

Multipl Sklerozda "Multiple Sclerosis Functional Composite" in Kullanımı*

Serkan Özakbaş, Egemen İdiman, Beril Dönmez, Burcu Örmeci

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Bilimsel Zemin: Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin yineleyici doğaya ve ilerleyici özüllülüğe sahip kronik bir hastalıdır. Özüllülüğün remisyon döneminde izlenmesi önemlidir. Expanded Disability Status Scale (EDSS), bilişsel işlevleri ve üst ekstremité işlevlerini göstermedeki yetersizliği ve düşük yinelenirbilirliğe sahip olmasına karşın, MS klinik çalışmalarında nörolojik tutulum ve özüllülüğü belirlemede uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), alt ekstremité (Timed 25-Foot Walk- T25W), üst ekstremité işlevlerini (9- Hole Peg Test- 9-HPT) ve bilişsel işlevleri (Paced Auditory Serial Additional Test-PASAT- 3 saniye versiyonu) nesnel olarak değerlendiren 3 testten oluşur.

Amaç: Sunulan çalışmamızda, atak döneminde olmayan MS'lilerde, EDSS ile MSFC ve MSFC'nin 3-testi arasındaki bağıntıyı ve EDSS ve MSFC ile demografik özellikler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** McDonald ölçütlerine göre MS tanılı 206 hasta (173 kadın ve 33 erkek) çalışmaya alındı. %87'si relapsing-remitting, %10,3'ü sekonder progresif gidişli MS, %2,3'ü klinik izole sendromdu. Ortalama yaşları 35.4±9.18 (18-54), ortalama hastalık başlangıç yaşı 28.44±7.47, ortalama hastalık süresi 4.96±2.13 (2-15) yıl olarak saptandı. Ortalama EDSS puanı 1.90±1.28 (0.0-6.5) bulundu.

Anahtar Kelimeler: multipl skleroz, expanded disability status scale, multiple sclerosis functional composite, derecelendirme ölçekleri

Yazışma Adresi: Dr. Serkan Özakbaş
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Balçova 35340, İzmir
Tel: 0232 412 40 64 - Faks: 0232 277 77 21
serkan.ozakbas@deu.edu.tr serkano35@hotmail.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 02.03.2004
Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 21.04.2004
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 30.05.2004

Bulgular: EDSS puanı ile hastaların yaşları ve hastalık süreleri arasında anlamlı bağıntı saptanmadı. Mesane-barsak işlevsel sistemindeki bozukluklar hastaların yaşları ile bağıntılıydı. PASAT'la yaş ve hastalık süresi arasında anlamlı bağıntı gösterildi. EDSS puanı, piramidal, duysal, beyin sapı ve barsak-mesane işlevsel sistemleri ile bağıntılıydı. EDSS ile MSFC ve MSFC'nin alt testleri arasında bağıntı saptandı. **İzlenimler:** EDSS ile MSFC arasında bağıntının gösterilmesi ve EDSS'nin iyi tanımlanmış yetersizlikleri nedeniyle MSFC'nin klinik çalışmalarda EDSS'nin yerine kullanılabileceği sonuna ulaştık.

ABSTRACT

Usage of Multiple Sclerosis Functional Composite in Multiple Sclerosis

Scientific Background: Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system characterized by a relapsing nature and progressive disability. Monitoring the disability in the remission period has a significant importance. The Expanded Disability Status Scale (EDSS) has been used as a primary outcome measure for neurological impairment and disability in clinical trials of MS, despite its well-recognized disadvantages such as a poor cognitive decline and upper limb function, and a poor reproducibility. The Multiple Sclerosis Functional

Keywords: multiple sclerosis, expanded disability status scale, multiple sclerosis functional composite, rating scales

*Bu çalışmadaki verilerin bir bölümü 38. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde ve 19th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis'te sunulmuştur

Composite (MSFC) includes quantitative tests of leg function (Timed 25-Foot Walk- T25W), arm function (9- Hole Peg Test- 9-HPT), and cognitive function (Paced Auditory Serial Addition Test-PASAT- 3 min version).

Objectives: In the present study, we purposed to search the correlation between EDSS and every three tests of MSFC and the relationship between demographic features and these two rating scales in patients with MS.

Material and Methods: 206 patients (173 female and 33 male) diagnosed with MS were enrolled into the study. 87 % had relapsing-remitting course, 10.3 % had secondary progressive course, and 2.3 % had a clinically isolated syndrome. The mean age was 35.4±9.18 (18-54), mean age at onset was 28.44±7.47, mean disease duration was 4.96±2.13 (2-15), and mean EDSS score was 1.90±1.28 (0.0-6.5).

Results: There was not significant correlation between total EDSS scores and age and disease duration of patients. Bladder and bowel functional system was correlated with age. Significant negative correlations between PASAT and age, and PASAT and disease duration were demonstrated. EDSS scores were correlated with pyramidal, sensory, brainstem and bladder-bowel functional systems. Correlations between EDSS and tests of MSFC were demonstrated.

Conclusions: It is concluded that because of statistically significant correlation between EDSS and MSFC, and well-recognized disadvantages such as a poor reproducibility and a poor assessment upper limb function and cognitive state of EDSS, MSFC might be used for clinical trials instead of EDSS.

Multipl skleroz (MS) çoğunlukla ataklarla giden, ilerleyici, özürüllüğe neden olan dinamik süreçlerin rol oynadığı bir hastalıktır. Görüntüdeki klinik remisyon döneminde bile progresyonu izlemek tedavi stratejileri açısından büyük öneme sahiptir. Klinik izlemede progresyonu değerlendirmek amacıyla bazı ölçekler kullanılmaktadır. Bunların içinde en yaygın olarak kullanılan Expanded Disability Status Scale (EDSS) ⁽¹⁾ üst ekstremité işlevlerini ve bilişsel işlevleri değerlendirmede yetersizdir ve yinelenabilirliği zayıftır. Son yıllarda geliştirilen Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) ^(2,3) gerek üst ekstremité, gerekse bilişsel işlevlere özel bir testi içermesi nedeniyle, EDSS'ye üstün gibi görünmektedir. MSFC, nesnel değerlendirmenin yapıldığı 3 testten oluşur: Alt ekstremité işlevleri ve ambulasyonun değerlendirildiği 'Timed 25 foot Walk Test' (T25WT), üst ekstremité işlevlerinin değerlendirildiği '9 Hole Peg Test' (9-HPT), ve bilişsel işlevlerin ölçüldüğü 'Paced Auditory Serial Addition Test' (PASAT). MSFC'nin atak dışı dönemlerde MS olgularında EDSS'nin yerine kullanılabilecek nesnel bir ölçek olduğu daha önceki birkaç çalışmada ortaya konulmuştur. ^(4,5) Ayrıca bu dönem hastalarının izleminde EDSS kadar etkin bir ölçek olduğu da gösterilmiştir. ⁽⁶⁾ Çok yakın geçmişte kliniğimizce yapılan bir çalışmada atak döneminin izleminde EDSS yerine kullanımının da gösterilmesiyle ⁽⁷⁾ MSFC çok değerli bir ölçek olarak kalıcı hale gelmiştir. Sunulan bu çalışma, EDSS ve MSFC'nin atak

dışı dönemdeki MS hastalarında; çeşitli demografik ve hastalığa ilişkin özelliklerle bağıntısını araştırmak, EDSS ve MSFC'nin yalnızca toplam puanda değil aynı zamanda kendi alt grupları ve birbirlerinin alt grupları ile bağıntısını değerlendirmek ve böylece MSFC'nin EDSS yerine kullanılabilirliğini test etmek amacıyla yürütülmüş ve ilk kez bu iki testin alt grupları ile bağıntısı değerlendirilerek geçerliklerine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Hastalar

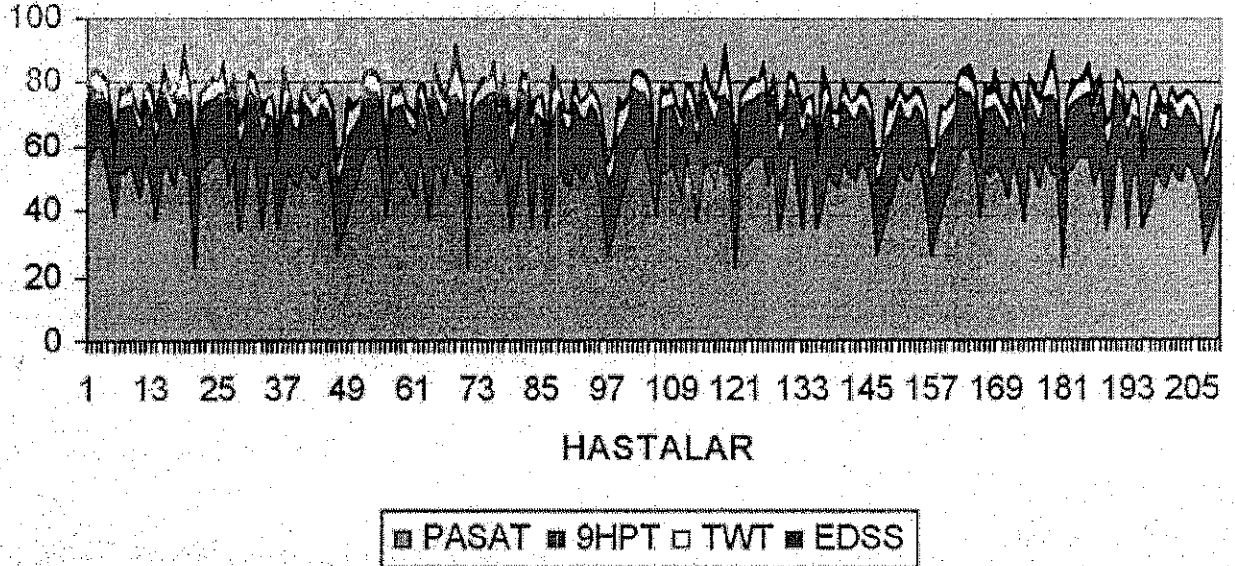
Çalışmaya, kliniğimiz Multipl Skleroz Polikliniği'ne kayıtlı olgulardan kontrole gelen; 18-55 yaş arası, McDonald ⁽⁸⁾ ölçütlerine göre kesin MS tanılı, son 3 ay içinde steroid kullanmayı gerektirecek atak ya da kötüleşme göstermeyen RRMS ve sekonder progresif MS (SPMS) özelliklerine sahip 206 olgu alındı. Olguların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Nörolojik bakılarının yapılmasından sonra hastaların EDSS puanları hesaplandı ve aynı gün MSFC testleri yapıldı.

EDSS ve MSFC

Expanded Disability Status Scale, MS hastalarının değerlendirilmesinde en yaygın biçimde kullanılan ve iyi tanımlanmış bir ölçektir. EDSS puanı, klinisyenin görüşmesi ve nörolojik bakının birlikte değerlendirilmesiyle elde edilir. 0.5 aralıklı 20 basamaktan oluşan bu ölçekte, basamaklardan 0, normal nörolojik bakı; 10, MS'e bağlı ölümlü ifade eder. EDSS'de puanlar, MS'te kötüleşmeye karşılık gelecek biçimde artar. EDSS puanı 1.0-4.0 arasında İşlevsel Sistemler (IS)'e dayanır: Piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, görsel, barsak-mesane ve mental IS olmak üzere 7 IS vardır. EDSS, 4.0-8.0 puanları arasında ambulasyon durumunu gösterir. Değerlendirme hastanın aşırı çaba göstermeden ortaya koyduğu en iyi performansa dayanır. ⁽⁹⁾ EDSS kullanımı ile ilgili bazı sorunlar vardır: ⁽¹⁰⁾ 1. Düşük EDSS puanlarının hesaplanmasında temel alınan IS'lerin değerlendirilmesi öznel, 2. Orta değerdeki puanlarda EDSS adeta bir ambulasyon indeksi gibidir, 3. Yüksek puanlarda EDSS basamakları farkları belirlemede duyarsız olacak biçimde çok geniştir, 4. Herhangi bir puan düzeyinde MS için çok önemli bir özürüllük nedeni olan bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinden uzak bir ölçektir, ve 5. EDSS, 4.0-6.5 arasında üst ekstremité işlevlerinin değerlendirilmesine duyarsızdır.

Hastalara MSFC standardize protokol çerçevesinde uygulandı: ⁽¹¹⁾ 1. T25WT (test 1 ve test 2), 2. 9-HPT (baskın

EDSS- PASAT- 9 HPT- TWT İLİŞKİSİ



Şekil 1. EDSS ve MSFC'nin alt grupları arasındaki bağıntı. En önde PASAT ve geriye doğru sırasıyla 9HPT, TWT ve EDSS arasındaki güçlü bağıntı görülmektedir (EDSS: Expanded Disability Status Scale, MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite, T25WT: Timed 25 foot Walk Test, 9-HPT: 9- Hole Peg Test, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test)

el için test 1 ve test 2, çekinik el için test 1 ve test 2, 3. PASAT-3 (3 saniyelik uyarın aralıkları ile). MSFC, bu 3 testten, elde edilen tek bir puana dayanır. Bunun için her 3 test için z-puanları hesaplanır. Bizim hastalarımızda da önerilen formülle⁽¹¹⁾ MSFC puanı hesaplandı. Hesaplama, PASAT-3 için toplam doğru sayısı, T25WT ve 9-HPT için ortalama zaman kullanıldı.

Analiz

Expanded Disability Status Scale, MSFC, ve alt grupları arasındaki bağıntıyı ortaya koymak için Spearman bağıntı testi kullanıldı. Yine bu iki testin demografik özelliklerle bağıntısı da Spearman testi ile yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Demografik Özelliklerle Bağıntı

Hasta yaşı ve hastalık süresi ile EDSS arasında bir bağıntı saptanmazken, alt gruplar değerlendirildiğinde yaş arttıkça mesane - barsak sorunlarının anlamlı oranda arttığı görüldü ($r = 0.45$, $p < 0.01$). Yine MSFC alt gruplarından PASAT ile yaş ($r = -0.564$) ve hastalık süresi ($r = -0.603$) arasında ters bağıntı ortaya konuldu ($p < 0.001$).

EDSS - İşlevsel Sistemler, EDSS - MSFC, MSFC - Alt testleri Bağıntısı

Tablo 1. Hastalara ilişkin demografik özellikler. EDSS: Expanded Disability Status Scale, SS: standart sapma

Hastalar (n)	
Erkek	33
Kadın	173
Hastalık gidişi (%)	
Relapsing-remitting	87
Sekonder progresif	10.3
Klinik izole sendrom	2.7
Ortalama yaş ($\pm$ SD)	35.4 $\pm$ 9.18 (18-54)
Ortalama başlangıç yaşı ($\pm$ SS)	28.44 $\pm$ 7.47
Ortalama hastalık süresi (yıl $\pm$ SS)	4.96 $\pm$ 2.13 (2-15)
Ortalama EDSS puanı ($\pm$ SS)	1.90 $\pm$ 1.28 (0.0-6.5)

Expanded Disability Status State'in kendi alt gruplarının hemen hepsi ile bağıntılı olduğu görüldü (Tablo 2). Yalnızca görsel işlemlerle bağıntı saptanmadı. EDSS ile MSFC arasında güçlü bir bağıntı olduğu saptandı ($r = 0.765$, $p < 0.001$) (Şekil 1). En güçlü bağıntı EDSS ile T25WT arasında saptandı (Tablo 2). MSFC ile her 3 alt testi arasında güçlü bağıntı saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. EDSS ile İS'leri, MSFC ve alt grupları ile MSFC ve alt testleri arasındaki bağıntı. EDSS: Expanded Disability Status Scale, MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite, İS: İşlevsel Sistemler, T25WT: Timed 25 foot Walk Test, 9-HPT: 9- Hole Peg Test, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test

Bağıntı	r (p)
EDSS –	
Piramidal İS	0.453 (< 0.01)
Serebellar İS	0.434 (< 0.01)
Duysal İS	0.37 (< 0.01)
Beyin sapı İS	0.345 (< 0.05)
Barsak/mesane İS	0.405 (< 0.01)
Görsel İS	0.12 (> 0.05)
Mental İS	0.235 (< 0.05)
EDSS –	
MSFC	-0.765 (< 0.001)
T25WT	0.804 (< 0.001)
9-HPT	0.595 (< 0.01)
PASAT	0.62 (< 0.01)
MSFC –	
T25WT	-0.706 (< 0.01)
9-HPT	-0.657 (< 0.01)
PASAT	0.64 (< 0.01)

TARTIŞMA

Multipl skleroz heterojen bir hastalıktır ve bu durum hastaların nesnel olarak değerlendirilmesini güçleştirir. MS'teki klinik çalışmalarda uzun yıllardan beri kullanılmakta olan EDSS iyi tanımlanmış 3 temel sınırlılığa sahiptir: Bilişsel işlevleri değerlendirmede oldukça yetersizdir, üst ekstremité işlevlerini değerlendirmede belirgin sınırlılıkları vardır ve yinelenabilirliği yetersizdir. Bilişsel işlevler ve üst ekstremité işlevlerindeki yetersizlikleri ölçeğin içeriği ile ilgilidir; yinelenabilirliğinin yetersizliği ise sayısal ölçümlerden çok öznel değerlendirmeye dayalı olmasından kaynaklanır. MSFC, MS'le ilgili klinik çalışmalarda son yıllarda önerilen ve EDSS'nin bu olumsuz özelliklerini giderebilecek bir test olarak görülmektedir.^(4,5,7,12-14) Atak döneminin izlenmesinde EDSS'nin yerine kullanılabilirliğini araştıran ve kliniğimizde yapılan çalışmada EDSS, hem MSFC ile hem de MSFC'nin alt grupları ile belirgin bir bağıntı göstermiştir.⁽⁷⁾ Sunulan çalışmamız, atak dışı dönemlerde MSFC'nin EDSS yerine kullanılabilirliğini test eden en geniş hasta gruplarından birini içeren bir çalışmadır. Diğer sonuçlara benzer bir biçimde MSFC ile EDSS bağıntılı bulunmuştur. Çalışmanın MS'te kullanılan ölçeklerle ile birikime en önemli katkısı, hem EDSS'nin hem de MSFC'nin kendi alt grupları ile

bağıntısını ortaya koymasındır. EDSS ile İS'lerinin bağıntısı değerlendirildiğinde en belirgin ilişkinin piramidal ve serebellar İS'lerle olduğu görülür. Bu iki İS'in ambulasyonda en önemli rolü olduğu göz önüne alındığında EDSS'nin daha çok ambulasyonu değerlendirmeye yönelik bir ölçek olduğu desteklenmektedir. Üstelik, görsel İS ile toplam EDSS puanının bağıntılı olmaması da EDSS puanı hesaplamasında ambulasyonun önemine işaret etmektedir. Nortvedt ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi EDSS'nin İS'nin yaşam kalitesi ile bağıntısı da araştırma konusu olmuştur.⁽¹⁵⁾

EDSS ile MSFC arasında çok güçlü bir bağıntı bulunmuştur. Bu bulgu, literatürdeki bilgiler^(2,5,16) ve bizim daha önceki çalışmamızdaki⁽⁷⁾ bulgularla uyumludur. MS'te klinik değerlendirmede uzun yıllardır kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış bir test olan EDSS ile bu güçlü bağıntı, MSFC'nin MS'te EDSS yerine ve nesnel bir ölçek olarak kullanımını destekler niteliktedir. En güçlü bağıntının alt ekstremité işlevlerini, dolayısıyla ambulasyonu değerlendiren T25WT ile olması kayda değer bir bulgudur. Bu durum, bir kez daha, EDSS'nin en fazla ambulasyonu değerlendirdiğine işaret etmektedir. Ayrıca bu bulgu, atak döneminde bu iki ölçeğin karşılaştırıldığı çalışmamızla da uyumludur⁽⁷⁾. Atak döneminde de EDSS, T25WT en güçlü bağıntıyı göstermiştir⁽⁷⁾.

Hasta yaşı ve hastalık süresi ile EDSS arasında bir bağıntı saptanmamıştır. Benzer sonuç MSFC için de geçerlidir. Buna karşılık; alt gruplar değerlendirildiğinde yaş arttıkça mesane - barsak sorunlarının anlamlı oranda arttığı, MSFC alt gruplarından PASAT ile yaş ve hastalık süresi arasında ters bağıntı olduğu ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmalarda, gerek EDSS gerekse MSFC ile yapılan çalışmalarda demografik özelliklerle bağıntı saptanmamıştır.^(2,5,17) PASAT puanlarının yaş ve hastalık süresi ilerledikçe azalması MS'in ilerleyici bilişsel bozulma ile giden bir hastalık olduğunu destekler niteliktedir⁽¹⁷⁾ ve MSFC'nin, hastalığın bu özelliğini ortaya koyduğuna önemli bir kanıt oluşturur.

Sonuç olarak, hem EDSS hem de MSFC, MS'te atak dışı dönemlerin değerlendirilmesinde hem ortalama puan, hem de alt grupları ile tutarlı sonuçlar ortaya koymaktadır. Bu iki test arasında da doğrusal bir bağıntının olması; gerek motor, gerekse bilişsel işlevleri değerlendirmede MSFC'nin EDSS yerine kullanılabileceğini göstermektedir. EDSS'nin üst ekstremité işlevleri ve bilişsel işlevleri değerlendirmedeki bilinen yetersizliği, MSFC'nin gerek ambulasyonu değerlendirmede (25 TWT) gerek üst ekstremitéde eşgüdüm

ve gücü belirlemede (9-HPT) ve gerekse bilişsel işlevleri değerlendirmede (PASAT) üstünlüğü, günlük uygulamada sık kullanılmayan MSFC'nin araştırma protokollerinde EDSS'den daha etkin bir biçimde kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
2. Rudick R, Antel J, Confavreux C, et al. Clinical outcomes assessment in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;40:667-79.
3. Rudick R, Antel J, Confavreux C, et al. Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann Neurol* 1997;42:379-82.
4. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122:871-82.
5. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC, for the National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure: an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Mult Scler* 1999;5: 244-50.
6. Rudick RA, Cutter G, Baier M, Fisher E, Dougherty D, Weinstock-Guttman B, Mass MK, Miller D, Simonian NA. Use of multiple sclerosis functional composite to predict disability in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1324-1330.
7. Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, Idiman E. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004;218:3-7.
8. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
9. Kurtzke JF. The disability status scale for multiple sclerosis: Apologie pro DSS sua. *Neurology* 1989;39:291-302.
10. Willoughby EW, Paty DW. Scale for rating impairment in multiple sclerosis: a critique. *Neurology* 1988;38:1793-98.
11. Fischer JS, Jak AJ, Knicker JE, Rudick RA. Administration and Scoring Manual for the Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC). New York, NY: National Multiple Sclerosis Society, 1999.
12. Cohen JA, Fischer JS, Bolibrush BA, et al. Intrarater and interrater reliability of the MS functional composite outcome measure. *Neurology* 2000; 54: 802-806.
13. Kalkers NF, De Groot V, Lazeron RH, et al. MS Functional composite. Relation to disease phenotype and disability strata. *Neurology* 2000; 54:1233-1239.
14. Miller DM, Rudick RA, Cutter G, et al. Clinical significance of Multiple Sclerosis Functional Composite: relationship to patient-reported quality of life. *Arch Neurol* 2000;57: 1319-1324.
15. Nörtvedt MW, Riise T, Myhr K-M, Nyland HI. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurology* 1999; 53(5): 1098-103.
16. Hobart J, Kalkers N, Barkhof F, Uitdehaag B, Polman C, Thompson A. Outcome measures for multiple sclerosis clinical trials: relative measurement precision of the Expanded Disability Status Scale and Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler* 2004;10:41-46.
17. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003;16:283-288.