

İÇ EGE BÖLGESİNDE FAMILİYAL MULTİPL SKLEROZUN KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

CLINICAL AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF FAMILIAL MULTIPLE SCLEROSIS IN THE INNER AEGEAN REGION

Gökçe ZEYTİN DEMİRAL, Selin BETAŞ AKIN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (CNS) sık görülen bir otoimmün demiyelinizan hastalığıdır. Bu çalışmada retrospektif olarak MS tanılı hastaların toplanması Türk toplumunda ailesel ve sporadik MS hastalarının özelliklerini karşılaştırmak ve ailesel özellik gösteren MS hastalarının sıklığı ve bu hastaların klinik ve demografik özelliklerini belirlemek amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu kesitsel kayıt tabanlı çalışma, 01 Ocak 2022-01 Haziran 2022 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda 2017 McDonald kriterlerine göre MS tanısı ile takipli hasta verileri ile yapıldı. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları, başlangıç yaşları, ortalama hastalık süresi, başlangıç semptomları ve MS subtipleri değerlendirildi.

BULGULAR: Türk popülasyonunda ailesel MS (FMS) sıklığı %7.3 olarak saptandı. FMS varlığı erken hastalık yaşı ile ilişkili bulunmadı. En sık başlangıç semptomu duyuşal semptomlar en sık MS subtipi relapsing remitting MS olarak değerlendirildi ve genişletilmiş durum özürüllük skalası skoru hesaplandı ve FMS varlığı ile yüksek hastalık aktivitesi arasında ilişki saptanmadı.

SONUÇ: Türk popülasyonunda FMS oranı daha çok Avrupa-Latin ülkelerine benzer bulunmuştur. Klinik ve demografik özellikler ise Avrupa ve Orta doğu ile benzer bulunmuştur.

ANAHTAR KELİMELER: Multipl skleroz, Demiyelinizan hastalıklar, Demografik faktörler.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Multiple sclerosis (MS) is a common autoimmune demyelinating disease of the central nervous system (CNS). In this study, it was aimed to collect patients with MS retrospectively, to compare the characteristics of familial and sporadic MS patients in Turkish population, and to determine the frequency of familial MS patients and the clinical and demographic characteristics of these patients.

MATERIAL AND METHODS: This cross-sectional record-based study was conducted between 01 January 2022 and 01 June 2022 in Afyonkarahisar Health Sciences University, Department of Neurology, with the data of patients with MS diagnosis and followed-up according to the 2017 McDonald criteria. Demographic data, clinical findings, age at onset, mean disease duration, onset symptoms and MS subtypes of the patients were evaluated.

RESULTS: The frequency of familial MS (FMS) in the Turkish population was 7.3%. The presence of FMS was not found to be associated with early disease age. The most common initial symptom was sensory symptoms, and the most common MS subtype was relapsing remitting MS, and the Extended-state disability scale score was calculated, and no relation was found between the presence of FMS and high disease activity.

CONCLUSIONS: The FMS rate in the Turkish population was found to be more similar to Euro-Latin countries. Clinical and demographic characteristics were found to be similar to those of Europe and the Middle East.

KEYWORDS: Multiple sclerosis, Demyelinating diseases, Demographic factors.

Geliş Tarihi / Received: 06.05.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 20.08.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr.Üyesi Gökçe ZEYTİN DEMİRAL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

E-mail: gokce_zeytin@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-9635-5804, 0000-0002-7372-2907

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (04.11.2022/2022-531).

GİRİŞ

Multiple skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (CNS) beyaz maddesine otoimmün bir saldırıdan kaynaklanan, potansiyel olarak ilerleyici, nörolojik bir bozukluktur (1). Hastalığın, farklı genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık bir etkileşime bağlı olduğu düşünülmektedir. Multipl sklerozun prognozu, hastalarda önemli ölçüde değişiklik göstermekle birlikte hastalarda erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir (2, 3). Genetik yatkınlık açısından ailesel multipl skleroz (FMS) prevalansı farklı popülasyonlar arasında eşit olmayan bir dağılım göstermekle birlikte yapılan çalışmalarda tüm MS hastalarının ortalama %10-20'sini oluşturmaktadır (4, 5).

Bu çalışmanın amacı retrospektif olarak MS tanılı hastaların toplanıp Türk toplumunda ailesel ve sporadik MS hastalarının özelliklerini karşılaştırmak ve ailesel özellik gösteren MS hastalarının sıklığını ve bu hastaların klinik ve demografik özelliklerini belirlemektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel kayıt tabanlı çalışma, 01 Ocak 2022 - 01 Haziran 2022 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda 2017 McDonald kriterlerine göre MS tanısı ile takipli hasta verileri ile yapıldı. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları, başlangıç yaşları, ortalama hastalık süresi, başlangıç semptomları ve MS subtipleri değerlendirildi. Genişletilmiş durum özürüllük skalası (EDSS) ile özürüllük durumu değerlendirildi. MS subtipleri; (klinik izole sendrom (KİS), relapsing remitting MS (RRMS), sekonder progresif MS (SPMS) ve primer progresif MS (PPMS) olmak üzere) kaydedildi. Hastalar FMS ve sporadik MS (SMS) olarak gruplandırıldı.

Hastaların başlangıç yaşlarına göre; 18 yaş altı olanlar pediatrik başlangıçlı Multiple Sklerozis (POMS), 18-50 yaş arası başlayanlar erişkin başlangıçlı MS (AOMS), 50 yaş üstü başlayanlar geç başlangıçlı MS (LOMS) olarak sınıflandırıldı. Akrabalık derecelerine göre 1. Derece de akrabalar; anne, baba ve kardeş, 2. Derecede akrabalar; büyükanne, büyükbaba, amca, dayı, teyze ve 3. Derecede akrabalar ise anne ve babanın kuzenleri ve diğer akrabalar olarak kaydedildi.

Etik Kurul

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi yerel etik kurul komisyonundan etik kurul onayı alınmıştır (Karar no: 2022/531 Tarih: 04.11.2022).

İstatiksel Analiz

Veriler SPSS 24.0 paket programı ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında parametrelerin normal dağılıp dağılmamasına göre Mann-Whitney U testi ve Student-t testi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki-kare analizi ile incelendi. Tüm analizler için p=0,05 anlamlılık düzeyi kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 592 hasta dahil edildi, 43'si FMS (%7,3) ve 549'si (%92,7) sporadik MS (SMS) idi. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde; FMS hastalarının 32'si (%74,4) kadın, 11'i (%25,6) erkek, SMS hastalarının 368'i (%67) kadın, 181'i (%33) erkek idi. FMS ve SMS grupları arasında cinsiyet karşılaştırdığımızda anlamlı fark bulunmadı (p=0,319).

Tüm MS hastalarının ortalama başlangıç yaşı 30,8±9, FMS hastalarının ortalama başlangıç yaşı 33,5±1,4, SMS hastalarının ortalama başlangıç yaşı 30,5±0,39 idi. İki grup arasında hastalık başlangıç yaşı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0,03). Tablo 1 de hastaların yaşa göre dağılımı verilmiştir. FMS hastalarının %20,9 POMS, %51,1 AOMS, SMS hastalarının %27,7'si POMS, %57,2 AOMS bulunmuştur (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hastaların yaş dağılımı

Yaş	FMS	SMS	Toplam
<18	9(20,9)	152(27,7)	161(27,2)
18-29	22(51,1)	314(57,2)	336(56,8)
30-39	10(23,2)	76(13,8)	86(14,5)
40-49	2(4,7)	7(1,3)	9(1,5)
≥50	0	0	0

Tüm MS hastalarının ortalama hastalık süresi 11,9±6 yıl ve FMS hastalarının ortalama hastalık süresi 8,6±4,9 yıl, SMS hastalarının ortalama hastalık süresi 12,2±6,03 yıl idi. Ortalama has-

talık süresi arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Tüm MS hastalarının yıllık ortalama atak sıklığı yılda $1,6\pm 0,4$ ' idi. FMS hastaların yıllık ortalama atak sıklığı $1,5\pm 0,9$ iken, SMS hastalarının yıllık ortalama atak sıklığı yılda $1,6\pm 1,03$ yıl olarak saptandı. Ortalama atak hızı açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,590$).

FMS ve SMS hastalarında her iki grupta en sık başlangıç semptomu duyuşsal semptomlar olup sırasıyla %30,2 ve %34,4 idi, ikinci sıklıkta görülen başlangıç semptomu ise görsel semptomlar FMS' de %23,3, SMS %25,1 idi.

FMS hastalarında ve SMS hastalarında en sık MS subtipi RRMS' idi. Tablo 2'de hastaların klinik tiplerine göre dağılımı verilmiştir (**Tablo 2**).

Tablo 2: FMS ve SMS MS subtipleri açısından dağılımı

MS subtipi	RRMS	SPMS	PPMS
FMS	28(%65,1)	12(%27,9)	3(%7)
SMS	365(%66,5)	156(%28,4)	28(%5,1)

FMS hastalarında EDSS Skoru: $2,8\pm 1,2$, SPMS hastalarında EDSS Skoru: $2,9\pm 1$ saptandı. FMS ve SMS hastalarında EDSS skoru açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,280$). Bu 43 hastada, 30'u (%69,8) birinci derece akraba, 12'si (%27,9) ikinci derece akraba, 1'i (%2,3) üçüncü derece akraba idi. Birinci dereceden etkilenen akrabalarından 22'si (%73,3) kardeşti. Diğer birinci derece akrabaları değerlendirdiğimizde 1'inde (%3,3) babasında, 2'sinde (%6,7) annesinde ve 5'inde (%16,7) kız çocuğunda MS hastalık öyküsü mevcuttu. Dahil edilen hastaların klinik ve demografik özellikleri **Tablo 3**'de gösterilmektedir.

Tablo 3: Hastaların klinik ve demografik özellikleri

	Familial MS	Sporadik MS	P
Hasta Sayısı	43 (%7,3)	549 (%92,7)	
Cinsiyet (F/M)	32/11	368/181	0,319
Ortalama Hastalık Başlangıç Yaşı	$33,5\pm 1,4$	$30,5\pm 0,39$	0,030
Ortalama Hastalık Süresi	$8,6\pm 4,9$	$12,2\pm 6,03$	0,000
Yıllık Ortalama Atak Sıklığı	$1,5\pm 0,9$	$1,6\pm 1,03$	0,590
En Sık Başlangıç Semptomu	Duyusal S. (%30,2)	Duyusal S. (%34,4)	
En Sık MS Subtipi	RRMS 28(%65,1)	RRMS 359(%65,4)	
Ortalama EDSS	$3\pm 0,176$	$3\pm 0,42$	0,28
Birinci Derece Etkilenen Akrabalar	30 (%69,8)		
İkinci Derece Etkilenen Akrabalar	12 (%27,9)		
Üçüncü Derece Etkilenen Akrabalar	1 (%2,3)		

F:Female, M:Male

TARTIŞMA

MS, CNS'de sık görülen bir otoimmün demiyelinizan hastalığıdır. Tanımlanan üç klinik form bulunmaktadır ve en yaygın görülen formu RRMS'tir (6). Patofizyoloji net olmamakla birlikte çeşitli genetik etkileşimler, epigenetik ve D vitamini gibi çevresel faktörler ve çeşitli nörotropik virüslerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (7). MS'in bilinenler etiyojik faktörler dışında; etiyojisi ve patogenezi şu ana kadar belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle, genetik arka plan ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerin MS'e yol açtığı öngörülmektedir (8). MS patogenezi genetik açıdan değerlendirildiğinde, MS duyarlılığına bağlı 200'den fazla yaygın insan lökosit antijenleri (HLA) olmayan genetik varyant tanımlanmıştır. Bu varyantlar özellikle HLA-DRB1*1501 aleli doku uygunluk kompleksi (MHC) bölgesi ile MS'e yakınlık açısından köklü ilişki bulunmuştur. Bununla birlikte Uluslararası MS Genetik Konsorsiyumu tarafından yapılan bir çalışma, MHC bölgesinde ve 17q23 ile 5q33 kromozomlarında genetik açıdan anlamlı bağlantılar göstermiştir (9).

Bilim adamları, miyelin temel proteini (MBP), proteolipid proteini (PLP), miyelinle ilişkili glikoproteini (MAG) ve miyelin oligodendrosit glikoproteini (MOG) kodlayan genler gibi karmaşık bir genetik etiyojinin MS duyarlılığında yer aldığını ve FMS'de hastalık duyarlılığı için aday lokuslar olduğunu bildirmiştir. Ancak bunların FMS ile bağlantısı konusunda tartışmalar mevcuttur (10 - 12). Son olarak bazı bulgular, HLA-DR2 alelinin FMS hastalarında genetik etiyojinin %17-62'sinde MHC genetik bağlantısını açıklayabileceğini ileri sürmektedir (12).

Aile öyküsü varlığının MS'in ortaya çıkmasında pozitif etki gösterdiği bilinmekle birlikte dünyada FMS prevalansı tam olarak netleştirilememiştir. Fakat MS vakalarının ortalama %10-20'sinin FMS olduğu düşünülmektedir (5).

Bizim çalışmamızda Türk populasyonunda ortalama FMS oranı %7,3 bulunmuştur. Çeşitli ülkelerde yapılan MS prevalans çalışmalarında FMS oranı çok çeşitlilik göstermektedir (4, 13-17). Haircihan ve arkadaşlarının dünya çapında yaptığı bir FMS prevalans çalışması 17

derlemeyi içermekte olup FMS prevalansının %32,7 ile Saskatchewan, %29 ile Finlandiya ve %28,7 ile Hırvatistan-Slovenya'nın aynı ve daha yüksek prevalansa sahip bölgeler olduğu buna karşılık, %2 ile Macaristan, %3,3 ile Meksika ve %6,1 ile Brezilya ülkelerinin FMS prevalansının neredeyse benzer ve daha düşük olduğu saptanmıştır (13). Buna karşılık Ortadoğu'da yapılan bir FMS prevalans çalışmasında İran'ın 6 ilinde FMS ile ilgili çalışma yapılmış, FMS prevalansının neredeyse birbirine benzer ve diğer ülkelere göre daha düşük olduğu saptanmıştır ve FMS prevalansının en yüksekte en düşüğe doğru sıralaması; Fars (%26,5), Chaharmahal ve Bakhtiari (%21,1), Tahran (%20,5), İsfahan (%20,3), Mazandaran (%18,0) ve Kermanshah (%12,5) saptanmıştır (4, 14). Rusya'nın Altay bölgesinde FMS oranı %2 bulunmuştur (18). Arjantin'de FMS oranı %7,3 saptanmıştır (15). Türkiye etnik köken açısından kosmopolit bir ülke olmakla birlikte bizim çalışmamızda ailesel MS oranı daha çok Avrupa-Latin ülkelerine benzer bulunmuştur. Arjantin'de yapılan bir çalışmada Rojas ve arkadaşları hastaların başlangıç yaşını karşılaştırdıklarında FMS ve SMS grupları arasında FMS'nin daha erken hastalık yaşı ile ilişkili olduğu görülmüştür (15). İspanya'da yapılan bir çalışmada FMS ve SMS hastalık gruplarında hastalık başlangıç yaşları arasında fark saptanmamıştır ve FMS grubunda en sık başlangıç semptomunun görsel semptomlar olduğu bildirilmiştir (19). Rusya Tomsk bölgesinde Alifirova ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada FMS; erken MS başlangıç yaşı ve EDSS ile ölçülen yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili tespit edilmiştir (20).

Balcerac ve ark.'larının çalışmasında FMS'nin sakatlığın erken ortaya çıkması ve daha kötü hastalık aktivitesi gösterdiği ve sporadik vakalardan farklı klinikle seyrettiği saptanmıştır (21).

Hastalar cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde İran'da yapılan çalışmada FMS oluşumu çalışmamızda da olduğu gibi kadınlarda erkeklerden daha yaygın saptanmıştır ve FMS/SMS grupları arasında çalışmamızda olduğu gibi cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmamıştır. Yine bu çalışmada hastaların başlangıç yaşı bizim çalışmamızla benzer olarak (FMS ve SMS) her iki grupta da en sık 18-29 yaş arası hasta grubunu oluşturmaktadır.

Fakat İran çalışmasında FMS/SMS grupları arasında hastaların başlangıç yaşı açısından farklılık saptanmamıştır (4). Bizim çalışmamızda her iki grup hastalık başlangıç yaşı açısından değerlendirildiğinde literatürden oldukça farklı sonuçlar elde edilmiş olup SMS erken hastalık yaşı ile ilişkilendirilmiştir. FMS hastalarında MS başlangıç yaşının daha geç olduğu saptanmıştır. FMS grubunda en sık başlangıç semptomu duyuşal semptomlar olarak saptanmış olup İspanya'da yapılan çalışmadan farklı sonuçlar bulunmuştur (19). MS başlangıç subtipi literatürle benzer olup en sık MS subtipi RRMS olarak saptanmıştır ve her iki grup arasında MS başlangıç subtipi açısından fark saptanmamıştır (4). FMS ve SMS grupları özürülük oranı açısından karşılaştırıldığında ise ortalama EDSS skorları arasında hastalık ilerleme aktivitesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada Türk popülasyonunda FMS ve SMS grupları değerlendirildiğinde başlangıç yaşı hariç diğer parametrelerin iki grup arasında belirgin anlamlı farklılık göstermediği, başlangıç yaşının ise SMS'te daha erken olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, bazı genetik değişikliklerin veya ek çevresel faktörlerin MS ailesel prevalansını etkilediği göz ardı edilmemelidir.

Bu çalışmanın avantajları; tek hekim tarafından kaydedilen verilerin olması, çalışmanın toplum kökenli değil, hastane verileri ile değerlendirilmesidir. Kısıtlılıkları ise; tek merkezli olması, hasta sayısının tek merkez olmasından dolayı az olması, farklı etnik kökenli bireylerin çalışmaya katılmış olabilmemesidir.

KAYNAKLAR

1. Cotsapas C, Mitrovic M, Hafler D. Multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:723–30.
2. Yamout B, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2018;38(02):212–25.
3. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752–9.
4. Salehi Z, Almasi-Hashiani A, Sahraian MA, et al. Epidemiology of familial multiple sclerosis in Iran: a national registry-based study. *BMC Neurol*. 2022;22(1):76.
5. Steenhof M, Stenager E, Nielsen NM, et al. Familial multiple sclerosis patients have a shorter delay in diagnosis than sporadic cases. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;32:97–102.

6. Ruiz F, Vigne S, Pot C. Resolution of inflammation during multiple sclerosis. *Semin Immunopathol.* 2019;41(6):711–26.
7. Katsavos S, Artemiadis A, Davaki P, et al. Familial multiple sclerosis in Greece: Distinct clinical and imaging characteristics in comparison with the sporadic disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;173:144–9.
8. Maver A, Lavtar P, Ristić S, et al. Identification of rare genetic variation of NLRP1 gene in familial multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2017;7(1):3715.
9. Barizzone N, Cagliani R, Basagni C, et al. An Investigation of the Role of Common and Rare Variants in a Large Italian Multiplex Family of Multiple Sclerosis Patients. *Genes (Basel).* 2021;12(10):1607.
10. Rose J, Lynch S, Pisani P, et al. Genetic susceptibility in familial multiple sclerosis not linked to the myelin basic protein gene. *The Lancet.* 1993;341(8854):1179–81.
11. Haines J. Linkage of the MHC to familial multiple sclerosis suggests genetic heterogeneity. The Multiple Sclerosis Genetics Group. *Hum Mol Genet.* 1998;7(8):1229–34.
12. Seboun E, Oksenberg JR, Rombos A, et al. Linkage analysis of candidate myelin genes in familial multiple sclerosis. *Neurogenetics.* 1999;2(3):155–62.
13. Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, et al. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;20:43–7.
14. Razazian N, Eskandarieh S, Siabani S, et al. Prevalence of Multiple sclerosis and its clinical and demographic characteristics in Kurdish populations in western Iran (2020). *Mult Scler Relat Disord.* 2022;57:103441.
15. Rojas JI, Patrucco L, Miguez J, et al. Disease onset in familial and sporadic multiple sclerosis in Argentina. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;6:54–6.
16. Ceccarelli A, Mifsud VA, Dogar A. Demographic and clinical characteristics of familial and sporadic multiple sclerosis: A single center exploratory study from Abu Dhabi. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2020;76:145–7.
17. Farez MF, Balbuena Aguirre ME, Varela F, et al. Low familial risks for multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina. *J Neurol Sci.* 2014;346(1–2):268–70.
18. Smagina I V., Elchaninova EYu, Elchaninova SA. Multiple sclerosis in the Altai region of Russia: a prospective epidemiological study. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im SS Korsakova.* 2019;119(2):7.
19. Fernández-Pérez MJ, Barakat O, García-Moreno JM, et al. Características clínicas de la esclerosis múltiple familiar en España [Clinical features of familial multiple sclerosis in Spain]. *Rev Neurol.* 1999;29(8):693–6.
20. Alifirova VM, Titova MA, Terskikh EV, Musina NF, Sjomkina AA, Gumenyuk YS. Familial multiple sclerosis in Tomsk region. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im SS Korsakova.* 2016;116(10):6–9.
21. Balcerac A, Louapre C. Genetics and familial distribution of multiple sclerosis: A review. *Rev Neurol (Paris).* 2022;178(6):512–20.