

Multipl Skleroz Hastalarında İlaç Kullanımı *Drug Use in Multiple Sclerosis Patients*

Özet

Amaç; Multipl Skleroz (MS) hastalığı nörodejenerasyonla seyreden yavaş ilerleyen nöroloji biliminin önemli bir hastalığıdır. Güncel tedavilerin amacı hastalığın semptomlarını kontrol altına almaktır. Özellikle hasta uyumu, ilaç etkileşimleri, farmakovijilans ve farmakoeкономи gibi farmakolojiye ait tüm alt disiplinlerle entegre edildiğinde hastalığın tedavisi doğru yapılabilir. Akılcı ilaç kullanımının ilkeleri kapsamında, MS hastalarında tedaviye bağlı yan etkileri, ilaç uyuncunu, ilaç ilaç etkileşimlerini araştırmak amacıyla çalışmamız planladık.

Gereç ve Yöntem; Çalışmamız Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğine müracaat eden Multipl Skleroz tanısı almış, tedavi görmekte olan ilk tanı yılı 2006 ile 2013 yılları arasında olan 198 hastaya ait verileri içermektedir.

Bulgular; Çalışmaya 198 kişi dahil edilmiştir ve bunların 157'si kadın 41'i erkek hastalardan oluşmaktadır (Tablo 1). Çalışmalar kadınlarda görülme sıklığı üzerine çeşitli görüşler ileri sürmektedir. MS'in genellikle kadın cinsiyette daha yaygın görüldüğü konusunda fikir birliği bulunmakta ve Kadın/Erkek Oranının 2,6/1 şeklinde olduğu ileri sürülmektedir.

Sonuç; Multipl Skleroz hastalığında Akılcı ilaç kullanımı son derece önemlidir. Tedavi başarısında en önemli faktör tedaviye uyum sağlamadır. B12 vitamini, folat, TSH, Ferritin düzeyleri ve Multipl Skleroz hastalığı ilişkisi önem taşımaktadır.

Abstract

Objective: Multiple Sclerosis disease is a important disease in neuroscience that progresses slowly with neurodegeneration. Current treatments mostly goal to have the symptoms under control. The treatment of the disease can be done accurately when it is integrated with especially patient compliance and all sub-disciplines of pharmacology like drug interactions, pharmacovigilance and pharmacoeconomy. It is aimed in our study to analyse the age when the disease was determined, comorbid diseases, drug use and adverse effects in patients who were diagnosed Multiple Sclerosis disease and whose treatment already started and to research the Vitamin B12, TSH, Triglyceride, Folic Acid levels that are related with the disease in the literature.

Material and Methods: The study was conducted on 198 patients who had applied to Dumlupınar University Medical Faculty Evliya Celebi Education & Research Hospital between 2006 and 2013 were diagnosed Multiple Sclerosis disease.

Yrd. Doç. Dr. Filiz ÖZYİĞİTİ
Doç. Dr. Sibel Canbaz KABAY2
Arş. Gör. Özlem ARIK

¹ Dumlupınar Ünv. Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Bşk

² Dumlupınar Ünv. Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı Bşk

³ Dumlupınar Ünv. Tıp Fakültesi
Bioistatistik Anabilim Dalı

*Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:*

Dumlupınar Ünv. Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Bşk
Kütahya

Tel/phone: +90 544 269 91 31
E-mail: filiz_ozyigit@mynet.com

Anahtar Kelimeler:

Multipl Skleroz; İstenmeyen etkiler; İlaç kullanma.

Keywords:

Multiple Sclerosis; adverse effects; Drug Use.

Geliş Tarihi - Received
18/07/2016

Kabul Tarihi - Accepted
05/09/2016

Results: The participants of the study were 198 subjects diagnosed Multiple Sclerosis disease and 157 of them (79,3%) were female while 41 (20,7%) were male. The age range during which the disease was seen frequently was (25-34) and the age average was 31,5 (14-64). 192 (96,9%) of the 198 subjects were started with Multiple Sclerosis treatment. In terms of the comorbid diseases to Parkinson, no comorbid diseases were determined in 130 (65,6%) of the 198 patients while depression was seen in 47 (69,11,7%) subjects, hypothyroidis was seen in 9 (13,23 %) subjects, DM was seen in 6 (8,82%) subjects, hyperlipidaemia was seen in 1 (1,47 %) subjects, osteoporosis was seen in 2 (2,94%) subjects.

Conclusion: Rational drug use is highly crucial in the treatment of Multiple Sclerosis disease. One of the most important factors in the treatment achieve is compliance with the treatment.

Giriş

Multipl Skleroz (MS) hastalığı inflamasyon, demyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Myelin kılıflar, oligodendrositler ve daha az oranda akson ve sinir hücrelerinin kendisi hasarlanır. Hastalık sıklıkla genç yetişkinlerde görülmektedir. Prevalansı coğrafi özelliklere bağlı olarak % 0,002-0,2 arasında değişmektedir.

İlk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından bildirilmiştir. MS kronik bir hastalıktır. Hastaların bir kısmında ataklarla seyrederken bazı gruplarda ise baştan veya sonradan ilerleyici olarak seyreder (1). Etiyolojisi tam anlamıyla açıklanamamıştır. İnfeksiyöz, genetik faktörlerin suçlandığı farklı görüşler bulunmaktadır. MS klinik bir tanıdır. Hastalığın kesin tanısı için kullanılabilir bir laboratuvar yöntemi yoktur. Tanı olguların klinik özellikleri, hastalığın gidişi ve yardımcı laboratuvar yöntemleri kullanılarak konulur. Hastalığın hem ekonomik hem de sosyal boyutu son derece önemlidir. MR görüntüleme yöntemi altın standart olarak kabul gören bir yöntemdir (2).

MS hastalığı hasta, toplum, ekonomi, boyutuyla ele alındığında nöroloji biliminin son derece önemli hastalıkları arasında yer almaktadır. Hastalık bilimsel çalışmaların ışığında kısmen belirli bir noktaya kadar aydınlatılsa da henüz tam anlamıyla hastalığın kesin etyopatogenezi ve tedavisinde kalıcı başarı sağlanamamıştır. Yeni geliştirilen ilaçlarla tedavide önceki dönemlere göre daha iyi sonuçlar alınsa da daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. MS hastalığı için günümüzde kullanılan ilaçlar Atak tedavisi ve koruyucu tedavi olarak iki gruba ayrılmaktadır. Atak tedavisinde başlıca kullanılan ilaç kortizondur. Koruyucu tedavi ise atakların tekrarlamasını önleyip, beyinde yeni plak oluşumunu engellemek amacıyla kullanılır. Koruyucu amaçla kullanılan ilaçlar arasında İnterferon β -1a, İnterferon β -1b, Glatiramer asetat yer almaktadır. Çalışma grubumuzda yer alan hastalarımızın bu ilaçları kullandığını saptadık. Güncel tedavilerden Natalizumab, Fingolimod, Dimetil fumarat'da MS hastalarında uygulanan ilaçlar arasında yer almaktadır. Bu tedavi-

lere ek olarak Fizyoterapinin MS hastalığı tedavisinde oldukça yarar sağladığını ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (3).

Akılcı ilaç kullanımı doğru yoldan, doğru hastaya, doğru süreyle, doğru tanıyla, doğru dozlarla ilaç kullanımını kapsar. Bu tanım tüm hastalıkların tedavileri için uygulanması gereken kavramdır. Nairobi'de temelleri atılan 4 Akılcı İlaç kullanımı ile ilgili olarak gerek dünyada gerekse ülkemizde tam anlamıyla hedeflenen düzeylere erişim ne yazık ki sağlanamamış durumdadır. Başta Akılcı olmayan antibiyotik kullanımı beraberinde direnç sorununu geliştirmiş, pek çok antibiyotiğe karşı gelişen direnç nedeniyle tedavi seçenekleri sınırlanmıştır. Benzer sorun özellikle ülkemizde ağrı kesici ilaçların gereksiz yere kullanımı sonucu farmakoekonomik yük olarak sorun oluşturmaktadır. Akılcı ilaç kullanımı ilkelerinin MS hastalığı tedavisinde kullanımını diğer tedavilerde olduğu gibi son derece önemlidir. Tedavi eden hekim açısından ele alındığında öncelikle hastalığın tanısının doğru olarak teşhis edilmesi, atak tedavisi ile koruyucu tedavi gereksinimi açısından ayırımı yapılması, gerekli görüldüğü durumlarda ilaç dışı destek tedavilerden yararlanılması, güncel tedavi kılavuzları eşliğinde tedavinin başlanması olası gelişebilecek yan etkiler/advers etkiler yönünden takip edilmesi son derece önemlidir.

Çalışmamızda MS hastalarımızın tedavileri için kullandıkları ilaçları, bu ilaçlara bağlı görülen yan etkileri, eşlik eden hastalıkları için kullandıkları ilaçlar ve bu ilaçlarla olan ilaç ilaç etkileşimleri var mı onları araştırmayı amaçladık. Ancak ilaç etkileşimi olma olasılığı yüksek olmasına rağmen, retrospektif inceleme yaptığımız için kayıtlardan ilaç ilaç etkileşimlerine dair bulgu saptamadık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğine müracaat eden Multipl Skleroz tanısı almış, tedavi görmekte olan, ilk tanı yılı 2006 ila 2013 yılları arasında olan 198 hastaya ait verileri içermektedir. Bilgiler hastalara ait dosyalardan retrospektif olarak değerlendirildi. İlaç kullanımı açısından, MS hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçların güncel tedavilere uygunluğu, uyunç, yaş, cinsiyet özellikleri, gelişen yan etkilerin irdelenmesi, ilaç ilaç etkileşimlerinin saptanması gibi gerekli bilgiler incelendi. Veri setlerinde yer alan bilgilerle Tanımlayıcı İstatistikler yapılarak, Frekans tabloları, Çarp-raz tablo, Pasta ve Histogram grafikleri kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 198 kişi dahil edilmiştir ve bunların 157 si kadın 41 i erkek hastalardan oluşmaktadır (Tablo 1). Çalışmada 198 hastadan 47'sinde (%23) eşlik eden depresyon tanılı vakalar bulunmaktaydı. Multipl Skleroz hastaları için depresyon görülme sıklığı yaklaşık %50 olarak kabul edilmekle birlikte bizim çalışmamızda bu oran daha az olarak bulundu (5).

Çalışma grubumuzda MS'e eşlik eden diğer bir hastalık ise hipotiroidi (%3,5) olarak bulundu. Literatür verile-

ri MS ve tiroid disfonksiyonu görülme sıklığının normal popülasyona göre üç kat daha fazla olduğunu ileri sürmekte ve kadın cinsiyette görülme insidansının daha sık olduğunu göstermektedir. Tiroid disfonksiyonları içindede hipotiroidi sıklığının daha fazla olduğu bunun nedeninde otoimmün patogeneze ile açıklamanın doğru olacağı belirtilmek-

Tablo 1. Hastalığın cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet	Sayı (%)
Kadın	157 (79,3)
Erkek	41 (20,7)

tedir (6).

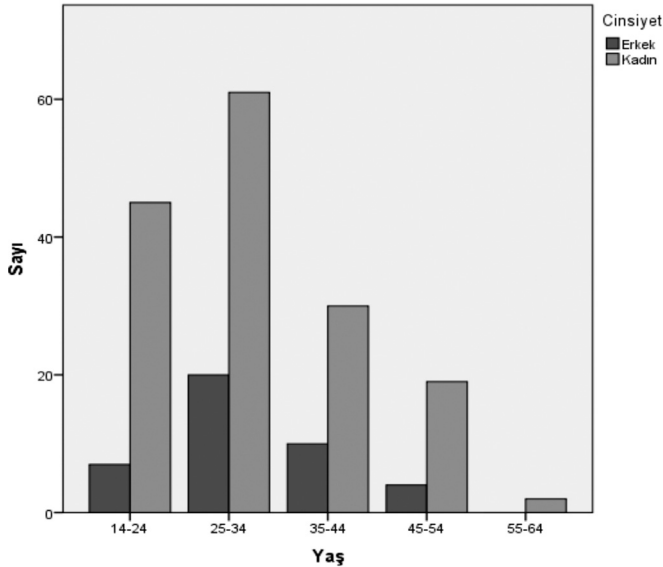
Çalışmamızda yer alan hastalarımızın yaş değerleri incelendiğinde en küçük yaş değerinin 14 en büyük yaş değerinin 64 yaş olduğu saptandı. 198 hastanın yaş ortala-

Tablo 2. Hastalığın görülme yaşı

	En Küçük Yaş	En Büyük Yaş	Ortalama Yaş
Yaş	14	64	31.58

ması yaklaşık olarak 31.58`dir (Tablo 2).

198 MS hastası arasında hastalığın sık görüldüğü yaş aralığı 25-34 olarak tespit edildi. 25-34 yaş aralığında yer alan 81 hastanın 61`i kadın, 20`si erkek hastadan oluşmak-



tabloydu (Tablo 3) (Şekil 1).

MS hastalığına eşlik eden hastalıklar incelendiğinde, 198 hastanın 130`unda MS`e eşlik eden herhangi bir hastalık saptanmadı. Ancak 47 hastada depresyon, 9 hastada hipotiroidi, 6 hastada diabet, 2 hastada osteoporoz, birer hastada ise erektil impotans, gastrit, hiperlipidemi ve hu-

Tablo 1. MS Hastalığına eşlik eden ek hastalıklar

Eşlik Eden Hastalık	Sayı (%)
Depresyon	47 (69,11)
DM	6 (8,82)
Hipotiroidi	9 (13,23)
Erektil impotans	1 (1,47)
Gastit	1 (1,47)
Hiperlipidemi	1 (1,47)
Huzursuz Bacak	1 (1,47)
Osteoporoz	2 (2,94)
Toplam	68 (100)

zursuz bacak sendromunun eşlik ettiği tespit edildi (Tablo 4).

Yan Etkiler

Hasta grubumuzun MS tedavisi için kullanmış olduğu ilaçlarla ilgili olarak görülen başlıca yan etkiler (Tablo 5)`de yer almaktadır.

MS Hastalarının Tedavisine Eşlik Eden Ek İlaç Kullanımı

198 hastanın 120`sinde ek ilaç kullanma öyküsü bulunmamaktadır. 78 hastada ek ilaç kullanımı görülmüştür. Ek ilaç kullanımı ile ilgili olarak en fazla kullanılan ilaç grubu arasında antidepresan ilaçların kullanımı ön sıralarda yer almaktadır. Antidepresan ilaçlar içinde ise en sık kullanılan ilaçlar arasında; Sertralin, Essitalopram, Fluoksetin hidroklorür, Moklobemid, Mirtazapin, Venlafaxine HCl, Trazodon HCl, Duloksetin HCl, Amitriptiline, Alprazolam yer almaktadır. Diabet tedavisi için kullanılan başlıca ilaçlar; Gliklazid, Metformin HCl, İnsülin şeklindedir. Bu ilaçlara ek olarak osteoporoz tedavisine yönelik, Vit B12 eksikliği için, demir eksikliği tedavisi için ve antitrombositler, antilipidemik tedavi amaçlı ilaç kullanımı vardır.

198 hastanın yer aldığı çalışmamızda EDSS, Vit B12, TSH, Ferritin, Folat ve TG değerlerine ulaşılan 121 hastaya ait bu değerlerin tanımlayıcı istatistikleri yukarıdaki tabloda verilmiştir. Elde edilen sonuçlar üzerinde ortalama değerleri yorumlandığında, 121 hastaya ait ortalama olarak EDSS değeri 2.31, Vit B12 değeri 459.92, TSH değeri 2.26, Ferritin değeri 53.86, Folat değeri 9.67, TG değeri 147.33 olarak bulundu. Her bir değişken için en küçük değere bakıldığında en küçük EDSS değeri 0, Vit B12 değeri 91, TSH değeri 0.03, Ferritin değeri 4, Folat değeri 0, TG değeri 17 olarak bulundu. Aynı şekilde en büyük değere bakacak olursak en büyük EDSS değeri 6.5, B12 değeri 2000, TSH de-

Tablo 3. Cinsiyet ve Yaşa İlişkin Çapraz Tablo

CİNSİYET	YAŞ					Toplam
	14-24	25-34	35-44	45-54	55-64	
Erkek	7	20	10	4	0	41
Kadın	45	61	30	19	2	157
Toplam	52	81	40	23	2	198

ğeri 13.31, Ferritin değeri 295, Folat değeri 128.6, TG değeri 590 olarak bulundu.

Tartışma

MS hastalığı her iki cinsten görülebilen bir hastalık olmakla birlikte, Çalışmalar kadınlarda görülme sıklığı üzerine çeşitli görüşler ileri sürmektedir. MS'in genellikle kadın cinsiyette daha yaygın görüldüğü konusunda fikir birliği bulunmakta ve Kadın /Erkek Oranının 2,6/1 şeklinde olduğu ileri sürülmektedirler (7,8). Bu bağlamda çalışmamızın hasta popülasyonu verilerinde kadınların çoğunluğu oluşturması literatür verileriyle uyumlu olarak düşünülebilir (Şekil 1). Çalışma grubunun çoğu kadın (%79,3) hastalardan oluşmaktaydı. Kadınlarda başlama yaş aralığı ise reproduktif çağda özellikle 20-40 yaş aralığında başlar şeklinde görüşler mevcut olup, (9). çalışma grubumuzdaki kadın hastalarımızın 136'sı, reproduktif çağdaki hastalardan oluşmaktaydı. Eşlik eden hastalıkları incelediğimizde MS ve depresyon birlikteliğinin oldukça yaygın görüldüğüne dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Her iki hastalıkta hastanın yaşam kalitesini doğrudan olumsuz bir biçimde etkilemektedir (10,11). Multipl Skleroz hastalığının prevalansı ve insidansı giderek artış göstermektedir. Ancak elimizdeki veriler bu artışın nedenlerini yeterince açıklayamamaktadır. Çalışmada hastaların dosyalarında yer alan TG, TSH, Ferritin, B12 vitamini, Folat düzeyleri ve EDSS değerleri incelendiğinde sonuçlarımızın önce yapılan çalışmalarla ne düzeyde tutarlı olduğunu incelediğimizde ortaya ilginç sonuçlar çıktığını gözlemledik. B12 vitamini ve Folat düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalar, MS hastalarında her iki vitamin değerlerini düşük olarak saptamışlardır. Bu değerlerden yola çıkarak aralarında bir ilişki olabileceğini ve gelecekte bu bulguların MS hastalığının teşhisini koymada bir ipucu olabileceğine vurgu yapmaktadırlar (12,13). Çalışma grubumuzda B12 vitamin (%70), Folat düzeyinde (%65) düşüklük saptadık. Bulgularımız literatür verileriyle uyumluydu. TSH düzeylerini incelediğimizde bazı çalışmalar MS'li hastalarda Tiroid hormon düzeylerinin normal olduğunu çalışmalarında belirtirken 14 farklı bir çalışmada ise özellikle ilk atak sırasında myelitli MS hastalarında TSH anormalliklerinin olabileceğini ileri sürmektedirler (15). Çalışma sonuçlarımıza göre biz TSH düzeyini (%71) oranında düşük olarak saptadık. MS hastalarında lipit düzeyleri ile ilgili pek çok araştırma yapılmış ve hastalığın progresyonunda rol oynayabileceğine dikkat çekilmiştir. Özellikle bozuk lipit profiline sahip MS'lilerde yaşam şeklinde değişiklikler, sağlıklı beslenme, düzenli egzersizin hastalığın ilerlemesi üzerine etkili olabileceğine dair görüşler ileri sürülmektedir (16).

Çalışmamızın TG değerlerini incelediğimizde (%37,2) düzeylerinin yüksek olduğunu bulduk. Eşlik eden ilaç kullanımı verilerine baktığımızda ise sadece iki hastanın statin tedavisi aldığını saptadık. Her ne kadar TG düzeyi yüksek hasta oranımız düşük olsa da olası kardiyovasküler riskler, hastalığın seyrine etkisinden dolayı lipit profilleri MS'li hasta popülasyonunda dikkatle takip edilmesi gerektiği söylenebilir. Ferritin düzeylerine baktığımızda Ferritin (%38,9) hastada yüksek olarak saptadık. Costa ve arka-

daşlarının yapmış oldukları çalışmada hiperferritineminin özellikle erkek cinsiyette yüksek olarak saptandığının bu yüksek değerlerin hastalıkta progresyonun ve relapsların gelişmesinde rol oynadığını ileri sürmektedirler ayrıca MS hastalığının tanısında biyomarker olabileceğine yönelik görüşleri bulunmaktadır (17). Multipl sklerozda hastaların özür-lülük durumları Genişletilmiş Özür-lülük Durum Ölçeği (EDSS) ile değerlendirilir. Genişletilmiş Özür-lülük Durum Ölçeği'nin temeli nörolojik ve psikiyatrik muayeneye dayanır (18). Çalışma grubunda değerlendirdiğimiz diğer bir parametre ise Expanded Disability Status Scale (EDSS) skoru-ydu. Hastalarımızın (%66,2)'da skor yüksek bulundu. MS hastalarımızın kullanmış olduğu ilaçlar atak tedavisinden daha çok koruyucu tedavi şeklinde olarak saptandı. FDA ve Sağlık Bakanlığı tarafından MS hastalığı için önerilen Natalizumab, monoklonal antikor yapıda bir maddedir ve MS hastalığının tedavisinde immunomodulator tedavi edici ajan olarak kullanılmaktadır. Yan etki gelişimi açısından dikkatli kullanılması gereken bir ilaç olan Natalizumab'a bağlı gelişen anafilaksi verisini saptadık. Antiproliferatif etkili immünorespresif ajan olan Siklofosamid'in MS hastalığının hızlı kötüleşen tablolarında kullanım endikasyonları arasında yer almakta olup kullanan hastalarda hıçkırık ve sıkıntı hissine yol açtığına dair veriler saptadık. Pürin antagonisti olan Azatioprin'in atak sıklığını azaltmada etkili olduğu bildirilmekte ve EDSS'de olumlu etki sağladığı ileri sürülmektedir. Azatioprin kullanan hastalarımızda Beyaz kürede baskılanma, karaciğer enzimlerinde artma, ilacı tolere edememe gibi yan etkiler bulduk. İmmünomodulator ajan olan Fingolimod kullanan hastalarımızda yan etki olarak ekstremitte ağrısı, bradikardi, KC fonksiyon testlerinde bozukluk gelişti. İmmünomodulator ve nöroprotektif etkili Glatiramer asetat kullanımına bağlı olarak Enjeksiyon yerinde ağrı, ciltte çökmeler, AST-ALT düzeylerinde artma, halsizlik, kas ağrısı, cilt altı kanama, baş dönmesi, ateş gibi oldukça fazla yan etkiler saptadık. İnterferon (IFN β) beta'lar uzun süreli koruyucu amaçlı tedavide kullanılmaktadır anti-viral, anti-proliferatif ve immun-modulator özellikleri bulunmaktadır. IFN β kullanan hastalarımızda baş ağrısı, iştahsızlık, vitiligo, karaciğer enzimlerinde artış, diare, halsizlik, sarılık, erektil impotans, ateş, titreme, kas ağrıları, flu like sendromu gibi yan etkileri gözlemledik. Gelişen yan etkiler Akılcı ilaç kullanımının kapsamı içinde yer alan Farmakovijilans ve Uyuşucu kısmı ile yakından ilişkilidir. İlaça karşı uyanık olma anlamı taşıyan Farmakovijilans Farmakolojinin alt çalışma alanı olup, tüm ilaçlar için yol gösterici bir kavramdır. MS hastalığı tedavisi için taşıdığı önem kuşkusuz tartışılmaz. mİlaç kullanımı esnasında uyuncu son derece hayati bir kavramdır. Anlamı hastanın hekim tarafından verilen tedaviye uyum sağlamasıdır. Bu durum MS tedavisi içinde geçerlidir. Uyuşucu yoksa tedavi başarısından söz etmek yanlış olur. Hasta dosyalarımızdan yan etkiler ile ilgili elde ettiğimiz verilerimizin hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişen yan etkilerle benzer olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışma grubumuzda dosya bilgileri içinde uyuncu soru-

nu yaşayan hasta bilgisine rastlamadık. Çalışmamızda MS hastalığı için ilaç kullanan hastalarımızın tedavileri esnasında saptanan laboratuvar sonuçlarından yola çıkarak TSH, Ferritin, EDSS, B12 vitamini, folat, trigliserid ve lipid düzeylerini inceledik. MS hastalığının etyopatogenezinin ışık tutma adına önceki çalışmaların sonuçlarıyla bulgularımızın karşılaştırılmasının literatüre katkı sağlaması bakımından önemli olabileceğini düşündük.

Sonuç

Tedavide Akılcı ilaç kullanma ilkelerine bağlı kalmak her hastalıkta olduğu gibi MS hastalığında da primer öneme sahiptir. Hastaların tanı aldığı noktadan başlayarak doğru hasta, doğru ilaç seçimi, doğru dozda ilaç uygulama, ilaca uyuncun titizlikle takip edilmesi, olası yan/advers etkilere karşı Farmakovijilans disipliniyle işbirliğine girme, Farmakoeconomünün ön planda tutulması başarıda önemli kriterler arasında yer almalıdır.

Teşekkür

Çalışmanın verilerinin düzenlenmesi aşamasında yardımından dolayı Sayın Ali ÖZYİĞİT'e teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006; 129 (3):606-16.
2. Martinez-Altarrriba M, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño M, Arrieta-Antón E. A review of multiple sclerosis. *Diagnosis and treatment Semergen* 2015; 41(5):261-5.
3. Wiles C M, Newcombe R G, Fuller K J, Shaw S, Furnival-Doran J, Pickersgill T P, Morgan A. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:174-79
4. World Health Organization (WHO). "Effective Public Education" in promoting rational drug use. *WHO Programme on Essential Drugs and International Network for the Rational Use of Drugs, Nairobi, 1987.*
5. Patten SB, Beck CA, Williams JV, Barbui C, Metz LM: Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology* 2003; 61(11): 1524-1527.
6. Karni A, Abramsky O. Association of MS with thyroid disorders. *Neurology* 1999; 11;53(4):883-5.
7. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008;71(2): 129-35.
8. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol* 2008;15(9): 916-21.
9. Convraveux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126(4): 770-82.
10. Taylor KL, Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Weiland TJ, Pereira NG, Marck CH, et al. Lifestyle factors, demographics and medications associated with depression risk in an international sample of people with multiple sclerosis. *BMC Psychiatry* 2014; 3;14(1):327.
11. Mrabet S, Ben Ali N, Kchaou M, Belal S. Depression in multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2014;170(11):700-2.
12. Moghaddasi M, Mamarabadi M, Mirzadeh S, Freydoonnejad A, Razjouyan H. Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in Iranian patients with ischemic stroke *Neurological Research* 2010; 32(9): 953-956.
13. Reyold E.H. Multiple sclerosis and vitamin b12 metabolism. *Journal of Neurology Neurosurgery, and Psychiatry* 1992; 55(5): 339-340.
14. ZychTwardowska E, Wajgt A. Blood levels of selected hormones in patients with multiple sclerosis. *Med Sci Monit* 2001;7(5):1005-12.
15. Long Y, Zheng Y, Chen M, Zhang B, Gao C, Shan F, et al. Serum thyroid-stimulating hormone and anti-thyroglobulin antibody are independently associated with lesions in spinal cord in central nervous system demyelinating diseases. *PLoS One* 2014; 9(8):100672.
16. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Mahfooz N, Carl E, Drake A, Schneider J, et al. Serum lipid profiles are associated with disability and MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 2011; 4(8):127.
17. Da Costa R, Szyper-Kravitz M, Szekanez Z, Csépany T, Dankó K, Shapira Y, et al. Ferritin and Prolactin Levels in Multiple Sclerosis. *Isr Med Assoc J* 2011; 13(2):91-5.
18. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disabilitystatus scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33 (11):1444-52.