T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MULTİPL SKLEROZLU HASTALARIN GEBELİK, DOĞUM VE POSTPARTUM DENEYİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

SEVDA ÖZTÜRK ERDEN

DANIŞMAN
DOÇ. DR. ZELİHA TÜLEK

İÇ HASTALIKLARI HEMŞİRELİĞİ ANABİLİM DALI
İÇ HASTALIKLARI HEMŞİRELİĞİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL-2021

Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon No	Revizyon Tarihi	Sayfa No
414.1.17F	04.03.2020	00	00.00.0000	1 / 1

TEZ ONAYI

Bu çalışma 24.12.2021 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından
İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Hemşireliği Tezli Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ

Doç. Dr. Zeliha TÜLEK
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi

Prof. Dr. Gülbeyaz CAN
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi

Prof. Dr. Murat KÜRTÜNCÜ
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Sevda Öztürk Erden

(İmza)

İTHAF

Anne olmak her türlü gürültüde evladının sesini duymaktır ve bu sese multipl skleroza rağmen kulak veren tüm kadınlara ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitim sürecimde bana olan güvenini kaybetmeyen, beni sürekli destekleyip cesaretlendiren, meslek hayatıma olan bakış açımı geliştiren, bana kattığı mesleki gelişim ve değerleri ile kendisini her anlamda örnek aldığım tez danışmanım sayın Doç. Dr. Zeliha Tülek'e

Bana katkılarından dolayı İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Gülbeyaz Can'a, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Nuray Enç'e,

Çalışmamda bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tezimi yapabilme imkanı sunan, destekleyen, birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Mefkure Eraksoy, Prof. Dr. Murat Kürtüncü ve Uzm. Dr. Tuncay Gündüz'e

Çalışmam sürecinde bana odasını açan, beni motive eden, her zaman destekleyen sevgili arkadaşım Uzm. Hem. Gizem Yağmur Vızvız'a,

Hemşirelik mesleğimde örnek aldığım, deneyimlerinden yararlandığım, yüksek lisans eğitimine başlamam için desteğini her zaman gösteren başhemşirem sayın Uzm. Hem. Aysel Çavuşoğlu'na,

Beni yetiştiren, kattıkları değerler ile büyüten annem ve babama, sevgi ve desteklerini esirgemeyen kardeşlerime,

Saygı ve sevgi ile birlikte yol aldığım bana olan sınırsız desteği için sevgili eşim Bircan Erden'e,

Varlıklarından güç aldığım canım yavrularım Ahmet Alp Erden ve Elif Ece Erden'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... İX
ŞEKİLLER LİSTESİ X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Xİ
ÖZET ..... Xİİ
ABSTRACT ..... Xİİİ
1. **GİRİŞ VE AMAÇ** 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Multipl Skleroz (MS) 3
2.1.1. Multipl Skleroz Tanımı 3
2.1.2. Multipl Skleroz Epidemiyolojisi 3
2.1.3. Multipl Skleroz Etiyolojisi 4
2.1.4. Multipl Skleroz Patofizyolojisi 5
2.1.5. Multipl Sklerozun Klinik Tipleri 5
2.1.5.1. Klinik İzole Sendrom (KİS) 6
2.1.5.2. Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) 9
2.1.5.3. Primer Progresif Seyreden MS (PPMS) 11
2.1.5.4. Sekonder Progresif Seyreden MS (SPMS) 12
2.1.6. Multipl Sklerozda Klinik Belirti ve Bulgular 13
2.1.7. Multipl Sklerozda Tanı 15
2.1.8. Multipl Skleroz Tedavisi 18
2.1.8.1. Atak Tedavisi 18
2.1.8.2.Hastalık Modifiye Edici Tedaviler 18
2.1.8.3. Semptomlara Yönelik Tedavi 20
2.2. Multipl Skleroz ve Gebelik 21
2.2.1. Gebelikte Fizyolojik ve İmmünolojik Değişiklikler 22
2.2.2. Gebelik ve Multipl Skleroz Patofizyolojisi 23

2.2.3. Gebelik Kararının Verilmesi 24
2.2.4. Multipl Skleroz ve Gebelik süreci 25
2.2.5. Gebelik ve Multipl Skleroz Tedavi Planlaması 27
2.3. Multipl Skleroz ve Doğum Eylemi 28
2.3.1. Multipl Sklerozlu Gebelerde Doğum Şeklinin Belirlenmesi 28
2.3.2. Multipl Sklerozlu Gebelerde Uygulanan Anestezi 29
2.4. Multipl Skleroz ve Postpartum Dönem 30
2.4.1. Postpartum Dönemde Multipl Skleroz Patofizyolojisi 30
2.4.2. Postpartum Dönemde Multipl Skleroz Kliniği 31
2.4.3. Multipl Skleroz ve Emzirme 32
2.4.4. Postpartum Dönemede Multipl Skleroz Tedavisi 34
3. GEREÇ VE YÖNTEM 36
3.1.Araştırmanın Amacı ve Tipi 36
3.2.Araştırmanın Yeri ve Zamanı 36
3.3.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi 36
3.4.Veri Toplama Araçları 36
3.4.1.Hasta Bilgi Formu (Form-2) 37
3.4.2.Multipl Skleroz ile İlişkili Semptomlar Ölçeği (MS-RS) (Form-3) 37
3.5.Verilerin Analizi 37
3.6.Etik Konular 37
3.7.Araştırmanın Kısıtlılıkları 37
4. BULGULAR 38
4.1. Sosyo-Demografik Özelliklerin Dağılımı 38
4.2. Hastalığa İlişkin Özelliklerin Dağılımı 39
4.3. Menarş, İlk Evlilik ve İlk Gebelik Yaş Ortalaması 40
4-4. Gebeliklere İlişkin Obstetrik Bilgiler 40
4-5. İlk Dört Gebeliğe İlişkin Bilgiler 41
4-6. Canlı Doğum İle Sonuçlanan İlk Dört Gebeliğe İlişkin Bilgiler 42
4-7. Kontrasepsiyon Kullanımı 43
4-8. Birinci Gebelik Öncesi ve Doğum Sonrası EDSS Karşılaştırması 43
4.9.Multipl Skleroz Başlangıcı ve Gebelik Süreci 44

4.10.Gebelik Öncesi, Gebelik Dönemi ve Doğum Sonrası MS ile İlişkili Belirtiler 44
4.11. İlk İki Gebeliğe Ait Yıllık Relaps Hızlarının Karşılaştırması 46
5. TARTIŞMA.....47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....55
KAYNAKLAR.....56
FORMLAR.....72
ETİK KURUL KARARI.....80
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....84
ÖZGEÇMİŞ.....85

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: 2017 Revize McDonald Kriterleri

Tablo 4-1: Sosyo-demografik özelliklerin dağılımı

Tablo 4-2: Hastalığa ilişkin özelliklerin dağılımı

Tablo 4-3: Menarş, ilk evlilik ve gebe kalma yaşı

Tablo 4-4: Gebeliklere ilişkin obstetrik bilgiler

Tablo 4-5: İlk dört gebeliğe ilişkin bilgiler

Tablo 4-6: Canlı doğum ile sonuçlanan ilk dört gebeliğe ilişkin bilgiler

Tablo 4-7: Kontrasepsiyon kullanımı

Tablo 4-8: Birinci gebelik öncesi ve sonrası EDSS karşılaştırması

Tablo 4-9: Gebelik öncesi, gebelik dönemi ve doğum sonrası MS ile ilişkili belirtiler ölçeğinin karşılaştırılması

Tablo 4-10:İlk iki gebeliğe ait yıllık relaps hızlarının karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. MS başlangıcı ve gebelik süreci

Şekil 2. MS ile ilişkili belirtiler ölçeğinin dağılımı

Şekil 3. İlk iki gebeliğe ait yıllık relaps hızı grafiği

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

DKH : Doğum kontrol hapı

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EA : Epidural anestezi

EBV : Epstein Barr Virus

GA : Glatiramer asetat

GnRH : Gonadotropin salgılayan hormon

HBV : Hepatit B virüsü

HHV : İnsan herpes virüs

HLA : İnsan lökosit antijeni

HMT : Hastalık modifiye edici tedavi

IFN-β : İnterferon Beta

IUBG : İntrauterin büyüme geriliği

IVIG : İmmunglobulin G

İMT : İmmun Modülatör Tedavi

KİS : Klinik İzole Sendrom

MSS : Merkezi sinir sistemi

MP : Metilprednizolon

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

MS : Multipl Skleroz

OKS : Oral Kontraseptif

PPMS : Primer Progresif Multipl Skleroz

RİS : Radyolojik İzole Sendrom

RPMS : Relapsing Progresif Multipl Skleroz

RRMS : Relapsing Remitting Multipl Skleroz

SPMS : Sekonder Progresif Multipl Skleroz

ÖZET

Öztürk Erden, S. (2021). Multipl Sklerozlu Hastaların Gebelik, Doğum ve Postpartum Deneyimlerinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul

Multipl sklerozda gebelik öncesi, gebelik, doğum sonrası dönem klinik uygulamada ele alınması gereken önemli konulardandır. Mevcut bilgiler gebeliğin MS seyri üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığını, yararlı etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Çalışmamız gebeliğin bu süreçlerdeki etkisinin araştırılması amacı ile retrospektif tanımlayıcı bir çalışma olarak planlanmış, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Multipl Skleroz ve Miyelin Hastalıkları Polikliniği'nde gerçekleştirilmiştir. Veri toplama süreci Kasım 2019 - Şubat 2021 tarihleri arasında tamamlanmıştır. Çalışmaya alınan 197 hastanın sosyo-demografik, klinik özellikleri ve gebelik, aile planlaması, doğum ve emzirme dönemlerine ilişkin veriler bilgi formu kullanılarak toplanmıştır. Araştırılan dönemlerde hastaların yaşadığı sorunları belirlemek amacıyla da MS ile İlişkili Semptomlar Ölçeği (MS-RS) kullanılmıştır. Çalışmamızda gebelik öncesi ve doğum sonrası EDSS (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Çalışmamızda gebelik döneminde MS'e ilişkin belirtilerin anlamlı ölçüde azaldığı ancak doğum sonrası süreçte artarak doğum öncesindeki düzeyine döndüğü görülmüştür.Motor, beyin sapı, duysal, nöropsikiyatri, eliminasyon ve yorgunluk gebelik öncesine kıyasla doğum sonrasında anlamlı fark bulunmuştur. Yıllık relaps hızı (ARR) açısından gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Bu fark gebelik ile gebelik sonrası dönem arasında ve gebelik ile gebelik öncesi dönem arasında görülmektedir ($p<0,001$).

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, gebelik, doğum, emzirme, Multipl Skleroz İle İlişkili Belirtiler Ölçeği

ABSTRACT

Öztürk Erden, S. (2021). Evaluation of Pregnancy, Delivery and Postpartum Experiences of Patients with Multiple Sclerosis. İstanbul University-Cerrahpasa, Institute of Graduate Studies, Department of Medical Nursing. Master Dissertation. İstanbul.

Pre-pregnancy, pregnancy and postpartum periods in multiple sclerosis are among the significant issues that need to be addressed in clinical practice. Present data has shown that pregnancy does not have a negative impact on the course of MS; indeed, ıt may have a positive effect on it. Our study has been planned as a retrospective descriptive study to investigate the effect of pregnancy on these processes and carried out in the Multiple Sclerosis and Myelin Diseases Outpatient Clinic of Istanbul University Istanbul Medical Faculty. The data were collected between November 2019 and February 2021. The data related to socio-demographic and clinical characteristics, pregnancy, family planning, birth and breastfeeding periods were collected by use of a patient information form. MS-Related Symptoms Scale (MS-RS) was also used to determine the problems experienced in those periods by patients. In our study, a statistically significant difference was found between pre-pregnancy and postpartum EDSS (Expanded Disability Status Scale) values ($p<0.001$). In our study, it was observed that the symptoms of MS during pregnancy decreased significantly, but increased in the postnatal period to the prenatal level. A statistically considerable difference was also found between prenatal and postpartum motor, brainstem, sensory, neuropsychiatry, elimination and fatigue. In terms of annual relapse rate (ARR), a statistically significant difference was found between pre-pregnancy, pregnancy and post-pregnancy periods ($p<0.001$). This difference is seen between pregnancy and pre-pregnancy and between pregnancy and post-pregnancy ($p<0.001$).

Keywords: Multiple Sclerosis, pregnancy, delivery, breastfeeding, Multiple Sclerosis-Related Symptoms Scale.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin, akson ve miyelin kılıf hasarı ile karakterli, atak ve remisyon dönemlerinin olduğu, inflamatuar ve otoimmün bir hastalığıdır (Daroff, 2015).

Sıklıkla genç erişkinlerde rastlanan MS, erkeklere oranla kadınlarda daha fazla görülmektedir. Kadınlarda ve sıklıkla genç yaşta görülmesi MS'li hastalarda üreme sağlığı konusunu önemli hale getirmektedir (Zengin, 2019) .

Multipl sklerozlu kadınların %50-80'inde hastalığın seyri sırasında cinsel fonksiyon bozukluğu geliştiği, %40-80'inin cinsel yaşam konusunda kaygı yaşadığı belirtilmektedir (Terzi ve ark., 2010). MS'li kadınlarda, libidoda azalma, vajinal lubrikasyonda azalma, genital duyu değişikliği; hastalık sürecine ve bazı ilaçların yan etkilerine bağlı olarak görülen kas güçsüzlüğü, spastisite, koordinasyon bozukluğu, inkontinans, patolojik yorgunluk gibi sorunlar ve bu sorunlara bağlı benlik algısında değişme, kendini çekici hissetmeme, reddedilmekten korkma, anksiyete, depresyon ve sosyal izolasyon görülmektedir (Costello ve Harris, 2003; Tulek ve ark., 2011; Merghati-Khoei ve ark., 2013; Gumus ve ark., 2014). Cinsellik ve üreme fonksiyonları dolayısıyla üreme sağlığının etkilenebilmesi sebebiyle kadının gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemi de etkilenmektedir.

Gebelik, kadın yaşamının, fizyolojik, psikolojik, hormonal ve sosyal değişimlere uyumu gerektiren doğal ama karmaşık bir dönemidir. Doğum ve postpartum döneme geçişle beraber kadın vücudu için uyum gerektiren yeni bir dönem başlamaktadır (Margirit Coşkun, 2020; Kaplan ve ark., 2007). MS ve gebelik süreci arasındaki ilişki birçok çalışma ile gösterilmiştir (Sangam ve ark., 2015; Argyriou ve Makris, 2008; Alwan ve ark., 2013; Magyari ve ark., 2013). Gebelik sürecinin hastalıkla etkileşiminin yanı sıra hastalığın çocuk üzerine olası etkileri de sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Gebelik döneminde MS hastalığının ve hastalıkta kullanılan ilaçların fetüste hasar oluşturma olasılığı aileleri endişelendirmektedir (Nazlıel, 2004). Ayrıca MS'in genetik bir hastalık olup hastaların çocuklarına aktarılacağı düşüncesi bu endişeyi artırmaktadır . Bunun sonucunda aileler kendi istekleriyle gebeliği erteleme veya istememe gibi kararlar

alabilmekte, çoğu durumda çocuk sahibi olma isteği hastalık tedavisine ara verme veya tedavi değişikliği yapmaya neden olmaktadır (Al Jumah ve ark., 2011).

MS' li hastalarda gebelik, doğum ve pospartum döneminde hastalık seyri ve ilaç yönetimine ait çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmektedir (Altıntaş ve ark., 2013; Pebdani ve ark., 2014). Bu alanda yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır çünkü gebeliğin hastalıkla etkileşim mekanizmalarının anlaşılması hastalığın prognozunun iyileştirilmesine yönelik stratejiler bulunmasını sağlayabilir (McCombe, 2018; Yalcin ve ark., 2017). Bunun yanı sıra hastalık modifiye edici ilaç kullanımının güvenliği konusundaki bilgiler sınırlı olduğundan ve gebelik tedavide aksamaya veya zorunlu değişikliğe yol açtığından, aile planlaması MS'de hastalık yönetimi açısından en önemli konular arasındadır (Kamm ve ark., 2018).

Multipl skleroz hastası kadınlar, gebelikten korkmaları, gebeliğe ve doğuma ilişkin endişe yaşamaları, hastalığın gebeliğe ve gebeliğin hastalığa etkileri hakkındaki bilgi eksikliği nedeniyle hastalık durumunu yönetmede zorlanmaktadırlar (Zengin, 2019). Bu durumu önlemek için öncelikle MS hastası kadınların gebelik öncesi ve sonrası, gebelik dönemi, doğum ve emzirme konularına ilişkin deneyimlerinin incelenmesi gerekmektedir.

Bu çalışma ile MS'li hastaların gebelik öncesi dönemi, gebelik dönemi, doğum ve postpartum dönemleri ve emzirme süreçleri incelenerek bu özel dönemlerin hastalık sürecindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz (MS)

2.1.1. Multipl Skleroz Tanımı

Multipl sklerozun tam tanımını ilk kez 1868'de Fransız nörolog Jean-Martin-Charcot yapmıştır (Compston, 1988 ; Murray, 2005). MS, çoğunlukla genç yetişkinlerde görülen, atak ve remisyon dönemleriyle seyredebilen veya ilerleyici olabilen, genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı, merkezi sinir sisteminde miyelin kılıf harabiyeti ile karakterize, otoimmün, kronik ve progresif bir hastalıktır. MS, daha çok genç insanları etkilemesinden dolayı üretkenliğin azalmasına, yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesine, hasta kişi ile birlikte ailesinin de ciddi anlamda etkilenmesine neden olmaktadır (Daroff, 2015; Zengin, 2019; Tülek, 2016; Clanet ve ark., 2000).

2.1.2. Multipl Skleroz Epidemiyolojisi

Multipl Skleroz travmaya bağlı olmaksızın nörolojik yeti yitimine yol açan hastalıklar arasında ilk sırada yer almaktadır. Dünyada toplam yaklaşık 2,3 milyon MS hastası olduğu belirtilmektedir (Aarli ve ark., 2014). Hastalığın görülme sıklığı coğrafi farklılığa göre değişmektedir. Beyaz ırkta, açık tenli olanlarda, ailesinde MS'li kişi bulunanlarda, sosyokültürel ve ekonomik düzeyi yüksek olanlarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir (Ascherio ve ark, 2007; Zaffaroni ve ark., 2000; Weinshenker ve ark., 1989). Ülkeler arası farklılık olsa da tropikal kuşak ve ekvatordan uzaklaştıkça, aşırı sıcak ve soğuk olmayan ılıman kuşakta ve Amerika ile Avrupa kıtasının kuzey bölgelerinde prevelansın artığı belirtilmektedir (Sangam ve ark., 2015; Foley ve ark., 2013; Rowland, 2000). Ülkemizde de ortalama 2-2,5 binde 1 MS vakası olduğu kaydedilmiştir (Eraksoy M. ve ark., 2013) .

Türkiye'de MS ile ilgili yapılmış sınırlı sayıda epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır. Mevcut çalışmalara bakıldığında MS prevelansı 100 bin kişide: İstanbul-Maltepe'de 101, Edirne'de 30, Kandıra'da 61, Geyve'de 41, ve Erbaa'da 53, Kars'ta 68,9; hava kirliliği fazla olan Karabük'te 95, daha temiz olan Akçakoca'da 46 olarak rapor edilmiştir. Belirtilen sonuçlara göre, Türkiye orta riskli bölgeler arasında yer alırken, MS insidans ve prevalansının Avrupa'dan düşük, Asya ve Orta Doğu ülkelerinden yüksek olduğu düşünülmektedir (Türk Börü ve ark., 2006; Börü ve ark., 2018; Türk Nöroloji Derneği, 2016).

Multipl sklerozun epidemiyolojisinde cinsiyet farklılığı göze çarpmaktadır. 20. yy başlarındaki vaka incelemelerinde erkek ve kadın sayıları hemen hemen eşit iken son dönemlerde gelişmiş ülkelerde kadınlarda erkeklere göre üç kat daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (Airas, 2015; Ysrraelit ve ark., 2018). Özellikle kadınlarda hastalığın insidansında artış olduğu ve kadın-erkek oranının arttığı belirlenmiştir (R. R. Voskuhl, 2002). MS'in gençlerde, özellikle 20-40 yaş arasında görüldüğü, 21-25 yaş grubunda en üst seviyede, 41-45 yaş grubunda daha az seviyede artış olduğu, hastalığa çocuklarda ve 60 yaş üstünde nadiren rastlandığı belirtilmektedir (Compston ve ark., 2008; Martinelli ve ark., 2004). Türkiye'deki ortalama MS başlama yaşının ise 30 olduğu bildirilmektedir (Öztürk ve ark., 2017).

2.1.3. Multipl Skleroz Etiyolojisi

Multipl sklerozun etiyolojisine dair kesinlik bulunmamaktadır. Ancak genetik, çevresel, viral ve otoimmün etkenlerin MS gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir (Türk Börü ve ark., 2011). Yapılan çalışmalarda ailesinde MS olan kişilerden; kardeşinde MS olanda risk %5, kardeşinde ve bir ebeveyninde MS olanlarda risk %15 , kardeşinde ve her iki ebeveyninde MS bulunanlarda risk %20-25 dolayında bulunmuştur (Compston ve ark., 2008), Türkiye'deki çalışmalarda genetik geçişin % 1,5 olduğu bildirilmektedir (Öztürk ve ark., 2017). İkizlerde yapılan çalışmalarda ise, dizigotik ikizlerde riskin ikiz olmayan diğer kardeşlerdeki gibi % 3-5 olduğu ancak monozigot ikizlerde riskin yaklaşık %20'ye kadar yükseldiği saptanmıştır (Hansen ve ark., 2005).

Vitamin D takviyesi kullanan kadınlarda MS gelişme riski kullanmayanlara göre %40 daha düşük bulunmuştur (Munger ve ark., 2004). MS in yüksek olduğu bölgelerden düşük prevelans gösteren bölgelere yapılan göçler, 15 yaşından önce yapılırsa prevalans göç edilen ülkeninkine benzerken, daha sonraki yaşlarda yapılırsa prevalans terk edilen ülkeninkine benzemektedir (Mirza, 2017).

Sigara içen kişilerde MS görülme oranı %40-80 artmış iken Relapsing Remitting MS (RRMS) geliştirme riski içmeyenlere göre üç kat daha fazladır (Compston ve ark., 2008; Rizvi ve ark., 2020) .

Multipl sklerozda enfeksiyon etkisine bakılacak olursa; kızamık, kabakulak, suçiçeği gibi viral enfeksiyonları yetişkinlik döneminde geçiren kişilerde MS gelişme riskinin, bu enfeksiyonları çocukluk çağında yaşayan kişilerden daha fazla olduğu

bulunmuştur (Compston ve ark., 2008). İnsan lökosit antijeni (HLA)- DRB1*1501 haplotipi' nin varlığının MS riskini 2-4 kat artırdığı (Compston ve ark., 2008), Ebstein Barr Virus (EBV), insan herpes virüs-6 (HHV-6) ve chlamydia pneumonia gibi etmenlerin MS'in potansiyel tetikleyicileri olabileceği belirtilmektedir (Ascherio ve ark, 2007; Handel ve ark., 2010).

Multipl skleroz ve gebelik incelendiğinde, hamilelikte ilk aylarda beslenmenin epigenetik değişikliğe büyük etkisinin olduğu görülmüştür (Hauser SL ve ark., 2009). Ataklar daha çok gebelik dönemi yerine postpartum dönemde fazlalaşmaktadır. Bu durumun hormonal olup olmadığı açıklanamamıştır. Gebeliğin MS'i kötüleştirdiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır (Rowland, 2000).

2.1.4. Multipl Skleroz Patofizyolojisi

Multipl skleroz patolojisi, merkezi sinir sisteminde (MSS) fokal primer demyelinizan plakların geliştiği inflamatuar bir süreçtir. İnflamasyon; T hücreleri, aktif makrofaj veya mikroglia hücreleri tarafından oluşturulmaktadır. Aktif lezyonlarda bu inflamatuar süreç kan beyin bariyeri yıkımı, proinflamatuar sitokinler ve kemokinlerin lokal ekspresyonu ile birliktedir. Miyelin hasarına farklı derecelerde akson hasarları da eşlik etmektedir (Lassmann, 2007; Daroff, 2015). MS'deki en belirgin patolojik bulgu, demyelinizasyon alanları içeren serebral ve spinal plaklardır. Plaklar sıklıkla periventriküler beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kord gibi yerlerde gelişmektedir (Daroff, 2015).

Multipl sklerozun ilerleyici döneminde; plaklar büyümekte olup, ak madde büyük oranda anormal bulgular göstermekte ve korteks açık bir şekilde hasarlanmaktadır (Lassmann, 2007).

Multipl skleroz patogenezinde kalıcı doku hasarı erken dönemde ortaya çıkmaktadır. Aksonal hasarlanma neticesinde kalıcı yeti yitimi gelişmektedir. Remiyelinizasyon erken hastalık dönemlerinde belirgin iken, ileri evrelerde giderek azalmaktadır (Karadayı, H., 2011).

2.1.5. Multipl Sklerozun Klinik Tipleri

Bir MS hastasının hastalığının nasıl ilerleyeceğini kesin olarak tahmin etmenin bir yolu olmasa da, 2013 yılında Uluslararası MS Klinik Araştırmaları Danışma Komitesi

tarafından dört temel MS hastalığı tipi (aynı zamanda tipler veya fenotipler olarak da adlandırılır) tanımlanmıştır: klinik izole sendrom (KİS), relapsing remitting MS (RRMS), sekonder progresif MS (SPMS) ve primer progresif MS (PPMS) (Lublin ve ark, 2014). Aynı komite 2018 yılında, hastalığın "aktivite" ve "ilerleme" terimlerindeki zaman ihtiyacını vurgulamak ve hastalığı tanımlayan "kötüleşme" veya "ilerleme" terimlerini açıklığa kavuşturmak için bir makale yayınlamıştır (Thompson ve ark., 2018).

Bir MS türü olarak kabul edilmese de, radyolojik olarak izole edilmiş sendrom (RIS), geçmişinde ve mevcut durumunda nörolojik semptomları veya nörolojik muayenede anormallikleri olmayan ama beyin ve / veya omurilik MRG'sinde başka bir tanı ile açıklanamayan MS lezyonları ile uyumlu anormallikleri olanları sınıflandırmak için kullanılmıştır. Genellikle bu bireyler, baş ağrısı gibi diğer semptomlar nedeniyle MRG çektirmiş ve MS'te görülenlere benzer görünen lezyonlara sahip oldukları bulunmuştur (Lublin ve ark., 2014). 2020 yılında yapılan bir çalışmada, RIS'li kişilerin yarısından biraz fazlasının on yıl içinde MS geliştirdiği saptanmıştır (Lebrun-Frenay ve ark., 2020). RIS için belirli bir tedavi kılavuzu yoktur ve hangi faktörlerin RIS'li bir kişinin MS geliştirme olasılığını arttırdığını daha fazla tanımlamak için ek araştırmalara ihtiyaç vardır. Değişiklikleri hızlı bir şekilde belirlemek için MRG ve nörolojik semptomların izlenmesi ve nörolojik muayene genellikle önerilir. Teşhis MS ise tedaviye erken başlanabilir. Araştırmacıların RIS'e olan ilgisi yüksektir. İzleme ve tedavi için daha fazla rehberlik sağlayabilecek bir çok çalışma devam etmektedir.

2.1.5.1. Klinik İzole Sendrom (KİS)

Klinik izole sendrom, MS'in ilk sınıflandırmasına dahil edilmemiştir. Klinik izole sendrom şu anda MS olabilecek enflamatuar demiyelinizasyon özelliklerini gösteren, ancak henüz zamanda yayılım kriterlerini karşılamayan bir hastalığın ilk klinik görünümü olarak kabul edilmektedir (Miller ve ark., 2005). Yapılan çalışmalarda beyin MRG lezyonlarıyla birleştirilmiş KİS'in, MS için tanı kriterlerini karşılama açısından yüksek bir risk taşıdığı tespit edilmiştir. (Lublin ve ark., 2014 ; Zuluaga ve ark., 2019 ; Thompson ve ark., 2018 ; Tintoré ve ark., 2000). MS hastalığı için kullanılan ajanların klinik

deneyleri, KİS tanılı ve tedavi görmüş kişilerin daha az sayıda ikincil alevlenme geliştirdiğini göstermektedir (Comi ve ark., 2009).

İzole optik nöropati, beyin sapı sendromu, medulla spinalis tutulumuna bağlı klinik bulgular gözlenirken nadir olarak hemisferik tutulumla karşılaşılmaktadır. Görüntülemede MS'i akla getiren semptomatik ve asemptomatik lezyonlar gözlenmektedir (Efendi H, 2018).

Klinik izole sendrom, en az 24 saat süren ve MSS'in inflamasyon veya demiyelinizasyonun (sinir hücrelerini kaplayan miyelinin kaybı) neden olduğu nörolojik semptomların ilk bölümünü ifade eder. Epizodun genellikle eş zamanlı ateş veya enfeksiyon ile ilişkisi yoktur ve bunu tam veya kısmi bir iyileşme izler. Klinik izole sendrom, monofokal veya multifokal olabilir:

Monofokal epizot: Kişi, tek bir lezyonun neden olduğu tek bir nörolojik belirti veya semptom; örneğin, bir optik nörit atağı yaşar.

Multifokal epizot: Kişi birden fazla yerdeki lezyonların neden olduğu birden fazla belirti veya semptom yaşar (bacaklarda uyuşma veya karıncalanmanın eşlik ettiği optik nörit atağı).

Klinik izole sendrom yaşayan bireyler MS geliştirebilir veya geliştirmeyebilir. KİS teşhisinde, hekimler iki zorlukla karşı karşıyadır: Birincisi, kişinin MSS'deki hasarın neden olduğu nörolojik bir sorun yaşayıp yaşamadığını belirlemek, ikincisi, bu tür bir demiyelinizan olay yaşayan bir kişinin MS geliştirmeye devam etme olasılığını belirlemektir (Comi ve ark., 2009).

Multipl skleroz geliştirme riski yüksek kişiler: KİS'e, MS'de görülenlere benzer MRG ile saptanan beyin lezyonları eşlik ettiğinde, kişinin ikinci bir nörolojik olay geçirme ve MS teşhisi alma ihtimali %60-80 arasındadır (Comi ve ark., 2009).

Multipl skleroz geliştirme riski düşük kişiler: KİS'e MRG ile saptanan beyin lezyonları eşlik etmediğinde, kişinin aynı süre içinde MS ihtimali ise yaklaşık %20'dir (Comi ve ark., 2009).

Multipl skleroz için tanı kriterlerinin 2017 revizyonlarına göre, MS teşhisi, MSS'nin farklı bir yerinde daha erken bir hasar olayının meydana geldiğini doğrulayan MRG bulguları (eski lezyonlar veya yara izleri) ile birlikte KİS'e eşlik ettiğinde

konulabilir. Yeni kriterler, bir kişinin beyin omurilik sıvısında oligoklonal bantların varlığı ile tanı koymaya yardımcı olmaktadır. MRG teknolojisi ilerledikçe, MS tanısının daha hızlı konması ve KİS tanısı alan kişi sayısının azalması muhtemeldir (Thompson ve ark., 2018).

Klinik izole sendrom döneminde doğru bir teşhis önemlidir, çünkü MS geliştirme riski yüksek olan kişiler, ikinci bir nörolojik epizodu ve dolayısıyla MS başlangıcını geciktirmek veya önlemek için bir hastalığı modifiye edici tedavi ile tedaviye başlamaya teşvik edilir. Ek olarak, erken tedavi, inflamasyonu ve sinir hücrelerindeki olası sessiz (herhangi bir belirgin semptom olmadan meydana gelen) hasarın neden olduğu gelecekte ortaya çıkabilecek sakatlığı en aza indirebilir (Efendi H, 2018).

Multipl Skleroz gibi, KİS de doğrudan genetik geçişli veya bulaşıcı değildir. Klinik izole sendrom, kadınlarda erkeklerden iki ila üç kat daha yaygındır. Teşhis konan kişilerin %70'i 20-40 yaşları arasındadır, ancak insanlar daha yaşlı veya daha genç yaşlarda da KİS geliştirebilirler (Comi ve ark., 2009).

Klinik izole sendromla ilişkili semptomlar, miyelin hasarının MSS'de nerede meydana geldiğine bağlıdır (Efendi H, 2018; Thompson ve ark., 2018).

Transvers miyelit: Başlangıç ani olabilir, bir ila iki saat içinde gelişebilir veya bir ila iki hafta içinde aşamalı gelişme gösterebilir. Yaşanan spesifik semptomlar, omuriliğin hangi bölgesinin etkilendiğine bağlıdır ve parezi, kollarda ve bacaklarda normal duyu

hissetme, mesane ve bağırsak problemleri veya boyun hareketinde elektrik şoku hissi olarak tanımlanan Lhermitte semptomu gibi durumlar görülebilir.

Optik sinir (optik nörit): Başlangıç ani olabilir veya saatler ila günler arasında gelişebilir; semptomlar arasında bulanık görme, genellikle tek gözde görme kaybı, göz arkasında ağrı, azalmış renk görme veya kör noktalar bulunur.

Beyin sapı: Mide bulantısı, kusma, çift görme, baş dönmesi, işitme kaybı ve dengesiz yürüme gibi belirtiler görülebilir.

Klinik izole sendrom teşhisinde, bazen acil müdahale gerektirebileceğinden diğer olası nedenleri dışlamak önemlidir. Teşhis süreci şunları içerir (Efendi H, 2018):

- Mevcut epizodun spesifik semptomları ve süresi hakkında bilgiler de dahil olmak üzere eksiksiz bir anamnez
- Nörolojik muayene
- Manyetik rezonans görüntüleme, MSS'de inflamasyon ve demiyelinizasyon (lezyonlar) belirtilerini aramak için kullanılır.
- Semptomların diğer olası nedenlerini belirlemek veya dışlamak için kan testleri yapılır.
- BOS'ta oligoklonal bant mevcudiyeti açısından inceleme için lomber ponksiyon yapılabilir. 2017 McDonald kriterlerine göre, multipl skleroz teşhisi için; teşhisi hızlandırmaya yardımcı olması amacıyla bir kişinin beyin omurilik sıvısında oligoklonal bantların varlığı bir kriter olarak kullanılabilmektedir (Thompson ve ark., 2018).

2.1.5.2. Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS)

En yaygın görülen MS tipidir. Net olarak tanımlanmış, yeni veya artan nörolojik semptomların varlığı ile karakterizedir. Nüks veya alevlenme olarak da adlandırılan bu atakları, kısmi veya tam iyileşme (remisyonlar) dönemleri izler. Remisyonlar sırasında tüm semptomlar kaybolabilir veya bazı semptomlar devam edip kalıcı hale gelebilir. Bununla birlikte, remisyon dönemlerinde hastalığın belirgin bir ilerlemesi yoktur (Thompson ve ark., 2018).

Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS);

• aktif (nüksler ve / veya belirli bir süre boyunca yeni MRG aktivitesi kanıtı ile)

• aktif değil

• kötüleşme (nüksetmeden sonra engellilikte doğrulanmış bir artış) veya

• kötüleşmesiz

olarak karakterize edilebilir (Haschka ve ark., 2020) .

MS'li kişilerin yaklaşık %85'ine başlangıçta RRMS teşhisi konur. Relapsing-remitting (tekrarlayan-düzelen) MS, miyelin (merkezi sinir sistemindeki sinir liflerini çevreleyen yalıtım zarlarının katmanları) ve ayrıca sinir liflerinin kendilerine yapılan inflamatuar ataklarla tanımlanır. Bu inflamatuar ataklar sırasında, aktive edilmiş bağışıklık hücreleri, MS semptomlarını üreten küçük, lokalize hasar alanlarına neden olur. Hasarın yeri çok değişken olduğundan, farklı olgularda tam olarak aynı semptomlar görülmez (Efendi H, 2018).

Relapsing remitting multipl skleroz, yeni MS semptomlarının atak veya nüksleri ile tanımlanırken, MS'in ilerleyen formları daha az atak içerir. RRMS'li kişiler, MRG taramalarında daha fazla yeni beyin lezyonu (plak veya yara izi olarak da adlandırılır) geliştirme ve daha fazla inflamatuar lezyona sahip olma eğilimindedir (Haschka ve ark., 2020). RRMS'de kadınlar erkeklerden iki ila üç kat daha fazla etkilenir. RRMS'li çoğu kişi genellikle 20'li ve 30'lu yaşlarında teşhis edilir (çocuklukta veya daha sonraki yetişkinlikte ortaya çıkabilmesine rağmen) (Lublin ve ark., 2014 ; Efendi H, 2018).

Multipl skleroz semptomları değişkendir ve öngörülemez. Farklı olgularda tam olarak aynı semptomlar görülmez ve her bir kişinin semptomları zamanla değişebilir veya dalgalanabilir. Bir kişi olası semptomlardan yalnızca birini veya ikisini yaşarken, başka bir kişi çok daha fazlasını yaşayabilir. Semptomların çoğu ilaç tedavisi, rehabilitasyon ve diğer yönetim stratejileriyle çok etkili bir şekilde yönetilebilir. Disiplinler arası sağlık uzmanlarından oluşan bir ekip tarafından etkili semptom yönetimi, kapsamlı MS bakımının temel bileşenlerinden biridir (Efendi H, 2018).

Relapsing remitting MS teşhisi için kriterler, merkezi sinir sistemin zaman içinde farklı noktalarda meydana gelen "zamanda yayılım" kanıtını ve en az iki ayrı hasar alanının "mekanda yayılım" kanıtını gerektirir. Teşhis kriterleri uygulanırken teşhisin

konulmasına yardımcı olmak için MRG sonuçları, semptom öyküsü ve nörolojik muayene bulguları ile birlikte kullanır. Ek olarak, semptomlardan sorumlu olabilecek diğer hastalıklar veya koşullar ekarte edilebilmelidir (Thompson ve ark., 2018).

Kriterlerde yapılan son değişikliklere göre bir kişinin beyin omurilik sıvısında oligoklonal bantların varlığı "zamanda yayılım" yerine kullanılabilir, böylece birçok olgu için teşhis süreci hızlanır (Thompson ve ark., 2018).

2.1.5.3. Primer Progresif MS (PPMS)

PPMS, erken relapslar veya remisyonlar olmaksızın semptomların başlangıcından itibaren kötüleşen nörolojik fonksiyon (sakatlığın birikmesi) ile karakterizedir.

Hastalık aktivitesi ve ilerlemesi nörolojik muayene ve MR ile değerlendirilebilir. Hastalık seyrinin farklı zamanlarda izlenmesi, MS tedavi seçenekleri ve prognozu hakkında yorum yapılabilmesine yardımcı olur (Efendi H, 2018).

Aktif PPMS, yeni MRG aktivitesi veya relapslarla birlikte seyreder. Aktivite veya ilerleme olmadan stabil olan PPMS varlığında yeni MRG aktivitesi veya nüksetme görülmez. Aktif olmayan (yeni MRG aktivitesi veya nüks olmayan) ancak artan engellilik birikimi ile ilerleyen türüne non aktif progresif PPMS denir (Efendi H, 2018). PPMS, tekrarlayan MS tipinde görülenden çok daha az inflamasyon içerir. PPMS'li kişiler, tekrarlayan MS hastalarına göre daha az beyin lezyonuna (plak olarak da adlandırılır) sahip olma eğilimindedir ve lezyonlar daha az inflamatuar hücre içerme eğilimindedir. PPMS'li kişiler ayrıca omurilikte beyinde olduğundan daha fazla lezyona sahip olma eğilimindedir. Bu farklılıklar birlikte, PPMS'nin tekrarlayan MS formlarına göre teşhis ve tedavi edilmesini daha zor hale getirir. Nükseden formlarda kadınlar erkeklerden iki ila üç kat daha fazla etkilenirken PPMS'de kadın ve erkek sayısı yaklaşık olarak eşittir. Ortalama başlangıç yaşı, nükseden MS'e göre PPMS'de yaklaşık 10 yıl sonradır, tipik olarak 40'lı veya 50'li yaşlarda teşhis edilir. PPMS'li insanlar, yürüme ile daha fazla sorun yaşama ve işgücünde kalmada daha fazla zorluk yaşama eğilimindedir. Genel olarak, birincil PPMS'li kişiler de gün geçtikçe daha fazla yardıma ihtiyaç duyabilir (Lublin ve ark., 2014 ; Efendi H, 2018).

2.1.5.4. Sekonder Progresif MS (SPMS)

Sekonder progresif multipl skleroz, başlangıçtaki bir relapsing remitting dönemini izler. RRMS teşhisi konan bazı kişiler, zamanla nörolojik fonksiyonda ilerleyici bir kötüleşmenin (sakatlığın birikmesi) olduğu ikincil bir ilerleyen döneme geçeceklerdir. SPMS ayrıca aktif (nüksler ve / veya belirli bir süre boyunca yeni MRG aktivitesi kanıtı ile) veya aktif değil ve ayrıca progrese (relapslar olsun veya olmasın, zaman içinde sakatlığın artması veya yeni MRG'de yeni aktivite) veya ilerleme olmadan şeklinde sınıflanır (Efendi H, 2018).

Sekonder progresif multipl skleroz, başlangıçta relapsing-remitting bir hastalık seyri geçiren kişilerde ortaya çıkar. Diğer bir deyişle SPMS, birçok kişi için hastalığın ikinci aşaması olarak ortaya çıkar. Hastalar inflamasyonun neden olduğu nüksler yaşamaya devam edebilir veya etmeyebilir; hastalık, RRMS'de görülen enflamatuar süreçten, sinir hasarı veya kaybı ile karakterize, daha istikrarlı bir şekilde ilerleyen bir forma kademeli olarak dönüşür (Macaron ve ark., 2019).

Multipl skleroz hastalığı sürecinin erken safhalarında ortaya çıkan ve RRMS'in ayırt edici özelliği olan inflamasyon, zamanla yavaş yavaş azalır. Merkezi sinir sisteminde daha az inflamatuar değişiklik meydana gelir ve kişi daha az nüks yaşar. Hastalığın bu noktasında nüks çok az olsa veya hiç olmasa da, zamanla semptomların kademeli olarak kötüleşmesi yaygındır; bu kötüleşme hastalığın ilerlemesi olarak bilinir. "Sekonder ilerleyen" terimi, sekonder ilerleyen MS'in yalnızca daha önce RRMS yaşamış bir kişide teşhis edilebileceği gerçeğinden gelir (Macaron ve ark., 2019).

Tekrarlayan bir dönemden ilerleyici döneme geçiş kademeli bir süreç olduğundan, hekim tam olarak ne zaman gerçekleştiğini söyleyemeyecektir. Bir kişinin semptomları kötüleşiyorsa, şu noktalara dikkat edilir;

Kötüleşme, son nüksten kalmıştır (başka bir deyişle, enflamatuar atak sona erdikten sonra kalan kalıcı ancak stabil hasar) ve bu, kişinin bir RRMS hastalığı seyri yaşadığı anlamına gelir; veya

Kişi artık enflamatuar nüksler yaşamasa da hastalık kötüleşmeye devam ediyordur ve bu da kişinin sekonder progresif seyreden MS hastalığına geçtiği anlamına gelir (Efendi H, 2018).

MS hastalığının seyri ne olursa olsun, bir kişinin yaşadığı proaktif semptom yönetimi, konforu ve üretkenliği sürdürmek ve yaşam kalitesini artırmak için çok önemlidir (Lublin ve ark., 2014).

2.1.6. Multipl Sklerozda Klinik Belirti ve Bulgular

Multipl skleroz, son derece geniş spektrumda semptom ve bulgular verebilen bir hastalıktır. Belirti ve bulgular merkezi sinir sistemi tutulumunun doğrudan etkilerinin yanı sıra hastalığın dolaylı sistemik etkilerini ve hastalığa özgü durumları da kapsamaktadır (Kister ve ark., 2013).

Multipl skleroz belirti bulguları başlıca kas güçsüzlüğü ve spazmlarını; denge, koordinasyon ve hareket bozukluklarını; duyu kusurlarını, konuşma bozukluklarını, görme bozukluklarını, ürogenital ve gastrointestinal belirti ve bulguları, çeşitli nöropsikolojik belirti ve bulguları, kronik ağrı ve halsizlik gibi konstitüsyonel semptomları içermektedir (Efendi H, 2018; Kister ve ark., 2013). Multipl sklerozda karşılaşılan başlıca belirti ve bulguları başlıklar halinde inceleyecek olursak:

Bilişsel belirti ve bulgular: Gelen bilgileri işleme, yeni bilgileri öğrenme ve hatırlama, düzenleme ve problem çözme, dikkati odaklama ve çevreyi doğru algılama gibi MS'li kişilerin %50' sinden fazlasında etkilenen bir dizi üst düzey beyin işlevini ifade eder. Hafıza, dikkat, görsel-uzamsal fonksiyonlarda ve tamamlayıcı bilişsel fonksiyonlarda bozulmalara ait belirti ve bulgular görülebilir (Bobholz ve ark, 2003). Bilişsel belirti ve bulgular multipl skleroz hastalarının %40-60'ında görülmektir (Rao ve ark., 1991) ve bilişsel bozukluklara hastalığın erken dönemlerinden itibaren rastlanmaktadır (Kister ve ark., 2013; Kalb ve ark., 2018; Grant ve ark., 1984; Achiron, 2003).

Emosyonel belirti ve bulgular: Depresyon, en sık görülen nöropsikiatrik semptomdur (Sadovnick ve ark., 1996). MS hastalarında öfke, anksiyete ümitsizlik gibi duygular sık görülmekte olup intihar tüm MS olgularında ölümlerin %15' inin sebebini oluşturmaktadır (Sadovnick ve ark., 1991).

Halsizlik: Multipl sklerozda en sık görülen belirtilerdendir (Mollaoğlu ve ark, 2009) (Veauthier ve ark., 2016). İnsanların yaklaşık %80'inde ortaya çıkar, evde ve işte çalışma yeteneğini önemli ölçüde etkileyebilir veya minimum aktivite sınırlaması olan bir kişide en belirgin semptom olabilir. Halsizliğin bir ölçüde depresyona bağlı

olabileceği ve depresyon tedavisinden fayda görebileceği düşünülmektedir (Mohr ve ark., 2003).

Ağrı: MS hastalarında ağrı sıklığı %60'ı bulmaktadır (Foley ve ark., 2013). Hastalarda karşılaşılan başlıca ağrılı durumlar baş ağrısı, nöropatik ekstremite ağrısı, ağrılı spazmlar, Lhermite bulgusu, arka ağrısı (back pain), trigeminal nevralji gibi durumlardır. Bu durumlar, doğrudan spinolatalamik tractusun MS tarafından tutulumuna bağlı olabileceği gibi, doğrudan ya da dolaylı yoldan çeşitli mekanizmalar ağrı etyolojisinde rol oynuyor olabilir (Lublin ve ark., 2014).

Ağrı, MS hastaları tarafından en önemli semptomlardan birisi olarak tanımlanmaktadır. Kişinin günlük faaliyetlerini etkileyecek hatta kısıtlılık oluşturacak düzeyde olabilir (Archibald ve ark., 1994).

Multipl skleroz kliniği ve ağrı semptomu farklı şekillerde etkileşim halindedir. Örneğin MS tedavisi ağrıya yol açabileceği gibi (osteoporoz, tedavi ilişkili baş ağrısı), ağrı tedavisine yönelik yaklaşımlar MS semptomlarında artışa (halsizlik gibi) sebep olabilmektedir (Kerns ve ark., 2002).

Çift Görme: Birçok insan için MS'in ilk belirtisidir. Bulanık görme, zayıf kontrast veya renkli görme başlangıcı ve göz hareketinde ağrı korkutucu olabilir ve derhal değerlendirilmelidir (Efendi H, 2018). Konjuge lateral bakışta bozukluğa bağlıdır. Normalde sağ ya da sol yana bakışta bir göz abduksiyon yaparken diğer göz uygun ölçüde adduksiyon yapar ve her iki göz odaklanılan objeye aynı açı ile yönelmiş olur. Multipl skleroz beyin sapındaki "medial longitudinal fasciculus" u tuttuğunda konjuge lateral bakış bozulur çünkü medial longitudinal fasciculus bir taraf abducens nükleusu ile diğer taraf occulomotor nükleusu arasındaki koordinasyonu, dolayısıyla eşzamanlı abduksiyon-adduksiyon uyumunu sağlamaktadır (Balcer ve ark., 2015).

Yürüme Zorlukları: Güçsüzlük, spastisite, denge kaybı, duyusal eksiklik ve yorgunluk gibi çeşitli faktörlerle ilgilidir ve fizik tedavi, yardımcı tedavi ve ilaçlarla düzelme görülebilmektedir (Efendi H, 2018).

Uyuşma veya karıncalanma: Yüz, vücut veya ekstremitelerde (kollar ve bacaklar) uyuşukluk, genellikle MS teşhisi konan kişilerde görülen ilk semptomdur (Hosseini ve ark., 2020).

Spastisite: Sertlik hislerini ve çok çeşitli istemsiz kas spazmlarını ifade eder; herhangi bir uzuvda ortaya çıkabilir, ancak bacaklarda çok daha yaygındır (Hosseini ve ark., 2020).

Parezi: Kullanılmayan kasların kondisyonunun bozulması veya kasları uyaran sinirlerin hasar görmesi sonucu ortaya çıkan MS zayıflığı, rehabilitasyon stratejileri ve mobilite yardımcıları ve diğer yardımcı cihazların kullanımıyla yönetilebilir (Hosseini ve ark., 2020).

Baş dönmesi ve vertigo: Multipl sklerozlu kişiler dengesizlik veya baş dönmesi hissedebilir, çok daha az sıklıkla, kendilerinin veya çevrelerinin döndüğünü hissedebilirler (Solomon ve ark., 2012).

Mesane sorunları: Hastaların en az %80'inde ortaya çıkan mesane disfonksiyonu, genellikle ilaçlar, sıvı yönetimi ve aralıklı kendi kendine kateterizasyon ile oldukça başarılı bir şekilde yönetilebilir (Solomon ve ark., 2012).

Cinsel sorunlar: Multipl Skleroz hastaları dahil genel popülasyonda çok yaygındır. Cinsel tepkiler, merkezi sinir sistemindeki hasarın yanı sıra yorgunluk ve spastisite gibi semptomlardan ve psikolojik faktörlerden etkilenebilir (Hemond ve Bakshi, 2018).

Bağırsak sorunları: Kabızlık, MS hastaları arasında bağırsakların kontrolünün kaybedilmesi gibi özel bir endişedir. Bağırsak sorunları tipik olarak diyet, yeterli sıvı alımı, fiziksel aktivite ve ilaçla yönetilebilir (Solomon ve ark., 2012).

2.1.7. Multipl Sklerozda Tanı

Multipl skleroz tanısı klinik bir tanıdır ve başlıca, manyetik rezonans görüntülemesi ile saptanan tipik beyaz madde lezyonlarıyla ilişkilendirilen belirti ve bulgulara ve MS ile ilişkili olabilecek diğer durumların dışlanmasına dayanır. MS için tanısal olan tek bir laboratuar testi yoktur. Beyin omurilik sıvısı analizlerinde, olguların %90'ından fazlasında immunglobulin düzeylerinde artış ve iki veya daha fazla oligoklonal band mevcuttur. Görsel, işitsel ve somatosensoryel uyarılmış potansiyel ölçümleri klinik olarak sessiz lezyonları göstermede faydalı olabilir. Kan biyokimyası tetkikleri MS ile karıştırılabilecek tanıların dışlanmasında anlamlıdır (Milo ve Miller, 2014).

Multipl skleroz gibi tanısal klinik ya da laboratuar bulgusu olmayan, heterojen özellikteki bir hastalık için tanı kriterleri oluşturmak hem bir gerekliliktir hem de çeşitli güçlükler taşımaktadır. Charcot'nun hastalığı tanımlaması ile başlayarak, MS tanısı koymaya ve ayırıcı tanıya yönelik pek çok kriter seti hazırlanmıştır. Schumacher ve arkadaşları 1965 yılında kriterleri standardize etme yönünde ilk girişimi yapmışlar, bu girişim ile beraber MS tanısında günümüzde de önemini koruyan birtakım kavramları tanımlamışlardır. Bu kavramlar arasında mekanda ve zamanda yayılım kavramları, relapsın tanımı (en az 24 saat sürmesi ve diğer relaps ile arasında en az 30 gün zaman aralığı bulunması gerekliliği), MS tanısında kullanılacak belirti ve bulguların bir başka hastalık süreci ile daha iyi açıklanamaması da vardır (Hemond ve Bakshi, 2018). Schumacher ölçütleri tamamen klinik kriterlere dayanır.

Poser ve arkadaşları tarafından 1983 yılında, MSS'deki asemptomatik hasarı saptamak, lezyonların zamanda ve mekanda yayılımını daha iyi tanımlamak üzere, uyarılmış potansiyellerin EEG ile değerlendirilmesi ve beyin omurilik sıvısı tetkiklerini de içeren Poser Kriterleri yayınlanmıştır.

Yeni ve etkili tedavilerin bulunması, erken tanı ve tedavi ihtiyacının ortaya çıkması ve manyetik rezonans görüntüleme yönteminin uygulamaya girmesi gibi nedenlerle Poser Kriterleri yerine güncel sınıflama kriterlerine ihtiyaç duyulmuş, 2001 yılında McDonald Kriterleri yayınlanmıştır (McDonald ve ark., 2001). McDonald Kriterleri çeşitli güncellemelerle günümüze kadar kullanılagelmektedir. Tablo 2-1'de 2017 yılında revize edilmiş McDonald tanı kriterleri paylaşılmıştır (Thompson ve ark., 2018):

Tablo 2-1. 2017 Revize McDonald Kriterleri

Atak	**Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı**	**MS tanısı için gerekli ek veri**
≥2 atak	≥2	Yok (a)
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alandaki lezyona ait atak (b)	Yok (a)
≥2 atak	1	MSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG (c) ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG (d) ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	MSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG (c) ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG (d) ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS- spesifik OKB (e) varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS-spesifik oligoklonal bant varlığı

a: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılamadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

b: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güvenilirdir. Öyküdeki atağa ait dökümante edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

c: MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2'sinde ≥1 lezyon olması.

d: MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

e: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.

MS: Multipl skleroz, MSS: Merkezi sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band Klinik İzole Sendromlu

2.1.8. Multipl Skleroz Tedavisi

Multipl sklerozun kesin ve kalıcı tedavisi mümkün olmamakla beraber temel olarak üç tip tedavi yaklaşımı vardır; belirtilere yönelik semptomatik tedavi, atak tedavisi ve atakları önleme tedavisi. Tedavi tipik olarak atakların iyileşmesini hızlandırmaya, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya ve MS semptomlarını yönetmeye odaklanır. Bazı hastalar çok hafif semptomlara sahiptir ve hiçbir tedavi gerekmez (Efendi H, 2018).

2.1.8.1. Atak Tedavisi

Yeni bir MS relapsının ana tedavisi kortikosteroidlerdir. Tedavinin amacı, inflamasyonun neden olduğu zararı en aza indirgemek ve iyileşme süresini kısaltmaktır. Tipik tedavi üç ila beş günlük yüksek doz "pulse" kortikosteroidleri içerir. Bu tedavi intravenöz veya ağızdan verilebilir. Bunu bazen oral ilaçla üç ila dört haftalık "azaltma" izler. Azaltma döneminde tedavi tamamlanana kadar aşamalı olarak daha düşük dozlarda ilaç alınır (Kalb ve ark., 2018).

Yüksek doz intravenöz steroidler hastanede veya ayakta tedavi infüzyon merkezinde verilebilir. Yüksek doz oral steroidler de aynı derecede etkilidir ve evde alınabilir, ancak bir gün içinde çok sayıda tablet içmeyi gerektirir (Efendi H, 2018; Macaron ve Ontaneda, 2019).

Bazı olgularda MS'e bağlı akut, şiddetli nörolojik semptomlar vardır ve pulse steroide beklenilen yanıt alınamaz. Böyle olgularda genellikle hastane yatışı gerekir ve 3 ila 5 gün süreyle "plazma değişimi" adı verilen bir tedavi uygulanır. Plazma değişiminde potansiyel olarak zararlı antikorları uzaklaştırmak için hasta kanı filtrelenip plazma kısmı ayrılırken hastadan çekilen plazma yerine donörlerden alınan plazma uygulanır. Plazma değişimi ile tedavi, MS'de sık kullanılan bir tedavi yöntemi değildir (Efendi H, 2018).

2.1.8.2. Hastalık Modifiye Edici Tedaviler

Karmaşık ve tam olarak anlaşılmayan bir immünomodülatör etki mekanizmasına sahip sentetik bir polipeptit olan glatiramer asetat (GA)'ın etkinliği, çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör randomize bir klinik çalışma olan PROMiSe çalışmasında, PPMS'li hastalarda plaseboya karşı araştırılmıştır. 3 yıllık dönem sonunda GA, radyolojik aktivite belirteçlerini azaltmış ve erkeklerde özürlülüğün ilerlemesi üzerinde bir miktar fayda

sağlamıştır, ancak birincil sonuç üzerinde hiçbir etkisi bulunmamış ve çalışma erken sonlandırılmıştır (Wolinsky ve ark., 2007).

Ocrelizumab, B hücrelerinde CD20 antijenini hedefleyen insana uyarlanmış (humanize) bir monoklonal antikordur. Ocrelizumab, anti-inflamatuar etkilerini B hücrelerinin hızlı ve derin bir şekilde tükenmesine neden olarak gösterir. Ocrelizumab, iki faz 3 çift kör, plasebo kontrollü randomize klinik çalışmada RRMS'li hastalarda (OPERA I ve II) ve PPMS'li hastalarda (ORATORIO çalışması) değerlendirilmiştir (Hauser ve ark., 2017). ORATORIO çalışmasında, ocrelizumab, plaseboya kıyasla 24. haftada sakatlık ilerlemesi riskini önemli ölçüde azaltmıştır (ocrelizumab ile %29,6 ve plasebo ile %35,7). PPMS'de ocrelizumab ile tedavi, plaseboya kıyasla 120 haftada, T2 lezyon hacmi ve beyin atrofisinde kötüleşmeyi de azaltmıştır .

Siponimod seçici bir sfingosin-1-fosfat reseptörü 1 ve 5 modülatörüdür, lenfositlerin lenf düğümlerinden çıkışını engeller ve böylece MSS'ye girişlerini azaltır. Antiinflamatuar etkilerine ek olarak, siponimodun preklinik çalışmalarda nöroprotektif ve onarıcı özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. EXPAND çalışmasının sonuçlarına göre SPMS tedavisi için onaylanmıştır. Plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, siponimod grubunda 3 ve 6 aylık doğrulanmış sakatlık ilerlemesine (sırasıyla %21 ve %26 göreceli risk azalması) kadar önemli bir azalma gözlemlenmemiş. Siponimod grubunda, yıllık nüksetme oranı, nüksetme süresi ve gadolinyum tutan lezyonlar ve yeni/genişleyen T2 lezyonları dahil olmak üzere hastalık aktivitesi belirteçlerinde de önemli azalma gözlenmiştir. Başlangıca göre beyin hacmi değişikliği, plaseboya kıyasla 12. ve 24. ayda siponimod grubunda daha düşük bulunmuştur (Hauser ve ark., 2017).

Mitoksantron, B ve T lenfositlerinin replikasyonuna ve proliferasyonuna müdahale eden bir DNA interkalasyon ajanıdır. Günümüzde kullanımı, bilinen ciddi yan etkiler (kardiyo-toksisite, lösemi, amenore, enfeksiyonlar, alopesi, lökopeni, anemi ve hepatotoksisite dahil) ve daha güvenli HMT'lerin mevcudiyeti nedeniyle sınırlıdır. (MIMS) çalışması, RRMS veya SPMS kötüleşen hastaları plaseboya veya düşük (5 mg/m2) veya yüksek (12 mg/m2) dozlu mitoksantrona randomize eden çift kör, çok merkezli, iki yıllık faz 3 bir çalışmaydı. Katılımcıların yaklaşık yarısında, kayıttan önceki yıl içinde klinik aktivite olsun veya olmasın ilerleyen MS vardı. Birkaç yıl sonra, MIMS deney grubu, düşük ve yüksek dozlu mitoksantronun, kötüleşen RRMS veya SPMS'li hasta alt grubunda radyolojik aktivite ölçümleri üzerindeki etkisini analiz etmiş ve

şaşırtıcı bir şekilde mitoksantronun gadolinyum tutan lezyon mevcudiyeti üzerinde tutarlı bir etkisi gösterilememiştir (Krapf ve ark., 2005).

Kladribin, hücresel metabolizmayı bozarak, DNA sentezini ve onarımını inhibe ederek ve ardından etkilenen hücrelerin apoptozunu engelleyerek T lenfositlerinde hızlı ve uzun süreli azalmalar ve B lenfositlerde hızlı ancak geçici azalma sağlar (Montalban ve ark., 2018).

Progresif MS'deki diğer antiinflamatuar hastalık modifiye edici ajanlarla ilgili yapılan çalışmalar yanıltıcı sonuçlar vermiştir. İnterferon-beta (IFN-β), karmaşık immünomodülatör etkilere sahiptir. RRMS'deki erken tedavi, antiinflamatuvar etkilere atfedilebilen ikincil PSMS'ye dönüşümü azaltmasına rağmen, IFN-β'nın progresyon üzerindeki yararlı etkisine dair sağlam bir kanıt yoktur (Brown ve ark., 2019; Bergamaschi ve ark., 2016). IFN-β, İkincil SPMS'de plasebo alanlara kıyasla özürlülük progresyonuna kadar geçen süreyi önemli ölçüde geciktirmiştir (Kappos ve ark., 2001). Bununla birlikte, Kuzey Amerika SPMS IFN-β-1b çalışmasında plaseboya kıyasla altı aylık sürekli EDSS progresyonuna kadar zaman açısından bir farklılığın gözlenmediği tutarsız sonuçlar elde edilmiştir (Panitch, 2004). Bir post-hoc analizde ise seçilmiş hasta alt gruplarında tedavi faydasının beklenebileceği sonucuna ulaşılmıştır (Kappos ve ark., 2004).

Bazı ajanların sakatlığın ilerlemesini yavaşlatmada yararlı olduğu gösterilmiş olsa da, progresif MS de herhangi bir molekülün ilerlemeyi durdurma veya nörolojik hasarı tersine çevirme etkinliği gösterilmemiştir. Nörolojik hasarı tersine çevirme için umut verici olduğu düşünülen iki terapötik yaklaşım vardır: remiyelinizasyon ve nöroproteksiyon. Remiyelinizan ajanlar teorik olarak hasarı onarabilir ve nöroprotektif ajanlar teorik olarak aksonal kaybı önleyebilir. Bazı yöntemlerle pre klinik çalışmalarda test edilmek üzere birçok ümit verici remiyelinizan molekül üretilmiş ve bunu faz 1, 2 ve 3 denemeleri izlemiştir. Ne yazık ki, sonuçlar çoğunlukla olumsuz olmuştur (Macaron ve Ontaneda, 2019).

2.1.8.3. Semptomlara Yönelik Tedavi

Multiple sklerozlu hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek ve uzun süreli idame tedavilerinin yararlı etkisini tamamlamak için semptom yönetimi esastır. MS'te en sık karşılaşılan semptomlar arasında yorgunluk, spastisite ile ilgili semptomlar, nöropatik

ağrı, idrar disfonksiyonu, uyku bozuklukları ve ruh hali değişiklikleri yer alır. Çok sayıda hasta, çoğu birbiriyle ilişkili olabilen birden fazla semptomdan şikayetçidir. Örneğin, zayıf uyku ve depresyon, günlük yorgunluğu kötüleştirir ve bu nedenle yorgunluk semptomu yalnızca hastalığa atfedilemez. Rutin değerlendirmeler, doğrulanmış ölçekler kullanılarak kalıcı semptomlar için taramayı içermelidir (Marrie ve Hanwell, 2013) .

Semptom tedavisinde genellikle en fazla özürlülüğe yol açan semptomu tedavi etmekle başlamak, ilaçları yavaşça arttırmak, birden fazla semptomu kapsama potansiyeline sahip molekülleri kullanmak ve çoklu ilaç kullanımını önlemek esastır. Spesifik semptomları tedavi etmek için farmakolojik ve farmakolojik olmayan yaklaşımları birleştirmek önemlidir. Örneğin, yürüme zorlukları fizik tedavi, spastisite yönetimi ve dalfampridin ile tedavi edilebilir. Fiziksel, mesleki ve konuşma terapisine de önemli bir vurgu yapılmalıdır. Multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirme ve tedavi, progresif MS'da disfonksiyonların optimal bakımı için anahtar özelliktedir. Genel sağlık önlemleri ve komorbiditelerin yönetimi, en önemlisi hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabet kontrolü, sağlıklı beslenme, kilo kaybı, sigarayı bırakma, D vitamini takviyesi, osteoporoz yönetimi hastalara her zaman önerilmelidir (Efendi, 2018; Macaron ve Ontaneda, 2019).

2.2. Multipl Skleroz ve Gebelik

Multipl skleroz insidansı kadınlarda erkeklere göre iki ila üç kat daha fazladır. MS başlangıcı 20 ila 40 yaş arası kadınlarda yaygındır ki bunlar doğurganlık yılları olduğu için, gebeliğin MS üzerindeki etkisi önemli bir klinik sorundur (Voskuhl ve Momtazee, 2017).

Geçmişte, özellikle 20. yüzyılın ilk yarısında, hamileliğin MS'da bir risk olduğu düşünülmekteydi. Bazı çalışmalar MS'in olumsuz gebelik sonuçları riskini artırdığını öne sürse de, çalışmaların çoğu gebelik sırasında komplikasyon riskinin ve doğum sonucunun sağlıklı kadınlarla aynı olduğunu göstermektedir (Borisow ve ark., 2014). Yapılan çalışmalarda pek çok hasta sezaryen ile doğum yapma tavsiyesini aldıklarını bildirirken, güncel çalışmalar MS hastalarında sezaryenin vajinal doğuma tercih edilemeyeceğini göstermiştir (Van Der Kop ve ark., 2011; Mueller ve ark., 2002). Epidural anestezinin post partum relaps oranını artırmadığı ve MS hastalarında da kullanılabileceği kanıtlanmış olmasına rağmen, hastalar sıklıkla epidural anesteziye karşı tavsiye aldıklarını bildirmişlerdir. Hastalar şikayetlerini bildirmediğinden veya doktorlar rutin

olarak bunları sorgulamadığından, cinsel işlev bozukluğu sorunu genellikle hafife alınmış gibi görünmektedir (Fragoso ve ark., 2018). Kısaca özetlemek gerekirse, son yıllarda literatürde MS ve gebeliğe ilişkin artan veriler mevcuttur. Ancak bu bulguların klinik uygulamaya aktarılma düzeyi belirsizdir (Borisow ve ark., 2014).

Belirsizlikler, gebelikte MS farmakoterapisi için de geçerlidir. Son yıllarda gebelik kayıtları, gebelik sırasında IFN-β ve GA maruz kalmanın nispeten güvenli göründüğünü göstermiştir. Bununla birlikte, gebelik tespit edildiğinde IFN-β veya GA tedavisinin kesilmesi genel olarak kabul edilmektedir (Sandberg-Wollheim ve ark., 2011). Monoklonal antikor natalizumab ve sfingosin reseptör modülatörü fingolimod için gebelikle ilgili sınırlı veri mevcuttur (Hoevenaren ve ark., 2011). Mitoksantron, teratojenik etkileriyle bilinir. Kadınlarda ve hatta çocuk sahibi olmak isteyen erkek hastalarda gebelikten en az altı ay önce kesilmesi önerilir (Houtchens ve Kolb, 2013). Şimdiye kadar, immünomodülatör tedaviye emzirmek yerine doğrudan doğumdan sonra başlamanın veya HMT'yi emzirme lehine ertelemenin uygun olup olmadığı konusunda güvenilir veri yoktur (Borisow ve ark., 2014).

Hamile kalmayı planlayan veya hamile olan MS hastalarının rehberlik açısından karşılanmayı bekleyen ihtiyaçları vardır. Kadın doğum uzmanları genellikle MS danışmanlığında deneyimli olmadığından ve bunun tersi, nörologların kadın doğumla ilgili çok az bilgisi olduğundan, hamile MS hastaları yetkin tavsiye almakta zorluk yaşayabilmektedir (Borisow ve ark., 2014).

2.2.1. Gebelikte Fizyolojik ve İmmünolojik Değişiklikler

Maternal bağışıklık sisteminin immünmodülasyonunun doğal olarak meydana geldiği bilinmektedir ve gelişmekte olan fetüs için koruyucu olduğu düşünülmektedir. Bir fetüs, babadan gelen proteinleri de içerdiğinden yarı yabancı bir allogrefttir. Aslında, sedef hastalığı ve romatoid artrit dahil olmak üzere diğer hücre aracılı otoimmün hastalıklar da gebelik sırasında iyileşir. Hamilelik sırasında, östrojenlerde ve progesteronda artış da dahil olmak üzere birçok değişiklik meydana gelir ve bu değişiklikler immünmodülasyondan sorumlu olabilir. Bu hormonlar hamilelik sırasında kademeli olarak artar ve hastalığa karşı en büyük koruyucu etkinin görüldüğü üçüncü trimesterde zirve yapar. Kortizol gibi diğer hormonlar da hamilelik sırasında daha az da olsa değişir. Östrojenlerin çeşitli nörolojik hastalık modellerinde nöroprotektif olduğu gösterilmiştir ve normal bilişsel gelişimde rol oynadığı bilinmektedir. Gebeliğin

sonlarında östrojenler en yüksek seviyelere ulaşırlar. Ayrıca hamilelik sırasında bağışıklık sistemi dinamik ve duyarlıdır, fetal proteinlere tolerans gösterir ve fetal büyümeye izin verir (Krysko, 2020). Gebelikte görülen immünomodülatör ve nöroprotektif farklılıkların evrimsel olarak avantajlı olduğu düşünülmektedir, çünkü bu özellikler fetüsün anneden farklı bir organizma olarak sağ kalımını arttırır ve gelişmekte olan beyni maternal etkilerle zararlanmaya karşı korur. Bu mekanizmanın amacı fetüsü korumak olabilir ama sonuç MS'li anneler için de olumludur (Voskuhl ve Momtazee, 2017).

Multipl skleroz hastalarında gebelikte T hücre klonlarının bileşimi daha düzgün dağılım olacak şekilde değişiklik gösterir ve birinci trimesterden üçüncü trimestere nüks oranının düşmesine potansiyel olarak katkıda bulunur. Nüks etme ile ilişkili T hücre klonları doğumdan sonra genişler. Kadınlar, hamilelik öncesi bağışıklığı yavaş yavaş geri kazanırlar ve doğum sonrası gebelik hormonlarında azalma olur, bu da, immünolojik mekanizmalar net olmasa da, hastalık nüksüne neden olabilir. (Neuteboom ve ark., 2010; Airas ve ark., 2008). CD4+, interferon üreten T hücrelerinde ve CD56 NK hücrelerinde azalma, doğum sonrası MS relapsları ile ilişkilendirilmiştir. B hücrelerinin immüno-patojenik rolünün giderek daha fazla tanınmasına ve bu hücrelerin kadın seks hormonları tarafından uyarılmaya duyarlı olmasına rağmen, bunların hamilelik tarafından modüle edilip edilmediğini araştıran çok az çalışma vardır. Hamilelik ve immünomodülasyon arasındaki karmaşık ilişkileri açıklığa kavuşturmak için immün hücre alt tiplerindeki fonksiyonel değişiklikleri araştıran daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Voskuhl ve Momtazee, 2017).

2.2.2. Gebelik ve Multipl Skleroz Patofizyolojisi

Dolaşımdaki gebelik hormonlarındaki değişiklikler, MS patolojisinin altında yatan immün yanıtlar üzerinde etkilere sahiptir. Akut MS relapslarının sayısı, hamilelik sırasında, özellikle üçüncü trimesterde yaklaşık olarak yarı yarıya azalır ve postpartum üç ay boyunca yaklaşık iki katına çıkar (McCombe ve Greer, 2013). Gebeliğin muhtemelen uzun vadeli seyir veya sekonder progresif MS olasılığı üzerinde etkisi yoktur. MS hastası olmak çocuk sahibi olmayla ilgili karar vermeyi etkiler. Genel olarak, hamileliğin MS üzerindeki etkisi düşünüldüğünde gebeliğin MS açısından bir endişe kaynağı olmasına gerek yoktur (Voskuhl ve Momtazee, 2017).

2.2.3. Gebelik Kararının Verilmesi

Gebelik kararını vermeden önce genellikle çeşitli endişeler yaşanır. Bunların başlıcaları MS'in doğurganlık üzerindeki etkisi, hayatlarının ileri yıllarında çocuklarda MS riski, hamilelik öncesinde anne ya da bababın, hamilelik sırasında annenin kullandığı MS ilaçlarının çocuk üzerine getireceği olası risk, gebeliğin MS seyri üzerindeki etkisi; MS'in çocuk bakımı sağlama becerisi üzerindeki etkisi ve hastalığın aileye getireceği sosyoekonomik yük oluşturmaktadır. (Borisow ve ark., 2014).

MS'in doğurganlık üzerindeki etkisi hala bir tartışma konusudur. Hormonal anormallikler ve cinsel işlev bozukluğu, MS'lu kadın hastalarda doğurganlığı etkileyebilir. Buna rağmen, toplum temelli çalışmalar, spontan gebeliklerin ve gebeliğe kadar geçen sürenin genel popülasyondan farklı görünmediğini göstermiştir (Hellwig, 2014). Klinik gözlemlerden elde edilen kanıtlara göre mitoksantron ve siklofosfamid gibi belirli immünosupresan ajanların kullanımı, azalmış doğurganlık ve üreme toksisitesi ile ilişkilidir (Hellwig ve ark., 2009; Michel ve ark., 2012; Correale ve ark., 2012). Gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) agonistlerinin bağışıklık hücresi çoğalmasını uyardığı bilinmektedir; sitokin, kemokin ve endotelyal büyüme faktörü üretimi; yanı sıra östrojen seviyeleri. GnRH antagonistlerinin kullanımı daha az risk taşıyor gibi görünmektedir, ancak bunun yine de uygun prospektif çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir. Gebe kalana kadar hastayı GA veya IFN-β tedavisinde tutmanın nüks riskini önlemeye yardımcı olabileceğine dair kanıtlar vardır. Gebelik planlaması MS'li birçok kadın için önemli bir husustur. Modifiye edici ilaçları gebelik ve emzirme bağlamında tartışmak çok önemlidir. Genellikle gebelik öncesi klinik nöroloji muayenesi ve MRG yoluyla temel durumun belirlenmesi ve gebelikle uyumlu bir modifiye edici ilaç seçilmesi önerilir. Birinci ve üçüncü üç aylık dönemdeki nöroloji muayenesi ve daha sonrası için de emzirme ve doğum sonrası planlar yapılabilir. (Borisow ve ark., 2014; Krysko, 2020; Canibaño ve ark., 2020).

Özellikle kadınlar hastalık başlangıcında sıklıkla çocuk doğurma yaşında olduklarından ve bazı modifiye edici ajanlar potansiyel teratojen özellikte olduğundan doğum kontrolü MS'de önemli bir konudur. Doğum kontrolünün MS riski ve buna bağlı sakatlık üzerindeki etkisi, aile planlaması, doğum kontrol yöntemi gibi birden çok boyut dikkate alınmalıdır (Hellwig ve ark., 2016).

Önceki çalışmalar, hormonal kontrasepsiyonun MS geliştirme riski üzerinde karışık etkileri olduğunu bildirmiştir (Hellwig ve ark., 2016). Farklı popülasyon tabanlı, vaka-kontrol veya kohort çalışmaları, oral kontraseptifin (OKS) koruyucu, nötr, veya hatta olumsuz bir etkisi olduğu sonucuna varmıştır (Hernán ve ark., 2000; Alonso ve ark., 2005; Holmqvist ve ark., 2010). İsveçli MS kayıt sonuçları, ilk MS semptomlarından önce OKS kullanımının MS başlangıç yaşının daha ileri yaşlarda olduğunu göstermiştir (McCombe ve Greer, 2013). Öte yandan, bir vaka kontrol çalışması, MS veya KİS riskinin biraz arttığını göstermiştir (Hellwig ve ark., 2016). Bu çalışmaların çoğunun sınırlamaları arasında gözlemsel tasarım, küçük örneklem boyutu olduğundan OKS'nin MS riski üzerindeki etkisine ilişkin kesin sonuçlar belirsizliğini korumaktadır (Hellwig ve ark., 2016).

İdeal olarak, kadınlar gebe kalmadan önce bir hastalık ve tedavi stabilitesi dönemini hedeflemelidir. Kadınlarda hamilelik sırasında modifiye edici ilaçlara devam edip etmeme ve emzirme ile ilgili planlar dahil olmak üzere, gebe kaldıktan sonra gelecek planlarını oluşturmaya özen gösterilmelidir. Bu tür tartışmalar özellikle daha aktif hastalığı olan kadınlarda geçerlidir. Gebelikte potansiyel teratojenisiteye sahip veya kontrendike olan modifiye edici ilaçlar kesilmeli ve gebe kalmadan önce kabul edilebilir alternatiflerle değiştirilmeli veya istenmeyen gebelik durumunda mümkün olan en kısa sürede değiştirilmelidir. Ek olarak, yakın gelecekte hamilelik planları olan kadınlarda tedaviye başlamadan önce, belirli modifiye edici ilaç (fingolimod ve natalizumab) kesilmesinden sonra rebound aktivitesi eğilimi göz önünde bulundurulmalıdır. Gebelikten önce daha aktif hastalığı olan kadınlarda, rebound riski olmayan, yüksek düzeyde etkili tedavilerin kullanılması, hastalık kontrolü ile düşük potansiyel maruziyet ve fetüs riski arasında bir denge sağlayabileceğinden tercih edilebilir. Daha az aktif hastalığı olan kadınlarda, enjekte edilebilir tedavileri gebe kalana kadar veya hatta hamilelik boyunca sürdürmek güvenli görünür ve olumlu bir risk-yarar oranı sunabilir (Krysko, 2020).

2.2.4. Multipl Skleroz ve Gebelik Süreci

Doğum planı geliştirilirken yorgunluk, alt ekstremite güçsüzlüğü ve spastisite gibi hastalıkla ilişkili faktörler dikkate alınmalı ve doğum öncesi bakım sırasında tartışılmalıdır. Baklofen ve dalfampridin gibi yaygın olarak kullanılan semptomatik tedaviler gebelikte kontrendike olduğundan, daha büyük semptomları yönetmek için fizik

tedavinin düşünülmesi gerekebilir. Klinisyenlerin endişesi, doğum sırasında sezaryen doğumda bir artışa veya araçsal müdahalelere yol açabilme riskidir. Bununla birlikte, MS'li kadınlarda artmış sezaryen doğumlar, kültürel ve coğrafi etkilerle karıştırılabilir. Pek çok ülkede, doğum sırasında doğum bakımı ebeler tarafından yönetilmektedir (Krysko, 2020).

Bu aşamada, MS'li tüm kadınlara ve eşlerine tanı sırasında veya hemen sonrasında, MS ve hamilelik hakkında bilgi vermek ve herhangi bir endişeyi önceden tahmin etmek için danışmanlık sağlanmalıdır (Canibaño ve ark., 2020) .

Gebelik; hastalık aktivitesini, ciddiyetini ve modifiye edici ajanların gebelik ve fetüs üzerindeki potansiyel etkisinin hesaba katıldığı dikkatli bir planlama gerektirir. Danışmanlık ayrıca hastanın psikolojik ve bilişsel durumunu da dikkate almalıdır. Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar, hamile kalma istekleri nedeniyle modifiye edici ajanları ertelememelidir. Bu bağlamda ve diğer hücre aracılı otoimmün hastalıklara benzer şekilde zamanlama çok önemli olabilir çünkü herhangi bir doğum kontrol yönteminin MS'un klinik seyrini etkilediğine dair hiçbir kanıt yoktur. Özellikle, yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptiflerin antiinflamatuar etkileri olabilir ve IFN-β ile kombinasyon halinde kullanıldıklarında, MRG görüntülemesinde yeni T2 lezyonlarının gelişme oranını azaltmada etkilidirler (Canibaño ve ark., 2020) .

Multipl sklerozla ilgili konular arasında alkol ve sigaradan kaçınmak ve dengeli bir diyetin yanı sıra iyi uyku hijyeni sağlamak da yer alır. Hamilelik sırasında annede D vitamini eksikliğinin rolü net olarak belirlenmiştir. Erken gebelikte düşük maternal D vitamini düzeyleri olan kadınların çocuklarında, düşük D vitamini düzeylerine sahip olmayan kadınlara kıyasla, yaklaşık iki kat daha yüksek MS riski saptanmıştır. Bu nedenle, MS'li kadınların gebe kalmadan önce günlük ortalama 1000-2000 ünite D vitamini almaları ve seviyelerin 30 ile 40 ng/mL arasında olmasını sağlamaları tavsiye edilir (Jalkanen ve ark., 2015). Ek olarak ve tüm gebelikler için standart bir öneri olarak, perikonsepsiyonel folik asit takviyesi (günde 0,4-0,8 g oral) nöral tüp defektlerinin oluşumunu ve nüksünü azaltır. İdrar yolu enfeksiyonu potansiyeline de özel dikkat gösterilmelidir (Canibaño ve ark., 2020).

Etkisizleştirilmiş aşılar, ör. mevsimsel grip ve tetanoz, hamileliğin her aşamasında güvenle kullanılabilir. Bakterilerle BCG (Bacillus Calmette Guérin), tifo ve zayıflatılmış virüslerle (kızamık kabakulak-kızamıkçık, suçiçeği / zoster ve rotavirüs) aşılar gebeliğin

gebelik öncesi döneminde ve gebeliğin son üç ayında güvenlidir. Gerekirse, polisakkarit pnömokok ve hepatit B aşısı hamilelik sırasında kullanılabilir. Ancak MS'li hamile kadınlarda canlı virüs aşılarından (örn. sarı humma) kaçınılmalıdır (Krysko, 2020 ; Hellwig, 2014).

2.2.5. Gebelik ve Multipl Skleroz Tedavi Planlaması

Multipl sklerozlu kadınlar, şu anda ruhsatlı olan modifiye edici ajanların hiçbiri ile hormonal kontrasepsiyonun etkileşime girmediği hususunda bilgilendirilmelidir. Modifiye edici ajanların gebelik öncesi, sırası ve sonrasındaki yarar / risk profiline ilişkin değerlendirmeler ideal olarak tanı anında veya hemen sonrasında yapılmalıdır ve daha sonra düzenli olarak tekrarlanmalıdır. Bu durum, stresli durumlardan ve potansiyel olarak teratojenik ilaçlara maruz kalmadan kaçınmaya yardımcı olur. Hamilelik sırasında MS tedavisi, yaş, önceki nüksler ve bunların ciddiyeti, MRG aktivitesi, hastalığın ilerlemesi, sakatlık, tedaviyi bırakma riski ile tedaviyi sürdürme riski ve son olarak hastanın ihtiyaçlarına göre ayarlanmalıdır (Hellwig ve ark., 2016).

Klinik deneyler sırasında meydana gelen az sayıdaki gebelik nedeniyle elde edilen veriler gebelik sırasında modifiye edici ajanların güvenliğine ilişkin önerileri doğrulamaya yetmemektedir. Bu nedenle, çoğu modifiye edici ajanın faydaları fetüse yönelik potansiyel risklerden daha ağır basmadığı sürece, genellikle hamilelik sırasında kullanılması önerilmez. Gerekirse, modifiye edici ajanlar için arınma süresi mümkün olduğu kadar kısa olmalıdır. Bununla birlikte, herhangi bir modifiye edici ajanın temizlenmesini gerektiren yüksek düzeyde aktif MS'li kadınlar, artmış nüks riskine maruz kalmaktadır ve gebelik doğrulanana kadar aylık pulse kortikosteroid dozlarından faydalanabilir (Krysko, 2020 ; Handel ve ark., 2010).

Doğum sonrası dönemde atak riski, gebelikten önceki 12 aylık ve 24 aylık ataksız dönem ile bağımsız olarak ilişkili olduğundan, hastalık aktivitesinin gebe kalmadan en az bir yıl önce stabil olması önemlidir. Çoğu modifiye edici ajanın kullanımı emzirme döneminde kontrendikedir ve ilaç kullanımını doğumdan kısa bir süre sonra yeniden başlatma kararı, doğum sonrası dönemde potansiyel hastalık aktivitesinin artma riski ve emzirmenin faydalarına karşı bebek üzerindeki olumsuz etkilerin dikkatlice değerlendirilmesini içermelidir (Hellwig , 2014).

Geçtiğimiz on yılda, MS'te hastalık modifiye edici tedavi seçeneklerinde muazzam bir artış olmuştur. Hafif hastalığı olan çoğu kadın hamilelik sırasında nüksetmez ve hamilelik sırasında tedavi güvenli bir şekilde durdurulabilir. Enjekte edilebilir tedaviler (glatiramer asetat ve interferon-β) en kapsamlı güvenlik verilerine sahiptir ve en azından gebe kalana kadar güvenli olduğu saptanmıştır. Pek çok kadın hamileliğinin farkına vardıklarında, çoğunlukla ilk dönemde tedaviyi bırakır. Bu nedenle, glatiramer asetat için kısa dönemli mevcut veri ile birlikte, tüm gebelik maruziyetine ilişkin çok az veri mevcuttur (Krysko, 2020).

2.3. Multipl Skleroz ve Doğum Eylemi

Multipl skleroz ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar olsa da, MS'li kadınlar ve genel popülasyon arasında gebelik yaşı, doğum ağırlığı, hastaneye yatış süresi ve yardımlı vajinal doğum veya sezaryen sıklığı açısından önemli farklılıklar yoktur (Kelly ve ark., 2009). Daha fazla klinik kanıt için daha fazla özürlülüğü olan kadınlarda doğum eylemi indüksiyonu ile ilgili araştırma gerekmektedir. Ne epidural anestezi ne de sezaryenin, doğum veya postpartum MS seyri üzerinde olumsuz etkilerle ilişkisi saptanmamıştır (Krysko, 2020).

2.3.1. Multipl Sklerozlu Gebelerde Doğum Şeklinin Belirlenmesi

Multipl sklerozlu kadınlardan doğan bebekler arasında daha yüksek erken doğum oranları ve daha düşük doğum ağırlığı bildiren çalışmalar vardır. Multipl skleroz ve epilepsili kadınlarda doğumların ve gebelik komplikasyonlarının insidansını tahmin etmek için hastane yatışlarının incelendiği bir çalışmada, kadınlarda gebeliğe bağlı hipertansiyon veya erken membran rüptürü riskinde bir artış bulunmamış, ancak doğum öncesi hastaneye yatış, intrauterin büyüme geriliği ve sezaryen doğum riskinde bir artış bulunmuştur (Kelly ve ark., 2009). Aynı çalışmada MS ve epilepsili kadınlarda gebeliğe bağlı hipertansiyonda artış bulunamamışken, sonuçlar hamilelik sırasında gebelikle ilişkili hipertansiyon gibi maternal komplikasyon riskinde artış görülmeyen diğer çalışmaların bulgularını desteklemektedir (Katz ve ark., 2006 ; Thomas ve ark., 2009). Bir Norveç araştırmasında gestasyonel hipertansiyon ve doğum öncesi hastaneye yatış oranlarının arttığı bulunmuştur (Borthen ve ark., 2009).

Multipl sklerozlu kadınlarda intrauterin büyüme geriliği (IUBG) ile ilgili veriler değişiklik göstermektedir. Bazı çalışmalar MS'un ölü doğum ve konjenital malformasyon

riskinde fark yaratmadığını saptamıştır (Confavreux ve ark., 1998 ; Finnell ve Burn, 2000; Kelly ve ark., 2009).

Birleşik Krallık'ta MS'li kadınlarla ilgili yürütülen çalışmalarda sezaryen oranlarında artış gösterilememişken (Worthington ve ark., 1994), Avrupa ve Norveç'te yapılan diğer çalışmalarda görülmüştür (Confavreux ve ark., 1998 ; Dahl ve ark., 2006 ; Dahl ve ark., 2005). Daha önceki çalışmalar arasındaki sezaryen oranlarındaki fark, farklı çalışma metodolojilerinin ve dahil etme kriterlerinin bir sonucu olabilirken, bu tutarsızlık aynı zamanda kültürel faktörlerin nörolojik hastalığı olan kadınlarda sezaryen oranlarını etkileme olasılığını da gösterebilir. Bir çalışmada, MS'li kadınlar için vajinal doğum sırasında ilerleme başarısızlığının bir sorun olabileceği öne sürülmüştür (Dahl ve ark., 2006). Bu bulgu yorgunluğun, alt ekstremitelerde spastisitenin, doğum eyleminin yavaş ilerlemesinin ve/veya pelvik organ disfonksiyonunun bir yansıması olabilir ve bunların tümü MS ile ilişkili olabilir (Kelly ve ark., 2009).

2.3.2. Multipl Sklerozlu Gebelerde Uygulanan Anestezi

Multipl sklerozda epidural, peridural, kaudal, spinal, subaraknoid veya intratekal analjezinin kullanımıyla ilgili bildirilen herhangi bir olumsuz sonuç yoktur. MS hastalarında merkezi nöroaksiyel analjezi için güncel kılavuzlar belirsizdir ve klinisyene karar verme için sınırlı bir temel sunar (Hebl ve ark., 2006). Amerikan Bölgesel Anestezi ve Ağrı Tıbbı Topluluıu (ASRA), 2008 uygulama kılavuzunda "Mevcut literatür nöraksiyal anestezinin güvenliğini ne doğrulamakta ne de çürütmektedir. SSS veya periferik sinir sistemi nörolojik bozuklukları olan hastalarda spinal vs epidural anestezi veya analjezinin güvenliği belirsizdir". diye önermiştir (Joseph M. ve ark., 2008). Daha sonraki yıllarda 2014 tarihli bir fikir birliği beyanında, "MS'li hamile hastalarda spinal anestezi endikasyonu vaka bazında tartışılmalıdır" denmiştir (Bodiguel E. ve ark., 2014).

Bir İtalyan kohort çalışmasında epidural analjezinin doğum yapan MS'li kadınlarda güvenle kullanılabileceği saptanmıştır (Pastò ve ark., 2012). Avrupa'da çok merkezli bir çalışmada 254 kadın hamilelik boyunca ve doğumdan 12 ay sonraya kadar izlenmiştir. Kırk iki doğumda doğum için epidural analjezi tercih edilmiştir. Multipl sklerozlu 180 gebe ile karşılaştırıldığında epidural analjezinin, nüks oranı veya engellerin kötüleşmesi üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamış ve 2 yıllık takipler sırasında sonuçlar teyit edilmiştir (Vukusic ve ark., 2004). İntratekal uygulama ile karşılaştırıldığında, daha yüksek lokal anestetik konsantrasyonları nedeniyle epidural anestezinin muhtemelen

relaps riskini artırdığı tartışılmaktadır. Bununla birlikte, ne bu varsayımı ne de bu varsayımın arkasındaki mekanizmayı destekleyen klinik veri yoktur. Öte yandan, spinal anestezi MS hastalarında sık olarak uygulanmaktadır (Bornemann-Cimenti H, 2017).

Geniş bir sistemik derlemede, beş yılı aşkın bir süredir izlenen hastalar arasında MS'nin kötüleştiği 10 hastaya rastlanmıştır. Dokuz hastada MS veya nöromiyelitis optika ilk olarak merkezi nöroaksiyal analjezi ile eş zamanda tanı almıştır. Ancak, eş zamanlı ilişki nedensellik anlamına gelmez şeklinde yorumlanmıştır. Sistemik derleme sonucuna göre herhangi bir prosedürden potansiyel riskleri tamamen dışlamak imkansızdır. Mevcut klinik kanıtlar merkezi nöroaksiyel analjezinin MS seyrini olumsuz etkilediği teorisini desteklememiştir (Bornemann-Cimenti H, 2017).

2.4. Multipl Skleroz ve Postpartum Dönem

Multipl sklerozlu kadınlar için hamilelik sonrası dönemde başlıca problemler; hastalık nüksü, emzirme, modifiye edici ajan kullanımı ve bebeğin gelişimine olan etkidir (Krysko, 2020)

2.4.1. Postpartum Dönemde Multipl Skleroz Patofizyolojisi

Hamilelik hormonlarının hamilelik sırasında ve doğum sonrası dönemde periferik bağışıklık sistemi üzerinde önemli bir immünomodülatör etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Östrojen, progesteron ve laktojenik hormonlar, hamilelik ve doğumla birlikte fizyolojik değişiklikleri etkileyen başlıca hormonlardır. Kemirgenlerde progesteron hamilelik boyunca artar, daha sonra doğumdan hemen önce kan plazma konsantrasyonlarında ani bir düşüşe uğrar, östrojen ve prolaktin ise gebeliğin sonlarında ve hemen doğum sonrası ani bir eğim gösterir (Sherer ve ark., 2017). Genel olarak, reseptörleri aracılığıyla hormonal sinyalin aktivitesi, enflamatuar sitokinlerin transkripsiyonel düzenlenmesini baskılayabilir (Robinson ve Klein, 2012). Ek olarak, laktasyon sırasında progesteron, kemirgen singulat korteksindeki ve hipokampusun dentat girusundaki astrositlerde artışa katkıda bulunur (Salmaso ve ark., 2009; Cabrera ve ark., 2013). Bu nedenle, hamilelikle ilişkili yüksek progesteron seviyelerinin, mikroglia dahil olmak üzere glial hücrelerin işlevini etkileyerek, gebelik boyunca ve doğum sonrası dönemde sitokinlerin ekspresyonunu değiştirmesi çok muhtemeldir (Sherer ve ark., 2017).

Östrojenin CD4 + ve CD25 + Treg hücrelerinin sayısını artırdığı, NK hücrelerinin işlevini arttırdığı (IFNγ üretimi yoluyla implantasyonu desteklemek ve desidual dokuyu değiştirmek için önemlidir) ve periferik lenfositlerden Th2 sitokin üretimini uyardığı bilinmektedir (Sherer ve ark., 2017). Ayrıca, laktojenik hormonlardaki dalgalanmalar da bağışıklık fonksiyonunu değiştirebilir. Prolaktinin, travmatik beyin hasarını takiben glia'nın inflamatuar tepkisini ve proliferasyonunu arttırdığı (Möderscheim ve ark., 2007) ve oksitosin uygulamasının çeşitli hayvan yaralanma modellerinde doku hasarını hafiflettiği bulunmuştur (Akdemir ve ark., 2014) . Prolaktin ve oksitosinin etki ettiği koruyucu mekanizmalar, mikroglia, makrofajlar ve endotel hücrelerinden proinflamatuar sitokinlerde bir azalma ile ilişkili olabilir (Yuan ve ark., 2016).

Gebelik boyunca gebelikle ilişkili hormon düzeylerindeki artış ile merkezi ve periferik immün fonksiyonda önemli düzeyde baskılanma meydana gelir. Post partum dönemde periferik dokularda sitokin ekspresyonu baskılanması kısa sürede önceye dönerken, beyinde bu etki bir dereceye kadar devam eder. Doğumdan sonraki birkaç gün içinde hormon seviyeleri düştükçe, beyindeki bağışıklık fonksiyonunun hormonal modülasyonunun, benzer şekilde hamile olmayan duruma dönmesinin perifere göre daha uzun süreceği düşünülebilir. Bağışıklık sisteminin işlevinin yalnızca hormonlar veya plasentadan gelen bağışıklık sinyalleri tarafından modüle edilmediğini, bunun yerine peripartum dönemde maternal periferik ve merkezi immün fonksiyonda görünen dramatik değişikliklerin de etkili olduğu bilinmektedir (Sherer ve ark., 2017).

2.4.2. Postpartum Dönemde Multipl Skleroz Kliniği

Postpartum ilk üç ay, MRG ve klinik hastalık aktivitesinin artması için bilinen en yüksek riskli dönemdir. Hastalık aktivitesi için risk daha sonra gebelik öncesi düzeyine geri döner (Paavilainen ve ark., 2007). Bu durumun, geç gebelik dönemindeki hormon düzeylerinin hızlı bir şekilde tersine dönmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Doğum sonrası nükslerle ilişkili faktörler arasında daha yüksek nüks oranı ve hamilelik öncesi sakatlık, daha önce modifiye edici ajan kullanımının olmaması ve gebelik sırasında nüks sayılabilir (Coyle, 2016). Geniş popülasyonlu bir cohort çalışmasında, MS'lu kadınların neredeyse %30'u doğum sonrası dönemde nüks yaşamıştır (Confavreux ve ark., 1998). Daha modern MS kayıt sistemi ile yapılan bir çalışmada, %14 oranında nüks tespit edilmiştir (Hughes ve ark., 2014). Yakın zamanda yapılan küçük bir çalışmada (44 gebe RRMS'li kadın ve 20 kontrol), düşük maternal D vitamini seviyeleri doğum sonrası

nüks riski ile ilişkili bulunmamıştır (Runia ve ark., 2015). Yazarlar bunu, hamile MS kadınlarında ek D vitamini takviyesi argümanını desteklemediği şeklinde yorumlamışlardır.

Hormonal tedavi (günde 100 mg oral normegestrol asetat ile birlikte günde 100 μg perkütan 17-β estradiol), POPARTMUS çalışmasında değerlendirilmiş, ancak doğum sonrası nüksleri veya MRG aktivitesini baskılama ile ilişkili bulunmamıştır (Durand-Dubief 2014) .

2.4.3. Multipl Skleroz ve Emzirme

Emzirmenin mama kullanmaya göre üstün olduğu bilinse de, MS'li kadınlara tedavi bunu gerektirdiğinde emzirmemeyi seçmenin mantıklı olabileceği söylenmelidir (Coyle, 2016). Emzirme ve MS ile ilgili literatürde hiçbir zaman zararlı bir etki saptanmamıştır. Çalışmalar, emzirmenin ya hiçbir etkisi olmadığını ya da daha yaygın olarak hastalık aktivitesinin baskılanmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (Krysko, 2020; Canibaño ve ark., 2020 ; Confavreux ve ark., 1998 ; Dahl ve ark., 2005) .

Yalnızca anne sütüyle besleme, günde bir biberondan az mama ile beslenme olarak tanımlanır. Bu, yumurtalık baskılanması, yüksek prolaktin seviyeleri ve düşük pülsatil olmayan luteinize edici hormon seviyeleri ile birlikte uzun süreli bir laktasyonel amenore ile sonuçlanır. MS hastalarına, emziriyorlarsa bunun yalnızca anne sütü ile beslenme olması gerektiği söylenmelidir, çünkü yalnızca anne sütü ile beslenme muhtemelen MS hastalığı aktivitesinin azalmasıyla ilişkilidir. Bununla birlikte, emzirme sonucu hastalık baskılanmasının, etkili bir modifiye edici ajan ile eşit olup olmadığı açık değildir.Ayrıca bazı araştırmalar, emzirmenin, özellikle uzun süreli (⩾4 ay) olduğunda, çocukta MS riskini azalttığını göstermektedir (Ragnedda ve ark., 2015) .

Gebeliğin üçüncü trimesterinde atak sayılarında önemli bir azalma olduğunu gösteren dönüm noktası niteliğindeki çalışmada, emzirmenin doğum sonrası nüksler üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir (Confavreux ve ark., 1998). Başka bir analizde, doğum sonrası nüksün en iyi öngördürücüsünün gebelik öncesi nüks oranı olduğu belirlenmiştir (Vukusic ve ark., 2004).

Bir prospektif çalışmada, MS'li 201 kadın, hamilelikten doğum sonrası 12. aya kadar takip edilmiş ve emzirmenin nüksler üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Anne sütüyle beslenen kadınlar iki alt gruba ayrılmış: En az iki aydır ek beslenme olmaksızın

sadece anne sütüyle beslenenler (n = 120) ve kısmen emzirenler (n = 81). Postpartum ilk altı ayda, yalnızca emziren grupta kısmen emziren veya hiç emzirmeyen kadınlardan daha az relaps görülmüştür. Ayrıca yalnızca emziren grup, hamilelik sırasında daha az nüks yaşamış ve doğumdan sonraki ilk 30 günde modifiye edici ajanlara daha az başlanmıştır. Gebe kalmadan önce modifiye edici ajan kullanımı, kısmen emziren gruba göre daha az sıklıkta tespit edilmiştir. Tersine, kısmen emziren grupta gebe kalma sırasında modifiye ajan kullanımı ve hamilelik sırasında nüksetme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, kısmen emzirme grubu, muhtemelen modifiye edici ajanların daha erken başlatılmasıyla ilişkili olabilecek daha aktif MS'ye sahip olabilir şeklinde yorumlanmıştır (Hellwig ve ark., 2015). PRİMS çalışmasının sonuçlarına göre emzirmenin koruyucu etkileri, daha hafif MS hastalarının, daha aktif hastalığı olanlara kıyasla emzirmeyi seçmeleri gerçeğiyle karıştırılabilmektedir (Vukusic ve ark., 2004).

Emzirme ve MS relapsları ile ilgili bir meta-analiz de emzirmenin MS relapsları üzerindeki koruyucu etkisinin emzirme seçimindeki seçim önyargısının karışıklığıyla ilişkili olup olmadığı konusunda soruları gündeme getirmiştir (Pakpoor ve ark., 2012). Mekanik olarak, emzirmenin relapstan nasıl koruyacağı belirsizdir. Emzirenlerde prolaktin yüksek olmaya devam edecektir ve prolaktinin proinflamatuar özellikler gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca prolaktin, remiyelinizasyonla ilişkili nöroprotektif özellikler göstermiştir, ancak bunun relaps oranları üzerinde bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir (Voskuhl ve Momtazee, 2017).

Tipik olarak, doğum sonrası en önemli sorun emzirmek veya bir modifiye edici ajan ile tedaviye başlamaktır. Yakın zamana kadar, bu seçeneklerden birinin seçilmesinin gerektiği kabul ediliyordu. Fakat yapılan çalışmalarda hem glatiramer asetat hem de interferon betanın emzirirken kullanılabilineceği saptanmıştır. Bu durum, diğer modifiye edici ajanlar için geçerli değildir (Coyle, 2016) .

Doğum sonrası nüksler için tedavi edilen hastalarda anne sütündeki metilprednizolon seviyeleri anne dozunun %1.45'i kadar yüksek olabilir, ancak intravenöz infüzyonu takiben 2-4 saatlik bir gecikmeyle ortaya çıkmaktadır. Emziren hastalarda doğum sonrası atakları tedavi etmek için steroid kullanılırken bu dikkate alınmalıdır (Cooper ve ark., 2015).

2.4.4. Postpartum Dönemede Multipl Skleroz Tedavisi

Postpartum relaps riski yüksek olan kadınlar için (çok aktif hastalık, kötü prognostik profil, hamilelik sırasında relaps, daha önce modifiye ajan kullanımının olmaması), bir modifiye edici ajan başlanmasını planlamak tavsiye edilebilir (Coyle, 2016). Gıda ve İlaç Kurumu (Food and Drug Administratition, FDA) genellikle emzirirken modifiye edici ajanların kesilmesini tavsiye etmektedir. İlginç bir şekilde, bu tavsiye bilimsel bir çalışmaya dayanmamaktadır, ancak çeşitli MS ilaçlarının anne sütüne geçmesi veya bunların gelişmekte olan bir bebek üzerindeki etkileri hakkında yeterli somut bilgi olmadığı için daha ziyade uyarıcı bir yaklaşımdır. Multipl sklerozlu bir anne emzirirken modifiye edici ajanların bebeğe geçen dozuna bakılarak yakın zamanda bazı emzirme çalışmaları yapılmıştır (Voskuhl ve Momtazee, 2017).

IFN-β1a, büyük protein boyutu nedeniyle ve anne vücudunda düşük plazma seviyeleri ile bağlı bir durumda bulunduğundan genellikle anne sütüne geçmez. Ek olarak, beta IFN'ların oral biyoyararlanımı yoktur; bu, anne sütünde bulunan herhangi bir miktarda beta IFN'un bebek tarafından yutulduğunda parçalandığı ve inaktive edildiği anlamına gelir. Emziren annelerin katıldığı bir çalışmada, IFN-β1a kullanan annelerin bebeklerinde saptanan doz, maternal dozun sadece %0,006'sı olmuştur ve bebeklerde hiçbir yan etki görülmemiştir. Bu nedenle yazarlar, MS'li bir hastanın emzirme sırasında IFN-β1a'ya devam etmesinin teorik olarak güvenli olması gerektiği sonucuna varmışlardır. Bu verilerin daha yüksek dozlarda beta IFN alan hastalara ne kadar uygulanabilir olduğu bilinmemektedir, ancak benzer moleküler ağırlıkları göz önüne alındığında, büyük olasılıkla anne sütünde benzer şekilde düşük seviyelere sahip olduğu düşünülmektedir (Hale ve ark., 2012).

Natalizumab anne sütüne geçmektedir ve emzirirken tedaviye başlayan ve 1. gün ve 29. günde 2 doz natalizumab alan bir annenin vaka raporunda görüldüğü gibi, bu ilacın konsantrasyonu 50. güne kadar artmaktadır. Natalizumab gibi bir monoklonal IgG4 antikoru potansiyel olarak bir bebek tarafından absorbe edilebilmektedir (Baker ve ark., 2015). Mitoksantron, artık yaygın olarak modifiye edici ajan olarak kullanılmayan bir ilaçtır. Yapılan bir çalışmada infüzyon alan bir anneye uygulanmış ve bebekte hesaplanan doz anne dozunun %2 ile %12 arasında bulunmasına rağmen, ilacın bebek için yüksek toksisite potansiyeli nedeniyle emzirirken kullanılması çok riskli kabul edilmiştir (Almas ve ark., 2016) . Modifiye edici ajanların anne sütüne geçişine ilişkin veri eksikliği ve

hiçbirinin emzirme sırasında kullanım için FDA tarafından onaylanmadığı gerçeği göz önüne alındığında, çoğu hastaya emzirme sırasında modifiye ajan kullanmamaları tavsiye edilmektedir. Emzirme sırasında olası anne sütü geçişi dikkate alınarak hastalar ve klinisyenleri, eğer istenirse emzirme sırasında alınacak en uygun modifiye edici ajanı belirleyebilirler. Anne sütüne geçme olasılığı düşük olsa bile, önemli potansiyel toksisiteye sahip modifiye edici ajanları kullanan ve eş zamanlı emziren annelere dikkatli olunmasını önerilmektedir (Voskuhl ve Momtazee, 2017).

Gebe olmayan veya emzirmeyen kadınlarda, MS nükslerinin çoğu intravenöz metilprednizolon veya oral eşdeğeri ile tedavi edilir. Hamilelik sırasında MS nüksleri için steroid, plasenta tarafından inaktive edildiğinden, intravenöz steroid ikinci ve üçüncü trimesterde kullanım için en güvenli seçenek olarak kabul edilir. Kraniofasiyal anormalliklerle ilişkilendirildikleri için genellikle ilk trimesterde steroidlerden kaçınılır. Bununla birlikte, intravenöz immünoglobulin (IVIG) gebelik boyunca güvenle kullanılabilir ve bu nedenle ilk trimesterde tercih edilebilir (Voskuhl ve Momtazee, 2017).

Geleneksel olarak, steroidlerin anne sütüne geçtikleri bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada üç gün boyunca günde bir kez intravenöz metilprednizolon ile tedavi gören MS'li bir anneden, analiz için anne sütü örnekleri gönderilmiştir. Bebeği bu zaman diliminde emzirmemiştir. Metilprednizolonun anne sütü konsantrasyonları, uygulamadan 1 saat sonra en yüksek düzeyine ulaşmış ve hızla azalmıştır (Cooper ve ark., 2015). Türkiye'de yapılan bir çalışmada anne sütüne geçen metilprednisolon düzeyinin görece düşük olduğu gösterilmiş, ilaç uygulaması sonrası emzirme 2-4 saat geciktirilerek anne sütündeki ilaç düzeyinin daha da düşük olmasının sağlanabileceği ve steroid kullanımına olgu bazında karar verilebileceği belirtilmiştir (Zengin Karahan ve ark., 2020).

Intravenöz immunglobulin MS relapslarının tedavisi için kullanılmakta ve fetüste, infantta ve bebekte belirgin bir yan etki gözlenmemektedir. Gebelik boyunca ve doğum sonrası IVIG ile tedavi edilen 28 hastanın retrospektif bir çalışmasına dayanarak emziren bir annede IVIG kullanımının uzun süredir güvenli olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle IVIG, hamile ve/veya emziren annede MS relapslarını tedavi ederken sıklıkla tercih edilen bir ilaç olmuştur (Voskuhl ve Momtazee, 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Amacı ve Tipi

Bu çalışma MS hastalarının gebelik, doğum ve postpartum deneyimlerini değerlendirmek amacı ile retrospektif tanımlayıcı çalışma olarak tasarlanmıştır.

3.2.Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Multipl Skleroz ve Miyelin Hastalıkları Polikliniği'nde gerçekleştirildi. Poliklinikte takip edilen, kliniğin veri tabanına kayıtlı olan ve çalışma kriterlerine uygunlukları tespit edilip telefonla davet edilen hastalar ile poliklinikte yüz yüze görüşme yoluyla bilgiler toplandı. Hastalar, bilgilendirilmiş onam alınarak çalışmaya dahil edildi (Form-1). Veri toplama süreci Kasım 2019 - Şubat 2020 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

3.3.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji AD Multipl Skleroz ve Miyelin Hastalıkları Polikliniği'nde kayıtlı olan, 2017 McDonald tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı almış, 18 yaş üstünde, en az bir gebelik geçirmiş hastalar oluşturmaktadır. Poliklinikte kayıtlı hastalardan bu kriterlere uyan hasta sayısının 950 olduğu bilinmektedir. Örneklem büyüklüğü Salant ve Dillman'ın (1994) belirlediği formül ile hesaplanmıştır (Salant, Priscilla ve Dillman, 1994). Örneklem formülü kullanılarak homojen bir yapıda olmayan bu evren için %95 güven aralığında, %5 örnekleme hatası ile gerekli örneklem büyüklüğü 195 olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya polikliniğe başvuran, iletişim kurmayı engelleyen herhangi bir sorunu olmayan, 18 yaş üstü, en az bir gebelik geçirmiş, çalışma konusunda bilgilendirilen ve araştırmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edildi. Polikliniğe kayıtlı hastalarla telefon aracılığıyla irtibat kurularak kriterlere uyanlar çalışmaya katılmak üzere polikliniğe davet edildi.

3.4.Veri Toplama Araçları

Hastaların sosyodemografik, klinik özellikleri ve gebelik, aile planlaması, doğum ve emzirme dönemini sorgulamak üzere araştırmacı tarafından geliştirilen hasta bilgi formu kullanıldı. Araştırılan dönemlerde hastaların yaşadığı sorunları belirlemek amacıyla da MS ile İlişkili Semptomlar Ölçeği kullanıldı.

3.4.1.Hasta Bilgi Formu (Form-2)

Hasta Bilgi Formu araştırmacı tarafından geliştirilmiş olup hastaların sosyodemografik özelliklerini, hastalık, gebelik ve emzirme dönemlerini sorgulayan sorulardan oluşmaktadır. Bu sorular çocuk sayısı, MS semptomları, gebelik semptomları, doğum süreci gibi bilgileri sorgulamaktadır.

3.4.2.MS ile İlişkili Semptomlar Ölçeği (MS-RS) (Form-3)

MS ile İlişkili Semptomlar Ölçeği (MS-RS) MS'li hastalarda semptomları sorgulayan, kullanımı kolay ve hastaların kendi kendini değerlendirebileceği bir değerlendirme aracıdır. Ölçek Gulick ve ark.(2011) tarafından geliştirilmiş, Tülek ve ark. (2017) tarafından Türkçe geçerlik ve güvenirliği yapılmıştır. Altılı likert tipte ölçektir. MS-RS'de motor (7 madde), beyin sapı (4 madde), duysal (4 madde), nöropsikiyatrik sorunlar (3 madde) ve boşaltım sorunlarını (6 madde) değerlendiren beş alt bölüm ve iki bağımsız madde (yorgunluk, uyku güçlüğü) bulunmaktadır. Ölçekten alınabilecek puan 0 ile 130 arasında değişir, puan artışı semptom artışını gösterir.

3.5.Verilerin Analizi

Araştırmadan elde edilen verilerin analizi SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0) programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler olarak sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanıldı. Karşılaştırmalar ANOVA testi ile Tukey post-hoc test, Ki-Kare testi, Fisher Kesin Ki-Kare testi, Paired t-test ve Kruskal Wallis test ile incelenmiş post-hoc karşılaştırmalar Dunn's Bonferroni test ile yapılmıştır. Anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak alınmıştır.

3.6.Etik Konular

Araştırmanın yapılabilmesi için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndan ve İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (18.10.2019/17) izin alınmıştır (Form-4). Çalışmaya katılan hastalardan onam alınmıştır (Form-1).

3.7.Araştırmanın Kısıtlılıkları

- Araştırmanın tek merkezde yürütülmesi,
- Bazı hastaların çalışmaya katılmak istememesi çalışmanın sınırlılıklarıdır. Sonuçlar yorumlanırken bu durum dikkate alınmalıdır.

4. BULGULAR

Bu çalışma ile MS'li hastaların gebelik öncesi dönemi, gebelik dönemi ve doğum sonrası dönemleri MS hastalığı açısından incelenmiştir. Başlıca önem arz eden bulgular verilmiştir.

4.1. Sosyo-Demografik Özelliklerin Dağılımı

Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 4-1`de verilmiştir.

Tablo 4-1. Sosyo-Demografik Özelliklerin Dağılımı

Sosyo-demografik özellikler		**n**	**%**
Yaş (x̄±SS, aralık)		41,3±8,5 (19-72)	
Medeni durum	Evli	180	91,4
	Bekar/Boşanmış/Dul	17	8,6
Çalışma durumu	Çalışıyor	57	28,9
	Çalışmıyor	140	71,1
Gelir durumu	Gelir giderden az	46	23,4
	Gelir gidere eşit	136	69,0
	Gelir giderden fazla	15	7,6
Eğitim durumu	Okur-yazar değil	10	5,1
	İlkokul	60	30,5
	Ortaokul	19	9,6
	Lise	58	29,4
	Üniversite	50	25,4
Gebelik öncesi sigara kullanımı	Var	46	23,4
	Yok	151	76.6
Gebelikte sigara kullanımı	Var	10	5,1
	Yok	187	94,9
Gebelik öncesi alkol kullanımı	Var	1	0,5
	Yok	196	99,5
Gebelikte alkol kullanımı	Var	0	0
	Yok	197	100

Çalışmaya dahil edilen 197 hastanın yaş ortalaması 41,3±8,5 idi. Hastaların %91,4'ünün evli olduğu, %71,1'inin çalışmadığı ve %74,6'sının lise ve altı eğitim düzeyine sahip olduğu görüldü. Hastaların %23,4'ünün gebelik öncesi sigara kullandığı, ancak gebelikte kullanım oranının azaldığı belirlendi (Tablo 4-1).

4.2. Hastalığa İlişkin Özelliklerin Dağılımı

Hastaların klinik özellikleri Tablo 4-2`de verilmiştir.

Tablo 4-2. Hastalığa İlişkin Özelliklerin Dağılımı

Hastalığa ilişkin özellikler		**n**	**%**
MS başlangıç yaşı (x̄±SS, aralık)		26,9±7,4 (11-51)	
Tanı süresi (x̄±SS, aralık)		12,9±7,27(1-41)	
MS tipi	RRMS	168	85,3
	PPMS	6	3,0
	SPMS	23	11,7
MS başlangıç bulgusu	Duysal	41	20,8
	Motor	10	5,1
	Duysal-motor	33	16,8
	Optik nörit	42	21,3
	Beyin sapı	26	13,2
	Spinal	31	15,7
	Serebellar	6	3,0
	Çok bulgulu	7	3,6
	Beyin sapı-spinal	1	0,5
Şu anki kullandıkları tedavi	İlaç kullanmıyor	13	6,6
	IFN-β1a	25	12,7
	IFN-β1b	3	1,5
	Glatiramer asetat	24	12,2
	Dimetilfumarat	7	3,6
	Fingolimod	50	25,4
	Teriflunomid	20	10,2
	Natalizumab	14	7,1
	Kladribin	2	1,0
	Okrelizumab	29	14,7
	Siklofosfamid	2	1,0
	Rituksimab	5	2,5
	Azatioprin	3	1,5
EDSS	(x̄±SS, aralık)	3,0±2,0 (0-8)	
	EDSS ≤ 3,5	142	72,1
	EDSS 3,5 – 6,0	43	21,8
	EDSS >6,0	12	6,1
HMT düzenli kullanımı	Evet	176	89,3
	Hayır	21	10,7
Komorbid hastalık	Var	96	48,7
	Yok	101	51,3

HMT: Hastalık modifiye edici tedavi

Çalışmada yer alan MS hastalarının hastalık başlangıç yaş ortalaması 26,9±7,4 olarak bulundu. Hastaların büyük çoğunluğunun (%85,3) RRMS klinik tipine sahip olduğu ve MS başlangıç bulgusu olarak en çok optik nörit (%21,3) ve duysal-motor semptomlar (%20,8) yaşadıkları saptandı. Hastalık modifiye edici

tedavilerden en çok fingolimodun kullanıldığı (%25,4) ve bunu %14,7 oranı ile okrelizumabın takip ettiği belirlendi. EDSS puan ortalamasının 3,0±2,0 olduğu, hastaların çoğunluğunun (%72,1) ambulatuvar olduğu görüldü. Az bir oran da olsa (%4,6) ilaçlarını düzenli olarak kullanmayan hastaların olduğu belirlendi (Tablo 4.2).

4.3. Menarş, İlk Evlilik ve İlk Gebelik Yaş Ortalaması

Çalışmamıza katılan hastaların menarş yaş ortalaması 12,5±1,5, evlenme yaş ortalaması 22,6 ±5,0, ilk gebelik yaş ortalaması 24,2±5,19 olarak saptandı (Tablo 4-3.).

Tablo 4-3. Menarş, İlk Evlilik ve İlk Gebelik Yaş Ortalaması

	x̄±SS, aralık
Menarş yaş ortalaması	12,5 ±1,5 (9-17)
Evlenme yaş ortalaması	22,6 ±5,0 (14-36)
İlk gebelik yaş ortalaması	24,2 ±5,1 (14-41)

4.4. Gebeliklere İlişkin Obstetrik Bilgiler

Katılımcıların toplam gebelik sayısı (gravida), canlı doğum sayısı (parite), abortus/ ölü doğum, küretaj ve nedenlerine ilişkin bilgiler Tablo 4-4'de verilmiştir.

Tablo 4-4. Gebeliklere İlişkin Obstetrik Bilgiler

Gebeliklere ilişkin obstetrik bilgiler	**x̄±SS, aralık**
Gravida	2,6 ±1,6 (1-9)
Parite	1,9 ±1,1 (1-7)
1 çocuk (n, %)	83 (42,1)
2 çocuk (n, %)	67 (34,0)
3 çocuk (n, %)	29 (14,7)
4 çocuk ve daha fazla	18 (9,1)
Abortus/ ölü doğum	0,5 ±0,9 (1-5)
1 kez	43(21,8)
2 kez	11(5,6)
3 kez ve üzeri	6(3,1)
Küretaj	0,2 ±0,6 (1-3)
Küretaj nedeni	
İsteğe bağlı (n, %)	13 (43,3)
Tıbbi gereklilik (n, %)	14 (46,6)
Ektopik/mol gebelik (n, %)	3 (10,0)

4-5. İlk Dört Gebeliğe İlişkin Bilgiler

Hastaların gebelik ve doğum yöntemlerine ilişkin bilgiler Tablo 4-5.'de yer almaktadır.

Tablo 4-5. İlk Dört Gebeliğe İlişkin Bilgiler

	1.Gebelik (n=197) **n (%)**	2.Gebelik (n=126) **n (%)**	3.Gebelik (n=60) **n (%)**	4.Gebelik (n=26) **n (%)**	**p**
Gebe kalma şekli					
Planlı	171 (86,8)	85 (67,5)	25 (41,7)	9 (34,7)	**0,001**[*]
Plansız	26 (13,2)	41 (32,5)	35 (58,3)	17 (65,3)	
IVF kullanımı					
Evet	14 (7,1)	2 (1,6)			**0,026**[*]
Hayır	183 (92,9)	124 (98,4)			
İkiz gebelik					
Evet	2 (1,0)	1 (0,8)			1,000[**]
Hayır	195 (99)	125 (99,2)			
Canlı doğum					
Evet	178 (90,4)	107 (85,0)	51 (85,0)	23 (88,5)	0,454[*]
Hayır	19 (9,6)	19 (15,0)	9 (15,0)	3 (11,5)	
Abortus/ ölü doğum					
Evet	19 (9,6)	14 (11,1)	4 (6,7)	1 (3,8)	0,587[*]
Hayır	178 (90,4)	112 (88,9)	56 (93,3)	25 (96,2)	
Küretaj					
Evet	0 (0,0)	5 (4,0)			**0,009**[**]
Hayır	197 (100)	121 (96,0)			
Doğum şekli					
NSD/doğal	84 (47,2)	54 (50,5)	34 (66,7)	12 (52,0)	0,114[**]
NSD/epidural	4 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
CS/genel anestezi	83 (46,6)	50 (46,7)	13 (25,4)	11 (48,0)	
CS/epidural	8 (4,0)	3 (2,8)	4 (7,9)	0 (0)	
Emzirme					
Evet	166 (93,3)	100 (93,5)	47 (92,0)	21 (91,3)	0,910[**]
Hayır	31 (6,7)	7 (6,5)	4 (8,0)	2 (8,7)	

IVF: İn vitro fertilizasyon, NSD: Normal spontan doğum, CS: Cesearian sectio, n: toplam hasta sayısı, [*]Pearson ki-kare testi, [**]Fisher kesin ki-kare testi

Hastaların ilk gebeliklerinin genellikle planlı olduğu (%86,8) ancak bu oranın diğer gebeliklerde azalarak dördüncü gebelikte %34,7'ye düştüğü görülmektedir. Doğum yöntemleri sorgulanan hastaların doğum şekilleri arasında anlamlı farklılık bulunmadığı görülmüştür (p=0,114) (Tablo 4-5.).

4-6. Canlı Doğum İle Sonuçlanan İlk Dört Gebeliğe İlişkin Bilgiler

İlk dört gebeliğin canlı doğumunda; gebelikte annenin aldığı ağırlık (kg) ve gebelik süresi (son adet döneminden doğuma kadar geçen süre), bebeklerinin doğum ağırlığı (gr) ve doğumdan sonraki süreçte (minimum 1 ay) emzirme süreleri Tablo 4-6.'da verilmiştir. Gebelikte alınan kilo açısından 1., 2., 3. ve 4. gebelikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (0,042); post-hoc tukey ile grupların birbirleriyle ilişkisine bakıldığında 1.gebelikte alınan kilo ile ile 2. gebelik arasında (p<0,001), 2. gebelik ve 3 gebelikte alınan kilo arasında (p<0,001) ve 1. ile 3. arasında (p<0,003) anlamlı fark bulundu. Canlı doğum gebelik süresi, bebek doğum ağırlığı ve emzirme süreleri açısından gebelikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (sırasıyla p=0,497, p=0,582 ve p=0,354) (Tablo 4-6.).

Tablo 4-6. Canlı Doğum İle Sonuçlanan İlk Dört Gebeliğe İlişkin Bilgiler

	1.Gebelik		**2.Gebelik**		**3.Gebelik**		**4.Gebelik**		
	n	**x̄±SS**	**n**	**x̄±SS**	**n**	**x̄±SS**	**n**	**x̄±SS**	**p**
Gebelikte alınan ağırlık (kg)	178	13,2±5,8	107	12,2±4,1	51	11,4±3,5	23	11,7±1,43	**0,042**
Gebelik süresi (hafta)	178	39,3±2	107	39±3,7	51	38,1±2	23	38,7±1	0,497
Bebek doğum ağırlığı (gr)	180**	3130±526	107	3350±250	51	3115±554	23	3000±500	0,582
Emzirme süresi (ay)	166	13,1±8,5	100	15±8,7	51	13,4±8	21	15,1±1,5	0,354

**İkiz bebek doğum ağırlığı *One way anova, post-hoc tukey

4-7. Kontrasepsiyon Kullanımı

Tablo 4-7. Kontrasepsiyon Kullanımı

		n	%
Kontrasepsiyon kullanımı	Evet	152	77,2
	Hayır	15	7,6
	Menopoz	30	15,2
Kullanılan yöntem	Geri çekme	45	30,0
	Erkek prezervatif	57	38,0
	Oral kontraseptif	10	6,6
	Rahim içi araç	19	13,0
	Takvim	2	1,3
	Tüp ligasyon	17	11,1
Kontrasepsiyon kararı	Kendi kararı	98	65,3
	Profesyonel destek	52	34,7

Çalışmaya katılan hastaların büyük çoğunluğunun doğum kontrol yöntemi (kontrasepsiyon) kullandığı (%77,2) ve bu yöntemlerin başında prezervatif kullanımının (%38,0) geldiği görülmektedir (Tablo 4-7.).

4-8. Birinci Gebelik Öncesi ve Doğum Sonrası EDSS Karşılaştırması

Birinci gebelik öncesi ve sonrası EDSS karşılaştırması Tablo 4.8.'de, gebelik öncesi, gebelik dönemi ve doğum sonrası MS ile İlişkili Belirtiler Ölçeği karşılaştırması Tablo 4-9.'da, ilk iki gebeliğe ait yıllık relaps hızlarının karşılaştırması Tablo 4-10.'da verilmiştir. MS başlangıcı ve gebelik sürecine ilişkin dağılım Şekil 1'de, MS ile İlişkili Belirtiler Ölçeği`nin dağılımı Şekil 2, ilk iki gebeliğe ait yıllık relaps hızı grafiği Şekil 3'te yer almaktadır.

Tablo 4-8. Birinci Gebelik Öncesi ve Doğum Sonrası EDSS Karşılaştırması

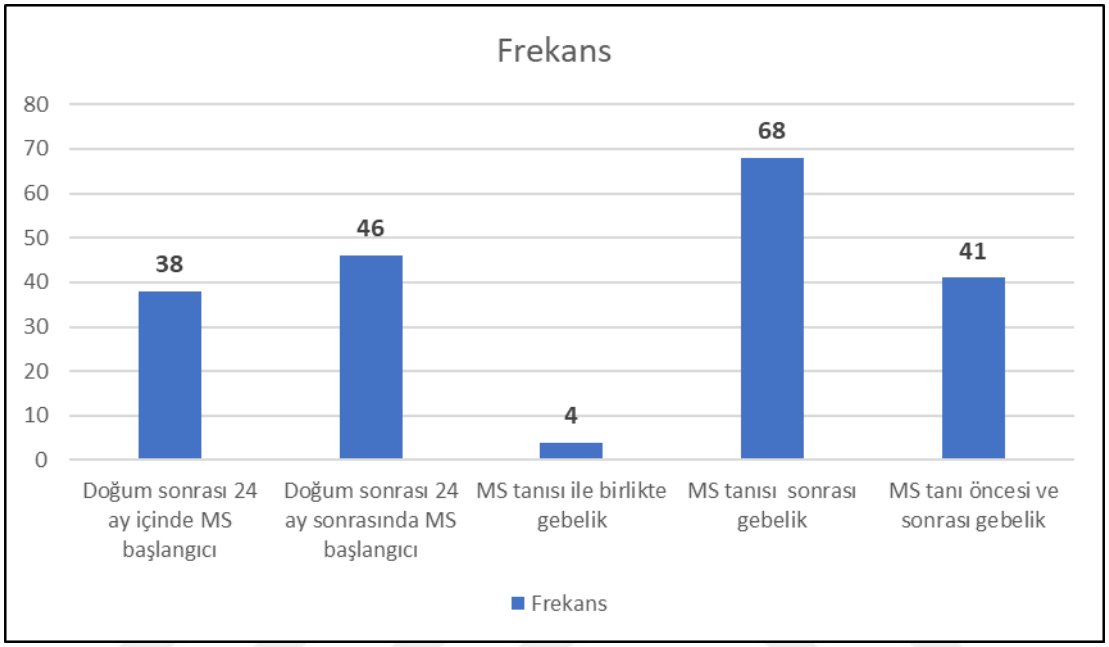
	n	x̄±SS	p*
Gebelik öncesi EDSS	56	1,0±0,1	**<0,001**
Doğum sonrası EDSS	56	3,3±0,4	

*Paired t-test

Hastaların gebelik öncesine göre doğum sonrası dönemde EDSS değerlerinde anlamlı kötüleşme olduğu saptandı (p<0,001) (Tablo 4-8).

4.9.MS Başlangıcı ve Gebelik Süreci

Çalışmamıza katılan hastaların 38'inin MS başlangıcının doğum sonrası 24 ay içinde, 46'sının doğumdan 24 ay sonrasında, 4'ünün gebelik döneminde olduğu görülmektedir. 68 hastanın MS tanısı gebelikten öncedir. Ayrıca MS tanısı öncesi gebeliği olup tanı aldıktan sonra da gebelik geçirmiş olan 41 hasta vardır (Şekil 1).



Şekil 1. MS Başlangıcı ve Gebelik Süreci

4.10.Gebelik Öncesi, Gebelik Dönemi ve Doğum Sonrası MS ile İlişkili Belirtiler

MS-RS ölçeği MS tanısı almadan önce gebelik geçirenler hariç tutularak uygulandı. MS ile ilgili belirtilerin tümü gebelik öncesi, gebelik ve doğum sonrası dönem olmak üzere en az bir zamanda anlamlı derecede farklı bulundu ($p<0,001$). Motor, nöropsikiyatrik, uyku ve yorgunluk belirtilerinin ise üç zaman diliminin her birinde farklı olduğu saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4-9).

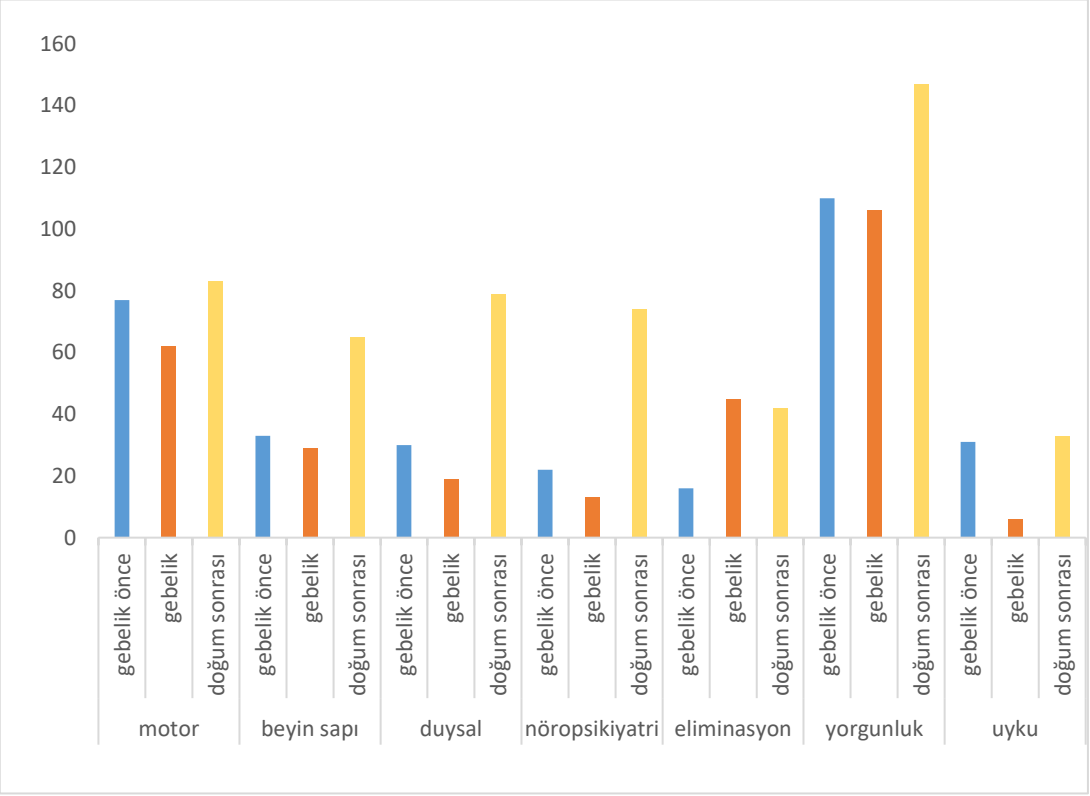
Motor, beyin sapı, duysal, nöropsikiyatrik, eliminasyon, yorgunluk sorunlarının gebelik öncesine göre doğum sonrasında kötüleştiği görülmüştür ($p<0,001$). Beyin sapı ve duysal durumun gebelik öncesi ile gebelik benzer olduğu bulunmuştur (sırasıyla $p=1,000$, $p=0,048$). Eliminasyon açısından gebelik ile doğum sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=1,000$). MS ile ilişkili belirtilerin gebelik öncesi, gebelik ve doğum sonrası dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tablo 4-9. Gebelik Öncesi, Gebelik Dönemi ve Doğum Sonrası MS ile İlişkili Belirtiler Ölçeği Puan Ortalamaları (n=151)

	Gebelik öncesi	Gebelik	Doğum sonrası	p	p^1	p^2	p^3
Motor	2,32 ±3,52	1,45 ±2,45	2,82 ±1,99	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
Beyin sapı	0,65 ±1,50	0,61 ±1,95	1,99 ±2,93	**<0,001**	1,000	**<0,001**	**<0,001**
Duysal	0,82 ±1,99	0,44 ±1,40	2,80 ±3,54	**<0,001**	0,048	**<0,001**	**<0,001**
Nöropsikiyatrik	0,71 ±2,06	0,34 ±1,35	4,55 ±5,43	**<0,001**	**0,005**	**<0,001**	**<0,001**
Eliminasyon	0,40 ±1,59	1,22 ±2,63	1,18 ±2,85	**<0,001**	**<0,001**	1,000	**<0,001**
Yorgunluk	2,03 ±1,43	1,52 ±1,30	4,17 ±3,44	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
Uyku	0,65 ±1,35	0,08 ±0,46	0,65 ±1,36	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	1,000

*Repeated ANOVA test ile Bonferroni post-hoc test

p^1: Gebelik öncesi-gebelik; p^2: Gebelik-doğum sonrası; p^3: Gebelik öncesi-doğum sonrası



Şekil 2. MS ile İlişkili Belirtiler Ölçeğinin Dağılımı

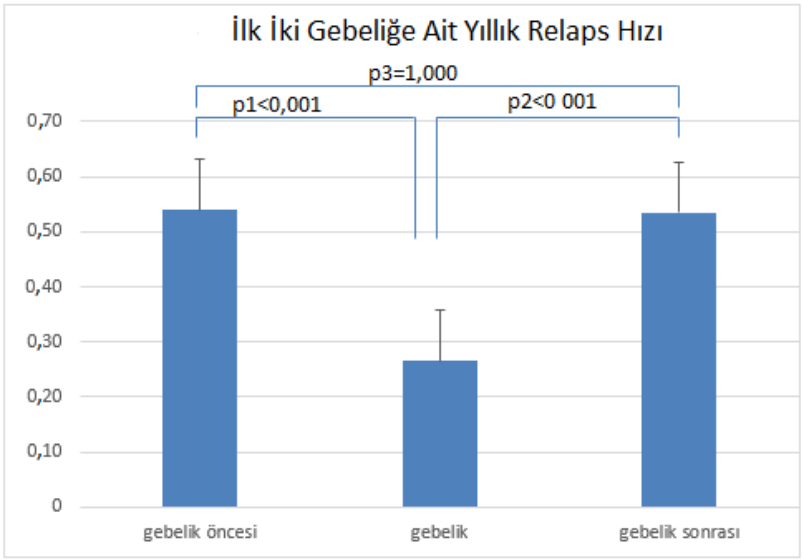
4.11. İlk İki Gebeliğe Ait Yıllık Relaps Hızlarının Karşılaştırması

Katılımcıların ilk iki gebelik dönemlerine ait yıllık relaps hızı verileri Tablo 4-10'da ve yıllık relaps hızı grafiği Şekil 3'te verilmiştir.

Tablo 4-10. İlk İki Gebeliğe Ait Yıllık Relaps Hızlarının Karşılaştırılması

	Gebelik öncesi (n=132)	**Gebelik** (n=158)	**Doğum sonrası** (n=171)	p	p^1	p^2	p^3
Ölçümler	0,25 (0-3,0)	0 (0-2,67)	0,5 (0-1,0)	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	1,000

Kruskal Wallis, post-hoc Dunn`s Bonferroni test
p^1: Gebelik öncesi-gebelik; p^2: Gebelik- doğum sonrası; p^3: Gebelik öncesi- doğum sonrası



Şekil 3. İlk İki Gebeliğe Ait Yıllık Relaps Hızı Grafiği

5. TARTIŞMA

MS daha çok kadınları etkileyen (hastaların yaklaşık dörtte üçü kadındır) ve tipik olarak doğurganlık yıllarında, 20 ila 40 yaşları arasında ortaya çıkan bir hastalıktır (Houtchens ve ark., 2018). MS'li kadınların %20-35 kadarının çocuk doğurduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle gebelik ve üreme ile ilgili sorunlar MS'li kadınlar açısından özellikle önem taşımaktadır. Gebelikte bağışıklık sisteminde oluşan immünolojik değişikliklerin MS üzerinde olumlu etkisi olduğu bilinmektedir (McCombe ve Greer, 2013; Voskuhl ve Momtazee, 2017). Multipl Skleroz hastası kadınlar, gebelikten korkmaları, gebeliğe ve doğuma ilişkin endişe yaşamaları, hastalığın gebeliğe ve gebeliğin hastalığa etkileri hakkındaki bilgi eksikliği nedeniyle hastalık durumunu yönetmede zorlanmaktadırlar (Zengin, 2019). Bu soruna yönelik katkı sağlamak için MS hastası kadınların gebelik öncesi ve sonrası, gebelik dönemi, doğum ve emzirme konularına ilişkin deneyimleri incelendi.

Çalışmamızda MS'li hastaların gebelik öncesi dönemi, gebelik dönemi, doğum ve postpartum dönemleri ve emzirme süreçleri incelenerek bu özel dönemlerin hastalık sürecine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 197 hastanın yaş ortalaması 41,3 (±8,5) bulunmuştur, evlenme yaş ortalamasının 22,6 (±5,0), ilk gebe kalma yaş ortalamasının ise 24,2 (±5,19) olduğu saptanmıştır. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TÜİK) 2018 yılı verilerine bakıldığında; ülkemizde ilk evlilik yaşı 21,4, ilk doğum yaşı 23,3 olarak belirtilmiştir (TÜİK 2018). MS'li kadınlar, gebelik sırasında genel nüfustan biraz daha yaşlı olma eğilimindedir. Bir aileyi başlatma veya büyütme kararı, MS gibi kronik durumlar nedeniyle karmaşık olabilir. Bir çocuğun sağlığı, toplumsal tutumlar, hamilelik sırasında veya sonrasında nörolojik semptomların öngörülemezliği ve hamile kalmak için HMT kullanımının bırakılmasına ilişkin uygun zamanla ilgili endişelerin tümü MS'li kadınlarda hamileliği geciktirebilir (Alwan ve ark., 2013). Gebe kalmanın gecikmesi, yeni tanı konmuş bir hastayı gebe kalma girişimlerinden önce stabilize etme ihtiyacıyla da ilişkili olabilir (Houtchens ve ark., 2018). Zengin, çalışmasında MS'li kadınların çocuk sahibi olmak istememe nedenlerinin hastalıklarıyla ilişkili durumlardan kaynaklı olduğunu belirtmiştir (Zengin, 2019). Altıntaş ve ark. yayınladıkları derlemede, MS hastalarının gebelik süresince hastalıkta ilerleme meydana gelmesi veya hastalıklarına bağlı olarak fetüste bir hasar oluşması kaygısının yüksek olması sebebi ile gebelikten kaçındıklarından bahsetmiştir (Altıntaş ve ark., 2013).

Çalışmamıza katılan hastaların büyük çoğunluğunun (%74,6) lise ve altı eğitim düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Zengin'in çalışmasında da benzer şekilde hastaların %73'ü ilköğretim veya ortaöğretim mezunudur (Zengin, 2019). Çalışmamızdaki MS hastalarının %23,4'ünün gebelik öncesinde sigara kullandığı ancak gebelik döneminde sigara kullanım oranının azaldığı, %5,1'inin de hamileyken sigara kullanmaya devam ettiği, ayrıca hastalardan hiçbirinin alkol kullanmadığı tespit edilmiştir. Hamilelik sırasında sigara içmenin anne, fetüs ve bebek sağlığı üzerindeki zararlı etkileri iyi bilinmesine rağmen, yapılan çalışmalarda kadınların yaklaşık %12-21'inin gebelik sırasında sigara içtiği bildirilmektedir (Allen ve ark., 2004; Anderka ve ark., 2010; Tong ve ark., 2013).

Çalışmada yer alan MS hastalarının hastalık başlangıç yaş ortalaması 26,9 (±7,4) olarak bulunmuştur. Literatüre bakıldığında, MS gençlerde, özellikle 20-40 yaş arasında sık görülmektedir. En yüksek sıklıkla 21-25 yaş grubunda ortaya çıkmakta, başlama sıklığı 41-45 yaş grubunda nisbeten azalmakta, çocuklarda ve 60 yaş üstünde nadiren rastlanmaktadır (Compston ve Coles, 2008; Martinelli ve ark., 2004). Türkiye'deki MS başlama yaşının ise 30 olduğu tahmin edilmektedir ve çalışmamız ile uyumludur (Öztürk ve ark., 2017).

Hastaların MS tiplerine bakıldığında, RRMS hastalarının %85,3 oranı ile çalışmanın çoğunluğunu oluşturduğu görülmektedir. Literatüre bakıldığında tüm MS'lerin %75-80'ini RRMS oluşturmaktadır (Lublin ve ark., 2014 ; Efendi, 2018)

Multipl sklerozlu hastaların başlangıç bulgusu olarak en çok optik nörit (%21,3) ve duysal-motor semptomlar (%20,8) yaşadıkları saptanmıştır. Literatürde hastaların başlangıç bulgusu olarak sıklıkla optik nörit, nistagmus, ani görme kaybı ve göz hareketlerinde ağrı şikayetlerinden oluşan görme kusurları ile bellek bozulması ve dikkatsizliği içeren işlev bozukları görüldüğü bildirilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların %89,3'ünün hastalık modifiye edici tedavi kullandığı, tedavi olarak en çok fingolimod %25,4 kullanmakta olduğu ve bunu %14,7 oranı ile okrelizumabın takip ettiği saptanmıştır. Fingolimod için artmış fetal anomali riskine veya olumsuz gebelik sonuçlarına dair kanıt bulunmamasına rağmen gebeler için kontrendikedir. Gebe kalmadan en az 2 ay önce ilacın bırakılması ve 2 ay boyunca etkili

bir doğum kontrol yöntemi kullanılması, emzirme sırasında kontraendike olduğundan kullanılmaması önerilmektedir. Ocrelizumab için benzer öneriler 6 ay süre ile geçerlidir (Canibaño ve ark., 2020).

Multipl Sklerozlu hastaların özürlülük düzeyleri nörolojik ve psikiyatrik bulguları esas alan Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) ile değerlendirilir (Kurtzke, 1983). Çalışmamızda EDSS puan ortalamasının 3,0±2,0 olduğu ve hastaların çoğunluğunun ambulatuvar (%72,1) yani düşük EDSS skorlu olduğu görülmüştür. Kamışlı ve arkadaşlarının gebe MS'li kadınlar ile yaptığı çalışmada EDSS skorları gebelik başlangıcında 1,14±0,56 olarak saptanmıştır (Kamisli ve ark., 2015). Postpartum dönemindeki atakların belirleyicilerini inceleyen çeşitli çalışmalar gebelik öncesi, gebelik sırasında ve ayrıca gebe kalma sırasında EDSS puanlarının doğum sonrası atak gelişmesinde önemli öngördürücü olduğunu ortaya koymuştur (Portaccio ve ark., 2011; Vukusic ve ark., 2004).

Çalışmamızda düşük bir oranda (%4,6) ilaçlarını düzenli kullanmayan hastaların olduğu belirlenmiştir. İlaçsız takip edilen %6,1 hasta varken, düzenli ilaç kullanan hastalar %89,3 olarak saptanmıştır. Literatür incelendiğinde çalışmamızdaki düzensiz ilaç kullanımı oranı düşük tespit edilmiştir (Köşkderelioğlu ve ark., 2015; Ožura ve ark., 2013). Bu durum hastalarımızın tek bir MS merkezinin düzenli takip edilen hastaları olmasından kaynaklanabileceği gibi hastaların tedavi uyumu konusundaki beyanlarının doğru olmayabileceğine de işaret ediyor olabilir.

Çalışmamıza katılan hastaların menarş yaş ortalamalarının 12,5 (±1,5) olduğu saptanmıştır. Menarş yaşının, multipl sklerozda ciddi sakatlığa ulaşmayı etkileyip etkilemeyeceği konusu tartışılmaktadır. Bu konuda yapılan bir çalışmada erken ergenliğin erken dönemdeki multipl skleroz semptomlarının yüksek nüks oranı için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (Rankin ve Bove, 2018). Bu çalışmanın aksine, başka bir çalışmada, menarş yaşı ile multipl sklerozda ciddi özürlülüğe ulaşma arasında bir ilişki saptanmamıştır (Zuluaga ve ark., 2019).

Çalışmamıza katılan hastaların gravida sayısı 2,6 iken, parite 1,9 bulunmuştur. Ortalama ölü doğum sayısı 0,5 iken küretaj 0,2 tespit edilmiştir. Küretaj olan hastaların %43'ü kendi isteğiyle küretaj olmuştur. MS'te gebelik başarı oranlarını doğrudan

değerlendiren çalışma yoktur (McCombe ve Greer, 2013). Ancak bazı epidemiyolojik çalışmalar MS'li kadınların genel popülasyondan daha az çocuk sahibi olabileceğini göstermiştir (Cavalla ve ark., 2006., 2010). Bunun altta yatan olası nedenleri, otoimmün hastalıklara bağlı yorgunluk, cinsel işlev bozukluğu ve mesane bozukluğu gibi semptomların gebeliğe teşebbüs etme isteğini azaltması veya bireyin hastalığından etkilenerek gebe kalmama kararı alması olarak düşünülmektedir (Cavalla ve ark., 2006; Lavorgna ve ark., 2019)

Çalışmamızda çok sayıda hastanın birden fazla gebeliklerinin olduğu, gebelikte alınan kilo, yenidoğan kilosu, emzirme oranlarının başka bir çalışmaya benzer şekilde olduğu görüldü (Coşar Çetin ve ark., 2017). MS'in fertiliteyi etkilemediği, gebelik için risk teşkil etmediği, obstetrik olarak sağlıklı kişilerden farklılık göstermediği, gebeliğin MS'in seyri üstünde uzun dönemde olumsuz etkisinin olmadığı belirtilmektedir (Cuello ve ark., 2017; Dobson ve ark., 2019). Çalışmamızdaki obstetrik bilgiler sağlıklı toplumdan farklık göstermemekle beraber gebelik sayıları arttıkça plansız gebelik oranının arttığını ortaya koymaktadır. MS hastalarının gebeliklerin planlanması hastalık seyri açısından önemlidir. Hastaların ilk gebeliklerinin genellikle planlı olduğu (%86,8), ancak bu oranın diğer gebeliklerde azalarak dördüncü gebelikte %34,7'ye kadar düştüğü görülmektedir. İlk gebelikte yardımcı doğum yöntemleri kullanan hastaların oranı ise %7,1 bulunmuştur. Genel popülasyondaki kadınlarda infertilite oranının %12`lere ulaştığı ve yardımcı üreme tekniği (çoğunlukla In Vitro Fertilizasyon, IVF) kullanımı gerektiği bilinmektedir (Inhorn & Patrizio, 2015) Yardımcı üreme teknikleri, hormonal ilaçların uygulanmasını içerir ve gebelik oluşturmak için oositler ve spermler üzerinde in-vitro çeşitli prosedürler içerebilir. Yardımcı üreme tekniklerinin MS'li kadınlarda bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi daha fazla çalışma gerektirse de, sonrasında MS aktivitesinin arttığına dair raporlar vardır. Yardımcı üreme tekniklerinden sonra daha yüksek yıllık relaps bildirilmiştir (Bove ve ark., 2020; Ladwig ve ark., 2016; Vaknin-Dembinsky ve ark., 2015).

Çalışmamıza katılan hastaların ilk gebeliklerinde canlı doğum %90 oranında görülmüşken ikinci, üçüncü ve dördüncü gebeliklerde de benzer oranlar saptanmıştır. İlk doğumlarda %49,4 normal doğum, %46,6 genel anestezi altında sezaryen ve %4 epidural ile sezaryen tercih edilmiştir. MS'li kadınlarda doğum yöntimi kadın doğum uzmanları, nörologlar, anestezistler ve hastalar tarafından belirlenir. Spinal anestezi ve MS relapsları

arasındaki ilişkilerle ilgili endişeler neredeyse 70 yıl önce ortaya çıkmıştır. O zamandan bu yana, ileriye dönük çalışmalar ve bir meta-analiz MS'te spinal anestezinin güvenli olduğunu göstermiştir (Kytta ve Rosenberg, 1984; Confavreux ve ark., 1998; Vukusic ve ark., 2004; Bornemann-Cimenti ve ark., 2017; Lavie ve ark., 2019). Amerikan Bölgesel Anestezi ve Ağrı Tıbbı Derneğinin 2015 kılavuzunda epidural anestezi doğrudan santral sinir sisteminde lokal anestezik biriktirmemesi nedeniyle spinal anesteziden daha güvenli kabul edilmiştir (Neal ve ark., 2015). Bununla birlikte, doğumda analjezi seçimi hasta ile görüşülerek kadın doğum uzmanı ve anestezi uzmanının ortak kararı doğrultusunda uygulanmalıdır.

Çalışmamızdaki kadınların birinci gebelikte %93,3'ü, ikinci gebelikte %93,5'i, üçüncü gebelikte %92,0'si ve dördüncü gebelikte %91,3'ü emzirmiştir. Emzirmenin postpartum atak riski üzerindeki etkisi tartışmalı olup, koruyucu bir etkiyi destekleyen bazı çalışmalar mevcuttur (Hellwig ve ark., 2015; Langer-Gould ve ark., 2009, 2020) Emzirmenin koruyucu etkisi olduğunu desteklemeyen çalışmalar da vardır (Confavreux ve ark., 1998; Airas ve ark., 2010; Jesus-Ribeiro ve ark., 2017). Emzirmenin MS relaps riski üzerinde zararlı bir etkisi olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Emzirmenin bebek ve anneye birçok faydası olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda MS tanısı almış kadınların emzirme sürelerinin 13-15 ay arasında olduğu tespit edilmiştir. 1., 2., 3. ve 4. gebeliklerdeki emzirme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Kamışlı ve arkadaşlarının çalışmasında MS hastalarının 2'si (%25) postpartum dönemde sadece 2 ay emzirirken 6'sı (%75) ilk 6 ay emzirdikten sonra immünmodülatör tedaviye tekrar başlamayı tercih etmiştir (Kamisli ve ark., 2015). Türk toplumu açısından düşünüldüğünde çalışmamızdaki emzirme oran ve süreleri Kamışlı ve arkadaşlarının bulgularından farklılık göstermektedir. Sağlıklı bireylere yapılan uluslararası bir çalışmada Türk kadınlarının çalışmaya katılan diğer ülke kadınlarına oranla daha uzun süre sadece emzirdikleri saptanmış (Murphy, 2015). Özellikle doğum sonrası atak riski yüksek olanlarda, emzirme MS tedavilerine devam etmek için ertelenebilir. Bununla birlikte, MS'li kadınların çoğu emzirmeye teşvik edilmelidir. Emzirme sırasında yenidoğan açısından güvenli olan tedaviler kullanılabilir (Hellwig ve ark., 2015).

İlk dört gebelikte annenin aldığı ağırlık (kg) ortalama 11,4 ile 13,2 kg arasında bulunmuştur. Gebelikte alınan kilo ile 1., 2., 3. ve 4. gebelikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Daşıkan, gebelikte alınan kiloyu araştırdığı çalışmasında, 2009 yılı IOM (Institute of Medicine, National Research Council) rehberine dayanarak 11,5-16 kg alımının normal gestasyonel kilo olarak kabul edildiğini belirtmektedir (Dasikan, 2015). Bizim çalışmamızda gebelikte alınan kilo değerinin gebelik sayısı ile değiştiği görülse de ortalamanın altında kilo alımı olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda birinci gebelikte bebek doğum ağırlığı 3130 gr, ikinci gebelikte 3350 gr, üçüncü gebelikte 3115 gr ve dördüncü gebelikte 3000 gr olarak bulunmuştur. Neuteboom ve ark. çalışmalarında MS'li kadınların bebeklerinin doğum ağırlığının (3329 ±354) sağlıklı kontrol grubunun bebeklerinki (3496 ±686) ile benzer olduğunu bildirmişlerdir (Neuteboom ve ark., 2012). Ancak bu çalışmanın aksine, MS'li annelerde gebelik yaşına göre küçük olan yenidoğanların oranının yüksek olduğunu bildiren yayınlar da vardır (Dahl ve ark., 2005). Aynı ekibin başka bir çalışmasında, tanı konulmadan önce doğum yapan kadınlarda bebek ağırlığı 3509 gr, tanı sonrası gebe kalıp doğum yapan kadınların bebeklerinin doğum ağırlığı 3428 olarak saptanmış, iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark olduğu belirtilmiştir (Dahl ve ark.;2008).

Bu çalışmaya katılan hastaların %77,2 oranında kontrasepsiyon yöntemi kullandığı, kullanılan yöntemlerin başında %38 ile erkek prezervatifi ve %30 ile geri çekme yöntemlerinin bulunduğu saptanmıştır. Bulgular literatür ile paralellik göstermektedir (Gavas ve İnal, 2019). MS'de kadınların sıklıkla doğurganlık çağında olması, gebelik, doğum ve çocuk bakımı sürecinin hastayı biyo-psikososyal yönden etkileyecek olması, kullanılan bazı modifiye edici ajanların potansiyel teratojen özellikte olması gebelik kararını dolayısı ile doğum kontrolü kullanım kararını önemli kılmaktadır. Gebelik planlaması hastanın kullandığı HMT, hastalığın seyri ve güncel engellilik düzeyi dikkate alınarak yapılmalıdır (Hellwig ve ark., 2016). Kullanılan HMT gebelik planlayan kadınlarda nüksleri ve hastalığın ilerlemesini etkiler (Berenguer-Ruiz ve ark., 2019). Hastalar kontrasepsiyon açısından kadın doğum uzmanına yönlendirilmeli, ayrıca nöroloji polikliniğinde hastaların hamilelik istekleri rutin olarak değerlendirilerek tedavi protokolleri ve fizyolojik profillerine uygun olan en iyi kontrasepsiyon yöntemi seçebilmeleri için tıbbi açıdan uygun olan tüm yöntemler tartışılmalıdır (Houtchens ve ark., 2017).

Birinci gebelik öncesi ve sonrası EDSS karşılaştırmasına bakıldığında, hastaların gebelik öncesine göre ve doğum sonrası dönemde EDSS değerlerinde anlamlı kötüleşme olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Bu bulgumuz literatür ile paralellik göstermekte olup gebelikte EDSS'nin gerilediği, doğumdan sonraki ilk üç aylık süreçte tekrar kötüleştiği bildirilmektedir (Jesus-Ribeir ve ark., 2017).

Çalışmamızda MS ile ilgili semptomların tümünün gebelik öncesi, gebelik ve doğum sonrası dönem olmak üzere en az bir zamanda anlamlı düzeyde farklılaştığı görülmüştür ($p<0,001$). Motor, beyin sapı, duysal, nöropsikiyatrik durum, eliminasyon, yorgunluk semptomlarında gebelik öncesine göre doğum sonrasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Daha önce yüksek hastalık aktivitesi olan kadınların gebelik ve doğum sonrası hastalık aktivitesi açısından daha büyük risk altında olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (Hughes ve ark., 2014; Emilio Portaccio ve ark., 2014). İtalyan çok merkezli bir kohorttan 338 kadın üzerinde yapılan çalışma, postpartum sakatlık oranındaki kısa vadeli artışların temel olarak doğumdan sonraki yıldaki nüks aktivitesinden kaynaklandığını göstermiştir (Portaccio ve ark., 2014). Bununla birlikte, gebeliğin uzun vadeli etkisinin ve sakatlığın birikimi daha az anlaşılmıştır. SPMS'de artış rapor eden çalışmalar (Karp ve ark., 2014) olduğu gibi, gebeliğin uzun vadeli sonuçlara etkisinin olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Nullipar kadınlar ile karşılaştırıldığında, 1 gebeliği olan kadınlarda hastalığın progresyon hızı artmaktadır (Ramagopalan ve ark., 2012; Runmarker ve Andersen, 1995).

Çalışmamızda ilk iki gebeliğe ait gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası yıllık atak sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Bu farklılık gebelik ile gebelik sonrası arasında ve gebelik ile gebelik öncesi dönem arasında görülmektedir ($p<0,001$). Hastalar gebelik bitiminde eski atak hızlarına geri dönmüşlerdir. Gebelik ve MS ile ilgili yapılmış olan ilk büyük prospektif çalışmada gebelikte MS atak sıklığının azalmış ve doğum sonrası ilk üç ayda gebelikten önceki yıla oranla artış göstermiş olduğu bulunmuştur (Confavreux ve ark., 1998). MS'li kadınlarda hamilelik sırasında nüks riskinin azaldığı, ancak doğum sonrasında gebelik öncesi oranlara dönmeden önce, doğumdan sonraki ilk birkaç ayda arttığı söylenmektedir. Doğum sonrası nüks riskinin nasıl en aza indirileceği çok tartışılan bir konudur. Doğum sonrası erken dönemde, ataklarda belirgin bir artış ve ardından atak hızında gebelikten önceki yıla benzer bir orana gerileme olmaktadır (Vukusic ve ark., 2004; Confavreux ve

ark., 1998; Cuello ve ark., 2017). Çalışmamızda doğum sonrası dönemde EDSS puanında ve yıllık relaps hızındaki artış, MS'e ilişkin semptomların doğum sonrası süreçte artış göstermesini desteklemektedir. Bu durumun gebelikteki hormonal ve immünolojik değişikliklerin MS üzerindeki olumlu etkisine bağlı olduğu düşünülebilir.

Bu çalışma, gebelik öncesi dönemi, gebelik dönemini ve doğum sonrası dönemini MS hastalığı açısından değerlendiren, birçok değişkenin yer aldığı bir çalışmadır. MS hastalarının gebelik öncesi, gebelik, doğum ve doğum sonrası süreçlerinde tedavi planlaması ve hastalık yönetimi hakkındaki bilgileri geliştirmek ve çeşitli sağlık hizmetleri araştırma sorularının analizleri için değerli bir kaynak niteliğindedir. Ancak çalışmamız tek bir merkezde yapıldığı için tüm toplumu temsil etmesi beklenemez.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Multipl sklerozlu hastaların gebelik, doğum ve postpartum deneyimlerini değerlendirmek amacı ile yapılan çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir:

- Kontrasepsiyon kullanımı büyük oranda mevcut olsa da tıbbi açıdan uygun bir yöntem kullanılmadığı saptanmıştır.
- Hastaların obstetrik bilgilerinin toplum geneli ile benzer olduğu görülmüştür.
- Emzirme sürelerinin altı aydan uzun olduğu bulunmuştur.
- EDSS skoru doğum sonrası süreçte gebelik öncesine göre yüksek bulunmuştur.
- MS ile ilişkili belirtiler ölçeğine göre değerlendirilen MS semptomlarında gebelik öncesi, gebelik esnası ve doğum sonrası süreçte anlamlı fark bulunmuştur. Gebelik öncesi belirtilerin, gebelikte azaldığı, doğum sonrası süreçte tekrar eski düzeyine ulaştığı saptanmıştır.
- Yıllık relaps hızının gebelikte azaldığı, doğum sonrası süreçte tekrar artış gösterdiği tespit edilmiştir.

Araştırmada elde edilen sonuçlar doğrultusunda;

- Hastaların uygun aile planlaması yöntemi kullanımı için hamilelik istekleri, hastalık seyri, kullandıkları HMT değerlendirilerek karar verilmeli
- Gebelik planlaması için danışmanlık verilmeli
- MS'li kadınların tedavisinin düzenlemesinde gebelik istekleri göz önünde bulundurulmalı
- MS'li bir kadın hamile kaldığında kadın doğum ekibi ile işbirliği içinde destek sunulmalı
- Gebelik öncesi, gebelik, doğum ve sonrası süreçte MS semptomları izlenmeli
- Doğum sonrası süreçte sık aralarla takibi yapılmalı, emzirme durumuna göre tedavi planlamasına gidilmeli
- Emzirme süresi gebelik öncesindeki ve gebelik dönemindeki hastalık seyri göz önüne alınarak değerlendirilmeli
- MS ve gebelik konusunda daha fazla çalışma yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

Achiron, A. (2003). Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 74, 443–446.

Airas, L. (2015). Hormonal and gender-related immune changes in multiple sclerosis. Acta Neurologica Scandinavica, 132(S199), 62–70.

Airas, L., Saraste, M., Rinta, S., Elovaara, I., Huang, Y. H., Wiendl, H., ve ark. (2008). Immunoregulatory factors in multiple sclerosis patients during and after pregnancy: Relevance of natural killer cells. Clinical and Experimental Immunology, 151(2), 235–243.

Airas, L., Jalkanen, A., Alanen, A., Pirttilä, T., ve Marttila, R. J. (2010). Breast-feeding, postpartum and prepregnancy disease activity in multiple sclerosis. *Neurology*, *75*(5), 474–476.

Akdemir, A., Erbas, O., Gode, F., Ergenoglu, M., Yeniel, O., Oltulu, F., ve ark. (2014). Protective effect of oxytocin on ovarian ischemia-reperfusion injury in rats. Peptides, 55, 126–130.

Allen, A. M., Dietz, P. M., Tong, V. T., England, L., ve Prince, C. B., Prenatal Smoking Prevalence Ascertained from Two Population-Based Data Sources: Birth Certificates and PRAMS Questionnaires, 2004. In *Public Health Reports* (Vol. 123). Retrieved May 30, 2021, from http://www.cdc.gov/prams/

Al Jumah, M., Kojan, S., Al Khathaami, A., Al Abdulkaream, I., Al Blawi, M., & Jawhary, A. (2011). Familial multiple sclerosis: does consanguinity have a role? Multiple Sclerosis, 17(4), 487–489.

Almas, S., Vance, J., Baker, T., ve Hale, T. (2016). Management of Multiple Sclerosis in the Breastfeeding Mother. Multiple Sclerosis International, 2016.

Alonso, Á., Jick, S. S., Olek, M. J., Ascherio, A., Jick, H., ve Hernán, M. A. (2005). Recent use of oral contraceptives and the risk of multiple sclerosis. Archives of Neurology, 62(9), 1362–1365.

Altıntaş, A., Uygunoğlu, U., Zeydan, B., ve Coşkun, T. (2013). Özel Durumlarda Multipl Skleroz' lu Hastaya Yaklaşım. TJN, 19 (3), 77–84.

Alwan, S., Yee, I. M., Dybalski, M., Guimond, C., Dwosh, E., Greenwood, T. M., Butler, R., & Sadovnick, A. D. (2013). Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 19(3), 351–358.

Anderka, M., Romitti, P. A., Sun, L., Druschel, C., Carmichael, S., ve Shaw, G. (2010). Patterns of tobacco exposure before and during pregnancy. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, 89(4), 505–514.

Archibald, C. J., McGrath, P. J., Ritvo, P. G., Fisk, J. D., Bhan, V., Maxner, C. E., ve ark. (1994). Pain prevalence, severity and impact in a clinic sample of multiple sclerosis patients. Pain, 58(1), 89–93

Argyriou, A. A., ve Makris, N. (2008). Multiple Sclerosis and Reproductive Risks in Women. Reproductive Sciences, Vol. 15(8), 755-764.

Ascherio, A., ve Munger, K. L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. In Annals of Neurology, 61(4), 288–299.

Baker, T. E., Cooper, S. D., Kessler, L., ve Hale, T. W. (2015). Transfer of natalizumab into breast milk in a mother with multiple sclerosis. Journal of Human Lactation, 31(2), 233–236.

Balcer, L. J., Miller, D. H., Reingold, S. C., ve Cohen, J. A. (2015). Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis. Brain, 138(1), 11–27.

Berenguer-Ruiz, L., Gimenez-Martinez, J., Palazón-Bru, A., & Sempere, A. P. (2019). Relapses and obstetric outcomes in women with multiple sclerosis planning pregnancy. Journal of Neurology, 266(10), 2512–2517.

Bergamaschi, R., Quaglini, S., Tavazzi, E., Amato, M. P., Paolicelli, D., Zipoli, V., ve ark. (2016). Immunomodulatory therapies delay disease progression in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 22(13), 1732–1740.

Bobholz, J. A., ve Rao, S. M. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. Current Opinion in Neurology, 16(3), 283–288.

Borisow, N., Paul, F., Ohlraun, S., Pach, D., Fischer, F., ve Dörr, J. (2014). Pregnancy in multiple sclerosis: A questionnaire study. PLoS ONE, 9(6).

Bornemann-Cimenti, H., Sivro, N., Toft, F., Halb, L., ve Sandner-Kiesling, A. (2017). Neuraxial anesthesia in patients with multiple sclerosis – a systematic review. In Brazilian Journal of Anesthesiology, 67(4), 404–410.

Borthen, I., Eide, M. G., Veiby, G., Daltveit, A. K., & Gilhus, N. E. (2009). Complications during pregnancy in women with epilepsy: Population-based cohort study. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 116(13), 1736–1742.

Bove, R., Rankin, K., Lin, C., Zhao, C., Correale, J., Hellwig, K., Michel, L., Laplaud, D. A., ve Chitnis, T. (2020). Effect of assisted reproductive technology on multiple

sclerosis relapses: Case series and meta-analysis. Multiple Sclerosis Journal, 26(11), 1410–1419.

Börü, Ü. T., Duman, A., Kulualp, A. S., Güler, N., Tas¸demir, M., Yılmaz, Ü., Alp, R., ve Bölük, C. (2018). Multiple sclerosis prevalence study The comparison of 3 coastal cities, located in the black sea and mediterranean regions of Turkey. Medicine, 97(42) (e12856)

Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C. ve ark. (2014). Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. Neurology, 83, 1022-1024

Brown, J. W. L., Coles, A., Horakova, D., Havrdova, E., Izquierdo, G., Prat, A.,ve ark. (2019). Association of Initial Disease-Modifying Therapy with Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. JAMA - Journal of the American Medical Association, 321(2), 175–187.

Cabrera, V., Ramos, E., González-Arenas, A., Cerbón, M., Camacho-Arroyo, I., ve ark. (2013). Lactation Reduces Glial Activation Induced by Excitotoxicity in the Rat Hippocampus. Journal of Neuroendocrinology, 25(6), 519–527.

Canibaño, B., Deleu, D., Mesraoua, B., Melikyan, G., Ibrahim, F., ve Hanssens, Y. (2020). Pregnancy-related issues in women with multiple sclerosis: an evidence-based review with practical recommendations. Journal of Drug Assessment, 9(1), 20–36.

Cavalla, P., Rovei, V., Masera, S., Vercellino, M., Massobrio, M., Mutani, R., & Revelli, A. (2006). Fertility in patients with multiple sclerosis: Current knowledge and future perspectives. Neurological Sciences, 27(4), 231–239.

Clanet, M. G., ve Brassat, D. (2000). The management of multiple sclerosis patients. In Current Opinion in Neurology, 13(3), 263–270.

Compston, A. (1988). The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. Neurosurgery, and Psychiatry (Vol. 51).

Compston, A., & Coles, A. (2008). Seminar Multiple sclerosis. The Lancet, 372, 1502-1517.

Confavreux, C., Hutchinson, M., Hours, M. M., Cortinovis-Tourniaire, P., & Moreau, T. (1998). Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine, 339(5), 285–291

Cooper, S. D., Felkins, K., Baker, T. E., ve Hale, T. W. (2015). Transfer of methylprednisolone into breast milk in a mother with multiple sclerosis. Journal of Human Lactation, 31(2), 237–239.

Correale, J., Farez, M. F., ve Ysrraelit, M. C. (2012). Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. Annals of Neurology, 72(5), 682–694.

Costello, K., & Harris, C. (2003). Differential diagnosis and management of fatigue in multiple sclerosis: considerations for the nurse. In The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses 35(3), 139–148.

Coyle, P. K. (2016). Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 9(3), 198–210.

Coşar Çetin, F., Demirci, N., Yeşilçiçek Çalık, K., ve Çil Akıncı, A. (2017). Gebelikte Olağan Fiziksel Yakınmalar. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, *48*(4), 135–141.

Cuello, J. P., Martínez Ginés, M. L., Martin Barriga, M. L., ve de Andrés, C. (2017). Multiple sclerosis and pregnancy: A single-centre prospective comparative study. Neurología (English Edition), 32(2), 92–98.

Dahl, J., Myhr, K. M., Daltveit, A. K., ve Gilhus, N. E. (2006). Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: Delivery and birth outcome. Acta Neurologica Scandinavica, 113(SUPPL. 183), 51–54.

Dahl, J., Myhr, K. M., Daltveit, A. K., Hoff, J. M., & Gilhus, N. E. (2005). Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. Neurology, 65(12), 1961–1963.

Daroff, R. (2015). Bradley's Neurology in Clinical Practice, 2-Volume Set - 7th Edition Chapter 80. Elsevier. London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto

Dasikan, Z. (2015). Gebelikte kilo alimi: Gebe kadinlar prenatal bakimda dogru kilo alim önerisi aliyor mu? (ödemis / izmir). Turkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik, 25(1), 32–38.

Dobson, R., Dassan, P., Roberts, M., Giovannoni, G., Nelson-Piercy, C., ve Brex, P. A. (2019). UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: "Association of British Neurologists" guidelines. Pract Neurol, 19, 106–114.

Efendi H, K. D. (2018). Multipl Skleroz Tani Ve Tedavi Kilavuzu, 9-165.

Eraksoy M, Bulut S, A. R. (2013). Multipl Skleroz. In E. M (Ed.), Nöroloji Temel Kitabı (Birinci Baskı) (1112–1136). GüneşTıp Kitabevleri.

Durand-Dubief F. (2014). The POPARTMUS French-Italian multicentric trial of postpartum progestin and estriol in multiple sclerosis, ECTRIMS Online Library.

Finnell, R. H., & Burn, J. (2000). Effect of anti-epileptic drugs on intrauterine growth. Lancet, 356(9241), 1537–1538.

Foley, P. L., Vesterinen, H. M., Laird, B. J., Sena, E. S., Colvin, L. A., Chandran, S., ve ark. (2013). Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. Pain, 154(5), 632–642.

Fong, A., Chau, C. T., Quant, C., Duffy, J., Pan, D., & Ogunyemi, D. A. (2018). Multiple sclerosis in pregnancy: prevalence, sociodemographic features, and obstetrical outcomes. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 31(3), 382–387.

Fragoso, Y. D., Adoni, T., Brooks, J. B. B., Finkelsztejn, A., da Gama, P. D., Grzesiuk, A. K., Marques, V. D., ve ark. (2018). Practical Evidence-Based Recommendations for Patients with Multiple Sclerosis Who Want to Have Children. Neurology and Therapy, 7(2) 207–232.

Gavas, E., & İnal, S. (2019). Türkiye'de kadınların aile planlaması yöntemleri kullanma durumları ve tutumları: Sistematik derleme. Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi, 1(2), 37–43.

Grant, I., Mcdonald, I., Trimble, M. R., Smith, E., ve Reed, R. (1984). Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. Neurosurgery, and Psychiatry 47, 250-255.

Gulick, E., Namey, M., Halper, J., Monitoring My Multiple Sclerosis. International Journal of MS Care (2011) 13(3) 137-145.

Gumus, H., Akpınar, Z., & Yılmaz, H. (2014). Multipl sklerozun kadın cinselliği üzerine etkileri: Kontrollü çalışma. The Journal of Sexual Medicine, 11(2) 481-485.

Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. (2018). 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması İleri Analiz Çalışması. Ankara, www.hips.hacettepe.edu.tr

Hale, T. W., Siddiqui, A. A., & Baker, T. E. (2012). Transfer of interferon β-1a into human breastmilk. Breastfeeding Medicine, 7(2), 123–125.

Handel, A. E., Williamson, A. J., Disanto, G., Handunnetthi, L., Giovannoni, G., ve Ramagopalan, S. V. (2010). An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis following Infectious Mononucleosis. PLoS ONE, 5(9), e12496.

Hansen, T., Skytthe, A., Stenager, E., Petersen, H. C., Brønnum-Hansen, H. ve Kyvik, K. (2005). Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: An update of a nationwide study. Multiple Sclerosis, 11(5), 504–510.

Haschka, D., Tymoszuk, P., Bsteh, G., Petzer, V., Berek, K., Theurl, I., ve ark. (2020). Expansion of Neutrophils and Classical and Nonclassical Monocytes as a Hallmark in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Frontiers in Immunology, 11(April), 1–16.

Hauser, S. L., Bar-Or, A., Comi, G., Giovannoni, G., Hartung, H.-P., Hemmer, B., ve ark. (2017). Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. New England Journal of Medicine, 376(3), 221–234.

Hauser SL., Josephson SA., English JD., E. J. (2009). In Harrison Neurology in Clinic Medicine 405–422. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

Hebl, J. R., Horlocker, T. T., & Schroeder, D. R. (2006). Neuraxial anesthesia and analgesia in patients with preexisting central nervous system disorders. Anesthesia and Analgesia, 103(1), 223–228.

Hellwig, K., Chen, L. H., Stancyzk, F. Z., & Langer-Gould, A. M. (2016). Oral contraceptives and multiple sclerosis/ clinically isolated syndrome susceptibility. PLoS ONE, 11(3), 1–12

Hellwig, K., & Hellwig, K. (2014). Pregnancy in Multiple Sclerosis. Eur Neurol, 72(1), 39–42.

Hellwig, K., Rockhoff, M., Herbstritt, S., Borisow, N., Haghikia, A., Elias-Hamp, ve ark. (2015). Exclusive breastfeeding and the effect on postpartum multiple sclerosis relapses. JAMA Neurology, 72(10), 1132–1138.

Hellwig, K., Schimrigk, S., Beste, C., Müller, T., & Gold, R. (2009). Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. European Neurology, 61(2), 65–68.

Hemond, C. C., ve Bakshi, R. (2018). Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 8(5), 1–22.

Hernán, M. A., Hohol, M. J., Olek, M. J., Spiegelman, D., ve Ascherio, A. (2000). Oral contraceptives and the incidence of multiple sclerosis. Neurology, 55(6), 848–853.

Hoevenaren, I. A., de Vries, L. C., Rijnders, R. J. P., & Lotgering, F. K. (2011). Delivery of healthy babies after natalizumab use for multiple sclerosis: A report of two cases. Acta Neurologica Scandinavica, 123(6), 430–433.

Holmqvist, P., Hammar, M., Landtblom, A. M., & Brynhildsen, J. (2010). Age at onset of multiple sclerosis is correlated to use of combined oral contraceptives and childbirth before diagnosis. Fertility and Sterility, 94(7), 2835–2837.

Hosseini, A., Asadi, F., & Arani, L. A. (2020). Development of a Knowledge-based Clinical Decision Support System for Multiple Sclerosis Diagnosis. Journal of Medicine and Life, 13(4), 612–623.

Houtchens, M. K., & Kolb, C. M. (2013). Multiple sclerosis and pregnancy: Therapeutic considerations. Journal of Neurology, 260(5), 1202–1214.

Houtchens, M. K., Edwards, N. C., Schneider, G., Stern, K., & Phillips, A. L. (2018). Pregnancy rates and outcomes in women with and without MS in the United States Pregnancy in multiple sclerosis: Data from an administrative claims database Page 771 MORE ONLINE CME Course.

Houtchens, M. K., Zapata, L. B., Curtis, K. M., & Whiteman, M. K. (2017). Contraception for women with multiple sclerosis: Guidance for healthcare providers. Multiple Sclerosis, 23(6), 757-764.

Hughes, S. E., Spelman, T., Gray, O. M., Boz, C., Trojano, M., Lugaresi, Ave ark. (2014). Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 20(6), 739–746.

Hussain, R., Ghoumari, A. M., Bielecki, B., Steibel, J., Boehm, N., Liere, P., ve ark. (2013). The neural androgen receptor: A therapeutic target for myelin repair in chronic demyelination. Brain, 136(1), 132–146

Inhorn, M. C., & Patrizio, P. (2015). Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human Reproduction Update*, *21*(4), 411–426.

Jalkanen, A., Kauko, T., Turpeinen, U., Hämäläinen, E., & Airas, L. (2015). Multiple sclerosis and vitamin D during pregnancy and lactation. Acta Neurologica Scandinavica, 131(1), 64–67.

Jalkanen, A., Alanen, A., & Airas, L. (2010). Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: Results from a prospective nationwide study in Finland. Multiple Sclerosis, 16(8), 950–955.

Joseph M. Neal, M.D., C. M. B. (2008). Reg Anesth Pain Med., 33(5) 404–415.

Kalb, R., Beier, M., Benedict, R. H. B., Charvet, L., Costello, K., Feinstein, A., ve ark. (2018). Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. Multiple Sclerosis Journal, 24(13), 1665–1680.

Kamisli, O., Gonullu, S., Kamisli, S., & Özcan, C. (2015). Multipl Sklerozda Gebelik ve postpartum dönem. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi, 18(4), 284–287.

Kamm, C. P., Muehl, S., Mircsof, D., Müller, S., Czaplinski, A., Achtnichts, L., ve ark. (2018). Role of family planning in women with multiple sclerosis in Switzerland: Results of the women with multiple sclerosis patient survey. Frontiers in Neurology, 9(Oct), 1–9.

Kaplan, S., Bahar, A., ve Sertbaş, G. (2007). Gebelerde Doğum Öncesi ve Doğum Sonrası Dönemlerde Durumluk Kaygı Düzeylerinin İncelenmesi. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 10(1), 113–121.

Kappos, L., Polman, C., Pozzilli, C., Thompson, A., Beckmann, K., ve Dahlke, F. (2001). Final analysis of the European multicenter trial on IFNβ-1b in secondary-progressive MS. Neurology, 57(11), 1969–1975.

Kappos, Ludwig, Weinshenker, B., Pozzilli, C., Thompson, A. J., Dahlke, F., Beckmann, K., Polman, C., & McFarland, H. (2004). Interferon beta-1b in secondary progressive MS: A combined analysis of the two trials. Neurology, 63(10), 1779–1787.

Karp, I., Manganas, A., Sylvestre, M. P., Ho, A., Roger, E., & Duquette, P. (2014). Does pregnancy alter the long-term course of multiple sclerosis? Annals of Epidemiology, 24(7), 504-508.

Katz, O., Levy, A., Wiznitzer, A., ve Sheiner, E. (2006). Pregnancy and perinatal outcome in epileptic women: A population-based study. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 19(1), 21–25.

Kelly, V. M., Nelson, L. M., ve Chakravarty, E. F. (2009). Obstetric outcomes in women with multiple sclerosis and epilepsy. Neurology, 73(22), 1831–1836.

Kerns, R. D., Kassirer, M., ve Otis, J. (2002). Pain in multiple sclerosis: A biopsychosocial perspective. In Journal of Rehabilitation Research and Development, 39(2), 225-232

Kister, I., Bacon, T. E., Chamot, E., Salter, A. R., Cutter, G. R., Kalina, J. T., ve ark. (2013). Natural History of Multiple Sclerosis Symptoms. International Journal of MS Care, 15, 146–156

Köşkderelioğlu, A., Gedizlioğlu, M., Ortan, P., & Öcek, Ö. (2015). Evaluation of the Adherence to Immunmodulatory Treatment in Patients with Multiple Sclerosis. Arch Neuropsychiatr, 52, 376–379.

Krapf, H., Morrissey, S. P., Zenker, O., Zwingers, T., Gonsette, R., ve Hartung, H. P. (2005). Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: Results of the MIMS trial. Neurology, 65(5), 690–695.

Krysko, J. S. G. (2020). Sex effects across the lifespan in women with multiple sclerosis. Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 13, 1–30

Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). Neurology, 33(11), 1444–1452.

Kytta, J., & Rosenberg, P. H. (1984). Anaesthesia for patients with multiple sclerosis. Annales Chirurgiae et Gynaecologiae, 73(5), 299–303.

Ladwig, A., Dunkl, V., Richter, N., ve Schroeter, M. (2016). Two cases of multiple sclerosis manifesting after in vitro fertilization procedures. Journal of Neurology, 263(3), 603–605.

Langer-Gould, A., Huang, S. M., Gupta, R., Leimpeter, A. D., Greenwood, E., Albers, K. B., Van Den Eeden, S. K., & Nelson, L. M. (2009). Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. Archives of Neurology, 66(8), 958–963.

Langer-Gould, A., Smith, J. B., Albers, K. B., Xiang, A. H., Wu, J., Kerezsi, E. H., McClearnen, K., Gonzales, E. G., Leimpeter, A. D., & Van Den Eeden, S. K. (2020). Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. Neurology, 94(18), e1939–e1949.

Lassmann, H. (2007). The Immunopathology of Multiple Sclerosis. Brain Pathology, 17, 210–218

Lavie, C., Rollot, F., Durand-Dubief, F., Marignier, R., Ionescu, I., Casey, R., ve ark. (2019). Neuraxial analgesia is not associated with an increased risk of post-partum relapses in MS. Multiple Sclerosis Journal, 25(4), 591–600.

Lavorgna, L., Esposito, S., Lanzillo, R., Sparaco, M., Ippolito, D., Cocco, E., ve ark. (2019). Factors interfering with parenthood decision-making in an Italian sample of people with multiple sclerosis: an exploratory online survey. Journal of Neurology, 266(3), 707–716.

Lebrun-Frenay, C., Kantarci, O., Siva, A., Sormani, M. P., Pelletier, D., Okuda, D. T., ve ark. (2020). Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. Annals of Neurology, 88(2), 407–417.

Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Soelberg Sørensen, P., Alan Thompson, Dms. J ve ark. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. Neurology, 83, 278–286.

Macaron, G., & Ontaneda, D. (2019). Biomedicines Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. Biomedicines, 7(3), 56

Magyari, M., Koch-Henriksen, N., Pfleger, C. C., ve Sorensen, P. S. (2013). Reproduction and the risk of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 19(12), 1604–1609.

Margirit Coşkun, A. (2020). An Analysis of Pregnancy Perception of Pregnant Women in Terms of Stress, Demographic and Obstetric Characteristics. Journal of Education and Research in Nursing, 17(1), 1–8.

Marrie, R. A., & Hanwell, H. (2013). General health issues in multiple sclerosis: Comorbidities, secondary conditions, and health behaviors. Lifelong Learning in Neurology, 19(4), 1046–1057.

Martinelli, V., Rodegher, M., Moiola, L., ve Comi, G. (2004). Late onset multiple sclerosis: Clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. Neurological Sciences, 25(Suppl. 4), 350–355.

McCombe, P. (2018). The Short and Long-Term Effects of Pregnancy on Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. Journal of Clinical Medicine, 7(12), 494.

McCombe, P. A., ve Greer, J. M. (2013). Female reproductive issues in multiple sclerosis. In Multiple Sclerosis Journal, 19(4), 392–402.

McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., ve ark. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. Annals of Neurology, 50(1), 121–127.

Merghati-Khoei, E., Qaderi, K., Amini, L., ve Korte, J. E. (2013). Sexual problems among women with multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences, 331(1–2), 81–85.

Michel, L., Foucher, Y., Vukusic, S., Confavreux, C., De Sèze, J., Brassat, D., ve ark. (2012). Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 83(8), 796–802.

Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., Thompson, A. ve Filippi, M. (2005). Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: Natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurology, 4(5), 281–288.

Mirza, M. (2017). Multipl Skleroz Etiyoloji ve Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Sayısı, 10(3), 292-299.

Möderscheim, T. A. E., Gorba, T., Pathipati, P., Kokay, I. C., Grattan, D. R., Williams, C. E., ve ark. (2007). Prolactin is involved in glial responses following a focal injury to the juvenile rat brain. Neuroscience, 145(3), 963–973.

Mohr, D. C., Hart, S. L., ve Goldberg, A. (2003). Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis. Psychosomatic Medicine, 65(4), 542–547.

Mollaoğlu, M., ve Üstün, E. (2009). Fatigue in multiple sclerosis patients. Journal of Clinical Nursing, 18(9), 1231–1238.

Montalban, X., Leist, T. P., Cohen, B. A., Moses, H., Campbell, J., Hicking, C., & ve ark. (2018). Cladribine tablets added to IFN-β in active relapsing MS. Neurology: Neuroimmunology and Neuroinflammation, 5(5), e477

Mueller, B. A., Zhang, J., ve Critchlow, C. W. (2002). Birth outcomes and need for hospitalization after delivery among women with multiple sclerosis. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 186(3), 446–452.

Munger, K. L., Zhang, S. M., O'Reilly, E., Hernán, M. A., Olek, M. J., Willett, W. C., ve ark. (2004). Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. Neurology, 62(1), 60–65.

Murray, T. J. (2005). Multiple Sclerosis: A History of a Disease. Journal Of The Royal Society Of Medicine, 98(289).

Nazlıel, B. (2004). Multipl Skleroz ve Gebelik. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi, 2(3), 216–219.

Neal, J. M., Barrington, M. J., Brull, R., Hadzic, A., Hebl, J. R., Horlocker, T. T., ve ark. (2015). The Second ASRA Practice Advisory on Neurologic Complications Associated with Regional Anesthesia and Pain Medicine: Executive Summary 2015. Regional Anesthesia and Pain Medicine, 40(5), 401–430.

Neuteboom, R. F., Verbraak, E., Wierenga-Wolf, A. F., Van Meurs, M., Steegers, E. A. P., De Groot, C. J. M. ve ark. (2010). Pregnancy-induced fluctuations in functional T-cell subsets in multiple sclerosis patients. Multiple Sclerosis, 16(9), 1073–1078.

Neuteboom, R. F., Janssens, A. C. J. W., Siepman, T. A. M., Hoppenbrouwers, I. A., Ketelslegers, I. A., Jafari, N., Steegers, ve ark. (2012). Pregnancy in multiple sclerosis: Clinical and self-report scales. Journal of Neurology, 259(2), 311–317.

Ožura, A., Kovač, L., ve Šega, S. (2013). Adherence to disease-modifying therapies and attitudes regarding disease in patients with multiple sclerosis. Clinical Neurology and Neurosurgery, 115(Suppl.1), S6.

Paavilainen, T., Kurki, T., Parkkola, R., Färkkilä, M., Salonen, O., Dastidar, P. ve ark. (2007). Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multiple sclerosis. European Journal of Neurology, 14(11), 1216–1221.

Pakpoor, J., Disanto, G., Lacey, M. V., Hellwig, K., Giovannoni, G., ve Ramagopalan, S. V. (2012). Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: A meta-analysis. In Journal of Neurology 259(10), 2246–2248.

Panitch, H. (2004). Interferon beta-1b in secondary progressive MS: Results from a 3-year controlled study. Neurology, 63(10), 1788–1795.

Pastò, L., Portaccio, E., Ghezzi, A., Hakiki, B., Giannini, M., Razzolini, L., ve ark. (2012). Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: The Italian cohort study. BMC Neurology, 12, 1–7.

Pebdani, R. N., Johnson, K. L., Amtmann, D., Bamer, A. M., ve Wundes, A. (2014). Experiences and Perspectives of Pregnancy in Women with Multiple Sclerosis. Sexuality and Disability, 33(1), 47–52.

Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L., McDonald, W. I., Davis, F. A., Ebers, G. C., ve ark. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. Annals of Neurology, 13(3), 227–231.

Ragnedda, G., Leoni, S., Parpinel, M., Casetta, I., Riise, T., Myhr, K. M ve ark. (2015). Reduced duration of breastfeeding is associated with a higher risk of multiple sclerosis in both Italian and Norwegian adult males: the EnvIMS study. Journal of Neurology, 262(5), 1271–1277.

Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Neurology, 41(5), 692-6.

Rizvi, S. A., Cahill, J. F., ve Coyle, P. K. (Eds.). (2020). Clinical Neuroimmunology. Springer International Publishing, Switzerland AG, Cham, Chapter 3., Coyle, P. K., Page 45

Robinson, D. P., & Klein, S. L. (2012). Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. Hormones and Behavior, 62(3), 263–271.

Rowland, L. P. (2000). Merritt's Neurology 10th Edition (June 2000): by H. Houston Textbook of Neurology Merritt (Editor), Lewis P. Rowland (Editor), Randy Rowland By Lippincott Williams & Wilkins Publishers.

Runia, T. F., Neuteboom, R. F., de Groot, C. J. M., de Rijke, Y. B., ve Hintzen, R. Q. (2015). The influence of vitamin D on postpartum relapse and quality of life in pregnant multiple sclerosis patients. European Journal of Neurology, 22(3), 479–484.

Sadovnick, A. D., Eisen, K., Ebers, G., ve Paty, D. W. (1991). Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. Neurology, 41(8), 1193–1196.

Sadovnick, A. D., Remick, R. A., Allen, J., Swartz, E., Yee, I. M. L., Eisen, K., ve ark. (1996). Depression and multiple sclerosis. Neurology, 46(3), 628–632.

Salant, P., Dillman, D., Sudman, S., How to conduct your own survey? Journal of Marketing Research (1996) 33(1) 118.

Salmaso, N., Nadeau, J., ve Woodside, B. (2009). Steroid hormones and maternal experience interact to induce glial plasticity in the cingulate cortex. European Journal of Neuroscience, 29(4), 786–794.

Sandberg-Wollheim, M., Alteri, E., Moraga, M. S., ve Kornmann, G. (2011). Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. Multiple Sclerosis Journal, 17(4), 423–430.

Sangam, S., Naveed, A., Athar, M., Prathyusha, P., Moulika, S., ve Lakshmi, S. (2015). International Journal of Health Sciences and Research, 5(1), 156–164.

Schumacher, G. A., Beebe, G., Kibler, R. F., Kurland, L. T., Kurtzke, J. F., McDowell, Fve ark. (2006). Problems of Eksperimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. Annals of the New York Academy of Sciences, 122(1), 552–568.

Öztürk, S., Aytaç, G., Kızılay, F. ve Sindel, M. (2017). Review Multiple Sclerosis. Akd Med J, 3, 137-147

Portaccio, Emilio, Ghezzi, A., Hakiki, B., Sturchio, A., Martinelli, V., Moiola, L., ve ark. (2014). Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: The role of disease modifying drugs. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 85(8), 846–851.

Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L., McDonald, W. I., Davis, F. A., Ebers, G. C., Johnson, K. P., Sibley, W. A., Silberberg, D. H., & Tourtellotte, W. W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. Annals of Neurology, 13(3), 227–231.

Ramagopalan, S., Yee, I., Byrnes, J., Guimond, C., Ebers, G., & Sadovnick, D. (2012). Term pregnancies and the clinical characteristics of multiple sclerosis: A population based study. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 83(8), 793–795.

Rankin, K., & Bove, R. (2018). Caring for Women with Multiple Sclerosis Across the Lifespan. In Current Neurology and Neuroscience Reports (Vol. 18, Issue 7). Current Medicine Group LLC 1.

Runmarker, B., & Andersen, O. (1995). Pregnancy is associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. Brain, 118(1), 253–261.

Schumacher, G. A., Beebe, G., Kibler, R. F., Kurland, L. T., Kurtzke, J. F., McDowell, F., Nagler, B., Sibley, W. A., Tourtellotte, W. W., & Willmon, T. L. (2006). Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Annals of the New York Academy of Sciences, 122(1), 552–568.

Sherer, M. L., Posillico, C. K., ve Schwarz, J. M. (2017). An examination of changes in maternal neuroimmune function during pregnancy and the postpartum period. Brain, Behavior, and Immunity, 66, 201–209.

Solomon, A. J., Klein, E. P., ve Bourdette, D. (2012). "Undiagnosing" multiple sclerosis: The challenge of misdiagnosis in MS. Neurology, 78(24), 1986–1991.

Spence, R. D., Hamby, M. E., Umeda, E., Itoh, N., Du, S., Wisdom, A. J. ve ark. (2011). Neuroprotection mediated through estrogen receptor-α in astrocytes. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 108(21), 8867–8872.

Terzi, M. ve Onar, M., (2010). Sexual dysfunction in multiple sclerosis patients. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 26, 81-85

Thomas, S. V., Sindhu, K., Ajaykumar, B., Devi, P. B. S., ve Sujamol, J. (2009). Maternal and obstetric outcome of women with epilepsy. Seizure, 18(3), 163–166.

Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G. ve ark.. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology, 17(2), 162–173.

Tintoré, M., Rovira, A., Martínez, M. J., Rio, J., Díaz-Villoslada, P., Brieva, L., ve ark. (2000). Isolated demyelinating syndromes: Comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. American Journal of Neuroradiology, 21(4), 702–706.

Tong, V. T., Dietz, P. M., Morrow, B., D'Angelo, D. V., Farr, S. L., ve ark. (2013). Trends in smoking before, during, and after pregnancy--Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, United States, 40 sites, 2000-2010. Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries (Washington, D.C. : 2002), 62(6), 1–19.

Tulek, Z., Durna, Z., Eraksoy, M. (2011). Exploring sexual problems among patients with multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. Jul;124(1):68-9

Tülek, Z. (2016). Türkiye Klinikleri İç Hastalıkları Hemşireliği Dergisi Nöroloji Hemşireliği Özel Sayısı, (2), 26-36.

Tülek, Z., Polat, C., Kürtüncü, M., & Eraksoy, M. (2017). Validity and reliability of the Turkish version of the multiple sclerosis-related symptom checklist. Noropsikiyatri Arsivi, 54(4), 328–333.

Türk Börü, Ü., Alp, R., Sur, H., ve Gül, L. (2006). Prevalence of Multiple Sclerosis Door-to-Door Survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. Neuroepidemiology, 27(1), 17–21.

Türk Börü, Ü., Taşdemir, M., Güler, N., Dilaver Ayık, E., Kumaş, A., Yıldırım, S., ve ark. (2011). Prevalence of Multiple Sclerosis: Door-to-Door Survey in Three Rural Areas of Coastal Black Sea Regions of Turkey. Neuroepidemiology, 37(3–4), 231–235.

Türk Nöroloji Derneği. (2016). Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2016.

Vaknin-Dembinsky, A., Bdolah, Y., Karussis, D., Rosenthal, G., Petrou, P., Fellig, Y., ve ark. (2015). Tumefactive demyelination following in vitro fertilization (IVF). Journal of the Neurological Sciences, 348(1–2), 256–258.

Van Der Kop, M. L., Pearce, M. S., Dahlgren, L., Synnes, A., Sadovnick, D., Sayao, A. L., ve ark. (2011). Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. Annals of Neurology, 70(1), 41–50.

Veauthier, C., Hasselmann, H., Gold, S. M., ve Paul, F. (2016). The Berlin Treatment Algorithm: Recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue. EPMA Journal, 7(1), 1–16.

Voskuhl, R., & Momtazee, C. (2017). Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding. Neurotherapeutics, 14(4), 974–984.

Voskuhl, R. R. (2002). Gender issues and multiple sclerosis. Current Neurology and Neuroscience Reports, 2(3), 277–286.

Vukusic, S., Hutchinson, M., Hours, M., Moreau, T., Cortinovis-Tourniaire, P., Adeleine, P. ve ark. (2004). Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): Clinical predictors of post-partum relapse. Brain, 127(6), 1353–1360.

Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P. A., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., ve ark. (1989). The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study: I. Clinical course and disability. Brain, 112(1), 133–146.

Wolinsky, J. S., Narayana, P. A., O'Connor, P., Coyle, P. K., Ford, C., Johnson, K., ve ark. (2007). Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Annals of Neurology, 61(1), 14–24.

Worthington, J., Jones, R., Crawford, M., ve Forti, A. (1994). Pregnancy and multiple sclerosis -a 3-year prospective study. Journal of Neurology, 241(4), 228–233.

Yalcin, S. E., Yalcin, Y., Yavuz, A., Akkurt, M. O., ve Sezik, M. (2017). Maternal and perinatal outcomes in pregnancies with multiple sclerosis: A case-control study. Journal of Perinatal Medicine, 45(4), 455–460.

Ysrraelit, C., ve Correale, J. (2018). Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. Immunology, 156, 9–22.

Yuan, L., Liu, S., Bai, X., Gao, Y., Liu, G., Wang, X. ve ark. (2016). Oxytocin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in microglial cells and attenuates microglial activation in lipopolysaccharide-treated mice. Journal of Neuroinflammation, 13(1), 1-17.

Zaffaroni, M., ve Ghezzi, A. (2000). The prognostic value of age, gender, pregnancy and endocrine factors in multiple sclerosis. Neurological Sciences, 21(8), 857-860.

Zengin Karahan, S., Boz, C., Terzi, M., Aktoz, G., Sen, S., Ozbudun, ve ark. (2020). Methylprednisolone Concentrations in Breast Milk and Serum of Patients with Multiple Sclerosis Treated with IV Pulse Methylprednisolone. Clinical Neurology and Neurosurgery, 197

Zengin, Y. (2019). Multipl skleroz hastasi kadinlarin doğurganliğa ilişkin görüşlerinin evlilik uyumuna etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Koç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Zuluaga, M. I., Otero-Romero, S., Rovira, A., Perez-Hoyos, S., Arrambide, G., Negrotto, ve ark. (2019). Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. Neurology, 92(13), 1507–1516.

FORMLAR

Form 1.Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Çalışma multipl skleroz tanısı almış hastaların gebelik ve emzirme dönemlerini ayrıntılı olarak değerlendirebilmek, etkileyen faktörleri belirleyebilmek, aynı zamanda da bu faktörlerin ne düzeyde etkili olduklarını belirlemek için yapılacaktır. Diğer bir deyişle hastalık ve gebelik ve emzirme döneminiz hakkında bilgi edinilecektir. Bu amaçla öncelikle sosyo demografik özellikler (yaş, cinsiyet, eğitim vb.) ve size ait bilgiler alındıktan sonra hastalığınız, gebelik ve emzirme döneminiz ile ilgili çeşitli soru formları uygulanacaktır.

Yapacağımız görüşmeyle hastalığınız, gebelik ve emzirme döneminiz konusundaki düşünceleriniz belirlenecek ve elde ettiğimiz veriler ileride yapılacak çalışmalara ve eğitim programlarına ışık tutacaktır. Bu araştırmaya katılma konusunda kararınızı verirken gerek duyduğunuz bilgileri istemeye, doğru, anlaşılır ve doyurucu yanıtlar almaya hakkınız vardır. Araştırmaya katılıp katılmamakta tamamen özgürsünüz. Eğer katılmama yönünde karar alırsanız burada size verilen hizmette hiçbir değişiklik olmayacaktır. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluğunuz bulunmamakla birlikte size de bu çalışma ile ilgili herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Bu çalışmanın tamamında sizden elde edilecek bilgiler özenle korunacak ve gizli tutulacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda sizle ilgili tıbbi veriler gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

Ben …….…….

Yukarıda yazılı olan bilgileri okudum ve anladım. Araştırma hakkında sözlü olarak bilgilendirildim. Bütün sorularıma cevap aldım. Bana verilen hizmeti etkilemeksizin ve araştırmanın herhangi bir aşamasında çekilebilmek ve o ana kadar şahsımda elde edilen bilgiler üzerindeki haklarımdan vazgeçmemek koşulu ile araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:

Araştırmacının adı soyadı:_____ **İmza**_____

Gönüllünün adı soyadı:_____ **İmza**_____

İlgililere ulaşılabilecek iletişim bilgileri:

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı:

0212 414 20 00 Dahili: 32586

Sevda Öztürk Erden: 530 525 50 28

Sevda Hanım tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Multipl Skleroz Polikliniği'nde araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İsim ve telefon numarası

Form 2. Hasta Bilgi Formu

Görüşme tarihi:

Anket no:

Demografik Bilgiler

Ad Soyad:	
Telefon numarası:	
Doğum tarihi (Gün/ay/yıl) :	
Eğitim durumu: (bitirdiğiniz okul)	1☐ Okur-yazar değil 2☐ İlkokul 3☐ Ortaokul 4☐ Lise 5☐ Üniversite ve üstü
Mesleği:	1☐ Çalışıyor 2☐ Çalışmıyor 3☐ Emekli 4☐ Ev hanımı
Gelir durumu (ailenizde kişi başına düşen aylık gelir)	1☐ Gelir giderden az 2☐ Gelir gidere eşit 3☐ Gelir giderden fazla
Medeni durum :	1☐ Evli 2☐ Boşanmış /Dul
Evlenme tarihi (ay/yıl) :	
İlk adet tarihiniz (yaş olarak):	
Kaç çocuğunuz var?	…….. sayı Doğum tarihi (ay/yıl):1. 2. 3.
Hastalık Seyri İle İlgili Bilgiler	
İlk atak tarihi/Tanı tarihi	……/……/…… / ……/……/……
MS tipi	1 Relapsing remitting MS 2 Primer progresif MS 3 Sekonder progresif MS 4 Progresif relapsing MS

Form 2. Hasta Bilgi Formu (Devamı)

	Gebelik öncesi	Gebelik	Doğum sonrası
Toplam atak sayısı:			
Atakların tarihleri:	Gebelik öncesi 1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐	Gebelik 1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐	Doğum sonrası 1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐
Kullandığı ilaçlar ve kullanma süreleri:	Gebelik öncesi 1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐	Gebelik 1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐	Doğum sonrası 1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐
MS dışında başka bir hastalığınız var mı?	1☐ Var: 2☐ Yok		
Gebelik süresince kullandığınız MS ilacı dışında başka bir ilacınız var mı?Ne kadar süre kullandınız?	1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐		
Kullandığı ilaçlar (şu anda):			
İlaçları düzenli kullandınız mı?	1☐ Evet 2☐ Hayır		
Gebelik öncesi ilaçlarınız kesildi mi, kesildi ise kaç ay önce ?			
EDSS Puanı	Gebelik öncesinde: Gebelik 1. trimester: Gebelik 2. trimester: Gebelik 3. trimester:: Doğum sonrası 1.yılında:		
Sigara kullanıyor musunuz?	1☐ Evet (…. paket/yıl) 2☐ Hayır		
Gebelikte sigara kullandınız mı?	1☐ Evet 2☐ Hayır		
Alkol kullanıyor musunuz?	1☐ Evet 2☐ Hayır		
Gebelikte alkol kullandınız mı?	1☐ Evet 2☐ Hayır		
Obstetrik Anamnez			
Gebelik yaşı :	1.: …… 2.: …… 3.: …….. Diğer: ……...		
Kaçıncı gebeliğiniz/çocuğunuz:			

Form 2. Hasta Bilgi Formu (Devamı)

Doğum anamnezi	Gravida (toplam gebelik sayısı): ……Tarihleri: -Para (canlı doğum sayısı): …….. Tarihleri: -Abortus (ölü doğum sayısı): …… Tarihleri: -Küretaj -İsteğe bağlı küretaj Tarihleri: -Tıbbi gereklilik (sebep ve tarihleri): ……. …….. -Ektopik ya da mol gebeliğiniz oldu mu (?): 1☐ Evet: Türü ve tarihi: ……... 2☐ Hayır	
Gebe kalma şekli:	1☐ Planlı 2☐ Plansız	
Planlı gebelik ise gebeliği isteme nedeni :	1☐ Çocuk sevgisi, gerçekten çocuk sahibi olma isteği 2☐ Çevre baskısı , çevreden etkilenme 3☐ Evliliği kurtarma amaçlı 4☐ Gebeliğin hastalığa olumlu etkisi olduğu düşüncesiyle 5☐ Diğer:	
Yardımcı üreme tekniği kullandınız mı?	1☐ Evet (kaç kez?): 2☐ Hayır	
Başka çocuk planlıyor musunuz?	1☐ Evet 2☐ Hayır	
Şu anda doğum kontrol yöntemi kullanıyor musunuz ?	1☐ Evet 2☐ Hayır	
Kullanıyorsanız hangi yöntemi kullanıyorsunuz ?	1☐ Geri çekme 2☐ Erkek prezervatifi 3☐ Doğum kontrol hapı 4☐ Spiral	5☐ Takvim yöntemi 6☐ Kadın prezervatifi 7☐ Deri altı implantı 8☐ Tüpligasyon
Doğum kontrol yöntemine nasıl karar verdiniz ?	1☐ Çevreden duyduklarımla 2☐ Kadın doğum kontrolünde	3☐ Nöroloji kontrolünde 4☐ Diğer
Gebe kalmadan önce nörologunuza danıştınız mı?	1☐ Evet 2☐ Hayır	
Gebelik öncesi tıbbi bilgi aldınız mı?	1☐ Hayır 2☐ İlaç kullanımı 3☐ Gebelik süreci 4☐ Diğer:	
Hangi yoldan bilgi aldınız?	1☐ Çevre / diğer hastalar 2☐ Doktor 3☐ Hemşire	4☐ Basın / medya 5☐ Bilimsel yayınlar 6☐ Diğer:

Form 2. Hasta Bilgi Formu (Devamı)

Gebelik süresince size sıkıntı veren durumlar nelerdir? (Gebelik ile ilişkili)	1☐ Şikayetim yoktu 2☐ Vajinal kanama 3☐ Bulantı-kusma 4☐ Anemi 5☐ Preeklampsi	6☐ Erken doğum 7☐ Tiroid rahatsızlığı 8☐ Hospitalizasyon 9☐ Gestasyonel diyabet 10☐ Gebelik kolestazı
Gebelik süresince size sıkıntı veren durumlar nelerdir? (MS ile ilişkili)		
Gebelik süresince MS ile ilgili semptomlarınızda artma ya da azalma oldu mu?	1☐ Evet: 2☐ Hayır	
Doğum eylemi sırasında sorun (doğum komplikasyonu) yaşadınız mı?	1☐ Şikayetim yoktu 2☐ Erken membran rüptürü 3☐ Placenta praevia 4☐ Fetal prezentasyon anomalileri	5☐ Uzamış doğum eylemi 6☐ Perine yırtıkları 7☐ Masif kanama 8☐ Plasentanın elle çıkarılm 9☐ Diğer
Gebelikte atak geçirdiniz mi? Tedavi aldınız mı?	……/……/…… 1☐ Evet: 2☐ Hayır	
Sizce, gebelik MS ataklarını tetikler mi?	1☐ Evet: 2☐ Hayır	
Gebelik boyunca yaşadığınız sıkıntılar çocuğunuza olan davranışlarınızı ve yaklaşımınızı etkiledi mi ?	1☐ Evet: 2☐ Hayır: 3☐ Kismen: Açıklama:	
MS belirtileri öncesi gebeliğiniz var mı ?	1☐ Evet: 2☐ Hayır	
Eğer varsa MS ilk atak öncesi ve sonrası gebeliklerinizi karşılaştıracak olursak:	1☐ Önceki gebeliğim daha iyi geçti 2☐ Arada fark olmadığını düşünüyorum 3☐ Sonraki gebeliğim daha iyi geçti	
MS sonrası gebeliğinizde ne gibi sorunlarınız oldu?	1☐ Fiziksel (yorgunluk, güçsüzlük, görme problemi gibi): …… 2☐ Psikolojik (kaygı, huzursuzluk, çökkün hissetme gibi): …… 3☐ Sosyal olarak (aile, çevre, iş gibi) : ……	
Gebelikte aşı yaptırdınız mı?	1☐ Evet: 2☐ Hayır	
Gebelik boyunca kaç kilo aldınız?		

Form 2. Hasta Bilgi Formu (Devamı)

Doğum nerede oldu?	1☐ Ev 2☐ Hastane 3☐ Diğer:	
Gebelik Haftası	……/……/……	
Doğum şekli:	Normal doğum 1☐ Doğal yoldan 2☐ Epidural anestezi ile	Sezaryen 1☐ Genel anestezi ile 2☐ Epidural anestezi ile
Doğum sırasında doğum eylemine yardımcı müdahale kullanılması gerekti mi?	1☐ İndüksiyon 2☐ Forseps 3☐ Vakum 4☐ Kullanılmadı	
Doğum sırasında başka herhangi bir sorun gelişti mi?	1☐ Evet: 2☐ Hayır	
Doğum eyleminde yaşadıklarınızı beklentilerinizle karşılaştıracak olursak:	1☐ Beklentilerimden daha iyi ve rahat idi 2☐ Beklentilerimdeki gibiydi 3☐ Beklentilerimden daha kötü idi	
Bebeğiniz kaç kilo doğdu?	1……..2…….3……..4…….	
Bebeğinizde sağlık sorunu yaşandı mı?	1☐ Sağlık sorunu yok 2☐ Diabetes mellitus 3☐ Böbrek 4☐ Kalp	5☐ Düşük doğum tartısı 6☐ Asfiksi 7☐ Yenidoğan sarılığı 8☐ Diğer:
Bebeğinizin doğum sonrasında hastanede yatması gerekti mi?	1☐ Evet 2☐ Hayır	
Bebeğinizi emzirdiniz mi?	1☐ Evet (…../ay) 2☐ Hayır	
Bebeğinizi doğumdan ne kadar süre sonra emzirdiniz (?)		
Emzirdiğiniz süre boyunca ilaç kullandınız mı?	1☐ Evet 2☐ Hayır	
Emzirme döneminde atak geçirdiniz mi?	1☐ Evet 2☐ Hayır	
Emzirme döneminde MS tedavisi aldınız mı?	1☐ Evet 2☐ Hayır	
Emzirme döneminde uyku sorunu yaşadınız mı ?	1☐ Evet 2☐ Hayır	
Emzirme döneminde çevrenizden destek gördünüz mü	1☐ Evet 2☐ Hayır	
Emzirme döneminde boyunca semptomlarınızda artma ya da azalma oldu mu?	1☐ Evet 2☐ Hayır	
Sizce, genel olarak emzirme MS ataklarını etkiler mi?	1☐ Evet 2☐ Hayır	

Form 3. MS İLE İLİŞKİLİ BELİRTİLER ÖLÇEĞİ

Aşağıdaki belirtilerle ne sıklıkta karşılaştığınızı işaretleyiniz	Hiç	Neredeyse hiç	Bazen	Genellikle	Neredeyse her zaman	Daima
1. Yorgunluk						
2. Kolda güçsüzlük						
3. Bacakta güçsüzlük						
4. Kasılmalar						
5. Titremeler (ses, el, baş vb)						
6. Dizde kilitlenme veya çözülme						
7. Denge sorunları						
8. Düşme						
9. Çift görme						
10. Bulanık görme						
11. Yutma güçlüğü						
12. Unutkanlık						
13. Uyuma güçlüğü						
14. Yalnızlık hissi						
15. Depresyon (çökkün hissetme)						
16. Kaygı/ huzursuzluk						
17. Ağrı						
18. Yanma hissi						
19. Uyuşma						
20. İğne batması hissi						
21. Gündüz: sık idrar açıkma						
22. Gece: sık idrara çıkma						
23. Gündüz: tuvalete çıkmada güçlük						
24. Gece: tuvalete çıkmada güçlük						
25. İdrarı başlatmada güçlük						
26. İdrar yolunda enfeksiyon veya yanma hissi						

ETİK KURUL KARARI

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Sevda Ozturk Erden 2701170328

ORİJİNALLİK RAPORU

%10	%9	%2	%6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.noroimmunoloji.org İnternet Kaynağı	%1
2	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	%1
3	ilacvetedavidernegi.org İnternet Kaynağı	%1
4	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%1
5	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
6	toad.halileksi.net İnternet Kaynağı	<%1
7	Submitted to Haliç Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
8	www.noropsikiyatriarsivi.com İnternet Kaynağı	<%1
9	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Sevda	**Soyadı**	Öztürk Erden
Doğ.Yeri		**Doğ.Tar.**	
Uyruğu		**TC Kim No**	
Email		**Tel**	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Lisans	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi	2006
Lise	Lüleburgaz Atatürk Süper Lisesi	2002

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.	Multipl skleroz hemşireliği	İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi	Şubat 2021-…
2.	Pandemi Servis Sorumlu hemşiresi	İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi	Temmuz 2020-Ocak 2021
3.	Nöroloji servis hemşiresi	İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi	Nisan 2011-2020
4.	Cerrahi özel servis hemşiresi	İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi	Ocak 2011
5.	Ameliyathane hemşiresi	Lüleburgaz Özel Derman Hastanesi	2006-2010

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	Orta	Orta	Orta		YökDil 62

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
LES Puanı	64,509	64,504	61,669

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Office (World, powerpoint)	Orta
SPSS	Orta

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri -

Özel İlgi Alanları (Hobileri): -