



## Multipl Sklerozda Ölüm Nedenleri

Sedat Şen<sup>1</sup>, Murat Terzi<sup>1</sup>

1 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Samsun, Türkiye

Geliş: 01.12.2021; Revizyon: 03.02.2022; Kabul Tarihi: 16.02.2022

### Öz

**Giriş:** Multipl Skleroz (MS) genç erişkinleri ve kadınları daha fazla etkileyen santral sinir sisteminin kronik hastalığıdır. Ölümcül bir hastalık olarak görülmemekle birlikte, gelişen tedavi seçeneklerine rağmen daha erken mortalite ile ilişkilidir.

**Yöntemler:** Ocak 2001 ile ocak 2021 tarihleri arasında klinik kesin MS tanısı konulan, takibi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Veriler İmed veri tabanından elde edildi. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, yaş, hastalık başlangıç şekli, hastalık süresi, MS subtipi, toplam atak sayısı, son EDSS değeri, immünmodülatör tedavi durumları, komorbid hastalıkları ve mortalite nedenleri kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 2456 hasta dahil edildi. 20 yıllık takip sonucunda 26 hastada mortalite geliştiği tespit edildi. Mortalite gelişen hastaların kadın/erkek oranı 3.33'dü. Mortalite gelişmeyen hastaların ortalama yaşı 41.97±12.02, mortalite gelişen hastaların yaş ortalaması 48.57±9.91 olarak bulundu. Hastalık süresi mortalite gelişmeyen hastalarda 8.16±7.50 mortalite gelişen hastalarda 16.37±6.83 olarak bulundu. Hastalık subtipine göre değerlendirme yapıldığında mortalite gelişmeyen hastaların 1980'i (%81.5) relapsingremitting, mortalite gelişen hastalarda 13 (%50.0) RRMS hastası idi. Son EDSS değerleri ortalaması; mortalite gelişmeyen hastalarda 1.89±1.07, mortalite gelişen hastalarda 5.86±2.23 olarak bulundu. En sık mortalite nedeni %38.5 pnömoni idi. Bunu miyokard enfarktüsü, sepsis ve malignite izlemekteydi. Mortalite gelişimini etkileyen faktörler yüksek yaş, uzun hastalık süresi, progresif hastalık tipine sahip olmak ve yüksek EDSS değeri idi.

**Sonuç:** Mortaliteye en sık sebep olan durum enfeksiyon tablolarıdır. İleri yaş, uzun hastalık süresi, progresif hastalık tipi ve yüksek EDSS seviyesi mortalitenin en fazla ilişkili olduğu durumlardır.

**Anahtar kelimeler:** Multipl skleroz, mortalite, özrürlük, enfeksiyon.

DOI: 10.5798/dicletip.1086420

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Sedat Şen, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye e-mail: Sedatsen83@hotmail.com

## Causes of Death in Multiple Sclerosis

### Abstract

**Objective:** Multiple Sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system that affects young adults and women more. Although it is not seen as a fatal disease, it is associated with earlier mortality despite developing treatment options.

**Methods:** Patients who were diagnosed with clinically definite MS and followed up between January 2001 and January 2021 were included in the study. The data were obtained from the IMED database. Patients with and without mortality were compared. Age, gender, age, disease onset type, disease duration, MS subtype, total number of attacks, final EDSS value, immunomodulatory treatment status, comorbid diseases and mortality reasons were recorded.

**Results:** 2456 patients were included in the study. Mortality was detected in 26 patients within 20 years of follow-up. The female / male ratio of patients with mortality was 3.33. The mean age of patients without mortality was found to be  $41.97 \pm 12.02$ , and the mean age of patients with mortality was  $48.57 \pm 9.91$ . Disease duration was found as  $16.37 \pm 6.83$  in patients with  $8.16 \pm 7.50$  mortality in patients without mortality. When evaluated according to the disease subtype, 1980 (81.5%) of the patients who did not develop mortality were relapsing remitting, and 13 (50.0%) of the patients with mortality were RRMS patients. Average of last EDSS values; It was found as  $1.89 \pm 1.07$  in patients without mortality and  $5.86 \pm 2.23$  in patients with mortality. The most common cause of mortality was 38.5% pneumonia. This was followed by myocardial infarction, sepsis, and malignancy. The factors affecting the development of mortality were high age, long duration of the disease, having a progressive disease type and high EDSS value.

**Conclusion:** The most common cause of mortality is infections. Advanced age, long disease duration, progressive disease type and high EDSS level are the conditions where mortality is most associated.

**Keywords:** Multiple sclerosis, mortality, disability, infection.

### GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS) santral sinir sisteminin miyelin kaybı ve akson hasarı ile seyreden kronik hastalıdır<sup>1</sup>. Hastalığın ölümcül bir tablo ortaya çıkarmadığı söylense de MS hastaları yaş ve cinsiyetlerine göre genel popülasyon ile karşılaştırıldığında yaklaşık 5-10 yıl daha az yaşam beklentisi süresine sahiptirler<sup>2-5</sup>. MS tedavisinde kullanılan immünmodülatör tedavilerin (İMT) etkisi ile engellilik ve atakların önüne geçilse dahi MS teşhisi yaşlılarına göre daha az yaşam beklentisini doğurmaktadır<sup>6,7</sup>.

Hastalarda beklenen yaştan daha önce mortalite oluşumunun altında yatan nedenler ayrıntılı olarak analiz edilmemiştir. Bu durum için MS hastalığının direk etkisi ya da eşlik eden komorbid durumların varlığının ne ölçüde etkin olduğu araştırılması gereken temel nedenlerdendir. Mortaliteye ilişkin yapılan meta analiz değerlendirmelerinde en sık nedenler olarak; enfeksiyonlar,

kardiyovasküler hastalıklar ve intihar oranlarının genel popülasyona göre daha yüksek oranlarda olduğu saptanmıştır<sup>8</sup>. Buna rağmen MS'in mortalite ile ilişkisinin genişletilmesi ve ayrıntılı değerlendirmeye ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada 20 yıllık takip süresi içerisinde mortalite gelişen MS hastalarının klinik ve demografik özellikleri ile mortaliteye neden olan durumların ayrıntılarını sunuyoruz.

### YÖNTEMLER

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı MS Birimi'nde 2001-2021 yılları arasında takip edilen hastaların verileri dahil edildi. Veriler İMed veri tabanına yapılan veri girişleri ile elde edildi. Veri tabanında bulunan tüm bilgiler MS konusunda deneyimli uzman nörologlar tarafından takip ve değerlendirmeleri yapıldığı dönemlerde kaydedilmişti.

Yirmi yıllık takip süresi boyunca mortalite gelişen MS hastalarının; yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç şekli, hastalık süresi, MS subtipi, toplam atak sayısı, son genişletilmiş özürülük durum ölçeği (expanded disability status scala, EDSS), kullanılan İMT sayısı, kullanılan son İMT bilgisi, komorbid hastalıkları ve mortalite nedenleri değerlendirildi.

Mortalite gelişen hastalar ile diğer hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, son EDSS ve yıllık atak sayıları karşılaştırıldı. Veriler SPSS 21.0 programı ile analiz edildi. Veriler ortalama±standart sapma ve sayı (%) olarak verilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $P<0,05$  olarak kabul edilmiştir.

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (14.10.2021 tarih 2021/490 sayı) onay alınmıştır.

### BULGULAR

Çalışmaya 1 Ocak 2001 ile 1 Ocak 2021 tarihleri arasında takip edilen klinik kesin MS tanısı almış 2456 hasta dahil edildi. Bu hastaların 26'sında süreç içerisinde mortalite gelişmişti. Kadın/erkek oranı tüm hastalarda 2.19 mortalite gelişmeyen hastalarda 2.18 olarak bulunurken, mortalite gelişen hastalarda kadın/erkek oranı 3.33'dü. Mortalite gelişmeyen hastaların ortalama yaşı  $41.97\pm 12.02$ , mortalite gelişen hastaların yaş ortalaması  $48.57\pm 9.91$  olarak bulundu. Hastalık süresi mortalite gelişmeyen hastalarda  $8.16\pm 7.50$  mortalite gelişen hastalarda  $16.37\pm 6.83$  olarak bulundu. Hastalık subtipine göre değerlendirme yapıldığında mortalite gelişmeyen hastaların 1980'i (%81,5) relapsing remitting MS (RRMS), 112'si (%4,6) primer progresif MS (PPMS), 338'i (13,9) sekonder progresif MS (SPMS) hastasıydı. Bu oran mortalite gelişen hastalarda 13 (%50,0) RRMS, 2 (%7,7) PPMS ve 11 (42,3) SPMS hastası olarak dağılmaktaydı. Son EDSS değerlerine

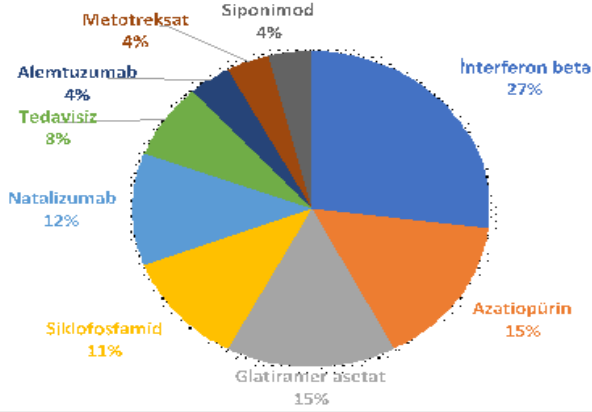
bakıldığında mortalite gelişmeyen hastaların EDSS ortalaması  $1.89\pm 1.07$ , mortalite gelişenlerin  $5.86\pm 2.23$  olarak bulundu. Demografik veriler tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1:** Demografik veriler

	Mortalite gelişen	Mortalite gelişmeyen	Toplam
Hasta	26 (%1,1)	2430 (%98,9)	2456 (%100)
Cinsiyet (kadın)	20 (%76,9)	1667 (68,6)	1687 (68,7)
Yaş, ortalama	$48.57\pm 9.91$	$41.97\pm 12.02$	$42.04\pm 11.96$
Hastalık subtipi, %			
RRMS	50,00	81,5	81,1
Progresif MS (SPMS-PPMS)	50,0	18,50	18,90
Son EDSS	$5.86\pm 2.23$	$1.89\pm 1.07$	$1.93\pm 1.12$
Ortalama atak sayısı	$5.04\pm 3.69$	$4.36\pm 4.06$	$4.37\pm 4.02$

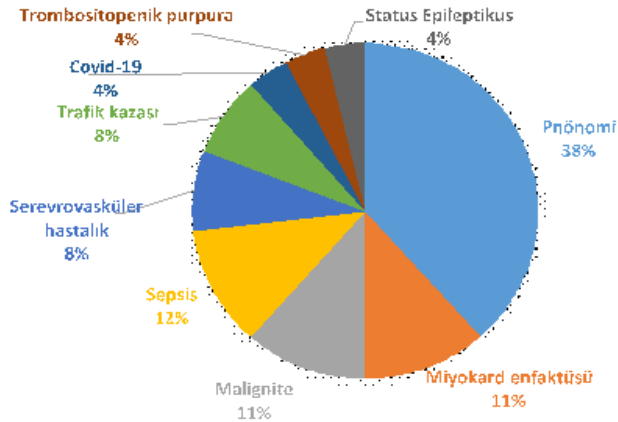
Hastalık başlangıç şekillerine göre değerlendirildiğinde mortalite gelişmeyen hastalarda en sık supratentoriyal bölge etkilenmesine bağlı (%44,4) semptomların olduğu, bunu optik nörit (20,8), beyin sapı-serebellum (%20), spinal kord (6,1) ve polisemptomatik başlangıç (%8,7) izlemekteydi. Mortalite gelişen hastaların hastalık başlangıç şekilleri ise 13 (%50) supratentorial, 2 (%7,7) optik, 4 (%15,4) beyin sapı-serebellum, 4 (%15,4) spinal ve 3 (%11,5) polisemptomatik başlangıç göstermekteydi. Bu bulgular doğrultusunda mortalite gelişmeyen hastalarda mortalite gelişen hastalara oranla optik nörit yüzdesinin daha yüksek olduğu, spinal kord tutulumunun daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Spinal kord tutulumunun olması ve optik nörit bulgularının olmaması durumunun mortalite üzerine istatistiksel anlamlı etkisi olduğu sonucu elde edilmiştir. ( $P<0.05$ ).

Mortalite gelişen hastaların 13'ü (%50) İMT almaya devam eden hastalardı. Hastaların 24'ü en az bir İMT ve/veya immünsüpresif tedavi almıştı. Kullanılan son İMT dağılımı şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. İMT Dağılımı

Mortalite neden olan esas duruma bakıldığında 10 (%38,5) hastada pnömoni, 3 (%11,5) hastada miyokardenfaktüsü, 3 (%11,5) hastada sepsis, 3 (%11,5) hastada malignite (over, kolon ve meme), 2 (%7,7) hastada serebrovasküler hastalık, 2 (%7,7) hastada trafik kazası, 1 (%3,8) hastada covid-19, 1 (%3,8) hastada trombositopenik purpura ve 1 (%3,8) hastada da status epileptikus tanıları mevcuttu. Şekil 2.



Şekil 2. Mortalite Nedenleri

Komorbidite durumları değerlendirildiğinde tüm hastalarda en az bir komorbiditeye sahip olma oranı %21,6, mortalite gelişen hastalarda en az bir komorbiditeye bulunma durumu %26,9 olarak bulundu.

Mortalite gelişimini etkileyen faktörlerin analizi için yapılan ki-kare testinde yüksek yaş, uzun hastalık süresi, progresif hastalık tipine sahip olmak ve yüksek EDSS değerinin mortalite

gelişimi üzerine etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. (P<0.05).

## TARTIŞMA

Günümüzde kullanılan İMT'ler MS hastalığında atak sıklığı ve özürülülüğü engelleme üzerine oldukça etkilidir. Özellikle son 10 yılda MS tedavisinde yüksek etkinlikli tedavilerin kullanıma girmesi ile hastalığın kontrol altına alınma ihtimali daha da artmıştır. Yüksek etkinlikli bu tedavilerin hastalığı kontrol altına alması için erken dönemde başlanması oldukça önemlidir<sup>9</sup>. Özellikle 2000'li yılların öncesinde ve başlarında MS tanısı alan birçok hasta için yüksek etkinlikli tedavilerin kullanım şansı olmamıştır. Bu hastalar için etkin tedaviler kullanılsa dahi potansiyel özürülülük birikmesi sonrası başlanan tedaviler ile istenen yanıtların alınma oranı düşük olmuştur. Mevcut tedaviler ışığında dahi RRMS hastalarının bir kısmında ve PPMS hastalarında istenilen yanıtların elde edilememesi sonucunda beklenen yaşam süresi normal popülasyona göre daha kısa olmaktadır<sup>6,7,10</sup>. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre ortalama mortalite yaşının beşinci dekadın sonlarına doğru olması da bu sonuçları desteklemektedir.

MS hasta takibinde kullanılan İMT'lerin atak üzerine olan etkileri özürülülük üzerine olan etkilerinden daha fazladır. Bu nedenle MS tedavisindeki temel hedef sadece atakları engellemek değil hastalık progresyonu, engellilik ve beyin MR aktivitesini de durdurmak olmalıdır<sup>11</sup>. Uzun yıllardır kullanılan birinci basamak tedavilerin atakları azaltıp, hastalık progresyonunu belirgin olarak engelleyememeleri de bu durumun bir göstergesi olabilir. Çalışmamızda mortalite gelişen hastaların ortalama atak sayıları (5.04) ile gelişmeyen hastaların atak sayıları (4.36) arasında mortalite üzerine anlamlı bir etki farklılığı saptanmamıştır. Buna karşın mortalite üzerine ileri yaş, progresif MS tipi, uzun hastalık süresi ve yüksek EDSS değerinin etkin olduğu

sonucu literatürdeki veriler ile benzerdir<sup>8,10,12,13</sup>.

Komorbid faktörler bir hastada günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan temel nedenlerden biri olabilir. MS hastalarında depresif bulgular fiziksel özürülük kadar yaşam kalitesini etkileyebilir<sup>14</sup>. Biz çalışmamızda mortalite gelişen hastalarda komorbidite oranını (%26,9) diğer hasta grubuna göre (%21,6) daha yüksek olarak bulduk. Ancak komorbid durumların varlığı mortalite gelişimi ile ilişkilendirilemedi. Bu veri literatürde yer alan daha önceki yayınlar ile uyumlu değildi<sup>15-18</sup>. Bu sonuç çalışma popülasyonumuzun ve mortalite gelişen hasta sayısının kısıtlılığı ile ilişkili olabilir.

İleri yaş ve hastalık süresi sonucunda, etkin tedavileri zamanında alamayan MS hastaları için mobilitenin azaldığı yüksek bir engellilik durumu ortaya çıkabilir. Özellikle yatağa bağımlılığı oluşan hastalarda artmış enfeksiyon riskini de beraberinde getirebilir. Bizim çalışmamızda ve literatürde daha önce yer alan verilerde en sık ölüm nedeninin enfeksiyonlar olması bu durumun en doğal sonuçlarından<sup>8,10,12,13</sup>. Çalışmamızda mortalite gelişen 3 hastada malignite durumu saptanmıştır. MS hastalarında malignitenin genel popülasyondan az miktar da olsa daha fazla görülebileceğine dair veriler<sup>19</sup> olmakla birlikte bu husus için uzun takip sürelerine sahip daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### SONUÇ

MS hastalarında beklenen yaşam süresi normal popülasyona göre daha düşük olabilir. Mortaliteye en sık sebep olan durum enfeksiyon tablolarıdır. İleri yaş, uzun hastalık süresi, progresif hastalık tipi ve yüksek EDSS seviyesi mortalitenin en fazla ilişkili olduğu durumlarıdır.

**Etik Kurul Kararı:** Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (14.10.2021 tarih 2021/490 sayı) onay alınmıştır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma herhangi bir fontarafından desteklenmemiştir.

**Declaration of ConflictingInterests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** No financial support was received.

### KAYNAKLAR

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiplesclerosis. N Engl J Med. 2000; 343: 938-52.
2. Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. Brain 2004; 127: 844-50.
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2008; 372: 1502-17.
4. Grytten TN, Lie SA, Aarseth JH, Nyland H, Myhr KM. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. MultScler. 2008; 14: 1191-8.
5. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, et al. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. Neurology 2015; 85: 240-7.
6. Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, et al. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: Findingsfrom British Columbia, Canada. J Neurol NeurosurgPsychiatry 2012; 83: 61-6.
7. Koch-Henriksen N, Laursen B, Stenager E, Magyari M. Excess mortality among patients with multiple sclerosis in Denmark has dropped significantly over the past six decades: a population based study. J NeurolNeurosurgPsychiatry 2017; 88: 626-31.
8. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench C, Constantinescu C.S. Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. J NeurolNeurosurgPsychiatry. 2016; 87: 324-31.
9. Landfeldt E, Castelo-Branco A, Svedbom A, et al. Thelong-term impact of early treatment of multiplesclerosis on the risk of disability pension. Journal of Neurology 2018; 265: 701-7.

10. Harding K, Zhu F, Alotaibi M, Duggan T, Tremlett H, ElaineKingwell. Multiple cause of death analysis in multiple sclerosis: A population-based study. *Neurology*. 2020; 25; 94: e820-9.
11. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol*. 2018; 31: 233-43.
12. Goodin DS, Corwin M, Kaufman D, et al. Causes of death among commercially insured multiple sclerosis patients in the United States. *PLoS One*. 2014; 21; 9: e105207.
13. Karamyan A, Brandtner H, Grinzinger S, et al. Causes of death in critically ill multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand*. 2017; 136: 305-9.
14. Köseoğlu M, Gözübatık Çelik R.G, Tütüncü M, Erbaş B. Multipl sklerozda yaşam kalitesi: Depresif bulgular fiziksel özürlülük kadar etkili midir? *Dicle Med J*. 2020; 47: 712-9.
15. Thormann A, Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Laursen B, Magyari M. Comorbidity in multiplesclerosis is associated with diagnostic delays and increased mortality. *Neurology*. 2017; 17; 89: 1668-75.
16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40: 373-83.
17. Thygesen SK, Christiansen CF, Christensen S, Lash TL, Sorensen HT. The predictive value of ICD-10 diagnostic coding used to assess Charlson Comorbidity Index conditions in the population-based Danish National Registry of Patients. *BMC Med Res Methodol* 2011; 11: 83.
18. Mors O, Perto GP, Mortensen PB. The Danish Psychiatric Central Research Register. *Scand J Public Health* 2011; 39: 54-7.
19. Grytten N, Myhr KM, Celius EG, et al. Risk of cancer among multiple sclerosis patients, siblings, and population controls: A prospective cohort study. *Mult Scler*. 2020; 26: 1569-80.