülmektedir. MS lezyonlarının merkezinde kan damarlarının gözlenir. Ek olarak hem magnetik rezonans görüntüleme hem de ileri radyolojik çalışmalar; normal görünen ak maddede de KBB hasarını göstermektedir. Normal görünen ak maddedeki bu hasarın

demiyelinizan lezyonların oluşumuna öncülük ettiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (32).

Kan beyin bariyeri (KBB)

Santral sinir sistemi parankimi, immün sistemle afferent iletişim için gerekli olan hücresel elemanlar yönünden fakir olduğundan (özellikle dentritik) immün olarak korunmuş bir bölgedir. İmmün kökenli SSS inflamasyonu periferik dokulardaki inflamasyondan farklıdır. Kan-beyin bariyeri endotel hücreleri, perivasküler makrofajların oluşturduğu karmaşık bir yapıdır. T hücreleri KBB yıkımını başlatan ve beyin parankimi içine aktive lökosit girişini sağlayan süreci başlatırlar. Lökositlerin KBB'yi geçiş mekanizmalarının anlaşılması, MS patogenezi ve tedavisi yönünden önem taşır (30).

KBB özgün morfolojik ve metabolik özelliklere sahiptir. Endotelial hücreler sıkı bileşkelerle birbirlerine bağlanmışlardır. Mitokondriden zengin yapılardır. Periferik endotel hücrelerine göre daha az pinositik veziküllere sahiptirler (33).

KBB endotel hücreleri, perisitler, perivasküler makrofajlar ve astrositik ayaklı sonlanmaların oluşturduğu kompleks bir yapıdır. Aktive lenfositler (olasılıkla inaktive lenfositler de) inflamasyon olmasa dahi KBB'yi geçebilirler ve SSS ile etkileşime girebilirler. SSS enfeksiyonları ya da otoimmün atak gibi durumlarda T hücreler KBB yıkımına yol açan ve beyin parankimi içine çok daha fazla sayıda aktive lökosit girişini sağlayan inflamatuvar kaskadı başlatabilirler (33).

SSS'ne lökositler birden fazla yol ile girebilirler. Bunlardan en bilineni "KBB yoluyla kandan perivasküler aralığa" geçiştir. KBB; lökosit ekstravazasyonu için dominant bölgeler olan kapiller ve post-kapiller venüllerin etrafını saran bir yapıdır. Bu yapıda astrositik ve mikroglial ayaklı çıkıntılar "glia limitans"ı oluştururlar. Mikroglialar beyin homeostazisinde oluşan bozukluklara karşı çok duyarlıdır. Homeostaz bozulduğunda, hücre yüzey antijenlerinin up-regülasyonu ve sitokin-kemokin salınımı şeklinde reaksiyon gösterirler. Perivasküler makrofajlar ve parankimal mikroglia, sitokinleri ve diğer inflamasyon mediatörlerini salgılar. Salgılanan bu moleküllerde,

inflamatuvar ve immün reaksiyonları yürütecek olan distal parankimal mikrogliaları stimüle ederler (34).

Lenfositlerin SSS içine diğer bir giriş yolu “koroid pleksustan beyin omurilik sıvısı içine” geçiş şeklindedir. Koroid pleksus epitel hücreleri, kan serebrospinal sıvı bariyerini oluşturacak şekilde sıkı interselüler bileşkeler oluştururlar (34).

Lökositlerin KBB’ni geçtikten sonra transependimal yol ile birbirini takip eder ve bu yolak sıkı bir şekilde kontrol edilir. Selektinler ve onların ligandları, integrinler ve endotelial hücre adhezyon molekülleri, kemokinler ve reseptörleriyle matrix metalloproteinaz (MMP)’lar lökositlerin SSS’ye girişini sağlarlar. Geçişte ilk basamak olarak lökositler endotelyumla bağlantı kurarlar. Bu iletişim endotelial yüzeydeki selektinler tarafından gerçekleştirilir. Sonrasında lökosit endotelium üzerinde yuvarlanır. Ardından lökositlerin adhezyonu gerçekleşir. Lökositler endotelial bazal membranı geçerek perivasküler bölgeye, oradanda beyindeki inflamasyon alanlarına göç ederler. Kemokinler ve reseptörleri lökositler ve diğer hücrelerin inflamatuvar göçünde santral bir role sahiptirler. Kemokin ve kemokin reseptör gen polimorfizmlerinin MS’e yakınlık ya da koruyuculuk oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir (34).

KBB yoluyla SSS içine hücre migrasyonu sırasında subendotelial bazal membran hasarı oluşmaktadır. Membran hasarı MMP tarafından oluşturulur. T hücreleri ve makrofajların MMP-2 ve MMP-9 salgıladıkları gösterilmiştir. MMP’ların nöroinflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol oynadıklarını gösteren veriler giderek artmaktadır. MS lezyonlarında MMP-2, MMP-3, MMP-7 ve MMP-9’un ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Dahası MMP-9, BOS ve serum da yüksek bulunmuş; bu yüksekliğin hastalık aktivitesiyle korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (34).

Kan beyin bariyerinden monositlerin migrasyon mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. VCAM-1/VLA-4 yolağının monositlerin migrasyonu sırasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Nötrofiller ise SSS dokusuna son derece nadir koşullarda geçmekte, bu geçiş vasküler endotelial growth faktör (VEGF) salgılanmasıyla ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır (35).

B hücre cevapları da T hücre cevapları gibi, dendritik hücreler tarafından lenf nodüllerinde başlatılır. B hücrelerinin aktivasyonu ve klonotipik çoğalması antijen spesifik T hücrelerinin yardımıyla, B hücre reseptörlerinin spesifik antijene

bağlanmasıyla stimüle olur. Aktive B hücreleri, KBB'yi geçerek perivasküler alanlar ve meninkslere infiltre olurlar (7).

MS relapslarının tetiklenmesindeki anahtar olay; hedef organ dışında oluşan hücrel aktivasyondur. Periferde aktive olmuş bu hücreler değişik aşamalardan sonra KBB'yi geçerler ve SSS içinde "reaktive" olurlar. SSS içinde ki immün cevaplar daha önce infiltre olan aktive periferik hücreler ve SSS'nin mikroglia gibi kronik olarak aktive olmuş kendi hücreleri tarafından da artırılmaktadır (30).

İmmün hücreler ve Multipl skleroz'daki rolleri

Multipl skleroz SSS'nin inflamatuvar hastalığıdır. Akut fazı he beyaz hem de gir cevher inflamasyonu ile karakterizedir. Hastalık patogenezinde disregüle immün sistemin kritik rol oynadığı, kompleks hücrel ve moleküler etkileşimlerin söz konusu olduğuna ilişkin görüş birliği vardır. Her ne kadar SSS'nin inflamasyonun başlatan temel hücrelerde CD4+ T hücrelerse de , CD8+ T hücreler, gamma/delta T hücreler, B hücreler, antikolar ve doğumsal immunitede rol alan mikroglia / makrofajlar bu kompleks kakanın başlatılması ve sürüdürülmesinde rol alırlar (36).

Birden fazla çalışmada otoreaktif, miyelin-spesifik CD4 T hücrelerinin MS'teki rolü araştırılmıştır. Ancak patogenezdaki rolü aydınlatılamamıştır. MS'lilerde serum ve BOS'larında miyelin-protein-spesifik T hücreleri izole edilebilmektedir. İnsandaki miyelin spesifik T hücrelerinin ensefalotijenik olduğu transgenik hayvan modelinde gösterilmiş olmasına rağmen, bu hücrelerin fenotipik özellikleri ve sıklıkları MS'li hastalarla, sağlıklı kontroller arasında bir fark göstermemiştir. CD4 T hücreleri pro ve antiinflamatuvar cevaplar arasındaki dengeyi sağlamaktan sorumlu hücrelerdir. Bu fonksiyonlarını hem soluble faktörler, hem de hücre-hücre kontaklı yoluyla yürütürler. Bu hassas denge durumu herhangi bir immün karışıklıkta kolayca bozulabilir .CD8 T hücrelerinin sayısı MS'li hastaların beyin dokusunda CD4 T hücrelerinden yüksek bulunmuştur (35). CD8 T hücreleri ve makrofajların sayısının, MS lezyonlarında aksonal hasarın yoğunluğu ile korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur (29). CD4 T hücrelerinin aksine, CD8 T hücrelerinin MS'lilerin beyin dokusunda ve BOS'larında oligoklonal çoğalma gösterdikleri bildirilmiştir (37).

Son yıllarda doğal T regülatuar hücreler (Treg) üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu hücre grubu CD4 T hücrelerinin %3-10'luk bir bölümünü oluşturmaktadır. T regülatuar hücreler; CD25 ve foxp3 transkripsiyon faktörü eksprese eden hücrelerdir. EAE'de, CD4 + CD25 + foxp3 + T regülatuar hücrelerinin hem sekonder lenfoid organlar, hem de inflamasyonlu SSS'de rol oynadıklarını göstermiştir. Deneysel allerjik ensefalomyelit'te bu hücreler otoimmüniteye karşı doğal koruyucu rol alırken, hastalığın spontan remisyonlarına da katkıda bulundukları gözlenmiştir. MS'deki rolleri henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, veriler MS'li hastalarda sirküle CD4 ve CD25 T hücrelerinin defektli regülatuar özellikler gösterdiğine işaret düşündürmektedir (38). MS'de regülatuar CD8 T hücrelerinin rolü ve fonksiyonlarının da araştırılması önemlidir. Son yıllarda CD4+ CD25+ regülatuar T hücreleri kadar proinflamatuvar CD4+TH17 hücreleri ve ilişkili sitokinler; IL17, IL6, TNFalfa, IL-23'ün MS patogenezindeki rolü üzerinde durulmaktadır (39).

Hümmoral immünitenin MS patogenezindeki rolüne dair bulgular, bu hücre grubunun önemini vurgulamaktadır. Sayısız çalışma MS'li hastaların SSS dokusunda ve BOS'larında B hücreleri, plazma hücreleri, antikorlar ve immünglobulinlerin varlığını göstermektedir. (40). MS için spesifik olmamasına rağmen, intratekal oligoklonal immünglobulin kesin MS'li hastaların %90'ından fazlasında saptanmaktadır (41). Yapılan çalışmalar, B hücrelerinin antijeni yakalama ve T hücrelerine sunumu, sitokin sentezi, antikor salgılanması, demiyelinizasyon, doku hasarı ve remiyelinizasyon üzerinde rolleri olabileceğini düşündürmektedir. B hücre cevaplarında, T hücre cevapları gibi, dendritik hücreler tarafından lenf nodüllerinde başlatılır. B hücrelerinin aktivasyonu ve klonotipik çoğalması antijen spesifik T hücrelerinin yardımıyla, B hücre reseptörlerinin spesifik antijene bağlanmasıyla stimüle olur. Aktive B hücreleri, KBB'yi geçerek perivasküler alanlar ve meninkslere infiltre olurlar (42).

Mikroglial hücreler, endotelyal hücreler ve astrositler major histokompaktibilite antijenleri sunmak üzere uyarılabilir ve antijen sunan hücreler olarak görev yapabilirler ve böylece immün aracılı hücrelerle myelin antijen etkileşimini artırırlar. Oligodendrosit kaybı, T hücreleri veya plazma hücreleri değil ama makrofaj sayısı ile bağlantılıdır. Distrofik aksonların yanındaki aktif lezyonlardaki monositler ve mikroglia, glutamat sentezine katılan yüksek seviyelerde glutaminaz salgırlar. Glutamat nöronlara ve oligodendrosite zararlıdır. Açıkça, monositler ve makrofajlar nöronların ve

oligodendrositin tahrip edilmesinde baş oyunculardır ve MS'in daha sonraki safhalarında artabilirler (43).

2.3. Nöropatolojisi

MS patolojisi SSS içinde multifokal demiyelinize plaklarla karakterizedir. Lezyonların patolojik özellikleri:

- T hücreler, B hücre ve makrofaj/mikroglia hücrelerinden oluşan inflamatuvar infiltrasyon
- Ak madde ve gri maddede demiyelinizasyon, hastalığın kronik dönemlerinde oligodendrositlerin kaybı
- Belirgin aksonal kayıp
- Astrosit proliferasyonu ve yaygın glial lif oluşumu ile giden gliosis

Bu bulgulara ilaveten, özellikle hastalığın erken dönemlerinde MS lezyonlarında demiyelinizasyon da gerçekleşebilmektedir.

MS plakları hem gri madde hem de beyaz madde de bütün beyinde ve omurilikte bulunur. SSS'nin tüm bölgelerinde plaklar oluşur ancak periventriküler ve periaquaduktal bölgelerin tutulma olasılığı çok yüksektir ve optik sinirler neredeyse her zaman tutulurlar. MS plaklarının tercihli periventriküler konumu, post-kapiler venüllerde T hücresinin yapışmasını kolaylaştıran yavaş kan akışı; mikroglia veya kapiller perisitte bölgesel değişim; BOS toksinlerinin veya sitokinlerin etkileri dahil olmak üzere çeşitli teoriler yoluyla açıklanmaktadır. MS'de periventriküler venlerde olan yavaş kan akımının immün hücrelerin endotelyuma tutunmalarına olanak verdiği öne sürülmektedir (44).

Gri cevherdeki plakları MRG'da görmek zordur. Bunun nedeni belki de immün yanıtlarının ve ödemin beyaz maddedeki yanıtlarından farklı olmasıdır. Kortikal plaklar minimum MRG sinyaline sahip olmalarına rağmen 8 tesla MRG gibi yüksek duyarlılığa

sahip cihazlar ile kortikal plaklar gösterilebilir. Aktif plaklar sarı-pembe ve sınırları belirsizdir. Perivasküler ve interstisyel ödem belirgindir. Aktif lezyonlar yoğun makrofaj infiltrasyonu gösterirler. Bu makrofajlar yıkılan miyelin artıklarını içerirler ve bütünlüğü bozulmuş olan miyelin kılıfı ile sıkı ilişki halindedirler. Makrofaj aktivasyonu ve miyelin proteinlerinin fagositozu, lezyonda süregiden demiyelinizasyon aktivitesinin göstergesidir. Kronik inaktif lezyon keskin sınırlıdır ve hücreden fakirdir. Aktif miyelin yıkılım bulgusu gözlenmez. Aksonlar kısmen korunmuş kalabilir, matür oligodendrositler belirgin şekilde azalmış ya da kaybolmuşlardır. Kronik lezyonlarda remiyelinizasyon tam değildir ve plak kenarında sınırlı kalmıştır (45).

Erken ve kronik dönem MS lezyonlarında yaygın, akut aksonal hasarın varlığı gösterilmiştir. Akut aksonal hasar; normal görünen ak madde ve plak çevresindeki ak madde de gözlenmektedir. CD8 T hücrelerinin sayısı ile aksonal hasar korelasyon göstermektedir. MS'te normal görünen ak madde patolojisi; diffüz T hücre infiltrasyonu (özellikle CD8+), gliosis, mikrogial aktivasyon, diffüz aksonal kayıp ve sinir hücre dejenerasyonu ile karakterizedir (46). Görüntüleme ve histopatolojik inceleme yöntemleri, hastalığın erken dönemlerinde gri madde lezyonlarının, talamus, hipokampus, kaudat , putamen, globus pallidus gibi kortikal olmayan gri madde yapılarında da ortaya çıkabildiğini göstermiştir (47). Akut MS hastalarının tersine, kronik hastalarda kortikal demiyelinizan lezyonlar çok siktir. Daha az inflamasyon ve daha az gliosis gözlenen bu lezyonlarda, miyelin tamiri ak maddeye göre daha etkilidir. Bu nedenle kortikal lezyon patogenezinin farklı olabileceği düşünülmektedir. Kortikal ve derin gri madde inflamatuvar demiyelinizan lezyonları nöronal hücre gövdeleri ile yakın komşuluk göstermektedirler. Bu bulgu, nöron ve sinapsların immün süreç tarafından direkt olarak hasarlanmış olabileceğini düşündürmektedir (48).

MS lezyonlarının patolojik analizi hastalarda belirgin bir heterojenitenin varlığını ortaya koymuştur. Aktif lezyonlar incelendiğinde hastaların 4 farklı immünopatolojik tip gösterdikleri Lucchinetti ve ark. tarafından ortaya atılmıştır. Patolojik alt tipler, inflamasyonun derecesine, myelinin bozulmasına ve oligodendrositin korunmasına dayanır (49).

Dört patolojik alt tip bulunmaktadır:

I. T hücrelerinin ve makrofajların aracılık ettiği demiyelinizasyon (%18),

II. T hücresi ve makrofaj ile birlikte antikorun uyardığı veya komplemanın aracılık ettiği demiyelinizasyon (%56),

III. Myelin proteini düzensizliği ile oligodendrosit distrofisi ve apoptoz (%24),

IV. Viral, iskemik veya toksik oligodendrosit hasarına benzer özelliklere sahip birinci derece oligodendrosit dejenerasyonu (%2).

En çok tip II görülür. I ve II'nci paternler akut, erken aktif MS'de görülür, sınırları keskince çizilmiş demiyelinizasyon alanına ve oligodendrosit, astrosit ve aksonların tahrip olmalarına sebep olan yoğun perivenöz immun reaksiyon vardır. Tip III ve tip IV lezyonlar; subpial lezyonlar olarak adlandırılmakta ve birkaç komşu girusu, hastta bazı hastalarda bütün korteksin %70'ini etkiyeleyebilmektedir. Bu grup lezyonlar MS ayırıcı tanısında(örneğin; PML, adrenolökodistrofi gibi) oldukça yardımcıdır (50). Aktive olmuş kompleman ve IgG birikimi olsun (patern II) veya olmasın (patern I) oligodendrositler korunur, önemli remiyelinizasyon (gölge plaklar) vardır ve çeşitli myelin proteinleri daha az salgılanır. Plazma değişimi, patern I ve III'ye etki etmezken, patern II'de yarar sağlar. I, II ve III nolu paternler akut, relapsing remitting ve sekonder progresif MS'de görülür. I, II ve IV nolu paternler primer progresif MS'de görülür (49).

Sonuç olarak; MS, yalnızca klinik özellikleri ile değil; genetik ve patogenetik farklılıkları, bireysel tedavi yanıtı ve prognoz açısından da heterojen bir hastalıktır. Bu heterojen hastalıkta; TH-1 / TH-17 yanıtlarını suprese edecek, Treg'lerin indüksiyonunu sağlayacak, periferde aktive olmuş lenfositlerin SSS'ne göçünü bloke edecek, başlangıçtaki inflamasyonun yol açtığı nörodejenerasyondan myelin ve aksonu koruyacak, multipl immün mekanizmayı etkileyecek ve mekanizmaların birbirini olumsuz yönde etkilemediği tedavi yaklaşımlarına gereksinim vardır (28).

2.4. Multipl Skleroz Hastalığı'nın Klinik Bulguları

MS inflamasyonu beyin, spinal kord veya optik siniri etkileyebilir. Bu nedenle MS santral sinir sistemi ile ilişkili her semptomu yol açabilir. Hastalarda tek bir nörolojik semptom ya da bu semptomların kombinasyonu görülebilir. Çoğu hastada, belirtiler saatler günler içinde artar, tipik olarak 2-6 hafta sürer ve sonra düzelir. Ancak, bu atakların %40 kadarında kalıcı sekeller ortaya çıkar (51). Atak, ateş olmaksızın eski belirti ve bulgulara artış olması ya da yeni bulguların ortaya çıkması, 24 saatten uzun sürmesidir.

Duyusal Semptomlar: Duyu belirtileri başlangıçta %21-55 iken kronik hastalarda %52-70 oranında görülür. Duyu belirtilerine objektif nörolojik bulgular eşlik etmeyebilir. Genellikle hastalar uyuşukluktan bahsederler. Duyusal özellikler spinotalamik, posterior kolon veya arka kök giriş lezyonlarını yansıtabilir. MS, hem pozitif duysal semptomlara (dizestezi, allodini) hem de negatif duysal semptomlara (hipoestezi) neden olmaktadır (52). MS hastalarının çoğunun muayenesinde vibrasyon duyusu kaybı saptanırken, eklem pozisyon duyusu genellikle korunur. MS hastalarında görülen karakteristik bir duysal bulgu “kullanışsız el” sendromudur. Bu sendromda, hastalarda üst ekstremitelerde seçici olarak proprioseptif duyu kaybı vardır ama dokunma duyusu, motor ve serebellar muayene normaldir. Genellikle spontan olarak iyileşir. Muayenede pseudoatetoz görülebilir, yani hasta gözlerini kapattığında, ellerini ve parmaklarını öne uzatılmış pozisyonda gergin şekilde tutamaz. Hastaların bir kısmında başın fleksiyona doğru getirilmesiyle Lhermitte belirtisi gözlenir. 1924 yılında, Lhermitte MS hastalarında boyunun öne doğru eğilmesini takiben birelektrik boşalım olduğunu açıklamıştır. Hızlı ve kısadır. MS hastalarının 1/3'ünde görülür. Bu bulgu servikal posterior kolumnadaki demyelinizan plağın aksonu komprese etmesine bağlıdır. Diğer servikal patolojilerde de görülebildiğinden patognomik değildir. Trigeminal nevralji MS hastalarında rölatif olarak nadirdir (%1). Bilateral trigeminal nevralji MS için patognomik olarak kabul edilmektedir. MS'deki trigeminal nevralji beşinci sinirin nükleusundaki plağa veya beyin sapındaki liflerin etkilenmesine bağlıdır (53).

Motor Semptomlar: Kortiko-spinal yol tutulumu başlangıçta %32-41 iken kronik dönemdeki hastalarda %62'e çıkar. Semptomlar ağırlık, sertlik diye ifade edilebilir. Hastalığın başlarında spastisite saptanmayabilir ama ilerleyen yıllarda

hastaların %70 kadarında spastisite saptanır. Relaps zamanında, strese ve bazen günün değişik saatlerinde spastisitenin şiddeti değişkenlik gösterir. Böbrek taşları, bağırsak sorunları, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, menstruasyon, yara enfeksiyonları, ısı değişimi, yorgunluk, postür ve içe büyüyen tırnaklar spastisiteyi artırma potansiyeli olan etkenlerdendir. Bazı hastalarda interferon tedavisinden sonraki günlerde sitokinlerin direk etkisi ile ya da nöronal uyarılabilirliğe etkileri nedeniyle spastisite artmaktadır. Kalça adduktor kaslarındaki spastisite sfinkter sorunlarına ve cinsel fonksiyonlarda bozulmaya yol açar. Kas atrofisi MS hastalarında beklenen bulgu değildir. Ancak ileri dönem immobil hastalarda el ve kalça kaslarında atrofi gözlenebilir (54).

Görsel Semptomlar: Optik nörit, MS’te başlangıç belirtileri arasında sık görülebilen bir belirti olup; ani görme kaybı ve ağrı ile birlikte başlar. Görme kaybı hastaların çoğunda (%95) tek taraflı başlar ve günler içinde artarak maksimum şiddete ulaşır. Hastadan hastaya değişmekle birlikte, haftalar içerisinde de iyileşme periyoduna girer, iyileşme süreci aylarca devam edebilir. Bu durum tam görme kaybına kadar ilerleyebilir. Şiddetli görme kayıplarında bile tam veya tama yakın düzelme olur. Bazen görme bozukluğu hafif olur ve görme kaybı tam olmaz. Bu durumda görmeye tek taraflı bulanıklaşma, santral, parasantral veya sentroçekal skotomlar olabilir ve renkli görme bozulabilir. Hastalarda fotofobi ve göz etrafında ağrı görülür, ağrı göz hareketleri ile belirginleşir. Akut lezyonlarda optik diskte soluklaşma veya florid papillit saptanabilir. İnflamasyon retrobulber ise fundus başlangıçta normaldir. Nörit çözülünce disk genelde soluktur ve genellikle temporaldedir. Temporal solukluk makülopapüler bölgedeki demiyelinizasyona bağlı olarak genellikle 4-6 hafta sonra gelişir. İpsilateral Marcus Gunn pupili saptanabilir. Herhangi bir görme bozukluğu veya muayene bulgusu olmadan da subklinik optik sinir etkilenimi olabilir. Görsel uyarılmış potansiyeller tetkikinde latans uzaması saptanabilir. Optik nöritten iyileşmenin ne zaman olacağını tahmin etmek mümkün değildir. Ancak hastaların çoğunda 6 hafta içinde iyileşme olur, bazı hastalarda iyileşme süreci 12 ay devam eder (50). MS’e bağlı optik nöropatide “Uhthoff fenomeni” görülebilir ancak optik sinir demiyelinizasyonuna spesifik değildir. Tipik olarak, hastalar egzersiz veya sıcağa maruz kaldıklarında görme azalması hatta tam görme kaybından yakınırırlar, soğuma ile yakınmalar düzelir. Uhthoff fenomeni demiyelinize sinirde iletimin sıcakta bloğa uğraması ile ilişkilendirilmektedir. Optik sinir demiyelinizasyonunda görülen bir diğer fenomende Pulfrich bulgusudur. Derinlik hissinin kaybı sonucu düz

çizgide ilerleyen cisimler eliptik olarak hareket ediyormuş gibi algılanır. Bu da bir optik sinirde diğerine göre yavaş iletim olmasına bağlanmaktadır. Nistagmus en sık görülen göz hareket bozukluğudur. Ensık bakışla uyarılan, horizontal jerk nistagmusu saptanır. Görsel ve serebellar bozukluğu olan MS hastalarında pandüler nistagmus görülebilir. Görme yolları ile ilgili diğer bir belirtide çift görmedir ve beyin sapında III., VI. ve nadiren IV. kraniyal sinirin etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. İnternükleer oftalmopleji (INO), özellikle genç yaşlarda görülürse MS'in ayırteci bir belirtisidir. MS hastalarında bilateral INO genelde siktir. INO, ipsilateral medial longitudinal fasikül lezyonunda adduksiyon kısıtlılığı ve abduksiyondaki gözde dissosiyasyon nistagmus görülmesidir. Lezyon genellikle pons veya orta beyinde olup pontin paramedian retiküler formasyonun ipsilateral abducens nükleusu ve kontrateral üçüncü sinir nükleusunun bağlantısını keser (53).

Yorgunluk: MS hastalarının %84'ünde görülen önemli bir semptomdur. Bu semptom sıcakta, nemli ortamlarda ve öğleden sonra daha kötüdür. Sıcağa aşırı duyarlılık "Uhthoff fenomeni" olarak bilinir ve artan vücut ısısının demiyelinize aksonda impuls iletimini bozması sonucu ortaya çıkar (55). Yorgunluk MRG lezyon yükü ya da beyin atrofsisi ile ilişkisizdir.

Kognitif Bozukluklar ve Depresyon: Bilişsel işlevlerde bozulma MS'li olguların %40- 60'ında görülür. Bu durum, hastalığın yarattığı fiziksel özörlölükten bağımsız olarak kişinin günlük yaşam aktivitelerini, iş ve sosyal yaşamını etkileyen önemli bir unsurdur. Yeni çalışmalar, erken dönem, hafif MS hastalarının %50 kadarında hastalar tarafından dikkate alınmayan ve özörlölük durumunu etkilemeyen kognitif bozulmalar olduğunu göstermektedir. Kognitif alanlardan başlıca dikkat, uzun süreli bellek, bilgi işlem süreci ve hızı, görsel ve mekansal algılama ve yürütücü fonksiyonlar etkilenmektedir. Bilişsel işlevlerdeki değişiklikler fiziksel özörlölüğün hasta, hasta yakını ve hekim tarafından daha fazla önemsenmesi ve standart değerlendirmede kullanılan klasik ölçeklerin bu alandaki yetersizliği nedeniyle çoğu zaman göz ardı edilmekte ve yeterince tanımlanamamaktadır. Kognitif performansın özörlölük durumu ile korelasyonu bire bir değildir. Ambulatuvar olup belirgin kognitif bozulması olan hastalara karşın, yıllardır tekerlekli sandalyeye bağımlı ancak kognitif bozulması olmayan ya da çok az olan hastalar da mevcuttur (53). Yapılan çalışmalar kognitif etkilenimin en sık sekonder ilerleyici formda, daha az sıklıkla primer ilerleyici MS ve en az olarak da atak

ve remisyonlarla giden MS formunda görüldüğü üzerinde görüş birliğine varmaktadırlar. Kognitif bozulmada hastalığın tipi ve süresi etkili olsa da fiziksel özürün bulunmadığı erken evre olgularda da kognitif değişikliklerin olduğu bildirilmiştir. MS kliniklerinde çoğunlukla rutin olarak nöropsikolojik değerlendirme yapılmaz. Bu durumun bir nedeni de klinisyenler arasında kognitif bozukluğun değerlendirilmesine en uygun yaklaşımın ne olduğu konusunda bir fikir birliği olmamasıdır (55).

Depresyon sıklığı MS hastalarında 2-3 kat daha fazladır ve yaşam boyu prevalansı %50 civarındadır. Suisid oranı 7 kat daha fazladır, bazı araştırmalarda ölümlerin %15'nin nedeni olarak gösterilmektedir. Ataklar sırasında artan sitokinlerden olan TNF-alfa, IFN-gama ve interlökin-10 seviyeleri ile depresyon güçlü biçimde bağlantılıdır. Bunun muhtemel nedeni IFN-gama'nın serotoninini düşürerek serotonin taşıyıcısı indolamin dioksijenaz seviyelerini arttırmasıdır. IFN-beta terapisinin de zaman zaman interferonun, triptofan ve serotonin seviyelerini düşüren indolamin-2,3-dioksijenaz'ı yükseltmesi sonucunda depresyonu tetikleyebildiği düşünülmektedir (51).

Serebellar Semptomlar: Serebellar bozukluklar MS hastalarının yaşam kalitesini en çok bozan semptomlardandır. Serebellum veya yolları hastaların yaklaşık yarısında etkilenir. Serebellar tremor, ataksi, nistagmus, dizartri ve titubasyon MS'in sık görülen serebellar semptomlarındandır.

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

kordun S2-S4 parasempatik bölgesidir. Bu bağlantıdaki bozulmalar mesane fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (56).

Detrusor hiperrefleksisi (spastik mesane): Bu durumda mesanedeki detrusor kasından pontin merkeze spinal kord boyunca olan inhibitör refleks bozulur. Böylece detrusor kası mesane volümünün artışıyla inhibe olamaz ve küçük volümdeki idrarla mesane kontraksiyonu başlar. Sık sık idrara çıkma semptomu bu şekilde oluşur.

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

Detrusor hiporefleksisi (atonik mesane): Mesanenin tam boşaltılamaması ve rezidü idrar miktarının artması ile karakterizedir. Medulla spinalisteki sakral segmentlerin etkilenmesi azalmış idrar çıkışı, kesik idrar ya da idrarın tam boşaltılamaması gibi mesane hipoaktivitesine neden olur. Atonik dilate mesane mesane propriosepsiyonunun kaybolması sonucudur ve genellikle üretral, genital ve anal hipoestezi ile birlikte (sakral dermatomlarda duyu kaybı). Konstipasyon hastaların yaklaşık yarısında bildirilmiştir. Bu durum otonomik disfonksiyonu ve hareketlerde yavaşlamaya bağlı olarak gelişmektedir. Bir diğer nedende sık idrara çıkış nedeni ile az sıvı alımıdır.

Seksüel bozukluklar MS hastalarında yaygın bir şekilde görülmektedir. Erkeklerde en sık erektil disfonksiyon ve libido azalması görülürken; kadınlarda libido azalması ve kuruluk önemli bir problemdir (57).

Barsak işlev bozukluğu üriner disfonksiyona kıyasla daha nadir görülmektedir ve genellikle konstipasyon şeklindedir. Hastaların yarısında bildirilmiştir. Bu durum otonomik disfonksiyon ve hareketlerde yavaşlamaya bağlı olarak gelişmektedir. Bir diğer nedende sık idrara çıkış nedeni ile az sıvı alımıdır (1).

Seksüel disfonksiyon MS hastalarında sık görülmektedir. Bu, nörolojik tutulumla ilgili olabileceği gibi psikiyatrik nedeni de olabilir. Özellikle üriner disfonksiyonu olan hastalarda cinsel işlev bozukluğu daha sık görülmektedir. Genellikle erektil disfonksiyon, libido azalması, ejakulasyon kusuru olabilmektedir (58).

Diğer Semptomlar

Uyku bozukluğu: Normal popülasyona göre MS hastalarında üç kat daha fazladır.

Baş ağrısı: MS hastalarında baş ağrısı normal popülasyondan siktir ve bazen alevlenmeyi gösterir. Baş ağrısı daha çok migren tipindedir. Tedavide kullanılan interferonlar da baş ağrısını arttırabilir.

Epileptik nöbetler: MS' li hastalarda epilepsi görülme sıklığı %2 ile %7.5 arasında değişiklik gösterir. Epileptik nöbetler MS hastalarında 2 kat daha sık görülmektedir. Kortikal veya subkortikal bölgedeki lezyon nöbetlerin nedeni olabilir (59).

Paroksizmal semptomlar: Paroksizmal fenomenler hiperventilasyon, stres, sıcak, dokunma, egzersiz ile provake olan, gün içinde sık tekrarlayabilen, 24 saatten kısa süren, düşük doz karbamazepin tedavisine iyi yanıt veren ve genellikle 2-3 ay içinde kaybolan, nüks yapmayan klinik fenomenlerdir. Demyelinize aksonlar arasında enlemesine yayılma (efatik geçiş) olası bir nedendir. Trigeminal nevralji, parestezidizestezi, epizodik kaşınma, ağrı, ataksi, vertigo, dizartri, hemifasiyal spazm, ağrılı tonik kontraksiyonlar, diplopi, fasiyal ya da ekstremitte miyokimisi, spazmlar, distoni, akinezi, huzursuz bacak, koreoatetoz, REM uyku bozuklukları görülebilen çeşitli semptomlardır.

MS'de Klinik Seyir:

Klinik İzole Sendrom(KİS):

MS gelişen hastaların %85'inde klinik başlangıç tek bir ak madde lezyonuna etkilenmesine akut veya subakut bir nörolojik semptom ile prezente olur. Bu tablo Klinik izole sendrom (KİS) olarak adlandırılır. KİS'li hastalardan oluşan geniş bir veri tabanının gözden geçirilmesi, bu hastaların %21'inin optik nörit ile, %46'sının uzun traktus belirti ve bulguları ile, %10'unun beyin sapı sendromu ile, %23'ünün ise multifokal bozukluklarla karşımıza geldiğini ortaya koymuştur. Optik nörit, izole duyuusal belirtiler,

ikinci atağakadar geçen sürenin uzun olması, 5.yılda özürlülük olmaması, normal MRG bulguları iyi prognoz lehinedir. Klinik sunum biçimi multifokal, efferent sistemlerin etkilenmesi, ilk 2-5 yılda yüksek atak sıklığı, 5.yılda belirgin özürlülük ve MRG’da lezyon olması ve lezyon yükünün fazla olması durumunda prognoz daha kötü görünmektedir (60).

1215 MS hastasında yapılan bir çalışmada ikinci atağa kadar geçen ortalama süre 1.9 yıl olarak bulunmuştur. Optik nörit ile başlangıç sonrasında ikinci atağa kadar geçen sürenin gerek beyin gerekse omurilik belirtileri ile başlangıca göre daha uzun olduğu gösterilmiştir Gothenburg (İsveç) veri tabanından uzun süreli izlenen KİS hastalarından oluşan bir çalışmada 308 KİS hastası incelendiğinde, 25 yıllık takibi bulunan 220 hastanın sadece 45’inin hala KİS tablosunda bulunduğu gösterilmiştir. Efferent yolları tutan lezyonları bulunan hastalarda daha sonra MS tanısı konma riski, efferent lezyonları bulunmayanlara oranla iki kat daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca tekerlekli sandalyeye bağımlı olma olasılığı efferent lezyonu bulunanlarda efferent olmayan lezyonu olanlara göre 2.8 kat daha yüksek ve KİS sonrası tam remisyona girmeyenlerde tam remisyon gösterenlere oranla da 1.9 kat daha yüksek bulunmuştur (61).

BOS’ta oligoklonal bantların varlığı ile gösterilen anormal B-hücre cevabı, KİS’li hastaların yaklaşık üçte ikisinde görülür ve MS gelişim riskini arttırmaktadır (62).

Relapsing Remitting MS (RRMS):

Atak ve remisyon dönemleriyle giden MS olgularını kapsar. Ataklardan kalan sekellerin birikimi ile özürlülük ilerleyebilir ancak ataklar haricinde özürlülükte süregelen bir ilerleme söz konusu değildir. %80-85 oranında en sık görülen formdur. Atak sıklığı ortalama 2 yılda birdir. Genç kadınlarda daha sık izlenir. Hastaların yaklaşık yarısında 10 yıldan sonra sekonder progresif forma geçiş olur. %15 hasta relapsing progresif forma döner (63).

Sekonder Progresif MS (SPMS):

İkincil ilerleme gösteren MS kliniği, RRMS olgularının çoğunun geçiş gösterdiği bu fazda özürlülük ataklardan bağımsız bir biçimde de ilerleme göstermektedir. Relapslar, minör remisyonlar ve platolar bazen gözlenebilir. RRMS’li hastaların %50’si 10 yıl, %90’ı 25 yıl içinde SPMS’e döner. Progresif MS’de süregelen immun aktivasyon

ve supresör T hücrelerinde azalma söz konusudur. Progresif forma dönüşün nedeni tam bilinmemekle birlikte T hücre klonlarının kortikosteroidlere direnç kazanması, apoptoz ve T hücre fonksiyonunda azalma nedeni ile olabileceği düşünülmektedir (63).

Primer Progresif MS (PPMS):

Hastalık sürekli ilerleyici bir gidişe sahiptir. Bu form %5-10 oranında görülür. Progresyon hızı değişkendir, bu form yaşlı hastalarda daha sık görülür. Hastalık arada düzelme olmayan bir seyre sahiptir. Özellikle medulla spinalis tutulduğu olur. Progresif paraparezi, derin ve yüzeysel duyu bozukluğu, nörojenik mesane siktir. Relaps yoktur ama başlangıçtan itibaren progresyon vardır. %10-15 oranında minimal düzelmeler olabilir. Serebral MRG’de lezyon yükü diğer formlara göre altı kez daha azdır.

Relapsing Progresif MS (RPMS):

MS’e ait progresif gidiş olup, beraberinde tamamen düzelme izlenmeyen relapsların da olaya katıldığı bir patern olup, %5’den az görülür.

Benign MS:

RRMS’in alt tipi olarak değerlendirilebilir. Hastaların %10-20’si bu formdur. Bu paternde tanımlamalar değişken olmakla birlikte benign MS ilk 10 yıl içerisinde EDSS skoru 3 ve altında olan vakalar için kullanılan bir terimdir (64) .

Özürlülüğün İlerlemesi ve Prognoz

Özürlülüğün ilerleyişi atak sıklığı ve formlarında olduğu gibi olgu bazında çok geniş yelpazeye dağılır. Ancak genel hatları ile hastalarda 10 yılda yürümenin etkilendiği, 15-20 yıl içerisinde yürümek için desteğe ihtiyaç duyulduğu ve 30 yıl içerisinde ise ancak bir-iki adım atılabilen hale geldikleri belirtilmektedir. Tekerlekli sandalyeye bağlanma RRMS hastalarında, hastalığın başlangıcından ortalama 18-30 yıl, PPMS hastalarında ise ortalama 20 yıl sonradır (65).

Olumsuz prognostik faktörler :

- Erkek hasta,
- Progresif başlangıç,

- Başlangıç semptomunun motor, serebellar, sfinkterik oluşu,
- Başlangıç yaşının ileri oluşu,
- İlk 5 yıldaki özürölülük skorunun fazla oluşu,
- İlk 5 yılda tutulan fonksiyonel sistem sayısının fazla oluşu,
- İlk 2 epizod arasındaki sürenin kısa oluşu,
- EDSS 3 ya da 4 aşamasına kısa sürede geliş,
- İlk epizodun sekelli sonuçlanması.

Yaşam Olaylarının MS Üzerine Etkisi

Gebelikte relaps sıklığı belirgin olarak azalırken, loğusalıkta hastalık aktivitesi artar. MS'li kadın hastaların ancak 1/3'ü doğum sonrasında atak geçirir. Bununla birlikte doğum yapmanın uzun vadede hastalık üzerine olumsuz etkisi olduğu söylenemez. MS'in hamilelik, doğum ve bebeğin sağlığı üzerinde olumsuz etkisi yoktur (66).

Enfeksiyonların relaps sıklığını arttırdığını ortaya koymuş pek çok araştırma mevcuttur, ancak bazı MRG çalışmalarında bu durumun desteklenemediğini de belirtmek gerekir. Spesifik olarak tetikleyici bir ajan saptanamamıştır (66).

Fiziksel travma ile hastalık aktivitesi ve seyri arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır. Anestezi ve cerrahi girişimlerin de ispatlanmış olumsuz etkileri olmayıp, bu durumlara güvenli olarak bakılmaktadır. Psikolojik stresin hastalık aktivitesini artırıcı etkisi olduğunu düşündürür yayınlar bulunmakla birlikte kesin olarak ispatlanmamıştır. Aşılardan kaçınmayı önermek için yeterli bir bilimsel zemin de bulunmamaktadır (66).

2.5. Multipl Skleroz'da Tanı Yöntemleri

Tüm teknolojik gelişmelere karşın günümüzde MS tanısı temelde klinik ve hastalık seyir özelliklerine dayanmaktadır ve klinik tablo tanıda ağırlığını korumaktadır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) incelemesi ve uyarılmış potansiyeller (UP) tanıya ulaşmak için yardımcı yöntemlerdir ama hastalığın kesin tanısını koyduracak bir laboratuvar yöntemi bulunmamaktadır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Konvansiyonel MRG MS lezyonlarını göstermede en güvenilir yöntemdir. Böylece MS tanısını koymada ya da tanıyı dışlamada önemli bir göreve sahiptir. MS, Beyin MRG'ı yapılırken sagittal Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR), aksiyel T2A, FLAIR, aksiyel T1A, kontrast verilerek aksiyel ve koronal T1A çekimleri olmalıdır. Kontrastlı inceleme 0.1 mmol/kg gadolinium 30 saniye içinde verildikten ve en az 5-10 dakika beklendikten sonra post-kontrast çekim yapılır. Sagittal MRG'da korpus kallozum özel önem taşımaktadır. Proton dansite görüntüleme ve FLAIR teknikleri özellikle periventriküler yerleşimli lezyonların saptanabilirliğini arttırmıştır. MS lezyonları beyinin her bölgesinde olabilirse de en çok periventriküler beyaz cevheri tutma eğilimindedir. Periventriküler alana ek olarak korpus kallosum, subkortikal bölge, beyinsapı, U lifleri, optik sinir lezyonların en sık yerleştiği alanlardır. Korpus kallozumda, U liflerinde, temporal alanlarda ve optik sinirde olan anormallikler, MS'i serebrovasküler hastalıklardan ayırt etmede kolaylık sağlamaktadır. MRG'da MS'e özgü olarak açık halka şeklinde kontrast tutulumu, ventriküllerden ya da korpus kallozumdan dışarı doğru parmaklı çıkıntılar halinde uzanan Dawson parmakları ve jukstra-kortikal, infratentoriyal, perikallosal, periventriküler 3 mm'den daha büyük ovoid lezyonlar görülür. T2 ağırlıklı çalışmalarda ve proton dansitesinde lezyonlar hiperintens görünürken, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens görünürler. T1 ağırlıklı görüntülerde bu şekilde hipointens lezyonların görülmesi (kara delikler) demiyelinizasyona ek olarak aksonal kaybı gösterir. Gadolinyum-diethen triamin pentaasetik asit (Gd-DTPA), kan beyin bariyerini sadece bozulduğu zaman geçebilen paramanyetik kontrast meddedir ve plak aktivitesini belirlemede kullanılır. Gadolinyum T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal yoğunluğunu artırır. Yeni ya da yakın zamanda aktive olmuş plaklarda gadolinyum tutulması patolojik olarak doğrulanmış akut inflamasyon ile ilişkilidir. Gadolinyum tutulması genellikle dört haftadan daha az süre ile kalıcıdır ancak akut plaklarda 8 haftaya kadar kalabilir. Kortikosteroid tedavisi gibi tedavilerde kan beyin bariyerinin bütünlüğünün restorasyonu hedeflendiği için geçirgenlik azalacağından gadolinyum tutulumu azalabilir veya kaybolabilir (30). Açık halka kontrast tutulumu homojen olarak Gd tutan lezyonlara göre kalıcı doku hasarına işaret eder ve agresif gidiş belirleyicisidir.

Kranial MRG bulgularının yaygınlık derecesi ile klinik dizabilite derecesi arasında mutlak korelasyon yoktur. Az sayıda lezyonu olan hastalarda klinik özürlülük ağır olabilirken, MRG’da ağır lezyon yükü olanlarda klinik özürlülük belirgin kötü olmayabilir. Bunun için pekçok açıklama mevcuttur. Klinik olarak sessiz bölgelerde lezyonlar oluşabilir ve spinal korddaki küçük lezyonlar major dizabiliteye yol açabilir. Spinal kordda MS’i düşündüren lezyonlar, servikal/torakal yerleşimli T2 MRG’da hiperintens olan, 2 vertebral segmentten daha kısa, kesit alanının yarısından az olmak üzere lateral ve dorsal funikulusların tutulduğu lezyonlardır.

MR spektroskopisi, magnetizasyon transfer görüntüleme (MTI) ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) yöntemleri artık MS’deki geri dönüşsüz özürlülüğü ve patogenezi açıklamak için sıkça başvurulmuş yöntemler olmuştur. Magnetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) nöronal belirteç olan N-asetilaspartat (NAA), kreatinin fosfat (Cr) (enerji belirteci), kolin (membran komponenti) ve laktik asit gibi metabolik komponentler hakkında bilgi verir. Kronik MS’li hastaların beyinlerinde NAA, kolin ve Cr’ye oranla azalmıştır ve bu azalma genel olarak NAA/Cr oranında azalma olarak ifade edilir. Bu azalmış oran nöron ve akson kaybına işaret eder ve MS’deki özürlülük ile paralellik gösterir. Akut MS lezyonlarında NAA/Cr oranı geçici olarak azalabilirken doku asidozu ve miyelin membran yıkımına bağlı kolin ve laktik asit miktarı artabilir. Magnetisation Transfer Imaging (MTI) ile stabil lezyonlardaki demiyelinizasyon derecesi saptanabilir. Difüzyon tensör görüntüleme (DTI) ve DWI yöntemleri T2 lezyonların içinde ve dışındaki normal dokuda meydana gelen yapısal değişiklikleri belirlemede kullanılırlar. Yeni geliştirilen difüzyon tensör görüntüleme (DTI) beyaz madde içeriğini göstermede ve konvansiyonel T1 ve T2’de görülmeyen erken dönem beyin anormalliklerini belirlemede önemli bir yere sahiptir. Difüzyon tensor görüntüleme-fiber traktografi (DTI-FT) in vivo olarak beyaz madde liflerinin içeriğini ve oryantasyonunu gösteren yeni bir metottur (67).

Beyin Omurilik Sıvısı Analizi

MRG tekniklerinde büyük gelişmeler olmasına karşın BOS analizi; hastalıkların inflamatuvar karakterini belirlemede, MS’e çok benzeyen inflamatuvar hastalıklardan ayırımında ve MS tanısının doğrulanmasında yerini ve önemini korumaktadır. BOS’ta

MS açısından özgün patognomik bir belirteç yoktur. Tek başına BOS bulguları MS tanısı koyduramaz ya da dışlayamaz ama tanı için yardımcı bir kriterdir. Özetle sensitiftir ama spesifik değildir.

MS'de BOS gross olarak normaldir. Renksiz, berrak ve basıncı normaldir. BOS'da hücre sayısı %50-60 hastada, 5-35 hücre/mm³dür. Hücre sayısının 50 hücre/mm³'den yüksek olması MS'de alışılmış bulgu değildir. Ancak ADEM gibi MS varyantlarında çok sayıda hücre bulunabilir. Bu hücrelerin %90'ı aktive lenfosit, <%5 PNL'dir. BOS proteinini hastaların çoğunda normaldir. Albumin tayini daha çok tercih edilir çünkü albumin SSS'de üretilmez ve bu nedenle kan beyin bariyerinin bozulmasını daha iyi gösterir, total proteinlerin bir kısmı ise (immünoglobulinler) SSS'de sentezlenebilmektedir. MS'lilerin %50'sinde BOS'da total protein hafif yükselmiştir (50-70 mg/dl). Spinal kordda ekspansiyon varsa total protein yüksektir (>100 mg/dl). BOS glukoz ve laktat düzeyi normaldir. MS'de tek ve en sabit laboratuvar bulgusu BOS'da artmış oligoklonal IgG'dir (68). İntratekal IgG sentezi 2 ayrı yöntemle belirlenir:

- 1- Kalitatif yöntem olan oligoklonal bant(OKB)
- 2- Kantitatif yöntem olan IgG indeksi.

OKB, batı toplumlarında, MS olgularının %95'inde pozitifdir; IgG indeksi ise hastaların %70'inde yüksek bulunur. Hem OKB hem de artmış IgG indeksi, intratekal IgG sentezini gösterir ancak kalitatif yöntemlerin kantitatif yöntemlere göre daha sensitif olduğu bilinmektedir. BOS'da bulunan IgG'nin iki ayrı kaynağı vardır: İntratekal sentezlenen IgG ve serumdan BOS'a geçen IgG. Normal şartlar altında, intratekal IgG sentezi ihmal edilebilecek düzeydedir. Sağlıklı bireylerde BOS'da bulunan IgG'nin kaynağı serumdur (69). İntratekal sentezlenen IgG daima patolojiktir. İntratekal sentezlenen IgG, olasılıkla MS plakları içindeki perivasküler B lenfositlerden ya da meninkslerdeki B lenfosit foliküllerinden kaynaklanmaktadır. IgG sentez artışı %70-90 olguda saptanır.

Oligoklonal bant ölçümü için Uluslararası uzlaşma raporlarının sonucuna göre İzoelektrik Fokusleme (IEF) yöntemi ve seçici olarakda agaroz kullanılması önerilmektedir. Kan ve BOS eşzamanlı alınmalı ve incelenmelidir. 2 ya da üstü band pozitif kabul edilir. Klinik olarak kesin MS tanısı alan hastaların %85-95'inde OKB'ler

görülür. MS'da OKB pozitif olduktan sonra ömür boyu pozitif kalır. MS tanısı koyduktan sonraki 4 yıl içinde OKB negatif olan hastaların yarısında pozitifleşir. Intratekal IgG sentezinin olduğu diğer hastalıklar viral ensefalit, nörobruselloz, nörosifiliz gibi enfeksiyöz hastalıklar, Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), sarkoidoz, Guillain Barre sendromu, Sistemik lupus eritematozus (SLE), Behçet hastalığı, Sjögren sendromu, CIDP, ADEM ve paraneoplastik sendromlar olarak söylenebilir. Çok sayıda bant (10 ya da daha çok) yalnızca MS'te görülür. SSPE'de OKB'lerin çoğu sebep olan kızamık virüsüne karşı oluşan antikorları yansıtır. Ancak MS'de henüz hastalığa spesifik herhangi bir antijene karşı antikor tanımlanamamıştır (70).

MS'da beyin omurilik sıvısında patognomik bulgu olmamasına karşın, bazı bulguların varlığı MS tanısında kuşkuya yol açar. Bunlar; OKB'nin yokluğu ya da kaybolması, normal intratekal IgG ürünlenmesi, hücre sayısının >50 WBC/mm³ olması ve BOS protein >100 mg/dl olmasıdır. Tanı koyma aşamasında destekleyici kriterler olan OKB ve IgG indexi hastalığın progresyon gösterip göstermeyeceği konusunda herhangi bir bilgi sağlamamaktadır.

Uyarılmış Potansiyeller (UP)

Uyarılmış potansiyeller (Evoked potentials, EP) bir duyu organının periferik stimülasyonu ile oluşan SSS'deki elektriksel olaylardır ve subklinik SSS fonksiyon bozukluğunun tespitinde faydalıdır. MS'li olgularda klinik disfonksiyon bölgesinden uzak bir bölgede subklinik bir lezyonun saptanması multifokal hastalık tanısını destekler. EP'ler aynı zamanda nörogörüntüleme yöntemleriyle görüntülenemeyen anatomik bölgelerde (örn: optik sinir, arka kordon) lezyon saptanmasında faydalıdır. En sık kullanılan üç EP; somatosensoriyal (SEP), vizüel (VEP) ve beyinsapı işitsel (BAEP) uyarılmış potansiyelleridir. SEP'ler MS'li hastaların %65-80'inde anormaldir ve bu orana sensoriyal belirti ve bulgusu olmayan MS'li hastaların yarısı da dahildir. Arka kordon fonksiyon bozukluğunun belirtisi olan hastalarda SEP'ler normal olabilir. Optik nörit öyküsü olan hastaların %90'ında vizüel aktivite normale döndüğünde bile, VEP anormallikleri mevcuttur. Klinik kesin MS (KKMS) tanısı alan hastaların %85'inde anormal VEP mevcuttur. VEP özellikle kronik progresif miyelopati gibi foramen magnum üzerinde fonksiyon bozukluğuna ait net klinik bulgusu olmayanlarda faydalıdır.

Anormal VEP bulgusu optik yollarda demiyelinizasyona bağlanmadan önce, oküler ve retinal patolojiler dışlanmalıdır. BAEP'te bozukluk MS'li hastaların %50-65'inde mevcuttur, VEP ve SEP'e göre daha az görülür. Subklinik hastalığı tespit etmede en faydalı test VEP'tir (30) .

Klinik olarak kesin MS tanısı olan hastalarda laboratuvar testlerinin sensitivitesinin karşılaştırılmasında VEP %80-85, BAEP %50-65, SEP %65-80, OKB %85-95, IgG indexi %70-90, MRG %90-97 pozitif olarak bulunmuştur (30) .

2.6. Multipl Skleroz'da Tanı

Multipl Skleroz, santral sinir sisteminin multifokal (alansal dağılım) özellik gösteren tekrarlayan ataklar veya progresif gidiş ile (zamansal dağılım) seyreden inflamatuvar ve demiyelinizan hastalığıdır. MS klinik bir tanıdır. Semptom ve objektif bulgular, hastalığın klinik seyri dikkate alınır. MRG, BOS ve nörofizyolojik testler yardımcı tanı yöntemleridir. Günümüz itibariyle kesin tanı konulabilmesini sağlayacak patognomik bir test bulunmamaktadır (74,75). 24 saat ve daha fazla süren yakınmalar atak olarak değerlendirilir. Tek paroksizmal epizodlar atak olarak kabul edilmemektedir ve yeni bir ataktan bahsetmek için iki atak arasında en az 30 gün olmalıdır.

Klinik Atak	Objektif klinik bulgu veren lezyon	Tanı için ilave bulgu
≥ 2	≥ 2	Ek inceleme gerektirmez.
≥ 2	1	Mekanda yayılım: MRG ile SSS'de 4 bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal kord) en az 2'sinde 1 ya da daha fazla T2 lezyonu ya da yeni bir klinik atak
1	≥ 2	Zamanda yayılım: Herhangi bir zamanda çekilen MRG'da asemptomatik kontrast tutan ve tutmayan lezyonların bir arada bulunması ya da ilk MRG'ı takiben süresine bakılmaksızın çekilen takip MRG'da yeni bir T2 lezyonu ve/veya kontrastlanan lezyon(lar) ya da yeni bir klinik atak
1	1	Mekanda yayılım: MRG ile SSS'de 4 bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal kord) en az 2'sinde 1 ya da daha fazla T2 lezyonu ya da yeni bir klinik atak ve Zamanda yayılım: Herhangi bir zamanda çekilen MRG'da asemptomatik kontrast tutan ve tutmayan lezyonların bir arada bulunması ya da ilk MRG'ı takiben süresine bakılmaksızın çekilen takip MRG'da yeni bir T2 lezyonu ve/veya kontrastlanan lezyon(lar) ya da yeni bir klinik atak
PPMS tanısı için; Başlangıçtan itibaren MS'i düşündüren en az 1 yıldır progresif seyir		Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı 1. MRG ile SSS'de üç bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal) en az 1'inde ≥ 1 T2 lezyonu 2. Spinal kord MRG'de ≥ 2 fokal T2 lezyon 3. Pozitif BOS

Şekil:1 Revize 2010 McDonalds Kriterleri

Revize 2010 McDonalds kriterlerine göre mekanda yayılım için SSS periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord olmak üzere 4 bölgeye ayrılmakta, bu 4 bölgenin en az ikisinde ve en az bir tanesinde T2 hiperintens lezyonunun saptanması yeterli olmaktadır. Yeni tanı kriterlerinde mekanda yayılım için lezyonlarda kontrast tutulumunun gerekli olmadığı belirtilmiştir. Eğer hastada spinal kord veya beyin sapı tutulumuyla uyumlu bir klinik tabloyu açıklayacak şekilde spinal kord veya beyin sapı lezyonu varsa bu lezyonlar mekanda yayılım için kabul edilmektedir.(şekil 1).Zamanla yayılım ise herhangi bir zamanda çekilen MRG'da asemptomatik kontrast tutan ve tutmayan lezyonların bir arada bulunması ya da ilk MRG'ı takiben süresine bakılmaksızın çekilen takip MRG'da yeni bir T2 lezyonu ve/veya kontrastlanan lezyon veya lezyonların görülmesi şeklinde tanımlanmıştır. Atığın tanımı ve yeni bir ataktan

bahsetmek için gerekli olan en az 30 günlük süre değişmemiştir. Yeniden gözden geçirilen kriterler ile birlikte MS tanısı oldukça kolay konabilmektedir. Bu durumun özellikle pediatrik MS hastaları için faydası olmakla birlikte yalancı MS olgularının da artışına neden olabileceği düşünülmektedir (71).

2.7. Multipl Skleroz'da Ayırıcı Tanı

MS kliniklerin tanıda yanılma payı %10 kadar yüksek değerlerde olabilmektedir. Yanlış tanı alan hastalar hem gereksiz yere hastalık modifiye edici ilaçlar almakta hem de etkin tedavi uygulanmamaktadır. Atipik klinik özellikler; afazi, bilinç bozukluğu, ekstrapiramidal semptomlar, periferik nöropati bulunması, normal nörolojik bakı veya hiç uzun traktus bulgusu olmaması, yorgunluk ve ısı hassasiyeti, duyu ve mesane semptomu olmaması, SSS'inde hep aynı bölgesinde tekrarlayan tutulum olması, Oligoklonal bant olmaması veya 50/UI'den fazla lökosit, 100 mg/dl'den fazla protein olması, normal MRG veya küçük lezyonlu (< 3mm) atipik MRG, bazal ganglion veya kapsula interna tutulumu olması, periventriküler ve kallozal lezyon yokluğu, kitle etkisi veya iki vertebral segmentten daha fazla geniş kord lezyonları olması durumunda MS tanısı dikkatli bir biçimde sorgulanmalıdır.

Patolojik olarak sınıflandırılmış ayırıcı tanı listesi :

1. MS varyantları - Balo'nun konsantrik sklerozu, Schilder hastalığı, Marburg hastalığı
2. Overlap Sendromlar - Optik nörit yapan nedenler - Transvers myelit/miyelopati yapan diğer demiyelinizan hastalıklar
3. Devic's sendromu/hastalığı - Akut diseminat ensefalomyelit (ADEM)
4. Serebrovasküler hastalıklar - Laküner enfarktler, CADASIL, Antifosfolipid antikor sendromu
5. Enfeksiyon hastalıkları - HTLV-1, Lyme, Nörosifiliz, Brusellosis, HIV - Progresif multifokal lökoensefalopati (PMLE)
6. Vaskülitler-konnektif doku hastalıkları SLE, Sjögren, Behçet, Poliarteritis nodosa (PAN)
7. Granülamatöz hastalıklar - Sarkoidoz, Wegener granülamatöz

8. Dismyelinizan hastalıklar (Lökodistrofiler)- Metakromatik lökodistrofi, Adrenomyelolökodistrofi - Krabbe hastalığı

9. Diğer- Arnold Chiari malformasyonu- Vitamin B12 eksikliği, Malignite- Mitokondriyal hastalıklar, Herediter spastik paraparezi

2.8. Seksüel Disfonksiyon Tanımı , Nöroanatomik ve Nöroendokrinolojik temelleri

Seksüel disfonksiyon; cinsel yanıt döngüsünün aşamalarından herhangi birinde kişisel haz ve zevkin engellenmesi bir şekilde ya da kişinin cinsel isteğindeki azalma nedeniyle objektif performansında düşüş olarak tanımlanır. Cinsel istekte veya yanıt siklusunu belirleyen fizyolojik aşamalarda engellenme bu bozukluklarda temel belirtidir. Genel sağlığın ayrılmaz parçalarından birini oluşturan cinsellik diğer yaşam alanlarından ayrı olarak değerlendirilememekte ve kadının sağlığını bozan tüm faktörler cinsel yaşamı da olumsuz yönde etkileyerek cinsel disfonksiyona (CD) neden olabilmektedir. Kinsey ve arkadaşları cinsel yaşamla ilgili kapsamlı ilk araştırmayı 1938-1952 yılları arasında yapmış ve cinsel davranış biçimleri ile ilgili istatistiklerden oluşan derlemeleri yayınlamışlardır. Bu çalışma daha çok epidemiyolojik değer taşımakta ancak insanda cinsel uyarılara verilen tepkinin anatomisi ve fizyolojisi ile ilgili kapsamlı bilgi sunmamaktadır. William Masters ve Virginia Johnson'ın 1966 yılında "İnsanda Cinsel Davranış" adlı kitapta yayınlanan çalışması bugün kabul edilen cinsel fizyolojinin temellerini içermektedir. Projelerinde 10 yıllık bir dönemde 382 kadın ve 312 erkekten oluşan denek grubunda 14.000'den fazla cinsel birleşmeyi gözlemleyip değerlendirmişlerdir. Cinsel yanıt döngüsünde heyecan, plato, orgazm, çözülme evrelerini içeren dört evre modelini ele almışlardır. Bu modelde cinsel istek evresini gözardı etmiş olmalarına rağmen hala birçok kaynakta bu model temel olarak kabul görmektedir. Seksüel disfonksiyon; cinsel fizyoloji ile cinsel yanıt döngüsünün tanımlanması ve bu döngüde hangi basamakta bozulma olduğunun saptanması ile tanımlanmaktadır (72).

Cinsel Organların İnnervasyonu: Cinsel organların innervasyonu birincil olarak otonomik sinir sistemi üzerinden yürümektedir. Penisin ereksiyonu; iki nörofizyolojik yolağın çalışması ile gerçekleşmektedir. Parasempatik bileşenler pelvik splanknik sinirler (S2, S3, S4) yolu ile refleks olarak oluşan ereksiyonları meydana getirmektedir. Sempatik torakolumbar yolaklar ise psikolojik olarak oluşan uyarımları taşımaktadır. Kavernoza düz kasların gevşemesi endotel kökenli bir relaksasyon faktörü olan Nitrik Oksit tarafından düzenlenir. Klitoral büyüme ve vajinal ıslanma parasempatik yolakların genitallere kan akışını artırması ile gerçekleşmektedir. Sempatik yolaklar ejakülasyonda önemli rol oynamaktadır. Kadında ise sempatik sinir sistemi vajina, üretra ve uterusu düz kas kasılmalarına neden olmaktadır (73).

Cinsel İşlevlerin Santral Kontrolü: Seksüel fonksiyonların kontrolü, insan vücudundaki tüm fonksiyonların kontrolünde olduğu gibi SSS tarafından yapılmaktadır. SSS'nin seksüel fonksiyonlar üzerindeki kontrol mekanizmaları hakkındaki bilgilerimiz kısıtlıdır. Beyin bir bütün olarak incelenirse, seksüel fonksiyonlarda etkili olan 5 bölgeden söz edilebilir.

1. Hipotalamus: Santral sinir sisteminde hipotalamus, cinsel işlevler üzerindeki etkisi en çok bilinen bölgedir (98). Hipofiz üzerinden gonadotropik hormon (GnRH) salgılanmasını kontrol ettiği bilinmektedir. Hipotalamus, seks steroid hormonlarının (Testosteron, Dihidrotestosteron, Östrodiol) GnRH aracılığı ile gonadlardan salgılanmasını kontrol ederek, libidonun oluşmasını sağlar. Seksüel fonksiyonların başlamasında gerekli olan libido, hormona bağlı bir fonksiyondur. Bunun için de hipotalamo-hipofizer aksın sağlam olması gerekmektedir (74). Hipotalamus çiftlerin birbirleriyle olan ilişkilerini, seks hormonlarının salınımını ayarlayan limbik sistemin bir parçasıdır. Hipotalamusun tümör veya cerrahi sonrası hasarlanmasından sonra libido azalması sık gözlenir. Hipotalamus üzerine iç ve dış uyarılar, direkt olarak veya limbik sistem üzerinden indirekt olarak etki göstermektedir (75). Uyarılmayı görsel, işitsel, taktil öğeler ve düşünme tetiklemektedir. Hipotalamusun da dahil olduğu limbik sistem, neokorteks ile beyin alt bölgelerini sınırlayan bir bölgedir. Limbik sistem, adını limbos (sınır) kelimesinden almaktadır. Limbik sistem 'emosyonel beyin' olarak kabul edilir ve türlerin ve bireylerin davranışlarını ayarlamak, seksüel davranışları ve seks hormonlarının

salgılanmasını kontrol etmekle yükümlüdür. Otonom fonksiyonların da merkezi olan hipotalamus, iç ve dış uyarılara karşı kişinin tepkisini koordine eder ve korteks ile beyin sapı ve alt bölgeler arası bağlantıyı sağlar (76). Dış uyarılar (ışık, ısı, koku vs) direkt olarak hipotalamusa etki edebileceği gibi, korteks ve diğer beyin bölgeleri limbik sistem elemanları üzerinden hipotalamusa da uyarılar gönderebilir. Bu uyarılara yanıt; otonom sinir sistemi ile (kalp hızı, soluk alma hızı değişiklikleri vs), hormon salınım ritminin ayarlanması ile ve somatik sisteme etkileri ile olmaktadır. Sıçan deneylerinde sıklıkla incelenen medial preoptik alanın (MPOA), özellikle erkek seksüel fonksiyonlar ile olan ilişkisi bilinmektedir. MPOA'nın beyinde, özellikle diğer limbik alanlar ile aksonal ilişkisi vardır. Olfaktör sistemden amigdala ve stria terminalis üzerinden uyarı alır. Bu alanlar ağrının iletilmesi, seksüel davranış, annelik duygusu ve agresif davranışlardan sorumlu alanlardır (77) . Sıçan MPOA' nın bir diğer özelliği de beyindeki en yoğun androjen reseptörlerinin bulunduğu yer olmasıdır. Erkek sıçanlarda MPOA'nın uyarılması ile ereksiyon ve seksüel ilişkiyi sağlayan uyarılar oluşmaktadır. Bu alan, oksitosin ile de kolay uyarılmakta ve dişi sıçanların çiftleşmesini kolaylaştırmaktadır. Lateral preoptik alan hakkında fazla bilgi yoktur. Bu alanda oksitosin salgılayan nöronların varlığı bilinmektedir (78).

b) Periventriküler hipotalamik zon, III. ventrikülü çevreleyen çok ince bir zondur. Daha çok anterior hipofiz hormonlarının salgılanmasında rol oynar.

c) Medial hipotalamik zon, hipotalamusun hacim olarak en geniş yeri ve çekirdeklerden zengin bir bölgesidir. Daha kolay anlaşılması için bu zon üç kısma ayrılarak incelenir.

I-Supra-optik Kısım

II-Tuberal Kısım

III- Mamiller Kısım

I-Supra-optik Kısım; Optik kiazmanın hemen üstünde olduğundan dolayı bu şekilde isimlendirilir. Bu bölgede üç tane önemli hipotalamik çekirdek vardır. Para-Ventriküler Nukleus (PVN); Supra-Optik Nukleus (SON) ve Supra-Kiazmatik Nukleus (SCN). PVN ve SON her ikisi de oksitosin ve vazopressin üretir. Özellikle PVN, oksitosin ve vazopressin salgılayarak, amigdala ve hipokampus üzerinden limbik sistemle ile bağlantı kurar (75). Orgazm esnasında PVN komşuluğunda oksitosin salgılanır. Oksitosinin artan kas tonusu ve ritmik kasılmalarla ilişkili olduğu kabul edilmektedir.

Oksitosin seksüel fonksiyonlarda da rol alan önemli bir mediyatördür. Erkek ve kadında seksüel uyarılma ile serum oksitosin seviyelerinin yükseldiği ve orgazm ile en yüksek seviyesine ulaştığı gösterilmiştir (79). Kadında orgazm sırasında yükselen serum oksitosin seviyesi, uterusun ritmik kasılmalarından sorumlu olabilir. Orgazm sırasında erkekte pelvik adalelerde ve kadında ise pelvik adaleler ve vajende 10–50 sn süreli, sayısı yirmiyeye varan ritmik kasılmalar saptanmıştır. Supra-Kiazmatik Nukleus, beynin saati olarak çalışan çekirdektir, hormonların sirkadiyan ritim ile salınmasında da etkili olmaktadır (80).

C II-Tuberal Kısım; Üç adet çekirdek içerir: Arkuat Nukleus (ARC), Dorso-Medial Nukleus (DMN) ve Ventro-Medial Nukleus (VMN). Bu kısmın çekirdekleri hipofizden salgılanan hormonların kontrolünü yapan düzenleyici hormonları salgırlar (Gonodotropin Releasing Hormone: GnRH, Corticotropin Releasing Hormone: CRH). VMN kadınlarda özellikle önemlidir. Burası östrojen ve progesteron reseptörlerinden zengindir. Ayrıca, dopamin salgılayan nöronlar da hipofizden prolaktin salınımını inhibe etmektedirler (81).

C III- Mamiller Kısım; Hakkında tam bir bilgi olmamasına rağmen, kişinin emosyon ve hafızası ile ilgili olduğu sanılan mamiller cismi içerir (82).

Özetle; Seksüel fonksiyonlar SSS'nin birçok bölgesi tarafından düzenlenmektedir. Hipotalamus direkt olarak bu durumu etkileyen tek anatomoik bölgedir. Hipotalamus, seks hormonlarının salgılanmasını kontrol ederek ve çocukların puberteye girmesinde (muhtemelen leptin hormonunun hipotalamusa olan etkisi ile) başlatıcı rol oynayarak etkili olmaktadır. İnsan seksüel aktivitesinde, oksitosin hormonunun artışı ve orgazmda pik yaptığı gösterilmiştir. Bu bilgilerin artması ile ileride SSS kaynaklı seksüel sistem patolojilerinin daha rahat saptanması ve tedavi olanaklarının bulunması umut edilmektedir. Hayvan deneylerinde hipotalamusta dopaminerjik etkinin uyarıcı ve serotinerjik etkinin ise inhibe edici rol oynadığı gösterilmiştir. İnsanda da benzer etkilerin olduğuna dair klinik gözlemler mevcuttur. Kadınlarda hipotalamus lezyonlarının çoğunlukla libido kaybı ve amenoreye neden olduğu bilinmektedir (83).

2. Parasagittal Bölge: Genital bölgenin duyu liflerinin beyinde sonlandığı alan parasagittal bölgedir. Genital bölgenin uyarılması (sevişme sırasında okşanma ve

uyarılma) bu bölge üzerinden etkili olmaktadır. Kısıtlı bulgular olsa da, parasagittal bölge tümörlerinde erkeklerde ereksiyonu devam ettirme zorluğu ile karşılaşmaktadır (84).

3. Temporal Lop: Temporal lop epilepsisinde veya temporal lop epilepsisi cerrahisi sonrası seksüel fonksiyonlarda bozukluk gelişebilir. Özellikle kadınlarda menstruel bozukluk, erkeklerde ise erektil disfonksiyon görülmektedir (85).

4. Frontal Lop: Beynin seksüel fonksiyonlar üzerinde etkili olan bir diğer bölgesi de frontal lobdur. Frontal lop, kişinin daha çok sosyal davranışlarının kontrolünde rol oynamaktadır. Frontal lop lezyonlarında seksüel dürtülerin kontrolünün ortadan kalkmasıyla, etrafındaki insanlara saldırganlık tarzında seksüel fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır (75).

5. Rinensefalon: Beyinde limbik korteksde bulunan rinensefalonun koku duyusu ile seksüel uyarılar üzerinde dolaylı etkileri olmaktadır (84).

Cinsel Yanıt Döngüsü, Erkek ve Kadında Cinsel Fizyoloji: Erkek ve kadınlarda seksüel uyarıma bağlı meydana gelen yanıtlar çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Fizyolojik olarak seksüel aktivite ve orgazma ulaşma sonucunda vazokonjesyon, miyotonik tımesans ve takiben vasküler aktivite ve kas tonusunda azalma olur (86).

Cinsel yanıt döngüsü: Cinsel döngü AFUD'un (American Foundation for Urologic Disease) 2000 yılında öngördüğü şekilde; I. Cinsel istek, II. Uyarılma, III. Orgazm, IV. Çözülme evreleri şeklinde ele alınmaktadır. Plato evresi kullanılmamaktadır (87). Seksüel disfonksiyon bu evrelerden bir veya birkaçında anatomik, fizyolojik veya psikolojik nedenlerle bozulma olarak tanımlanabilir. İnsan cinsel fizyolojisi, cinsel uyarılma ve orgazmı oluşturmak üzere sinir sistemi, endokrin ve vasküler sistemlerin karşılıklı etkileşimlerini içerir. İstek evresinde gerçekleşen olaylar psikolojik kökenlidir ve cinsel fanteziler ve dürtüler ile ortaya çıkar. Cinsel isteğin varlığında görsel, fiziksel veya fantaziler ve imgelem gibi psikolojik faktörlerin etkisi altında cinsel uyarılma gerçekleşir (88).

Kadında bu uyarılma sonrasında parasempatik sinir sisteminin uyarılması ile birlikte genital organların kanlanması artar, bu uyarılmayı takiben vajinal ıslanma artarak objektif uyarılma gerçekleşir. Orgazm; klitoris'in ve sinirsel uyarım bakımından zengin bir ağa sahip olan vajina alt 1/3'ünün düzenli ritmik uyarılması ile gerçekleşir ve önceki aşamalarda oluşan fizyolojik değişikliklerin dakikalar içerisinde aynı sırayı takip ederek

kaybolması ile çözölme evresi tamamlanır. Kadınlar cinsel uyararla yeniden karşılaştıklarında yeniden başka bir cinsel yanıt döngüsüne girme potansiyeline sahiptirler (89). Erkeklerde ise uyarılma sonrasında parasempatik sistemin istem dışı olarak penis damarlarına gönderdiği uyarıları arttırması ile penis damarlarının çapında artış ve korpus kavernosumda kanlanma artışı meydana gelir. Uyarının sürmesi ve sürekli ritmik temas ile semenin emisyonu gerçekleşir. Emisyon evresini takiben pudendal sinir kontrolünde sempatik sinir sisteminin uyarılması ile ejakülasyon gerçekleşmektedir (88).

2.9 Seksüel Disfonksiyonun Sınıflandırılması ve Yaygınlığı

Çeşitli ölkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, cinsel işlev bozukluklarının yaşam boyu prevalansının %30-50 arasında değiştiğini, genel olarak kadınlarda daha sık ortaya çıktığını, en sık rastlanan cinsel işlev bozukluğunun kadınlarda cinsel istek azlığı, erkeklerde ise erken boşalma olduğunu, diğer sık rastlanan sorunların ise erkeklerde sertleşme bozuklukları ve cinsel istek azlığı ile kadınlarda orgazm bozuklukları ve cinsel ağır bozuklukları olduğunu ortaya koymaktadır. Farklı kültür ve toplum yapılarına, yaşlı, cinsiyet, eşlik eden bedensel ve psikiyatrik hastalıklara göre tanı dağılımları ve oranlarda değişiklikler olsa da yüksek prevalans oranları bütün dünyada birbirine benzemektedir (90, 91).

Cinsel sorunların etiolojisinde temel unsurun psikososyal etkenler olduğu, çözümünün ise ancak psikoterapötik yaklaşımlarla sağlanabileceği şeklindeki görüşler, teknolojinin ve tanı araçlarının gelişmesi, cinsel sorunların tanısı ve tedavi sürecinde “tıbbi modelin” öne çıkmaya başlaması ve ilaç endüstrisinin güçlü biçimde bu alana girmesi ile değişikliğe uğradı. Başta sertleşme bozuklukları olmak üzere genel olarak cinsel bozukluklarda organik etiolojinin daha önce düşünölenden daha fazla olduğu göröldü. Tıp dünyasına egemen olmaya başladı. Bunun sonucunda, oral ilaç tedavileri gibi cinsel terapilere oranla daha pratik, yaygın kullanılabilir, kısa süreli ve nesnel olarak ölçülebilir tedavi yöntemleri tıp dünyasının kullanımına sunulmaya başlandı (92-94) .

Nörolojik sistem bütönlüğüne ek olarak, düzgün işleyen bir endokrinolojik ve vasküler sistemin varlığında sağlıklı cinsel işlevlerden söz edilebilir. Bu sistemlerin herhangi birindeki bozukluk cinsel sağlığı etkiler. Bu nedenler dışında sosyal nedenler,

hastalık durumları ve uyku bozuklukları da cinsel sağılığı etkiler (95). Farklı kùltùrlere göre değişkenlik gösteren cinsel davranışlar hemen her kùltürde gizli olan ve tabu olarak kabul edilen bir alanı teşkil eder. Bu nedenle bu alanda yapılan çalışmalar sınırlıdır ve SD'nin gerçek yaygınlık oranları tam olarak saptanamamaktadır. 1978 yılında 100 mutlu evli çift ile yapılan bir çalışmada bu çiftlerde erkeklerin %40'ında yaşamlarının bazı dönemlerinde sertleşme ve boşalma bozuklukları yaşadıkları belirlenmiştir. Aynı çalışmada kadınların %63'ünde orgazm ve uyarılma bozuklukları saptanmıştır. Kadınların %70'i ve erkeklerin %50'sinde cinsel yaşamda sorun ve zorlukların varlığı gösterilebilmiştir. 2001 yılında Spector ve Carey, toplum örneklemelerinde erkeklerde %0-3 oranında orgazm bozukluğu, %0-3 oranında azalmış cinsel istek bozukluğu, %4-5 oranında ise erken boşalma saptamışlardır. Aynı çalışmada kadınlarda ise orgazma ilişkin bozukluklar %7-10 oranında belirlenmiştir. Amerikan toplumunu temel alan ve 19-59 yaşlar arasında yapılan bir incelemede disparoni oranı erkeklerde %3 kadınlarda %15, orgazm'a ilişkin bozukluklar erkeklerde %10 kadınlarda ise %25, kadınlarda azalmış cinsel istek %33, cinsel uyarılma bozuklukları %20, erkeklerde prematür ejakülasyon oranı %27 erektil disfonksiyon %10 olarak bildirilmiştir (96).

İnsan cinselliği konusundaki bilgilerimiz genellikle batı toplumlarının yaptıkları araştırmalara dayanmaktadır. Oysa bu konudaki kavramlar, inançlar ve bunlara bağlı olarak gelişen cinsel davranışlar büyük değişiklik göstermektedir. Aynı şekilde SD' nin ortaya çıkışının, bireye etkilerinin ve en önemlisi tedavi yaklaşımlarının da değişik olması beklenir. Ülkemizde Çayan ve arkadaşları tarafından yapılan prevalans çalışmasında kadın seksüel disfonksiyonu görülme sıklığı 18-27 yaş arası %21,7, 28-37 yaş arası %25,5, 38-47 yaş arası %53,5, 48-57 yaş arası %65,9 ve 58-67 yaş arası %92,9 olarak saptanmıştır (128). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yayımladığı International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems'da (ICD-10) SD; bireyin umduğu cinsel ilişkiyi yaşayamaması durumu olarak tanımlanır. Bir başka değişle kadında CFB sürekli veya tekrarlayıcı bir şekilde cinsel dürtüde azalma, cinsel aktiviteden tikslenme, tahrik olmada zorluk, orgazma ulaşmada yetersizlik, cinsel ilişkide ağrı olarak tanımlanır (97).

1. Cinsel istek bozuklukları: Cinsel istek, kişinin biyolojik, psikolojik ve sosyal konumundan etkilenen ve ancak geniş bir perspektifle ele alınması gereken belirleyenlerden oluşmaktadır. Merkezi Sinir Sistemi yapılarından hipotalamus ve paleokortekste yer alan posterior orbito-frontal korteks, cinsel uyarılmanın oluşumunda önem taşır .Ovulasyon sürecindeki hayvanlarla, overleri alınmış hayvanların karşılaştırıldığı bir çalışma cinsel uyarımda paleokortikal alanların önemini desteklemektedir (98). Anterior hipotalamik medyal pre-optik çekirdek ve posterior hipotalamik ventromedyal çekirdeğin cinsel davranışların temel özelliklerinin yönlendirilmesinde önem taşıdığı belirtilmektedir (73). Merkezi sinir sisteminin bahsedilen alanlarının uyarılması ile genital organlar hem uyarı sırasında hem de cinsel aktivitenin var olduğu sürece hormonal yanıtlar verir. Kadınlarda over, erkeklerde testis ve her iki cinste hipofiz-adrenal aksın, hormonal yanıtı düzenlemede rolü vardır. Hem erkekte hem de kadında cinsel istek oluşumunda östrojen ve progesteronun ve bu ikisinden de daha önemli olarak testosteronun önemi bildirilmiştir. Progesteronun ise genel olarak cinsel istek üzerinde ketleyici bir etkisi olduğu bildirilmiştir (99).

2. Cinsel uyarılma bozuklukları:

a) Kadınlarda cinsel uyarılma bozukluğu: Sürekli ya da yineleyici olarak cinsel uyarının yeterli bir ıslanma ve kabarma tepkisini sağlayamaması ya da cinsel etkinlik bitene dek bu durumu sürdürememe, olarak tanımlanmıştır (87).

b) Erkeklerde cinsel uyarılma bozukluğu: Sertleşme bozukluğu, kişinin cinsel ilişkiyi tamamlamaya yetecek ereksiyonu başlatmasında ya da sürdürmesinde yetersizlik olarak tanımlanmış ve bu durumun kişide belirgin bir sıkıntı oluşturmaması ya da kişiler arası ilişkide sorun teşkil eden niteliğine işaret edilmiştir. Kinsey yaptığı araştırmada, 35 yaşındaki erkeklerde %2-4 oranında sertleşme bozukluğu gözlenirken 80 yaş kesitinde bu oranın %80 düzeyinde olduğuna işaret etmiştir (100). Feldmann ise 40-70 yaşlar arasında erektil disfonksiyon oranının %35 olduğunu, 70 yaş üzeri erkeklerde ise bu durumun %50 oranında olduğunu bildirmiştir (101).

3.Orgazm bozuklukları:

a) Kadında orgazm bozukluğu: Olağan bir cinsel uyarılma evresinden sonra orgazmın sürekli ya da yineleyici bir biçimde gecikmesi ya da hiç olmaması olarak tanımlanmaktadır. Orgazm sorunlarının sıklığı konusunda farklı oranlar verilmekle birlikte bu oranın %5-20 oranında rastlandığı bildirilmektedir (102).

b) Erkeklerde orgazm bozukluğu: Erkeklerde orgazm bozukluğu ya da geç boşalma (retarde ejakülasyon) erkeğin koitus sırasında çok zor ejakülasyon yaşamasıdır. Orgazmik anhedoni, ejakülasyonun gerçekleştiği ancak kişide doyumla sonuçlanabilen olan orgazmın gerçekleşmediği görüşüne dayanan bir kavramdır. Erken boşalma ve sertleşme bozukluğu'na göre nadir gözlenen bu bozukluğun genel prevalansının %5 olduğu bildirilmiştir. Masters ve Johnson ise 447 kişilik bir popülasyonda yaptıkları çalışmada bu oranın %3.8 olduğunu bildirmiştir (103).

4.Cinsel ağrı bozuklukları:

a) Disparoni: Disparoni erkek ya da kadında cinsel ilişki öncesinde, sırasında ya da sonrasında yineleyici bir biçimde ya da sürekli olarak genital ağrının olması durumu olarak tanımlanmaktadır. Kadınlarda bu duruma sıklıkla vajinismus eşlik etmektedir (103).

b) Vajinismus: Vajinismusun başlıca özelliği, vajinal penetrasyon denendiğinde vajinanın dış üçte birini çevreleyen perineal kaslarda yineleyici ya da sürekli bir biçimde istemsiz kasılmalar olmasıdır. Bu kasılmaya tüm bedendeki kasılmalar, bacakların kapanması, korku, kaçınma tepkisi, girişin olamayacağı inancı eşlik eder (103). Vajinismus ülkemizde batı ülkelerinde bildirilenden çok daha fazla görülmektedir (72).

2.10 Multipl Skleroz Hastalarında Cinsel Fonksiyon Bozukluğu

Multipl Skleroz, SSS' de yaygın olarak ortaya çıkan lezyonlar ve bu lezyonların çeşitli nörolojik semptomları nedeniyle, farklı klinik tablolarla kendini gösterebilen bir hastalıktır ve genç erişkinlerde edinilmiş nörolojik özür lülüğün en sık görülen nedenlerinden biridir (83). Seksüel disfonksiyon, MS'in yaygın bir semptomu olup hastaların %75' inden fazlasını etkilemektedir. Farklı kaynaklarda değişen oranlar olmakla birlikte erkeklerde % 91, kadınlarda % 85'e ulaşan sıklıkta bildirilmiştir (104).

Bildirilen en sık semptomlar kadınlarda, seksüel ilgide azalma %29-86, genital duyuda azalma %43-62, orgazm kapasitesinde azalma %24-58, vaginal kuruluk %12-40, dispareni %6-40 iken, erkeklerde; libidoda azalma %37-86, ereksiyon sorunları %34-80, ejakülasyon sorunları %34-61'dır. Seksüel fonksiyonun tüm fazlarının olabilmesi için nöral yapılar arasında tam bir etkileşim zorunludur (105). Hipotalamik ve limbik yapılar ile lumbosacral spinal merkezler uyum içinde olmalıdır. MS'li hastalarda yaşam kalitesi üzerine fiziksel, sosyolojik ve psikolojik faktörlerin etkisinin olduğu bilinmektedir (106).

Foley ve Iverson, MS'li hastalarda seksüel disfonksiyonu; primer, sekonder ve tersiyer SD olmak üzere üç grupta sınıflandırmıştır. Buna göre MS'de; Primer SD, SSS'de demiyelinizan lezyonların doğrudan sonucu olarak kabul edilmiştir. Primer SD, erkek ve kadınlarda azalmış yada kaybolmuş libidoyu, azalmış yada zevksiz genital his ve azalmış orgazmik yanıtı içerir (4, 8). MS'li erkeklerde ereksiyon oluşturma ve sürdürme, ejakülasyon sıklığının azalması gibi problemler olabilir. Kadınlarda ise azalmış lubrikasyon, inorgasmi ve azalmış libido görülebilir (107). Erkeklerde ED en çok bildirilen cinsel sorundur. ED'nin somatik sakral spinal segmentlerin tutulumu ile spinal kordtaki yollardaki bozulmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca pons'ta patoloji olabilir (89). Ayrıca belirgin şekilde azalmış serum testosteron seviyeleri ve bozulmuş hipotalamo-hipofizer-tiroid aks disfonksiyonu da ED neden olabilir. Buna rağmen ED'li erkeklerde sabah uyanıklığı esnasından ve gece ereksiyon gözlenebilir fakat bu durum mevcut sorunun psikiyatrik olduğuna işaret etmez (108). Sekonder SD, genital sistemin nöral yapısını etkilemeyen, MS'in diğer semptomlarının seksüel fonksiyonu dolaylı olarak etkilemesi ile oluşan SD'na verilen isimdir (109). Bu semptomlar, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, spastisite, mesane ve barsak problemleri, hareket kısıtlılığı, tremor, kognitif değişiklikler, sfinkter disfonksiyonu, sensorial değişikliklerdir (107, 109). Sekonder SD, MS'in veya semptomlarının tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkisi sonucu da görülebilir. Tersiyer SD ise psikolojik, emosyonel, sosyal ve kültürel faktörlerle ilgili olarak seksüel yaşamın etkilenmesidir (4). Bu faktörler ailenin rolü, kendine güvende azalma, dış görünüme güvende azalma, depresyon, öfke, partnerin kendisini reddedeceği korkusu, kadınsı veya erkeksi hissetmede azalma, çekiciliğinin kaybolduğu hissine kapılma, yalnız kalma korkusu, terkedilme korkusu veya birilerine bağımlı olma korkusudur (110). Seksüel disfonksiyonun ortaya çıkmasında iki genel eğilim vardır; seksüel aktivitede azalma ve

sessizlik. Hastalar, tatmin etme performanslarında yetersiz hissetme veya reddedilme korkusu nedeniyle seksüel aktiviteden kaçınırlar. Aynı zamanda sağlık personeli ve partnerleri ile seksüel hayatlarında olan bu değişiklikler hakkında konuşmakta zorlanırlar (111). Multipl skleroz seksüel yaşamı birçok farklı yolla etkileyebilmektedir. Bu hastalarda parestezi ve özellikle genital bölge duyusunun azalması zevk veren duyuların algılanmasını engelleyebilir, hatta direkt stimülasyonla oluşan vajinal lubrikasyonda azalmaya neden olarak seksüel yanıt oluşturma kapasitesini de azaltabilir. Beyindeki lezyonlar, seksüel libidoyu regüle eden mekanizmaları etkileyebilir. Libidonun azalması seksüel aktivitenin diğer fazlarını da olumsuz etkilemektedir. İlerlemiş olgularda, ekstremitelerdeki parezi ve spastisite nedeniyle seksüel aktivitenin gerçekleştirilmesi zorlaşabilir, hatta tamamen imkansız hale gelebilir. Ayrıca MS'li hastaların kendilerini sakat olarak görmeleri, prognozları açısından kendini güvensiz hissetmeleri, diğer kişilere bağımlı olmaları, eşleri ile ilişkilerinde ortaya çıkan değişiklikler de seksüel yaşamlarını olumsuz etkileyebilmektedir (13).

Multipl sklerozda hastalığın epizodik ve hastalık seyrinin öngörülemez oluşu, iş ve aile hayatının etkilenmesi, semptom fazlalığı, eşlik edebilen kronik hastalıklarla birliktelik ve tam bir tedavi şansının bulunmayışı gibi çeşitli faktörler, hastaların günlük psikolojik durumunu belirgin olarak etkilemektedir (112). Frontal korteks, hipokampus, talamus, amigdala ve bazal ganglionlar gibi MS ve majör depresif bozuklukta ortak etkilenen beyin yapılarının olması, MS'de depresyonun sık görülmesine sebep olarak gösterilebilir (113). Fakat lezyonlar ve lokalizasyonlarla ilgili verileri desteklemeyen yayınlar da bulunduğundan MS hastalarındaki depresyonun multifaktöriyel olduğunu kabul etmek en doğrusudur (151). 2002 yılında yapılan bir çalışmada MS hastalarında klinik olarak anlamlı depresif semptomların sıklığı %41, orta ve ciddi düzeyde depresyon sıklığı ise %29 bulunmuştur (114).

Multipl skleroz hastalarında yorgunluk en sık görülen ve oldukça yoğun hissedilen semptomlardan birisidir ve %30-80 gibi değişen oranlarda görülmektedir. Hastalarda yorgunluğu, depresyonu ifade eden 'çökkünlük ve güçsüzlükten' farklı olarak fiziksel yorgunluk ve enerjisizlik; bitkinlik gibi ifadelerle ayırdetmek önemlidir. Yorgunluk, hastalığın erken evrelerinde işlevselliğin düşmesine neden olan semptomlardan biridir. Depresif duygu durumdan bağımsız olarak ortaya çıkar ve depresyon tedavisine iyi yanıt vermez (115). İlginçtir ki; yorgunluğun varlığı ve şiddeti,

hastaların nörolojik bulguları ile veya MRG lezyonlarıyla doğrudan ilişkili görülmemektedir. Fraser ve ark'nın yaptığı, 251 MS hastasını içeren yakın tarihli bir çalışmada kadın MS hastalarında SD ile tüm MS semptomları arasında belirgin pozitif ilişki saptanmış, en güçlü pozitif korelasyon ise SD ve yorgunluk arasında tesbit edilmiştir (116). Seksüel disfonksiyon MS'de yaygın bir problem olmasına karşın, dile getirilmediğinden ve sorgulanmadığından tedavi de edilmemiş bir konudur (104). Hekimler tarafında da sıklıkla hastalığın bu kısmı unutulmuştur. Bir çalışmada hastaların %94'üne hastalıklarına ilişkin seksüel sorunlar hakkında hiç soru sorulmadığı rapor edilmiştir. Sonuç olarak MS ile yaşayan hastaların ve partnerlerinin yaşam kalitesi derinden etkilenmektedir (117). SD yalnızca yaşam kalitesini etkilemez, aynı zamanda diğer problemlere de neden olur, bu problemler şunlardır:

- Partneri ile çatışma: evlilik problemleri SD'li MS'li hastaların %71'inde bildirilmiş

- Depresyon, sıkıntı, yalnız kalma, umutsuzluk
- Performans anksiyetesi,
- Birlikteliklerden ve seksüel karşılaşmalardan korkma ve kaçınma

MS hastalarıyla seksüel fonksiyonları hakkında konuşulma genellikle gözardı edilmektedir (118). Konu hakkında konuşmaya başlarken beceriksizlik veya sıkıntı hissedebilirler, SD hakkında rahat konuşabilmek için yeterli bilgileri olmayabilir, hastanın seksle meşgul olmak için etkisiz veya çok yaşlı olduğunu düşünebilirler, konunun kendi pratik kapsamının dışında olduğuna inanabilirler, konunun tartışmak için çok gereksiz olduğuna inanabilirler, hastaların sınırlı tedavi kapsamının olduğuna veya tedaviye gücünün yetmeyeceğine inanabilirler (107). Bütün bu sebepler nedeniyle hastaları seksüel disfonksiyonu gölgede kalmıştır. Multipl sklerozda SD tedavisinde ilk adım; hastaları SD'nin hayatlarını önemli bir biçimde etkileyen ve tedavi edilebilir bir sağlık problemi olduğu konusunda bilgilendirmektir (119). İkinci adım; MS ile ilgilenen bütün sağlık ekibine, hasta ile SD tartışabilecek eğitimi vermektir. Fizyoterapistlere hasta ve yakınlarının seksüel konforunu artırmak için pozisyon teknikleri öğretmeleri, psikologların kişisel veya çiftlerle seksüel performansı artırmak için seksüel –sensitif ilişkinin çalışılabilmesi, terapistlerin seksüel zevk almayı artırmak için seksüel aletlerin kullanımının hastalara öğretilmesi gibi eğitimler bu konuda yardımcı olabilir. Ayrıca oral ilaçlar (sildenafil, vardenafil, tadalafil), topikal hormonlar, sex terapileri, tavsiyeler

verme, yardımcı seksual aletler (vibratörler, lubrikantlar), penise ilacın intracorporeal enjeksiyonu (vakumla şişlik oluşturan penis pompaları) ve ED cerrahisi de (semirijid rod implantasyonu) SD'nin tedavisinde kullanılır (120). Hastanın görünümünü nasıl algıladığı, kendisine ve yakınlarına çekici görünüp görünmediği, ilişkileri, beden imajı, öz saygısı, kabul görme duygusu gibi seksüaliteye ilişkin duygularını yeniden yapılandırmada da hastaya destek olunmalıdır (117).

2.11 Üriner disfonksiyon

2.11.1 Mesane Anatomi ve fizyolojisi Mesane

Mesane gövde ve tabandan oluşan kas yapanda (detrüsör) bir organdır. Gövde görevini gören, genişleyebilen ve depolamadan sorumlu kas kısmını oluşturan fundus, aynı zamanda idrar atılımı için kontraktıl kuvvet oluşturur. Detrüsör kas iç içe dokunmuş kas tabakalarından oluşan fonksiyonel bir düz kastır. Yüzeyel trigon kası içerdiği özel kas hücreleriyle detrüsörden ayrılır. Bu bölgenin görevi miksiyon esnasında kontrakte olup ureter orifislerini kapatarak veziköüretal reflüyü önlemektir (121).

Mesane duvarı 3 katmandan oluşur;

1. Detrüsör kası olarak bilinen düz kas (muskularis propia) yapısı
2. Subepitelyal lamina propiadan oluşan iç mukoza katmanı
3. Değişici hücreli epitelyum tabakası

Mesane ve uretra mukozası altta yatan gevşek bağ dokudan ibaret lamina propria ve değişici epitelden (ürotelyum) oluşur.

Mesane önü diğer organlardan ayıran faysa tabakasıyla çevrelenmiştir. Bu yapı mesanenin dolum sırasında genişlemesine izin verecek şekilde gevşektir. Mesane tabanı ve prostat bezi ise nispeten faysalar ile daha sıkı ilişki içerisinde (122).

Mesane Boynu

Mesane tabanının en distal kısmıdır. Mesane boynundaki kas lifleri erkeklerde prostat tabanına girip, kas yapısıyla iç içe girmektedir. Fonksiyonel olarak tek bir ünite gibi iş gören ve 'pre-prostatik sfinkter' olarak adlandırılan bu yapının primer görevi retrograd ejakülasyonu önlemektir. Distal sfinkter mekanizmasında hasar olduğunda bu yapı kontinansız sağlar. Kadınlarda ise iyi tanımlanmış bir mesane boynu bulunmamaktadır.

Distal Sfinkter Mekanizması

Bu mekanizma ya da diğer adıyla özel üretral sfinkter (proper üretral sfinkter, rabdosfinkter), erkek ve kadınlarda benzerdir. Yaklaşık 2.5cm uzunluğunda ve üretra duvarının bir parçasıdır. Pelvik tabanın levatör ani kaslarından ayrı bir yapıdır. Somatik innervasyonu pudental sinirler, sempatik ve parasempatik innervasyonu ise pelvik pleksus aracılığıyla sağlanmaktadır.

Düz kas sfinkteri mesane boynu ve üretra düz kastan oluşur, istemli kontrol altında olmayan fonksiyonel bir sfinkterdir. Çizgili sfinkter ise erkekte membranöz üretrada, kadında ise üretra orta segmentte bulunan anatomik bir sfinkterdir. Ekstramural kısmı genelde 'üretral sfinkter' olarak adlandırılır ve istemli kontrol altındadır (123).

2.11.2. Alt Üriner Sistemin İnnervasyonu

Alt üriner sistem sakral parasempatik çıkış (spinal S2-4 seviyesinde sakral miksiyon merkezi) ve splanik sempatik sinirler (T10-L2) sayesinde oldukça zengin bir otonomik innervasyona sahiptir. Sinirler son organdaki dallarına katılmadan önce hipogastrik pleksusa karışır (149).

Detrüsör kasının motor innervasyonu predominant olarak parasempatiktir ve miksiyon sırasında detrüsör kontraksiyonundan sorumludur (149). Mesane boynunun ve prostatik düz kasın innervasyonu ağırlıklı olarak sempatiktir. Distal sfinkter mekanizmasını innerve eden somatik nükleus (Onuf nükleusu) sakral ön boynuz motor hücrelerinde, pelvik taban kaslarını innerve eden nükleusa komşudur (124).

Merkezi Kontrol Mekanizması

Sakral miksiyon merkezi hem afferent hem de efferent yollarla üst merkezlerle bağlantı içerisinde. Alt üriner sistemden medullaya ulaşan afferent duyular için 3 yol vardır;

1. yol lateral spinotalamik yolla taşınan öğrenilmiş dolu mesane duyusu ve miksiyöz uyarandır.

2. yol dorsal kolondadır. Bu yol koordine detrüsör ve sfinkter fonksiyonunu ileten daha az bilinçli bir duyudur.

3. yol ise sempatik zincirle iletilen spinal hasar ile ortaya çıkan belirsiz bir visseral duyudur

Koordine miksiyonu yöneten başlıca iki nükleus ponstadır. ‘Pontin miksiyon merkezi (PMC)’ barrington nükleusu ya da ‘M (medial) bölgesi’ olarak adlandırılır. Bu bölgenin uyarılması üretral sfinkterde gevşeme, sfinkter EMG aktivitesinde sessizleşme ve ardından detrüsör kontraksiyonu ile sonuçlanır. Dorsal ponsta biraz lateralde ‘L bölgesi’ vardır. Bu bölgeden çıkan dallar Onuf nükleusuna uzanır ve bu merkeze ‘pontin depolama merkezi’ denir (124). Genel olarak depolama ve miksiyonun bu iki merkez arasında kontrol edildiği kabul edilir. Sakral miksiyon merkezinin üzerinde bir omurilik kesisi olduğunda refleks işeme meydana gelir. Detrüsör ve sfinkter arasında uyum bozulacağı için mesane disfonksiyonu ortaya çıkar (125).

Hipotalamusun pre-optik alanı, sağ anterior singulat girus, sağ lateral frontal korteks (inferior frontal girus) ve sağ temporal lob işemenin istemli başlatılmasında fonksiyon görmektedir. Ancak bu yollar tam olarak anlaşılamamıştır (125).

2.11.3. İşeme Fizyolojisi

Alfa ve beta adrenerjik reseptörler aracılığıyla oluşan uyarı mesane inhibisyonuna neden olur. Beta reseptörler mesanenin üst kısmında, alfa reseptörler ise mesane tabanı ve prostatik üretrada (iç sfinkter) daha yoğun olarak bulunurlar. Sempatik stimülasyon beta reseptörlerde düz kas gevşemesi ve alfa reseptörlerde mesane boynu-üretrada düz kas kontraksiyonu oluşturarak depolama işlemini sağlar. Kolinerjik reseptörler ise tüm detrüsörde yaygın olarak bulunur. Mesanede kolinerjik reseptörlerden M2 subtipi ağırlıklı olarak bulunmasına rağmen asıl etkilerden sorumlu olan M3 subtipidir. Parasempatik uyarıyla detrüsör kasında kontraksiyon oluşturarak mesanenin boşaltılmasını sağlar (125).

Mesane dolumu ve depolama için; artan hacimdeki idrara düşük basınçla uyum sağlama, intra-abdominal basınç artışlarında ve dolum sırasında kapalı mesane çıkışı ve istemsiz mesane kontraksiyonlarının olmaması gerekir (123).

Mesane boşalması içinse; mesane düz kasında uygun ve yeterli koordine kasılmalar, düz ve çizgili sfinkter direncinde eş zamanlı azalma ve anatomik olarak bir darlık olmaması gerekir (125).

İşeme döngüsü 2 farklı fazdan oluşmaktadır:

1. İdrar depolama
2. İdrar boşaltma

Depolama esnasında mesane duvarı artan idrar hacmine uyum gösterir. İdrar kaçışını engellemek için üretral sfinkter ve mesane boynu kapalıdır. Zamanın % 98’inde alt üriner sistem depolama fonksiyonunu yapar. İstemli miksiyon esnasında başlangıçta üretral sfinkter relaksasyonu gibi bir başlatıcı faktör vardır. Detrüsör kası yeterli kuvvet ve sürede kontrakte olarak mesanenin tam olarak boşalmasını sağlar. İşeme sonlanınca sfinkter kapanır ve detrüsör gevşer. Böylelikle tekrar depolama fazına geçirilir (126).

Dolum esnasında ‘komplians’ olarak adlandırılan intravezikal basınçta önemli bir artış olmadan mesane lümeninin genişlemesi gerçekleşir. Komplians mesanenin viskoelastik ve elastik özelliklerine bağlıdır. Elastikiyet mesane duvarının, gerilimde artış olmadan belirli bir dereceye kadar esnemesini sağlar. Viskoelastikiyet ise dolum sona erince ya da yavaşlayınca mesanenin esnemesi devam eden ederken gerilimin artmasıdır. Mukoza ve lamina propria mesanenin en komplian tabakalarıdır.

Alt üriner sistemin istemli boşaltılmasındaki primer sorumlu olay, mesanede distansiyon hissine yol açan intravezikal basınç artışıdır (148, 149). İstemli miksiyondaki en son basamak somatik nöronal efferent aktivitenin ve tüm spinal reflekslerin inhibisyonudur. Bunun yanı sıra NO aracılığıyla da düz kas sfinkterinde gevşeme gerçekleşir. İşemenin sonunda üretra retrograd olarak kapanır (125).

2.12. Multipl Skleroz’lu hastalarda üriner disfonksiyon

Üriner semptomlar MS hastalarında sık görülen semptomlardan olup kişinin sosyal, mesleki ve seksüel hayatının bozulmasına neden olmakta; beraberinde psikolojik sorunlara yol açarak kişinin yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenmektedir (6, 7).

Üriner sistem fonksiyon bozukluğu, MS’li hastaların %70 inden fazlasında mevcuttur ve ciddi morbiditeye neden olur. Mesane disfonksiyonun semptomları, teşhisten 6 yıl sonra ortaya çıkmaktadır ancak tanı esnasından da mevcut olabilir. (127, 128). Hastaların %10-15 inde başlangıç semptomlarından iken, %2 kadarında tek başlangıç semptomudur (9) .

MS’li hastalarda en sık saptanan ürodinamik nörojenik mesane bulgusu ortalama %65 (%34-99) ile detrüsör hiperaktivitesidir. DSD görülme sıklığı % 35 (%5-83) iken detrüsör hipoaktivitesi görülme sıklığı ortalama %25 (%0-40) dir (129) .

MS’te mesane disfonksiyonu, taşma veya hiperaktif mesane olarak kategorize edilebilir. MS hatalarında üç tip nörojenik mesane disfonksiyonu vardır. Detrusor

hiperrefleksi, supra sakral kord lezyonları veya suprapontin serebral lezyonlarla ilişki olup detrusor refleksin inhibisyonuna bağlıdır. Bu urgency, sıklık ve dürtü inkontinansı olmaksızın semptomatik olarak ortaya çıkan, saklanması uygun olmayan bir bozukluğa sahip, hiperaktif bir mesaneye neden olur. Detrusor sfinkter disinerjisi (DSD) ayrıca supra sakral lezyonlarda ortaya çıkar ve detrüör kontrasyonun sırasında eksternal üriner sfinkterin yeteri kadar gevşeyememesine neden olur (130). DSD’de mesane, detrüör ve dış sfinkter kaslarının birlikte kasılması nedeniyle boşaltılamamakta ve genel idrar retasyonuna neden olmaktadır. DSD’li hastalar idrarla aciliyet, sıklık ve idara kaçırma yanı sıra üriner tereddüt ve mesane dolgunluk hissi semptomu olabilir. Az ratlanan sakrum kord demiyelinza lezyonlarda mesane hipotoniktir. Hastalar idrar sıklığında artma, tasma inkontinansı ve eksik boşaltma belirtileri ile başvurabilir. (130) (127, 131).

Hastalarda irritatif tip semptomlar (sık idrara gitme, aniden sıkışma, idrar kaçırma, noktüri), obstrüktif tip semptomlar (idrar yapmayı başlatmada zorluk, idrar yapamama, tam boşaltamama hissi, zayıf idrar akımı) veya miks tipte semptomlar görülmektedir. Hastalar en sık olarak irritatif tip semptomlardan yakınmakta (%37-99) bunu miks tip semptomlar izlemektedir (%34-79). Obstrüktif tipte semptomlar ise daha az sıklıkta (%51-59) görülmektedir (121).

Herhangi bir hastada mevcut olan nörojenik mesane tipi, sadece semptomlarla berlielenemez. Başlangıç üriner sistem enfeksiyonu olup olmadığını belirlemek için idrar tahlili ve kültür istemek önemlidir. Bazı hastalarda antibiyotik tedavisi üriner semptomların uzun süreli çözömlenmesine neden olabilir. İyileşme yoksa boşaltama başarısızlığı ve depo yetmezliği arasında farklılık gösteren terapötik seçenekler belirlemek için ultrasonlo pozitif kalıntı idrar hacmi elde etmek gereklidir. PVR 100cc eşit veya daha düşük bir idrar hacmi, depolmanın başarısız olduğuna işaret ederken, 100cc’den daha büyük bir PVR hacmi boşaltamının başarısız olduğunun bir göstergesidir (127).

Hiperaktif mesanın temel tedavisi, seçici olmayan muskarinikler, oksibutinin, tolterodin ve fesoteradin ya da seçici M2 anti-muskarinikler ve M3 antimuskarinikler olan darifenasin ve solifenasin kullanılabilir. Bu ajanların en sık görölen yan etkileri ağız kuruluğu ve kabızlıktır. Dar açılı glokomu ve mekanik mesane çıkışı obstrüksiyonu bulunan hastalarda kontrendikedir. Bilişsel işlev bozukluğu olan hastalarda, bu ilaçlar kan beyin bariyerini geçebilir. Bu anormallikleri potansiyel olarak daha kötüleştirebilir (130).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada botulinium toksin A enjeksiyonu , idrar yapma sıklığını ve şiddetini azaltmada sürekli etkinlik gösterdi (132). İntranazal desmoporsinin hastalarda üriner inkontinansı azalttığı ancak hiponatremi ve serum osmolalitesinde düşme açısından takip edilmesi gerekliliğini gösterdi (133).

Üst üriner sistem tutulumu sıklığı 2076 MS' li hastanın değerlendirildiği bir çalışmada %0.34 bulunmuşken, bir başka derlemede ortalama %12 olduğu belirtilmiştir (134). Beyaz cevherde suprasakral, sakral veya intrakraniyal plaklar çeşitli tipte nörojenik mesane disfonksiyonuna neden olabilirler. Lezyon seviyesi ile üriner disfonksiyon arasında ilişki gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte ; böyle bir ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (135).



3.HASTALAR VE YÖNTEM

3.1 Hastaların tanımlanması:

Bu prospektif klinik çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan B.30.2.ODM.0.20.08/1331-1361 sayılı karar ile onay alınmıştır. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Çalışma için OMÜ Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz Polikliniği'nden takip edilen, farklı MS subtipli, yaş ortalaması $36,64 \pm 8,77$ (min:21, max:56) olan 120'si kadın, 55'si erkek olmak üzere toplam 175 MS hastası alındı. 9 hasta testi dolduramadığı için 5 hasta ek hastalığı olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınan MS hastalarına çalışmayı yürüten nöroloji uzmanı tarafından nörolojik muayene yapıldı. Hastalara, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS-Expanded Disability Status Scale) (41), Multipl Skleroz Yakınlık ve Cinsellik Sorgulaması (Multipl Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19, MSISQ-19) (167), Uluslararası Erektile Disfonksiyon Değerlendirme Formu (International Index of Erectile Function-IIIEF) (168), Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi (Female Sexual Function index-FSFI) (169), Beck Depresyon Ölçeği (Beck Depression Inventory – BDI) (172) uygulandı. Kullanılan ölçekler, çalışmaya katılanlara muayeneyi gerçekleştiren nöroloji ve psikolog tarafından yapıldı. Hastaların klinik ve demografik verileri MS polikliniğinde kullanılan İMED MS veri tabanından alınmıştır.

3.2 Hastaları çalışmadan dışlama kriterleri:

- Multipl skleroz hastalığı yanında bilinen psikiyatrik, ürolojik hastalığı olanlar, DSM-V'e göre demans tanısı almış olan hastalar ve seksüel fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek ilaç kullananlar (antidepresan tedavi dışında) ve ek hastalığı olanlar
- Yapılan klinik değerlendirmede DSM- V kriterlerine göre majör depresyon saptanan ve antidepresan tedaviye rağmen depresif şikayetlerinin devam ettiğini bildiren hastalar
- Atak geçirmekte olan hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir, bu durumdaki hastalar 6 ay geçtikten sonra çalışmaya
- Bahsedilen testleri herhangi bir nedenle tamamlamamış olan hastalar
- Seksüel deneyimi olmayan hastalar
- Eşlik eden ek nörolojik hastalığı bulunan hastalar

- MS ile ilişkisiz üriner problemi olan hastalar
- Aktif idrar yolu enfeksiyonu varlığı saptanan hastalar
- Üriner semptomlara yönelik farmakolojik tedavi alıyor olan hastalar
- Dil veya kognitif limitasyonlarından dolayı anketleri cevaplamada zorluğu olan ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar
- Kesin MS tanısı almış ve son 6 ayda cinsel ilişkiye girebilecek partneri olanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. İstatistik

Veriler değerlendirilmek üzere SPSS (IBM, SPSS Statistics version 21) programına yüklendi. Hastaların demografik özellikleri, hastalıklarının özellikleri, cinsel ve üriner semptomlarını sorgulayan test skorları; sayı-yüzde olarak ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. Verilerin dağılımının normallikleri incelenmiş, veriler normal dağılıma sahip olduğu için gruplar arasındaki farklar nicel veriler için t testi kullanılarak, kategorik veriler için de ki kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

4. Bulgular

Çalışmaya MS tanısı almış 161 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 38,1 $\pm$ 8,9 yıl idi. Tüm hastaların 103 kadın (%63,9), 58 erkek (%36,1) idi. Hastaların 66'sı ilkokul, 38'i ortaokul, 41 tanesi lise, 16 tanesi üniversite mezunuydu. 146 hasta evli, 13 hasta bekar ve 3 hasta eşinden ayrıydı. Ortalama hastalık süresi erkeklerde 9,34 ($\pm$ 5,81), kadınlarda 7,78 ($\pm$ 5,38) yıldır. Hastalık süresi ortalama 8,3' idi. 141 hasta RRMS, 10 hasta CIS, 6 hasta SPMS, 4 hasta PPMS klinik formundaydı. Erkek MS hastaların %84,5 i RRMS (49 hasta), %8,6 'sı CIS (5 hasta), %5,2'si (3 hasta) SPMS, %1,7'si (1 hasta) PPMS idi. EDSS ortalaması tüm hasta grubunda EDSS ortalaması 1,85'di. Hastaların MRG bulgularında yüzde %57,1 'inde spinal; %35,4'ünde beyin sapı lezyonu gözlemlendi (Tablo 1 ve 2).

TABLO 1 Demografik Özellikler

		Erkek (n=58)	Kadın (n=103)	Toplam (n=161)
Yaş (ortalama±ss)		39,93±10,11	37,18±8,12	38,17±8,96
Eğitim Düzeyi	İlkokul	20 (%34,5)	46 (%44,7)	66 (%41)
	Ortaokul	19 (%32,8)	19 (%18,4)	38 (%23,6)
	Lise	12 (%20,7)	29 (%28,2)	41 (%25,5)
	Üniversite	7 (%12,1)	9 (%8,7)	16 (%9,9)
Medeni durum	Evli	50 (%86,2)	96 (%93,2)	146 (%90,7)
	Bekar	8 (%13,8)	5 (%4,9)	13 (%8,1)
	Boşanmış	0 (%0)	2 (%1,9)	2 (%1,2)
Hastalık süresi (ortalama±ss)		9,34±5,81	7,78±5,38	8,34±5,57
Hastalık Tipi	RRMS	49 (%84,5)	92 (%89,3)	141 (%87,6)
	PPMS	1 (%1,7)	3 (%2,9)	4 (%2,5)
	SPMS	3 (%5,2)	3 (%2,9)	6 (%3,7)
	CIS	5 (%8,6)	5 (%4,9)	10 (%6,2)
EDSS (ortalama±ss)		1,81±1,82	1,88±1,94	1,86±1,89
MSISQ19	Normal	26 (%44,8)	47 (%45,6)	73 (%45,3)
	Primer	14 (%24,1)	23 (%22,3)	37 (%23)
	Sekonder	14 (%24,1)	24 (%23,3)	38 (%23,6)
	Tersiyer	4 (%6,9)	9 (%8,7)	13 (%8,1)
BECK	Normal	15 (%25,9)	41 (%39,8)	56 (%34,8)
	Hafif	30 (%51,7)	40 (%38,8)	70 (%43,5)
	Orta	10 (%17,2)	14 (%13,6)	24 (%14,9)
	Ağır	3 (%5,2)	8 (%7,8)	11 (%6,8)
ICIQ-SF		3,74±4,48	3,77±5,24	3,76±4,96
Spinal lezyon	Var	35 (%60,3)	57 (%55,3)	92 (%57,1)
	Yok	23 (%39,7)	46 (%44,7)	69 (%42,9)
Beyin sapı lezyonu	Var	23 (%39,7)	34 (%33)	57 (%35,4)
	Yok	35 (%60,3)	69 (%67)	104 (%64,6)
OAV-8		15,69±13,17	11±8,27	12,69±10,51

TABLO 2 MSISQ-19 göre Cinsel Disfonksiyon Verileri

		SD olan	SD olmayan	p
Cinsiyet	kadın	56 (%63,6)	47 (%64,4)	0,922
	erkek	32 (%36,4)	26 (%35,6)	
Yaş (ortalama±ss)		39,18±8,83	36,96±9,02	0,117
Eğitim Düzeyi	ilkokul	41 (%46,6)	25 (%34,2)	0,303
	ortaokul	20 (%22,7)	18 (%24,7)	
	lise	21 (%23,9)	20 (%27,4)	
	üniversite	6 (%6,8)	10 (%13,7)	
Medeni durum	evli	81 (%92)	65 (%89)	0,804
	bekar	6 (%6,8)	7 (%9,6)	
	boşanmış	1 (%1,1)	1 (1,4)	
Hastalık süresi (ortalama±ss)		8,94±5,54	7,62±5,56	0,133
Hastalık Tipi	RRMS	78 (%88,6)	63 (86,3)	0,02*
	PPMS	2 (%2,3)	2 (%2,7)	
	SPMS	6 (%6,8)	0 (%0)	
	CIS	2 (%2,3)	8 (%11)	
EDSS (ortalama±ss)		2,23±1,93	1,41±1,76	0,006*

Çalışmaya dahil edilen MS hastalarının 88'inde (%54,6) MSISQ19 skoruna göre cinsel fonksiyon bozukluğu mevcuttu. Bu hastaların %35,6'sı (26) erkek, %64,4 (47) kadındı. Kadın MS hastalarının ortalama MSISQ19 total puanı 40,6 iken erkeklerin 39,5 idi. Kadın MS hastalarının ortalama MSISQ19 total puanı 40,6 iken erkeklerin 39,5'idi. Kadın MS hastalarının ortalama MSISQ19 primer SD puanı kadınların 11,1 iken erkeklerin 11,2 idi. Kadın MS hastalarının ortalama MSISQ19 sekonder SD puanı 20,3 iken erkeklerin 18,4 idi. Kadın MS hastalarının ortalama MSISQ19 tersiyer SD puanı 9,1 iken erkeklerin 10,03 idi. Erkek hastalarda primer ve sekonder SD oranı eşit idi, tersiyer SD oranı %6,9 saptandı. Kadınlarda primer ve sekonder SD görülme oranı eşit, tersiyer oranı %8,7 idi. Primer ve sekonder SD her iki cinsiyette tersiyer SD göre daha sık saptandı. MSISQ skoruna göre cinsel fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan MS hastalarının hastalık tipleri ve EDSS puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir görüldü. Cinsel fonksiyon bozukluğu olan MS hastalarının EDSS puanları daha yüksektir. Sekonder progresif klinik formda olan 6 hastad cinsel fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. İstatiksel olarak CIS hastalarda cinsel fonksiyon bozukluğu diğer MS tiplerine göre daha az görülmektedir. Cinsel fonksiyon bozukluğu olan hastaların EDSS puanı yüksek, klinikleri progresif formdaydı.

TABLO 3 Arizona Cinsel Yaşam Ölçeği Verileri

ARİZONA	Erkek		Kadın		P
	ortalama	SS	Ortalama	SS	
Cinsel dürtü	2,86	1,50	3,30	1,24	0,048*
Psikolojik uyarılma	3,16	1,28	3,26	1,30	0,615
Fizyolojik uyarılma	3,17	1,51	3,59	1,18	0,071
Orgazma ulaşma kapasitesi	3,29	1,61	3,36	1,12	0,782
Doyum duygusu	2,97	1,35	3,15	1,24	0,393
Toplam	15,17	6,19	16,53	4,73	0,149

ARİZONA puanlarına göre yalnızca cinsel dürtü puanında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (Tablo3).

TABLO 4 Cinsel Disfonksiyon ve Klinik,Radyolojik İlişki Verileri

		SD olan (n=88)	SD olmayan (n=73)	P
BECK	Normal	24 (%27,27)	32 (%43,84)	0,006*
	Hafif	40 (%45,45)	30 (%41,10)	
	Orta	13 (%14,77)	11 (%15,06)	
	Ağır	11 (%12,51)	0 (%0)	
	Toplam	16,34±10,70	10,77±6,61	<0,001*
ICIQ-SF		4,81±5,03	2,49±4,60	0,003*
IQOL	Kaçınma ve davranış	27,20±9,59	33,56±8,39	<0,001*
	Psikososyal etki	34,76±10,08	39,38±9,10	0,003*
	Sosyal rahatsızlık	17,85±6,57	21,32±5,37	<0,001*
	Toplam	78,88±24,82	94,29±22,13	<0,001*
SEAPI		10,07±12,06	3,82±7,52	<0,001*
OAV-8		15,89±11,28	8,84±8,03	<0,001*
Beyin Sapı Lezyonu	Var	58 (%65,91)	34 (%46,58)	0,014*
	Yok	30 (%34,09)	39 (%53,42)	
Spinal Lezyon	Var	32 (%36,36)	25 (%34,25)	0,780
	Yok	56 (%63,64)	48 (%65,75)	

MSISQ skoruna göre SD olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması yapılmıştır. SD olan grupta beck depresyon skala puanları, ICIQ-SF, OAV-8 skorları ve IQOL, SEAPI skorları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Beyin sapı ve spinal lezyon görülme sıklığı cinsel fonksiyon bozukluğu olanlarda daha yüksekti, fakat istatistiksel olarak sadece beyin sapı lezyonu görülme oranı anlamlıydı. (Tablo 4).

TABLO 5 Üriner İnkontinans ve Demografik Veriler

		üriner inkontinans +	üriner inkontinans -	p
Cinsiyet	Kadın	56 (%66,7)	47 (%61)	0,457
	Erkek	28 (%33,3)	30 (%39)	
Yaş (ortalama±ss)		40,73±8,80	35,39±8,33	<0.001*
Eğitim Düzeyi	ilkokul	39 (%46,4)	27 (%35,1)	0,290
	ortaokul	21 (%25)	17 (%22,1)	
	lise	17 (%20,2)	24 (%31,2)	
	üniversite	7 (%8,3)	9 (%11,7)	
Medeni durum	evli	78 (%92,9)	68 (%88,3)	0,116
	bekar	4 (%4,8)	9 (%11,7)	
	boşanmış	2 (2,4)	0 (%0)	
Hastalık süresi (ortalama±ss)		9,60±5,88	6,97±4,89	0.003*
Hastalık Tipi	RRMS	74 (88,1)	67 (%87)	0,022*
	PPMS	2 (%2,4)	2 (%2,6)	
	SPMS	6 (%7,1)	0 (%0)	
	CIS	2 (%2,4)	8 (%10,4)	
EDSS (ortalama±ss)		2,76±1,87	0,87±1,37	<0.001*

ICIQSF skoruna göre üriner inkontinans olan ve olmayan MS hastalarında yaş, hastalık süresi, EDSS puanı ve hastalık tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. İdrar kaçırma sorunu olan MS hastaları üriner inkontinans sorunu olmayan MS hastalarına göre yaşı daha büyük, hastalık süreleri daha uzun ve EDSS puanları daha yüksektir. (tablo 5). SPMS hastalarının hepsinde idrar kaçırma problemi gözlenmiştir. CIS MS hastalarında, diğer hastalara oranla istatistiksel olarak daha az üriner inkontinans saptanmıştır.

Tablo 6 Üriner İnkontinanslı erkek hastalar ve cinsel disfonksiyon ilişkili veriler

ERKEK (n=58)		üriner inkontinans+ (ICIQ-sf) (n=28)	üriner inkontinans - (n=30)	P
ARIZONA	Cinsel dürtü	2,93±1,18	2,80±1,77	0,745
	Psikolojik uyarılma	3,54±1,04	2,80±1,40	0,026*
	Fizyolojik uyarılma	3,75±1,11	2,63±1,65	0,004*
	Orgazma ulaşma kapasitesi	3,68±1,42	2,93±1,72	0,078
	Doyum duygusu	3,32±1,19	2,63±1,43	0,052
	Toplam	16,64±4,29	13,80±7,36	0,076
MSISQ19	Primer	13,68±4,62	8,90±5,37	0,001*
	Sekonder	21,36±7,10	15,73±7,48	0,005*
	Tersiyer	11,11±3,79	9,03±5,13	0,087
	Toplam	46,11±11,23	33,33±16,38	0,001*
IIEF	EretilDF	19,41±5,37	23,00±7,75	0,045
	Orgazmik İşlev	6,04±3,53	7,27±3,23	0,175
	Cinsel istek	6,67±1,92	7,07±1,98	0,443
	Cinsel memnuniyet	7,85±3,90	8,17±4,24	0,772
	Genel memnuniyet	6,48±1,76	7,80±2,12	0,014*
	Toplam	46,59±14,98	47,47±17,72	0,842
BECK	Yok	8 (%28,6)	7 (%23,3)	0,254
	Hafif	16 (%57,1)	14 (%46,7)	
	Orta	2 (%7,1)	8 (%26,7)	
	Ağır	2 (%7,1)	1 (%3,3)	
	Toplam	15,03±7,81	13,46±8,09	0,456
	CIS*	0 (%0)	5 (%16,7)	0,03*
	RRMS	25 (%89,3)	24 (%80)	
	SPMS	3 (%10,7)	0 (%0)	
	PPMS	0 (%0)	1 (%3,3)	
Hastalık süresi		10,36±5,63	8,40±5,90	0,202
EDSS		2,95±1,63	0,75±1,28	<0.001*
Spinal Lezyon	Var	24 (%85,7)	11 (%36,7)	<0.001*
	Yok	4 (%14,3)	19 (%63,3)	
Beyin Sapı Lezyonu	Var	14 (%50)	9 (%30)	0,120
	Yok	14 (%50)	21 (%70)	

Üriner inkontinansı olan erkek hastalar MSISQ-19 total, primer ve sekonder puanlarına göre, Üİ olmayan erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti (Tablo 6).

Üriner inkontinansı olan erkek hastalar arizoa cinsel yaşam ölçeğine göre, Üİ olmayan erkeklerden psikolojik ve fizyolojik uyarılma kısımlarında istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek puan aldı.

Üİ olan ve olmayan erkek hastaların IIEF toplam puan ve subskalalarına göre anlamlı farklılık saptanmadı. Üİ olmayan hastalar tüm parametrelerde daha az puan almasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

CIS erkek hastalarında üriner inkontinans istatistiksel olarak daha az gözlemlendi.

Üriner inkontinansı olan erkek hastaların EDSS puanı ve spinal lezyon görülme oranı Üİ olmayan hastalara göre istatistiksel olarak daha fazlaydı.



Tablo 7 Üriner İnkontinanslı kadın hastalar ve cinsel disfonksiyon ilişkili veriler

KADIN (n=103)		üriner inkontinans + (ICIQ-sf) (n=56)	üriner inkontinans - (ICIQ-sf) (n=47)	p
ARIZONA	Cinsel dürtü	3,45±1,11	3,13±1,38	0,196
	Psikolojik uyarılma	3,29±1,23	3,23±1,39	0,842
	Fizyolojik uyarılma	3,70±1,06	3,47±1,30	0,328
	Orgazma ulaşma kapasitesi	3,50±1,21	3,19±0,99	0,164
	Doyum duygusu	3,21±1,29	3,06±1,19	0,542
	Toplam	16,93±4,09	16,06±5,40	0,370
MSISQ19	Primer	11,84±4,42	10,32±3,80	0,067
	Sekonder	20,80±7,57	19,81±6,71	0,486
	Tersiyer	9,46±3,82	8,83±4,57	0,444
	Toplam	41,93±13,34	30,06±12,41	0,265
FSFI	İstek	3,50±1,44	3,84±1,37	0,228
	Uyarılma	3,69±1,46	4,01±1,47	0,282
	Lubrikasyon	3,92±1,64	3,84±1,46	0,808
	Orgazm	2,79±1,88	2,86±1,83	0,884
	Doyum	3,21±1,67	3,48±1,63	0,407
	Ağrı	2,49±2,20	2,73±2,12	0,576
	Toplam	19,30±8,11	20,36±7,84	0,505
BECK	Yok	19 (%33,9)	22 (%46,8)	0,071
	Hafif	28 (%50)	12 (%25,5)	
	Orta	5 (%8,9)	9 (%19,1)	
	Ağır	4 (%7,1)	4 (%8,5)	
	Toplam	13,46±8,09	15,03±7,81	0,456
	CIS	2 (%3,6)	3 (%6,4)	0,367
	RRMS	49 (%87,5)	43 (%91,5)	
	SPMS	3 (%5,4)	0 (%0)	
	PPMS	2 (%3,6)	1 (%2,1)	
Hastalık süresi		9,21±6,02	6,06±3,93	0,002*
EDSS		2,67±1,98	0,95±1,42	<0,001*
Spinal Lezyon	Var	38 (%67,9)	19 (%40,4)	0,005*
	Yok	18 (%32,1)	28 (%59,6)	
Beyin Sapı Lezyonu	Var	26 (%46,4)	39 (%83)	0,002*
	Yok	30 (%53,6)	8 (%17)	

Üİ olan kadın hastalarda arizona testinde total ve alt grup skor toplamaları UI olmayan hastalara göre daha yüksek fakat istatikselsel olarak anlamı değildir (Tablo 7).

Üİ olan kadın hastalarda MSISQ19 total ve alt grup skor toplamaları UI olmayan hastalara göre yüksek fakat istatikselsel olarak anlamlı değildir.

FSFI ve Beck depresyon sklasına göre total puan açısından İU olan kadın hastalar ve olmayanlar arasında anlamlı fark yoktu.

Üİ olan kadın hastaların hastalık süresi daha uzundur.

Üİ olan kadın hastaların EDSS skoru daha yüksektir.

Üİ olan kadın hastaların spinal ve beyin sapı lezyonları daha fazla iken saptanmıştır.

Tablo 8 Hiperaktif mesane semptomları olan hastalar ve demografik özellikler

		Hiperaktif mesane semptomu olanlar	Hiperaktif mesane semptomu olmayanlar	P
Cinsiyet	kadın	41 (%52,6)	62 (%74,7)	0,003*
	erkek	37 (%47,4)	21 (%25,3)	
Yaş (ortalama±ss)		40,62±9,45	35,88±7,85	0,001*
Eğitim Düzeyi	ilkokul	33 (%42,3)	33 (%39,8)	0,760
	ortaokul	20 (%25,6)	18 (%21,7)	
	lise	19 (%24,4)	22 (%26,5)	
	üniversite	6 (%7,7)	10 (%12)	
Medeni durum	evli	70 (%89,7)	76 (%91,6)	0,338
	bekar	6 (%7,7)	7 (%8,4)	
	boşanmış	2 (%2,6)	0 (%0)	
Hastalık süresi (ortalama±ss)		9,65±5,93	7,11±4,94	0,003*
Hastalık Tipi	RRMS	71 (%91)	70 (%84,3)	0,163
	PPMS	1 (%1,3)	3 (%3,6)	
	SPMS	4 (%5,1)	2 (%2,4)	
	CIS	2 (%2,6)	8 (%9,6)	
EDSS (ortalama±ss)		2,42±1,93	1,33±1,71	<0,001*

Hiperaktif mesane semptomu olan ve olmayan MS hastaları arasında cinsiyet, yaş, hastalık süresi ve EDSS puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Buna göre hiperaktif mesane semptomu daha çok erkeklerde görülmektedir. Hiperaktif mesane

semptomu olan MS hastaları, olmayan MS hastalarına göre yaşları daha fazla, hastalık süreleri daha uzun ve EDSS değerleri daha yüksektir.

Tablo 9 Hiperaktif mesane semptomları olan erkek hastalar ve cinsel disfonksiyon

ERKEK (n=58)		Hiperaktif mesane olan (OABV8) (n=37)	Hiperaktif mesane olmayan (OABV8) (n=21)	P
ARIZONA	Cinsel dürtü	3,54±1,30	1,67±1,02	<0,001*
	Psikolojik uyarılma	3,78±0,75	2,05±1,28	<0,001*
	Fizyolojik uyarılma	3,95±1,03	1,81±1,25	<0,001*
	Orgazma ulaşma kapasitesi	3,95±1,22	2,14±1,59	<0,001*
	Doyum duygusu	3,62±1,06	1,81±0,89	<0,001*
	Toplam	18,41±3,59	9,48±5,71	<0,001*
MSISQ19	Primer	14,05±4,90	6,19±1,60	<0,001*
	Sekonder	21,62±7,16	12,86±5,31	<0,001*
	Tersiyer	12,00±4,03	6,57±3,41	<0,001*
	Toplam	47,38±12,61	25,62±8,61	<0,001*
IIEF	EretilDF	17,92±5,75	27,5±3,85	<0,001*
	Orgazmik İşlev	5,78±3,41	8,35±2,76	0,005*
	Cinsel istek	6,59±1,79	7,40±2,16	0,137
	Cinsel memnuniyet	6,89±3,87	10,10±3,60	0,003*
	Genel memnuniyet	6,41±1,54	8,60±2,16	<0,001*
	Toplam	43,70±14,52	53,25±18,03	0,05
Eretil Disfonksiyon	Yok*	3 (%8,1)	15 (%75)	<0,001*
	Hafif	4 (%10,8)	3 (%15)	
	Hafif-Orta*	20 (%54,1)	2 (%10)	
	Orta	6 (%16,2)	0 (%0)	
	Ağır	4 (%10,8)	0 (%0)	
BECK	Yok	6 (%16,2)	9 (%42,9)	0,116
	Hafif	23 (%62,2)	7 (%33,3)	
	Orta	6 (%16,2)	4 (%19)	
	Ağır	2 (%5,4)	1 (%4,8)	
	Toplam	15,16±7,31	12,71±8,86	0,261
	CIS*	0 (%0)	5 (%23,8)	0,005*
	RRMS	34 (%91,9)	15 (%71,4)	
	SPMS	3 (%8,1)	0 (%0)	

	PPMS	0 (%0)	1 (%4,8)	
Hastalık süresi		10,57±5,67	7,19±5,52	0,032*
EDSS		2,49±1,84	0,62±1,01	<0,001*
Spinal Lezyon	Var	28 (%75,7)	7 (%33,3)	0.002*
	Yok	9 (%24,3)	14 (%66,7)	
Beyin Sapı Lezyonu	Var	16 (%43,2)	7 (%33,3)	0,458
	Yok	21 (%56,8)	14 (%66,7)	

Hiperaktif mesane semptomları olan erkek hastaların MSISQ19 total – alt grup ve Arizona testi total-alt grup skorları hiperaktif mesane semptomları olmayanlara oranla anlamlı derece yüksektir.

Hiperaktif mesane semptomları olan erkek hastaların IIEF alt skor grubu erektil disfonksiyon kısmından anlamlı olarak daha düşük skor almıştır.

Hiperaktif mesane semptomları olmayan erkeklerde ED daha az gözlenmiştir. Hiperaktif mesane semptomları olan erkeklerde ED en sık olarak hafif -rta derecede etkilemiştir.

CIS olan hastalarda hiperaktif mesane semptomları yoktur.

Hiperaktif mesane semptomları olan erkek hastalarda spinal lezyon görülme sıklığı daha fazladır.

Tablo 10 Hiperaktif mesane semptomları olan kadın hastalar ve cinsel disfonksiyon

KADIN (n=103)		Hiperaktif mesane olan (OABV8) (n=41)	Hiperaktif mesane olmayan (OABV8) (n=62)	p
ARIZONA	Cinsel dürtü	3,32±1,11	3,29±1,34	0,916
	Psikolojik uyarılma	3,44±1,23	3,15±1,34	0,263
	Fizyolojik uyarılma	3,51±0,90	3,65±1,33	0,546
	Orgazma ulaşma kapasitesi	3,49±1,08	3,27±1,15	0,345
	Doyum duygusu	3,12±1,08	3,16±1,35	0,876
	Toplam	16,73±3,85	16,40±5,26	0,715
MSISQ19	Primer	12,27±4,85	10,40±3,56	0,027*
	Sekonder	20,63±7,88	20,16±6,72	0,745
	Tersiyer	9,49±4,52	8,97±3,94	0,538
	Toplam	42,61±14,30	39,31±11,90	0,206
FSFI	İstek	3,56±1,42	3,73±1,42	0,554
	Uyarılma	3,89±1,41	3,80±1,52	0,781
	Lubrikasyon	3,98±1,41	3,83±1,64	0,634
	Orgazm	2,87±1,73	2,79±1,94	0,847
	Doyum	3,30±1,57	3,35±1,70	0,896
	Ağrı	2,43±2,22	2,71±2,12	0,517
	Toplam	19,94±7,64	19,68±8,23	0,876
BECK	Yok*	8 (%19,5)	33 (%53,2)	0,006*
	Hafif	20 (%48,8)	20 (%32,3)	
	Orta	9 (%22)	5 (%8,1)	
	Ağır	4 (%9,8)	4 (%6,5)	
	Toplam	16,93±11,01	11,32±9,17	0,006*
	CIS	2 (%4,9)	3 (%4,8)	0,990
	RRMS	37 (%90,2)	55 (%88,7)	
	SPMS	1 (%2,4)	2 (%3,2)	
	PPMS	1 (%2,4)	2 (%3,2)	
Hastalık süresi		8,83±6,10	7,08±4,77	0,107
EDSS		2,37±2,02	1,56±1,83	0,040*
Spinal Lezyon	Var	27 (%65,9)	30 (%48,4)	0,081
	Yok	14 (%34,1)	32 (%51,6)	
Beyin Sapı Lezyonu	Var	16 (%39)	18 (%29)	0,291
	Yok	25 (%61)	44 (%71)	

Hiperaktif mesane semptomları olan kadın hastalarda primer SD skoru istatistiksel olarak daha yüksektir (Tablo 10).

Hiperaktif mesane semptomları olan kadın hastalarda beck depresyon skoru daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Beck depresyon skolasına göre depresyonu olmayan hastalarda hiperaktif mesane semptomları daha az gözlenir.

Hiperaktif mesane semptomları olan kadın hastalarda EDSS skoru daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 11. Eretil Disfonksiyon sıklığı

IIEF (EREKTİL DİSFONKSİYON)	Normal	19 (%31,6)
	Hafif	7 (%12,3)
	Hafif-orta	22 (%38,6)
	Orta	6 (%10,5)
	Ağır	4 (%7)

Erkek hastaların %68,4 ünde eretil disfonksiyon saptandı. Eretil disfonksiyon saptanan %38,6 hastanın hafif -orta derece ED fonksiyonu vardır. %12,3 hafif, %10,5 orta ,%7 ağır şeklindeydi (Tablo 11).

Tablo 12 Erektıl Disfonksiyon ve demografik veriler

ERKEK (n=58)		Erektıl disfonksiyon olan (n=39)	Erektıl disfonksiyon olmayan (n=17)	P
Eğitim Düzeyi	İlkokul	14 (%35,9)	6 (%35,3)	0,725
	Ortaokul	13 (%33,3)	5 (%29,4)	
	Lise	9 (%23,1)	3 (%17,6)	
	Üniversite	3 (%7,7)	3 (%17,6)	
BECK		15,05±7,59	13,47±8,67	0,496
Hastalık Tipi	CIS*	0 (%0)	5 (%29,4)	0,003*
	RRMS	35 (%89,7)	12 (%70,6)	
	SPMS	3 (%7,7)	0 (%0)	
	PPMS	1 (%2,6)	0 (%0)	
Hastalık süresi		9,69±5,35	8,88±6,94	0,672
EDSS		2,46±1,81	0,53±0,93	<0,001*
Spinal Lezyon	Var	30 (%76,9)	5 (%29,4)	0,001*
	Yok	9 (%23,1)	12 (%70,6)	
Beyin Sapı Lezyonu	Var	19 (%48,7)	3 (%17,6)	0,029*
	Yok	20 (%51,3)	14 (%82,4)	

CIS olan 5 erkek hastada ED semptomu yoktur.

ED semptomu olan hastalarda progresif klinik form ve ortalama EDSS daha yüksektir.

ED olan hastaların hem spinal hem de beyin sapı lezyonu daha fazladır (Tablo 12).

Tablo 13 Üriner İnkontinans ve IQOL ortalama puan verileri

IQOL	Erkek		kadın		p
	Ortalama	SS	ortalama	SS	
Kaçınma ve davranış kısıtlaması	30	9,76	30,14	9,53	0,931
Psikososyal etki	37,98	7,61	36,22	10,95	0,234
Sosyal rahatsızlık	19,79	5,81	19,21	6,55	0,576
IQOL Toplam	88,17	21,75	85,42	26,18	0,498

IQOL alt puanları ve toplam puanına göre cinsiyetler arasında anlamlı bir fark yoktur (Tablo 13).

IQOL anketi alt başlıklarının puan dağılımları incelendiğinde;

“ Kaçınma ve Davranış Kısıtlaması ” puanları ortalaması 30,08 (SD 9,58)

“Psikososyal etki” puanları 36,8 (SD 9,8)

“ Sosyal rahatsızlık ” puanları 19,4 (SD 6,2) puandır.

5. TARTIŞMA

Çalışmaya MS tanısı almış 161 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $38,1 \pm 8,9$ yıl idi. Tüm hastaların 103'ü kadın (%63,9), 58 erkek (%36,1)ti. Hastaların 66'sı ilkokul, 38'i ortaokul, 41 tanesi lise, 16 tanesi üniversite mezunu idi. 146 hasta evli, 13 hasta bekar ve 3 hasta boşanmıştı. Hastalık süresi tüm hasta popülasyonunda ortalama 8,3 idi Ortalama hastalık süresi erkeklerde $9,34 (\pm 5,81)$, kadınlarda $7,78 (\pm 5,38)$ idi. 141 hasta RRMS (%87,6) ,10 hasta CIS, 6 hasta SPMS ,4 hasta PPMS idi. EDSS ortalaması ortalama 1,85 saptandı Genel MS popülasyonda %70-80 arasında RRMS klinik formu görülürken bizim çalışmamızda bu oran biraz daha fazlaydı. Bunun nedeni aktif cinsel hayatı olan, genç erişkin yaş grubundaki MS hastalarının çalışmaya dahil edilmesi olabileceğini düşündük.

SD çok sık gözlenen fakat genellikle atlanan bir problemdir (120) . Demirkıran ve ark.'nın çalışmasında bizim çalışmamızda olduğu gibi MSISQ-19 kullanılmış ve cinsel fonksiyonu olan MS'li hastaların %80,4'ünde primer SD saptanmıştır. (136). Çelik ve arkadaşları hastaları MSISQ -19 sub-gruplara göre sınıflandırmıştı. Bu çalışmada 89 hastanın 54'ünde MSISQ skorlarına göre SD varlığı bildirildi. Bu hastaların %59,3'ü kadın %40,7'si erkekti. %19 kadın %15 erkek primer SD, %56,8 kadın %35,6 erkek sekonder SD, %29,5 kadın, %22,2 erkek tersiyer SD bildirdi (5). Bizim çalışmamızda hastalarının 88'inde (%54,6) MSISQ19 skoruna göre cinsel fonksiyon bozukluğu mevcuttu. Bu hastaların %63,6'sı kadın, %36,4 ü erkekti. %28,4 kadın %17 erkek primer SD, %27,2 kadın %13,6 erkek sekonder SD, %7,9 kadın, %5,6 erkek tersiyer SD bildirdi. Cinsel fonksiyon bozukluğu bakımından primer, sekonder, tersiyer ve toplam sonuçlara göre cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Primer ve sekonder SD ortalama puanları kadınlarda daha yüksek iken, erkeklerde tersiyer SD puanı daha yüksekti, fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Literatürde SD olan multipl sklerozlu hastaların demografik özellikler, özürllülük ve hastalığın subtipi ile olan ilişkisi incelenirse, SD'li hastalarda daha yüksek EDSS skoru ve uzun hastalık süresi olduğu gözlenmiştir. Barak ve ark.'nın çalışmasında ortalama yaş $35,4 \pm 10,2$ olup, hastaların yaşı ve hastalık süresi ile seksüel disfonksiyon arasında korelasyon gösterilememiştir (176). Demirkıran ve ark.'nın çalışmasında 51 MS hastasında MSISQ-19 primer SD ile yaş arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır

(4). SD'si olan hastaların yaşının, SD'si olmayanlara göre daha ileri olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada hastalık süresi ile primer SD arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuş, hastalık süresi arttıkça SD'nin arttığı gösterilmiştir. Zivadinov ve ark.'nın yaptığı çalışmada SD'nin; hastalığın başlangıç yaşı ile korelasyonu bulunurken, hastalık süresi ile korelasyonu bulunamamıştır (145). Yine Zivadinov ve ark.'nın 31 MS hastasını dahil ettikleri başka bir çalışmada SD'si olan hastaların SD'si olmayanlara göre anlamlı derecede ileri yaşa sahip olduğu ve hastalık süresi SD'si olanlarda anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (181). Stenager ve ark.'nın 49 hastayı 5 yıllık süre boyunca izledikleri çalışmada, hastalarda SD riskinin zamanla arttığı gösterilmiştir. Bu süreçte SD değişikliği hastalık süresi, semptomların başlangıç yaşı, cinsiyet ve özürlülüğten bağımsız olarak %43'den %71'e artmıştır (182). Fraser ve ark.'nın 251 MS hastasını içeren daha yakın tarihte yapılmış bir çalışmada, kadın ve erkek MS hastalarının yaşı ve hastalık süresi ile SD arasında korelasyon saptanamamıştır (157). Çelik ve arkadaşları SD saptanan hastalarda yaş ortalaması, hastalık süresi, medeni durum, eğitim düzeyleri arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda SD olan hastaların ortalama hastalık süresi daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. SD olan hastaların EDSS skoru daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Sekonder Progresif MS tanısı olan 6 hastanın hepsinde SD mevcuttu. Primer progresif dört hastanın ikisinde SD semptomu mevcuttu. Klinik izole sendrom ile takipli 10 hastanın sadece ikisinde SD gözlenirken, sekizinde SD gözlenmedi. Özetle; SD ile yaş, hastalık süresi, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi ile ilgili literatürlerde çelişki sonuçlar bulunmaktadır. Çalışmamızda klinik izole sendromlu hastaların cinsel fonksiyon bozukluğu semptomlarının diğer gruplara daha az gözlemlendiği, cinsel fonksiyon bozukluğu ile özürlülük arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

MSISQ sonuçlarına benzer şekilde toplam ASEX skorları kadınlar ve erkekler arasında anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla 15,1 ve 16,5). ASEX alt gruplarından sadece cinsel açıdan istek kısmında kadınların erkeklerden daha fazla şikayetçi olduğu saptanmıştır.

Erkek cinsiyette bakılan IIEF-5 testinde %63,7 oranında erektil disfonksiyon saptanmıştır. Erektil disfonksiyon başlangıç semptomu olabilir ve spinal kord tutulumunun artmasıyla daha sık görülür. (137) MS'li erkeklerde prevalansının yüzde 35 ile yüzde 80 arasında değişen tahminleri ile sıklıkla karşılaşılan bir sorundur. Cinsel

aktiviteyi sürdürme konusundaki ilgi, hastaların yüzde 75'inde devam ediyor (138). Erektile işlevinde kendiliğinden gelişme bazen meydana gelir. Multipl sklerozlu erkeklerde boşalma problemleri siktir ve genellikle erektile disfonksiyona bağıdır (139). Anorgazmi, beyin sapı ve kortikospinal anormalliklerin manyetik rezonans görüntülemesinde ve aynı zamanda toplam lezyon alanındaki kanıtlarla korelasyona uğradı (140). Erektile disfonksiyon saptanan %37,9 hastanın hafif-orta derecede ED fonksiyonu vardı. Çalışmamızda ED olan hastalarda spinal ve beyin sapı lezyonu görülme yüzdesi daha yüksekti ve bu hastaların dizabilitesi daha fazlaydı.

Depresyon MS'li hastalarda en yaygın semptomlardan biridir. Hastalar genellikle irritabilite, cesaretsizlik, insomni, hafıza ve konsantrasyon problemleri ve yorgunluktan yakınırırlar (200). Yine yapılan bir çalışmada MS'li hastaların hayatları boyunca depresyon oranı %50 gibi yüksek bir değerde iken, yıllık depresyon oranı %20 olarak bildirilmiştir (201). Demirkıran ve ark. MS'li kadın hastalarda, SD'si olan hastaların, olmayanlara göre daha fazla anksiyöz ve depresif olduğunu göstermiştir (4). Bizim çalışmamızda kontrol hastalarımızın depresyon oranı %6,7 olup bu değeri Erol ve ark.'nın yaptığı Türkiye ruh sağığı profil çalışmasında depresyon görülme oranı ile (kadınlarda %7,9, erkeklerde %5,8) benzer bulunmuştur (202). Bizim çalışmamızda Beck depresyon sonuçlarına göre %65,3 hastada depresif şikayetler mevcuttu. Kadın MS hastaların, erkeklere oranla Beck depresyon puanları daha yüksekti. Ayrıca seksüel ve üriner disfonksiyonu olan hastalar depresyon açısından daha yüksek puan almıştır.

Literatüre baktığımızda üriner disfonksiyon ve demografik özellikler açısından sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda EDSS ile üriner semptomlar arasında ilişki gösterilmişken (135, 141); diğeri çalışmalarda bir ilişki saptanmamıştır (142, 143). Üriner inkontinans MS hastalarında yaş ve özürölülük arttıkça sık gözlenen bir semptomdur (110). ICIQ-SF testi idrar kaçırma tanısı için geliştirilmiş bir testtir. Çalışmamızda idrar kaçırmaması olan hastalar demografik olarak değerlendirildiğinde yaşları ve hastalık süreleri fazlaydı. EDSS puanı literatürdeki diğeri çalışmalar gibi daha yüksekti. ICIQ-SF testine göre üriner inkontinansı olan erkek ve kadın hastaların ayrı ayrı cinsel fonksiyon skalalarıyla karşılaştırılmasında anlamlı veriler elde ettik. Arizona ve MSISQ-19 total puanları Üİ olan hastalarda daha yüksekti. Erkeklerde Arizona subskalalarından psikolojik ve fizyolojik uyarılma; MSISQ primer ve sekonder SD sorgulayan sorularda alınan puanlar istatistiksel olarak Üİ olan hastalarda daha fazlaydı. Erkek hastaların MRG

bulguları değerlendirildiğinde, beyin sapı ve spinal lezyonların daha fazla gözlendiğini saptadık. Spinal lezyon görülme oranı istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu durum beyin sapı ve spinal kordu etkileyen demiyelinizan plakların üriner inkontinans semptomlarına, direk etkilenim veya yarattığı semptomlarla da primer-sekonder cinsel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı söylenebilir.

MS'li hastalar nadiren ürolojik yakınmaları nedeni ile hekime başvurur; bu yakınmalar ancak sorgulama esnasında ortaya çıkmaktadır (11). Bu hastalarda en sık görülen semptom idrar depolanması ile ilgili olan irritatif semptomlar yani sık sık idrara gitme ve sıkışmasıdır; daha sonra idrar kaçırma ve boşaltmama ile ilgili obstrüktif semptomlar yani idrar yapmada güçlük görülür (10, 144). MS'li erkeklerde ve kadınlarda cinsel işlev bozukluğu ile mesane disfonksiyonu arasında bir ilişki olduğunu gösteren bazı veriler vardır. Çoklu doğrusal regresyon kullanan Zorzon, mesane fonksiyonlarındaki değişikliklerin zaman içindeki cinsel işlevlerdeki değişikliklerle ilişkili olduğunu gösterdi (14). Nortvedt, cinsel rahatsızlık ve mesane disfonksiyonu seviyesi arasında düşük ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterdi. (6). Bizim hasta grubumuzda da yapılan OAV-8 anketine göre 41 kadın ,37 erkek olmak üzere 78 hastada irritatif semptomları vardı. Hiperaktif mesane(HAM) semptomu görülme oranı erkeklerde istatistiksel olarak daha fazlaydı. Hiperaktif mesane semptomları olan erkek hastaların arizona ve MSISQ19 cinsel yaşam ölçeklerine göre tüm alt grupları da dahil olmak üzere anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca, erektil disfonksiyon semptomları daha sık görüldü. HAM semptomları olan kadın hastalar ve olmayan hastaların demografik özellikleri ve cinsel fonksiyon bozukluğu semptomları görülmesi açısından değerlendirildi. MSISQ 19 primer SD semptomları ve beck depresyon total puan yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı. Her iki cinsiyette de hiperaktif mesanesi olan hastaların, hastalık süreleri ve özürlülük oranları daha yüksekti. Ek olarak obstrüktif semptomları olan hastaların MRG görüntülemelerinde spinal lezyonları daha fazlaydı. Çalışmamızın verileri yaş ve özürlülük arttıkça hiperaktif mesane semptomlarının daha fazla gözlendiği ve cinsel hayatı belirgin derece olumsuz etkilediğini düşündürmüştür.

MS'den görülen beyin ve spinal lezyonların, detrusor hiperrefleksi, detrüör sfinkter disinerjisi veya detrüör isfleksi mekanizmaları yoluyla mesane disfonksiyonu üretebileceği gösterilmiştir. Çalışmamıza katılan 133 katılımcının rahatsız edici idrar kaçırma ve hiperaktif mesane semptomları sırasıyla %68 ve % 71 olarak tanımlanmıştır.

Mesane semptomlarının bu dağılımı, Mayo'nun MS'li popülasyonda bildirdiği ile benzerdir (113).

Cinselliğin hayat kalitesi ve partner ilişkileri üzerinde önemli etkisi vardır. Özellikle MS hastalığının erken erişkin dönemde (20-40 yaşlarda) sık görülen bir hastalık olduğu göz önüne alınırsa, MS hastalarının eş bulma, ilişki yürütebilme, aile kurma ve düzenli cinsel aktivite sürdürme konusunda zorluk yaşaması ve cinsel işlev bozukluğunun da hastanın hayat kalitesi üzerinde olumsuz etkisi olması beklenebilir (145). Üriner inkontinansın yaşam kalitesi üzerine etkilerini inceleyen çeşitli anketler olmakla beraber, bu anketlerden ikisi geçerlilik ve güvenilirlik açısından özellikle önerilmektedir. Bunlar SAEPI ve inkontinans yaşam kalitesi ölçeği (I-QOL) dir (183). Üriner inkontinansı olan hastalarımıza yapılan SAEPI testinde erkekler 7,8 kadınlar 6,9 puan almıştır. Eyigör ve arkadaşları MS li hastalarda bu alanda çalışma yapmıştır. Bu çalışmada kaçınma ve davranış kısıtlanması 26,92 bulmuş, Psikososyal Etki puanları 33.35 ± 10.45 , Sosyal Rahatsızlık puanları 18.70 ± 6.00 olarak bulunmuştur. IQOL alt puanları ve toplam puanına göre cinsiyetler arasında anlamlı bir fark yoktur. IQOL anketi alt başlıklarının puan dağılımları incelendiğinde; ‘‘ Kaçınma ve Davranış Kısıtlaması ‘‘ puanları ortalaması 30,08 (SD 9,58), ‘‘Psikososyal etki’’ puanları 36,8 (SD 9,8) ‘‘ Sosyal rahatsızlık ‘‘ puanları 19,4 (SD 6,2) puandır. Üİ olan hastaların sosyal yaşamları belirgi bir şekilde etkilenmiştir (146). Çalışmamızda da literatürlerle uyumlu şekilde hasta yaşam kalitesini olumsuz etkileyen üriner etkilenmenin varlığı görülmüştür.

6. SONUÇ

Seksüel ve üriner disfonksiyon MS hastalığının seyri sırasında erken dönemde dahil olmak üzere her evrede görülebilir. Ülkemizde geniş yüzölçümünün getirdiği iklim, sosyokültürel yaşam, eğitim düzeyi ve ekonomik durumdaki farklılıklara bağlı olarak SD prevalansı MS hasta grubunda ve tüm toplumda bölgesel farklılıklar göstermektedir. Bununla ilgili olarak tüm Türkiye'yi kapsayan ve daha geniş katılımlı, MS hastalarında cinsel fonksiyon bozukluğu ve üriner disfonksiyonun araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. MS hastalarında var olan cinsel ve üriner problemlerin belirlenip bu problemlere yönelik tedavi uygulamaları hastaların yaşam kalitesini olumlu yönde etkileyecektir.



7. KAYNAKLAR

1. Lundberg P. Sexual dysfunction in female patients with multiple sclerosis. *International Rehabilitation Medicine*. 1981;3(1):32-4.
2. Tepavcevic D, Kostic J, Basuroski I, Stojisavljevic N, Pekmezovic T, Drulovic J. The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQoL-54 in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2008;14(8):1131-6.
3. Habib M, KHALIL R. NERVOUS-SYSTEM AND SEXUAL FUNCTION. CONTRACEPTION FERTILITE SEXUALITE. 1986;14(9):809-17.
4. Foley FW, Iverson J. Sexuality and multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and the family* New York: Demos. 1992;63.
5. Frank E, Anderson C, Rubinstein D. Frequency of sexual dysfunction in normal couples. *N Engl J Med*. 1978;1978(299):111-5.
6. Nortvedt M, Riise T, Myhr K, Landtblom A-M, Bakke A, Nyland H. Reduced quality of life among multiple sclerosis patients with sexual disturbance and bladder dysfunction. *Multiple Sclerosis Journal*. 2001;7(4):231-5.
7. Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N. What drives quality of life in multiple sclerosis? *Qjm*. 2004;97(10):671-6.
8. Nakipoglu GF KA, Orhan G, Tezen O, Tunc H, Ozgirgin N, Ak F. Urinary dysfunction in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2009;16(0):1321-4.
9. Fingerman JS, Finkelstein LH. The overactive bladder in multiple sclerosis. *Journal of the American Osteopathic Association*. 2000;100(3 supplement):9S.
10. DeLisa JA, Gans BM, Walsh NE. *Physical medicine and rehabilitation: principles and practice*: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
11. Özgül A AR. Multiple sklerozda rehabilitasyon. Özcan O AO, Turan B, editor. Bursa: Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri; 2000.
12. Borello-France D, Leng W, O'Leary M, Xavier M, Erickson J, Chancellor MB, et al. Bladder and sexual function among women with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2004;10(4):455-61.
13. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*. 2007;17(2):210-8.
14. Zivadinov R, Iona L, Monti-Bragadin L, Bosco A, Jurjevic A, Taus C, et al. The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2003;22(1):65-74.
15. Organization WH. *Atlas: Multiple Sclerosis Resources in the World 2008*.
16. Browne P CD, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV Global Perspectives. *American Academy of Neurology* 2014:1023-24.
17. Kurtzke J. MS epidemiology world wide. One view of current status. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1995;91(S161):23-33.
18. Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD, Paty DW, Warren S, Hader W, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *New England Journal of Medicine*. 1986;315(26):1638-42.
19. Willer C, Dymment D, Risch N, Sadovnick A, Ebers G, Group CCS. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(22):12877-82.

20. Rezaali S, Khalilnezhad A, Moghadasi AN, Chaibakhsh S, Sahraian MA. Epidemiology of multiple sclerosis in Qom: Demographic study in Iran. *Iranian journal of neurology*. 2013;12(4):136.
21. Kantarci OH, de Andrade M, Weinshenker BG. Identifying disease modifying genes in multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. 2002;123(1):144-59.
22. De Jager PL, Simon, K.C, Munger; K.L. Integrating risk factors: HLA-DRB1*1501 and Epstein- Barr virus in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008;1113-8.
23. Alter M, HALPERN L, KURLAND LT, BORNSTEIN B, LEIBOWITZ U, SILBERSTEIN J. Multiple sclerosis in Israel: prevalence among immigrants and native inhabitants. *Archives of neurology*. 1962;7(4):253-63.
24. Kakalacheva K. MC, Lünemann J.D. Viral triggers of multiple sclerosis. *Biochimica et Biophysica acta*. 2011(1812):132-40.
25. Aloisi F, Serafini, B., Magliozzi, R. . Detection of Epstein-Barr virus and B- Cell follicles in the multiple sclerosis brain; what you find depends on how and where you look. *Brain Pathol*. 2010(133):1,5.
26. Martin R, Voskuhl R, Flerlage M, McFarlin DE, McFarland HF. Myelin basic protein- specific T- cell responses in identical twins discordant or concordant for multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 1993;34(4):524-35.
27. Soilu-Hänninen M, Äivo J, Lindström B-M, Elovaara I, Sumelahti M-L, Färkkilä M, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(5):565-71.
28. Weiner HL. SJ. Disease Pathogenesis Multiple Sclerosis. Oxford, UK. 2012;3,25.
29. D'hooghe M, Nagels G, Bissay V, De Keyser J. Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2010;16(7):773-85.
30. Fred D. Lublin AEM. Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. 2008. 1583-613.
31. Challa DK, Bussmeyer U, Khan T, Montoyo HP, Bansal P, Ober RJ, et al., editors. Autoantibody depletion ameliorates disease in murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *MAbs*; 2013: Taylor & Francis.
32. Mrass P, Weninger W. Immune cell migration as a means to control immune privilege: lessons from the CNS and tumors. *Immunological reviews*. 2006;213(1):195-212.
33. Bechmann I, Galea I, Perry VH. What is the blood-brain barrier (not)? *Trends in immunology*. 2007;28(1):5-11.
34. Man S, Ubogu EE, Ransohoff RM. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain Pathology*. 2007;17(2):243-50.
35. Correale J, Villa A. The blood-brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting. *Autoimmunity*. 2007;40(2):148-60.
36. Neumann H, Medana IM, Bauer J, Lassmann H. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends in neurosciences*. 2002;25(6):313-9.
37. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis: correlation with demyelination and inflammation. *Brain*. 2000;123(6):1174-83.

38. Anderton SM, Liblau RS. Regulatory T cells in the control of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Current opinion in neurology*. 2008;21(3):248-54.
39. McGeachy M.J. CDJ. Th17 Cell Differentiation, The Long and Winding Road. *Immunity*. 2008;445-453.
40. Skulina C, Schmidt S, Dornmair K, Babbe H, Roers A, Rajewsky K, et al. Multiple sclerosis: brain-infiltrating CD8⁺ T cells persist as clonal expansions in the cerebrospinal fluid and blood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(8):2428-33.
41. Cross AH, Stark JL. Humoral immunity in multiple sclerosis and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunologic research*. 2005;32(1-3):85-97.
42. Babbe H, Roers A, Waisman A, Lassmann H, Goebels N, Hohlfeld R, et al. Clonal expansions of CD8⁺ T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *Journal of Experimental Medicine*. 2000;192(3):393-404.
43. Werner P, Pitt D, Raine CS. Multiple sclerosis: altered glutamate homeostasis in lesions correlates with oligodendrocyte and axonal damage. *Annals of neurology*. 2001;50(2):169-80.
44. Law M, Saindane AM, Ge Y, Babb JS, Johnson G, Mannon LJ, et al. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology*. 2004;231(3):645-52.
45. Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinsky JS. Imaging of multiple sclerosis: role in neurotherapeutics. *NeuroRx*. 2005;2(2):277-303.
46. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*. 2005;23(1):77-105.
47. Hulst HE, Geurts JJ. Gray matter imaging in multiple sclerosis: what have we learned? *BMC neurology*. 2011;11(1):153.
48. Stadelmann C, Albert M, Wegner C, Brück W. Cortical pathology in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*. 2008;21(3):229-34.
49. Lucchinetti CF. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365:2188-97.
50. all MNMa. Cortical demyelination in PML and MS. *Neurology*. 2008;70:336-43.
51. Lublin FD BM, Cutter G. . Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;1528-32.
52. I M. The symtoms and signs of multiple sclerosss Mc Alpine's Multiple Sclerosis. 2006:287-346.
53. GV M. Clinical features of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis for the Practicing Neurologist*. 2009:7-18.
54. A.E M. Handbook of multiple sclerosis. York MDİN, editor2001. 213-33 p.
55. Schapiro. R. Managing the symptom of multiple sclerosis. Demos medical publishing. 2006.
56. Zelaya JE MC, Cameron M. Associations Between Bladder Dysfunction and Falls in People with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2017:184-90.

57. Kisic-Tepavcevic D, Pekmezovic T, Trajkovic G, Stojisavljevic N, Dujmovic I, Mesaros S, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: A 6-year follow-up study. *J Neurol Sci.* 2015;358(1-2):317-23.
58. Previnaire JG, Lecourt G, Soler JM, Denys P. Sexual disorders in men with multiple sclerosis: evaluation and management. *Ann Phys Rehabil Med.* 2014;57(5):329-36.
59. Schiffer RB, Babigian HM. Behavioral disorders in multiple sclerosis, temporal lobe epilepsy, and amyotrophic lateral sclerosis: an epidemiologic study. *Archives of neurology.* 1984;41(10):1067-9.
60. Confavreux C VS, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000. 2000(343):1430-8. .
61. Eriksson M AO, Runmarker B. . Long-term followup of patients with clinically isolated syndromes, relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2003:260-74.
62. Sandberg- Wollheim M, Bynke H, Cronqvist S, Holtås S, Platz P, Ryder LP. A long- term prospective study of optic neuritis: Evaluation of risk factors. *Annals of neurology.* 1990;27(4):386-93.
63. Neter E, Litvak A, Miller A. Goal disengagement and goal re-engagement among multiple sclerosis patients: Relationship to well-being and illness representation. *Psychology and Health.* 2009;24(2):175-86.
64. Hoch JS. Cost-effectiveness lessons from disease-modifying drugs in the treatment of multiple sclerosis. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research.* 2004;4(5):537-47.
65. Ebers GC PD. Natural history studies and applications to clinical trials. *Multiple Sclerosis Philadelphia.* 1998:192-228.
66. Confavreux C LH, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wekerle H The natural history of multiple sclerosis. *McAlpine's Multiple Sclerosis.* 2006(183-272).
67. Filippi M. Non-conventional MR techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis. *Neurological Sciences.* 2001;22(2):195-200.
68. Paty DW NJ, Ebers GC. . Diagnosis of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Philadelphia* 1998:48-134.
69. Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *Journal of neuroimmunology.* 2006;180(1):17-28.
70. Bourahoui A DSJ, Gutierrez R, Onraed B, Hennache B, Ferriby D CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases. *Eur J Neurol.* 2004:525-9.
71. Zahoor I, Asimi R, Haq E, Wani IY. Demographic and clinical profile of Multiple Sclerosis in Kashmir: A short report. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2017;13:103-6.
72. Sungur MZ, Gunduz A. Critiques and Challenges to Old and Recently Proposed American Psychiatric Association's Website DSM 5 Diagnostic Criteria for Sexual Dysfunctions. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology.* 2013;23(1):113-28.
73. C. İ. Cinsel İşlevin fizyolojisi. *Cinsel işlev Bozuklukları Monograf serisi.* 1998;1:3-11.
74. Yang C, Bradley W. Neuroanatomy of the penile portion of the human dorsal nerve of the penis. *British journal of urology.* 1998;82(1):109-13.

75. Waxman SG DGJ. The limbic System. 22 ed: Prentice-Hall Int; 1995.
76. Fleiss PM, Hodges FM, Van Howe RS. Immunological functions of the human prepuce. Sexually transmitted infections. 1998;74(5):364.
77. Schwartz-Giblin S, McEwen B, Pfaff D. Mechanisms of female reproductive behavior. Psychoendocrinology: Elsevier; 1989. p. 41-104.
78. Marson I MK. Stimulation of the hypothalamus initiates the urethro-genital reflex in male rats. Brain Res 1994;(638):103-8. .
79. Ortigue S, Bianchi- Demicheli F, Patel N, Frum C, Lewis JW. Neuroimaging of love: fMRI meta- analysis evidence toward new perspectives in sexual medicine. The journal of sexual medicine. 2010;7(11):3541-52.
80. Gravina GL, Brandetti F, Martini P, Carosa E, Di Stasi SM, Morano S, et al. Measurement of the thickness of the urethrovaginal space in women with or without vaginal orgasm. The journal of sexual medicine. 2008;5(3):610-8.
81. Faus JG KS, Mobbs CV Sexual stimulation activates c-fos within estrogen concentrating regions of the female rat forebrain. Brain Res. 1993;624:253-67. .
82. Clark DL BNICD, Boutros NN. Diencephalon: Hypothalamus and Epithalamus.: Blackwell Science I . ; 1999. 97-101 p.
83. Sakakibara R FC. Neurology of bladder, bowel and sexual dysfunction. Cerebral control of bladder. 1999:229-43. .
84. Lundberg. PO. Physiology of female sexual function and effect of neurologic disease Neurolgy of Bladder. 1999;;Bowel, and Sexual Dysfunction. .
85. Savic I EJJ. Sex differences in patients with mesial temporallobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;65:910-12
86. Mah K BY. The nature of human orgasm: a critical review of major trends. Clin Psychol Rev. 2001:823-56.
87. Basson R BJ, Burnett A Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. J Urol 2000;;163::888-93.
88. Sadock VA. In Sadock BJ SV. Normal human sexuality and sexual and gender identity disorders. Comprehensive textbook of psychiatry. ed. Wilkins LW, editor. Philadelphia, 2000; .
89. Kessler TM, Fowler CJ, Panicker JN. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. Expert review of neurotherapeutics. 2009;9(3):341-50.
90. Dunn KM, Croft PR, Hackett GI. Association of sexual problems with social, psychological, and physical problems in men and women: a cross sectional population survey. Journal of Epidemiology & Community Health. 1999;53(3):144-8.
91. Balon R, Segraves RT. Handbook of sexual dysfunction: Taylor & Francis US; 2005.
92. Mezzich JE, Serrano RH. Psychiatry and sexual health: an integrative approach: Jason Aronson Inc; 2006.
93. Perelman MA. The impact of the new sexual pharmaceuticals on sex therapy. Current psychiatry reports. 2001;3(3):195-201.
94. Segraves RT, Balon R. Sexual pharmacology: fast facts: Norton; 2003.
95. Schein M ZS, Levine S, et al.;7: . The frequency of sexual problems among family practice patients. Fam Prac Res J. 1988:122–34.
96. Frank E AC, Rubenstein D. . Frequency of Sexaul Dysfunction in normal couples. New EngJMedicine. 1978;299:11-115.

97. Çayan S AE, Bozlu M. . The prevalance of female sexual dysfunction and potential risk factors that may impair sexual function in Turkish women. *Urol Int.* 2004(72(1)):52-7
98. Cummings LC MM. *Neuropsychiatry and Behavioural Neuroscience.* Oxford University Press 2003(Disturbances of Sleeps ,appetite and sexual behavior.):344-59.
99. Segraves RT. . In: Leblum RS RR, ed. . . *Hormones and Libido: New York,* . 1998. 271-312 p.
100. Verlag. KAKRSF. *Das Sexuelle Verhalten des Mannes.* 1965(Berlin- Frankfurt).
101. Feldmann HA GI, Hatzichristou DG . Impotence and its medical and psychosocial correlates; results of Masachussetes Male Aging Study. *J Urol.* 1994;:15;54
102. Spector JP CM. A critical review of empirical literature. Inidence and Prevalence of sexual dysfunctions. *Arch Sex Behav.* 1990;19:389-408.
103. S KH. Textbook. 2001.
104. Campagnolo DI FF, Sipski M, et al. . Sexual problems in persons with multiple sclerosis. *MS Quarterly Report.* 2005;4(24):5-10.
105. Marianne de Seze AR, Pierre Denys, Pierre-Alain Joseph International Francophone Neuro-Urological expert study group (GENULF. Multiple Sclerosis. 2007(13):915-28.
106. Nosek MA RD, Young ME, et al. . Sexual functioning among women with physical disabilities. *Arch Phys Med Rehabil* 1996:107-15.
107. White DM CM, Kraft GH. . An approach to the psychological aspects of multiple sclerosis: a coping guide for health care providers and familie. *J Neurol Rehab.* 1993;7:43-52.
108. Staerman F GP, Coerdacier P, Menard D, Edan G, Lobel B. Value of nocturnal penile tumescence and rigidity(NPTR) recording in impotent patients with multiple sclerosis. *Int J Impot Res* 1996;8:241-5.
109. Sorgen–Sanders A FF, Larocca NG, Zemon V. . The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality questinnaire-19 (MSISQ-19). . *Sexuality Disability.* 2000.
110. Nakipoglu GF KA, Orhan G, Tezen O, Tunc H, Ozgirgin N, Ak F. .;. Urinary dysfunction in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2009(16(10)):1321-4.
111. Kievman B BS. For better or worse: a couple’s guide to dealing with chronic illness. Chigago.1989.
112. Accounts AWP. What my MS has taught me about severe mental illnesses. *Psychiatr Serv* 2006(57):1081-2.
113. Waxman SG DGJ. *The limbic System.* 22 ed: Prentice-Hall Int; 1995.
114. Carson AJ PM, Zeman A, et al. Textbook of Psychosomatic Medicine. Neurosurgery Na, editor. Washington Levenson JL; 2005.
115. Chwastiak L ED, Gibbons LE et al. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry.* 2002.
116. McClurg D AR, Marshall K, et al. . Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Neurourol Urodyn.* 2006;:337–48.
117. Prasad R, Smith S, Wright H. Lower abdominal pressure versus external bladder stimulation to aid bladder emptying in multiple sclerosis: a randomized controlled study. *Clinical rehabilitation.* 2003;17(1):42-7.

118. Amend B, Hennenlotter J, Schäfer T, Horstmann M, Stenzl A, Sievert K-D. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *European urology*. 2008;53(5):1021-8.
119. Chartier-Kastler EJ, Bosch JR, Perrigot M, Chancellor MB, Richard F, Denys P. Long-term results of sacral nerve stimulation (S3) for the treatment of neurogenic refractory urge incontinence related to detrusor hyperreflexia. *The Journal of urology*. 2000;164(5):1476-80.
120. DasGupta R, Fowler CJ. Sexual and urological dysfunction in multiple sclerosis: better understanding and improved therapies. *Current opinion in Neurology*. 2002;15(3):271-8.
121. Stöhrer M, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Kramer G, Mattiasson A, Wyndaele J. GUIDELINES ON NEUROGENIC LOWER URINARY TRACT. 2003.
122. Hijaz A, Moy ML, Vasavada SP, Rackley RR. The Evaluation and Management of Postprostatectomy Urinary Incontinence. *Management of Prostate Cancer*: Springer; 2004. p. 393-409.
123. Webster G. The neurologic evaluation. *Campbell's urology*. 1998;1:932-45.
124. Webster GD KK. The Neurourologic evaluation. seventh ed. USA: W.B. Saunders Company; 1998.
125. W.B. SW. Physiology and pharmacology of the bladder and uretha. USA: Saunders Company; 1998.
126. Blavivas J, Romanzi L, Hertiz D. Urinary incontinence: pathophysiology, evaluation, treatment overview, and nonsurgical treatment. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, editors, *Campbell's urology 7th ed*, Philadelphia: Saunders. 1998:1007-43.
127. Fowler CJ RA, Denys P. UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *Postgrad Med J*. 2009;85(1008):552-9.
128. Boissy Ar CJ. Multiple sclerosis symptomm management. Expert review of neurotherapeutics. 2007;9:1213-22.
129. Hinson JL, Boone TB. Urodynamics and multiple sclerosis. *Urologic Clinics*. 1996;23(3):475-82.
130. de Seze M RA, Denys P. The neurogenic bladder in multiple sclerosis; review of the literature and proposal of management guidelinez *Mult Scler*. 2007;13(7):915-28.
131. Del Popolo G PG, Del Corso F. Diagnosis and therapy for neurogenic bladder dysfunctions in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci*. 2008;29.
132. Kalsi V GG, Popat R. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;62(5):452-7.
133. Bosma R WK, Havlikova E. Efficacy of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a meta-analysis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2005(112):1-5.
134. Kalsi V, Fowler CJ. Therapy Insight: bladder dysfunction associated with multiple sclerosis. *Nature Clinical Practice Urology*. 2005;2(10):492-501.
135. Araki I, Matsui M, Ozawa K, Takeda M, Kuno S. Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis. *The Journal of urology*. 2003;169(4):1384-7.
136. Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Multiple Sclerosis Journal*. 2006;12(2):209-11.

137. Stewart JD, Fowler C. Neurology of bladder, bowel and sexual dysfunction. *Journal of clinical neuromuscular disease*. 1999;1(2):112.
138. Ghezzi A, Zaffaroni M, Baldini S, Zibetti A. Sexual dysfunction in male multiple sclerosis patients in relation to clinical findings. *European Journal of Neurology*. 1996;3(5):462-6.
139. Minderhoud J, Leemhuis J, Kremer J, Laban E, Smits P. Sexual disturbances arising from multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1984;70(4):299-306.
140. Barak Y AA, Elizur A, Gabbay U, Noy S, Sarova-Pinhas I. Sexual dysfunction in relapsing/ remitting multiple sclerosis: magnetic resonance imaging, and clinical correlates. *J Psychiatry Neurosci*. 1996;21:255-58.
141. Onal B, Siva A, Buldu I, Demirkesen O, Cetinel B. Voiding dysfunction due to multiple sclerosis: a large scale retrospective analysis. *International braz j urol*. 2009;35(3):326-33.
142. Miller H, Simpson CA, Yeates WK. Bladder dysfunction in multiple sclerosis. *British Medical Journal*. 1965;1(5445):1265.
143. Goldstein I, Siroky MB, Sax DS, Krane RJ. Neurourologic abnormalities in multiple sclerosis. *The Journal of urology*. 1982;128(3):541-5.
144. Forbes A, While A, Mathes L, Griffiths P. Health problems and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Clinical rehabilitation*. 2006;20(1):67-78.
145. Schmidt E, Hofmann P, Niederwieser G, Kapfhammer H-P, Bonelli R. Sexuality in multiple sclerosis. *Journal of Neural Transmission*. 2005;112(9):1201-11.
146. Eyigor S, Karapolat H, Akkoc Y, Yesil H, Ekmekci O. Quality of life in patients with multiple sclerosis and urinary disorders: reliability and validity of Turkish-language version of Incontinence Quality of Life Scale. *Journal of rehabilitation research and development*. 2010;47(1):67.

8.EK-1:EDSS (EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE) GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUMU SKALASI

0: Normal Nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin [FS] tümünde 0 derece; serebral derece 1 ise kabul edilebilir)

0.5: Özürlülük yok, bir FS'de minimal bulgu (örn. 1. derece – serebral 1.derece hariç)

1.0: Özürlülük yok, birden fazla FS'de minimal bulgu (1. dereceden fazla-serebral 1.derece hariç)

2.0: Bir FS'de minimal özürlülük (bir FS 2. Basamak; diğerleri 0 ya da 1).

2.5: iki FS'de minimal özürlülük (iki FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1).

3.0: Bir FS'de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece, diğerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS'de hafif özürlülük (3/4 FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1), tam ambulator hasta.

3.5: Tam ambulator hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürlülük (bir adet 3. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece ; veya beş FS 2. derecede (diğerleri 0 ya da 1).

4.0: Yardımsız tam ambulator hasta, bir FS'de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.

4.5: Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulator hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS'de 4. derece görece olarak ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

5.0: Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır. (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak FS eşdeğeri tek başına bir FS'de derece 5, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları).

5.5: Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürlülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de tek

başına 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları).

6.0: Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları).

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

7.0: Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece).

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

8.0: Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir).

8.5: Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir).

9.0: Ümitsizce yatağa bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğu 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar).

9.5: Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma yeme bozulmuştur. (FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır).

10.0: MS'e bağlı ölüm.

EK-2: İNKONTİNANS YAŞAM KALİTESİ SORULARI (I-QoL)

Lütfen aşağıdaki sorulara en uygun yanıtı veriniz.

1. Tuvalete zamanında yetişememek beni endişelendiriyor.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

2. idrar sorunum ya da idrar kaçırmam nedeniyle öksürmek veya hapsirmaktan endişeleniyorum.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

3. İdrar sorunum ya da idrar kaçırmam nedeniyle, oturduğum yerden kalkarken dikkatli olmak zorundayım.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

4. İlk kez gittiğim yerlerde tuvaletin nerede olduğu konusunda endişeleniyorum.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

5. İdrar sorunum ya da idrar kaçırmam nedeniyle kendimi depressif hissediyorum.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

6. İdrar sorunum ya da idrar kaçırmam nedeniyle, kendimi evimden uzun süre ayrı kalabilecek kadar rahat hissetmiyorum.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

7. İdrar sorunum ya da idrar kaçırmam nedeniyle istediklerimi yapamamak bana sıkıntı veriyor.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

8. Başkalarının üzerimde idrar kokusu duymasından endişe ediyorum.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

9. İdrar sorunum ya da idrar kaçırmam her zaman aklımda.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

10. Tuvalete sık gidebilmek benim için önemlidir.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

11. İdrar sorunum ya da idrar kaçırmam nedeniyle her ayrıntıyı önceden planlamam önemlidir.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

12. Yaşlandıkça idrar sorunum ya da idrar kaçırmamın kaçırmamın kötüleşeceğinden endişeleniyorum.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

13. İdrar sorunun ya da idrar kaçırmam nedeniyle geceleri iyi uyku almakta zorlanıyorum.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

14. İdrar sorunun ya da idrar kaçırmam nedeniyle utanmaktan veya rezil olmaktan korkuyorum.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

15. İdrar sorunun ya da idrar kaçırmam beni sağlıklı biri değilmişim gibi hissettiriyor.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

16. İdrar sorunun ya da idrar kaçırmam nedeniyle kendimi çaresiz (yardıma muhtaç) hissediyorum.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

17. İdrar sorunun ya da idrar kaçırmam nedeniyle yaşamdan daha az zevk alıyorum.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

18. Altımı ıslatmaktan endişeleniyorum.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

19. İdrar kesem üzerinde kontrolüm yokmuş gibi hissediyorum.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

20. İdrar sorunun ya da idrar kaçırmam nedeniyle ne ya da ne kadar içtiğime dikkat etmem gerekiyor.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

21. İdrar sorunun ya da idrar kaçırmam kıyafet seçimimi kısıtlıyor.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

22. İdrar sorunun ya da idrar kaçırmam nedeniyle cinsel ilişki kurmaktan endişeleniyorum.

1) Çok Fazla 2) Oldukça 3) Orta Derece 4) Biraz 5) Hiç

EK-3 : İDRAR KAÇIRMA ANKETİ KISA FORMU (ICIQ-SF)

Aşağıdaki sorular SON BİR AY BOYUNCA ortalama olarak nasıl olduğunuzu düşünerek yanıtlayabilerseniz minnettar oluruz.

1) Doğum tarihi: GÜN / AY / YIL (...../...../.....)

2) Cinsiyet: _Kadın _ Erkek

3) Ne sıklıkla idrar kaçıyorsunuz? (Bir kutuyu iüaretleyin)

- | | |
|-------------------------|-----|
| Hiçbir zaman | _ 0 |
| Haftada birden az | _ 1 |
| Haftada iki veya üç kez | _ 2 |
| Günde bir kez | _ 3 |
| Günde bir kaç kez | _ 4 |
| Her zaman | _ 5 |

4) Genelde ne kadar idrar kaçıyorsunuz? (Bir kutuyu iüaretleyin)

- | | |
|---------------|-----|
| Hiç | _ 0 |
| Az miktarda | _ 2 |
| Orta derecede | _ 4 |
| Çok miktarda | _ 6 |

5) Tümüyle bakıldığında, idrar kaçırma günlük yaşamınızı ne kadar etkiliyor?

Lütfen 0 (hiç bir şekilde) ile 10 (çok fazla) arasındaki bir sayıyı yuvarlak içine alınız.

0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10

Hiçbir şekilde

Çok fazla

ICI-Q skoru (Toplam skor 3+4+5)=

6) Hangi durumlarda idrar kaçıyorsunuz? (Lütfen size uyanların tümünü işaretleyiniz)

- Hiçbir zaman idrar kaçırmıyorum.
- Tuvalete yetişmeden idrar kaçıyorum.
- Öksürürken veya hapşırırken idrar kaçıyorum.
- Uyurken idrar kaçıyorum.
- Hareket halinde iken ya da spor yaparken idrar kaçıyorum.
- İşemeyi bitirip giyinirken idrar kaçıyorum.
- Belirgin bir neden olmadan idrar kaçıyorum.

EK 4. Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi (Female Sexual Function Index- FSFI)

KADIN CİNSEL İŞLEV ÖLÇEĞİ-(FSFI)

Sayın katılımcı; son dört haftada süregelen cinsel işlevlerinizi belirlemeye yönelik olarak hazırlanan bu ölçekte 19 madde bulunmaktadır. Sizden istenen her bir maddede size uyan tek bir seçeneği işaretlemenizdir. Lütfen tüm sorulara cevap veriniz. Teşekkür ederiz.

* Cinsel aktivite : Cinsel birleşme, sevişme ve kendini tatmin dahil olmak üzere tüm cinsel faaliyetler.

** Cinsel ilişki : Kadın ile erkeğin cinsel birleşmesi (sertleşmiş kamışın/erkeklik organının kadının haznesine girmesi)

*** Cinsel uyarılma: Sevişme, şehvet duygu ve düşüncelerin belirmesi ile vajinanın ıslanması ve benzeri durumlar

**** Orgazm : Bızır,hazne, rahim, makat ve alt karın ve tüm vücudu saran kuvvetli ritmik kasılmalar olması.

Tüm sorularda yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.

1. Son 4 hafta içinde, ne sıklıkta cinsel istek duydunuz?

- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

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

- ☐ Çok yüksek
- ☐ Yüksek
- ☐ Orta
- ☐ Düşük
- ☐ Çok düşük veya hiç

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

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

4. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişki sırasındaki uyarılma düzeyinizi nasıl derecelendirirsiniz? ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.**

- ☐ Çok yüksek ☐ Yüksek ☐ Orta ☐ Düşük ☐ Çok düşük veya hiç

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

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok emindim
- ☐ Emindim
- ☐ Oldukça emindim
- ☐ Az emindim
- ☐ Çok az / hiç emin değildim

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

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

7. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişki sırasında hazneniz ne sıklıkla ıslandı / kayganlaştı ?**

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

8. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişki sırasında haznenizin ıslanması / kayganlaşmasındaki zorluk derecesi nasıldı?**

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok çok zor veya imkânsızdı
- ☐ Çok zordu
- ☐ Zordu
- ☐ Biraz zordu
- ☐ Hiç zorluk çekmedim

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

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

10. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişkiniz bitene kadar haznenizin ıslaklığını / kayganlığını koruyabilme zorluğunuzun sıklığı neydi?**

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

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

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

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

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Çok çok zordu / imkânsızdı
- ☐ Çok zordu

- ☐ Zordu
- ☐ Biraz zordu
- ☐ Hiç zorluk çekmedim

13. Son 4 hafta içinde, cinsel uyarılma* veya cinsel ilişki** sırasında orgazma**** ulaşmanız ne kadar tatminkârdı?**

Hiç cinsel aktivitede bulunmadım

- ☐ Çok tatminkârdı
- ☐ Genellikle tatminkârdı
- ☐ Yarısında tatminkârdı, yarısında tatminkâr değildi
- ☐ Genellikle tatminkâr değildi
- ☐ Hiç tatminkâr değildi

14. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite* veya cinsel ilişkiniz sırasında siz ve eşiniz arasındaki duygusal yakınlık ne kadar tatminkârdı?**

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok tatminkârdı
- ☐ Genellikle tatminkârdı
- ☐ Yarısında tatminkârdı, yarısında tatminkâr değildi
- ☐ Genellikle tatminkâr değildi

15. Son 4 hafta içinde, eşinizle cinsel ilişkiniz sizin için ne kadar tatminkârdı?**

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok tatminkârdı
- ☐ Genellikle tatminkârdı
- ☐ Yarısında tatminkârdı, yarısında tatminkâr değildi
- ☐ Genellikle tatminkâr değildi
- ☐ Hiç tatminkâr değildi

16. Son 4 hafta içinde, genel olarak cinsel hayatınız sizin için ne kadar tatminkârdı?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok tatminkârdı

- ☐ Genellikle tatminkârdı
- ☐ Yarısında tatminkârdı, yarısında tatminkâr değildi
- ☐ Genellikle tatminkâr değildi
- ☐ Hiç tatminkâr değildi

17. Son 4 hafta içindeki, cinsel ilişkinizde haznenize giriş sırasında ne sıklıkta ağrı veya rahatsızlık duydunuz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çoğu zaman (15 günden fazla)
- ☐ Bazen (15 günde)
- ☐ Birkaç kez (15 günden az)
- ☐ Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

18. Son 4 hafta içindeki, cinsel ilişkinizde haznenize girişten sonra ne sıklıkta ağrı veya rahatsızlık duydunuz? ☐

- Hiç cinsel aktivitede bulunmadım. ☐
- Hemen hemen her zaman ☐
- Çoğu zaman (15 günden fazla) ☐
- Bazen (15 günde) ☐
- Birkaç kez (15 günden az) ☐
- Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

19. Son 4 hafta içindeki, hazneye giriş sırasında veya sonrasında duyduğunuz ağrı / rahatsızlığın derecesini nasıl değerlendirirsiniz?

- Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Çok yüksek
- ☐ Yüksek
- ☐ Orta
- ☐ Düşük
- ☐ Çok düşük veya hiç

EK 5-ARIZONA CİNSEL YAŞAM ÖLÇEĞİ

KADIN FORMU

Ad-Soyad:.....

Tarih:.....

Lütfen her madde için BUGÜN de dahil GEÇEN HAFTAK İ durumunuzu işaretleyin

Cinsel açıdan ne derece isteklisiniz ?

Oldukça istekli Çok istekli Biraz istekli Biraz isteksiz Çok isteksiz Tamamen isteksiz
1 2 3 4 5 6

Cinsel açıdan ne kadar kolay uyarılırsınız (tahrik olursunuz) ?

Oldukça kolay Çok kolay Biraz kolay Biraz zor Çok zor Oldukça zor
1 2 3 4 5 6

Vajinanız/cinsel organınız ilişki sırasında ne kadar kolay ıslanır veya nemlenir ?

Oldukça kolay Çok kolay Biraz kolay Biraz zor Çok zor Asla olmaz
1 2 3 4 5 6

Ne kadar kolay orgazm olursunuz (doyuma ulaşırsınız)?

Oldukça kolay Çok kolay Biraz kolay Biraz zor Çok zor Asla boşalamam
1 2 3 4 5 6

Orgazmınız tatmin edici midir ?

Oldukça iyi Çok iyi Biraz iyi Pek iyi değil Çok iyi değil Orgazma ulaşamam
1 2 3 4 5 6

ERKEK FORMU

Ad-Soyad:.....

Tarih:.....

Lütfen her madde için BUGÜN de dahil GEÇEN HAFTAK İ durumunuzu iş aretleyin

Cinsel açıdan ne derece isteklisiniz ?

Oldukça istekli	Çok istekli	Biraz istekli	Biraz isteksiz	Çok isteksiz	Tamamen isteksiz
1	2	3	4	5	6

Cinsel açıdan ne kadar kolay uyarılırsınız (tahrik olursunuz) ?

Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Oldukça zor
1	2	3	4	5	6

Penisiniz/cinsel organınız kolayca sertleşir ve bu sertliğini sürdürür mü ?

Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Asla olmaz
1	2	3	4	5	6

Ne kadar kolay boşalırsınız ?

Oldukça kolay	Çok kolay	Biraz kolay	Biraz zor	Çok zor	Asla boşalamam
1	2	3	4	5	6

Boşalmanız tatmin edici midir?

Oldukça iyi	Çok iyi	Biraz iyi	Pek iyi değil	Çok iyi değil	Orgazma ulaşamam
1	2	3	4	5	6

EK 6- İnternational İndex Of Erectile Function

ULUSLAR ARASI EREKTİL İŞLEV FORMU (International Index of Erectile Function -IIEF)

Cinsel ilişki: Eşin haznesine giriş (duhul). **Cinsel faaliyet: Cinsel ilişki, sevişme ve kendi kendini tatmin dâhil olmak üzere tüm cinsel faaliyetler. ***Boşalma: Meninin boşalması ya da boşalma hissi. *Cinsel uyarılma: Sevişme, açık saçık resimlere ve filmlere bakma ve benzeri durumlar.**

1. Son 4 hafta içindeki cinsel faaliyetleriniz ** sırasında peniste sertleşme ne sıklıkta oldu?

- 0 Cinsel faaliyet olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

2. Son 4 hafta içindeki cinsel uyarılmayla ** oluşan sertleşmelerin ne kadarlık bir kısmı cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi?**

- 0 Cinsel uyarılma olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

3. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki* girişimlerinde hazneye giriş (duhul) ne sıklıkla mümkün oldu?

- 0 Cinsel uyarılma olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

4. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkiler* sırasındaki sertliği ne sıklıkla devam ettirebildiniz?

- 0 Cinsel uyarılma olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

5. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkileri* tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar zorlandınız?

- 0 Cinsel uyarılma olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

6. Son 4 hafta içinde kaç kez cinsel ilişki* girişiminde bulundunuz?

- 0 Cinsel uyarılma olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

7. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki* girişimlerinizde ne sıklıkla memnun oldunuz?

- 0 Cinsel uyarılma olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

8. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkilerden* ne kadar zevk aldınız?

- 0 Cinsel uyarılma olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

9. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma** veya cinsel ilişki* sırasında ne sıklıkla boşaldınız***?**

- 0 Cinsel uyarılma olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

10. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma** veya cinsel ilişki* sırasında ne sıklıkla orgazm (doyum) hissi yaşadınız?**

- 0 Cinsel uyarılma olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

11. Son 4 hafta içinde ne sıklıkla cinsel istek duydunuz?

- 0 Cinsel uyarılma olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

12. Son 4 hafta içinde cinsel isteğinizin düzeyini nasıl değerlendiriyorsunuz?

- 0 Cinsel uyarılma olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

13. Son 4 hafta içindeki cinsel hayatınız genel olarak ne kadar tatminkârdı?

- 0 Cinsel uyarılma olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

14. Son 4 hafta içinde eşinizle cinsel ilişkiniz* ne kadar tatminkârdı?

- 0 Cinsel uyarılma olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

15. Son 4 hafta içinde sertleşmeyi sağlama ve devam ettirme konusunda kendinize güveninizi nasıl değerlendiriyorsunuz?

- 0 Cinsel uyarılma olmadı
- 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
- 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
- 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 1 Hiç ya da hemen hemen hiç

EK 7- BECK DEPRESYON ENVANTERİ

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
 - (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
 - (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
 - (3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
 - (1) Gelecek için karamsarım.
 - (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
 - (3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
 - (1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
 - (2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
 - (3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
 - (1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
 - (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
 - (3) Her şeyden sıkılıyorum.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
 - (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum
 - (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 - (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunum.
 - (1) Kendimden pek memnun değilim.
 - (2) Kendime kızgınlım.
 - (3) Kendimden nefrete ediyorum.

- 7** (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
- (1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.
 - (2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
 - (3) Her şeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimde kabahat buluyorum.
- 8** (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
- (1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
 - (2) Kendimi öldürmek isterdim.
 - (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9** (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
- (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
 - (2) Çoğu zaman ağlıyorum.
 - (3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10** (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkkın ve sinirli değilim.
- (1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
 - (2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
 - (3) Canımı sıkkan şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11** (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
- (1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
 - (2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
 - (3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.
- 12** (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
- (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum
 - (2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
 - (3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.

13 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.

- (1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
- (2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
- (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.

- (1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
- (2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
- (3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.

15 (0) Uykum her zamanki gibi.

- (1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
- (2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
- (3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.

16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.

- (1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
- (2) Her şey beni yoruyor.
- (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.

17 (0) İştahım her zamanki gibi.

- (1) Eskisinden daha iştahsızım.
- (2) İştahım çok azaldı.
- (3) Hiçbir şey yiyemiyorum.

18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.

- (1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
- (2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
- (3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.

19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.

(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.

(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.

(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.

20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.

(1) Eskisine oranla seke ilgim az.

(2) Cinsel isteğim çok azaldı.

(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.

21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.

(1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilirliğini düşünüyorum.

(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.

(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....