

Multipl Sklerozda Ailesel Kümelenme Paternleri ve Hastalık Şiddeti ile İlişkisi Familial Aggregation Patterns in Multiple Sclerosis and Their Association with Disease Severity

 Meryem Tuba SÖNMEZ¹,  Murat KÜRTÜNCÜ²,  Tuğba UYAR CANKAY³,  Tuncay GÜNDÜZ²,  Mefkure ERAKSOY²

¹Ankara Etilik Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Ailesel kümelenme, multipl sklerozun (MS) iyi bilinen bir özelliğidir. Bununla birlikte, hastalığa yatkınlığın ve klinik sonuçların aileler içinde nasıl kümelendiği konusunda belirgin bir heterojenite bulunmaktadır. Ebeveyn soy hattına bağlı etkilerin MS riski ile ilişkisi daha önce araştırılmış olsa da, bu etkilerin uzun dönem hastalık şiddeti ile ilişkisi yeterince açıklığa kavuşturulmamıştır. Bu çalışmada, ailesel MS hastalarında maternal ve paternal soy hattına göre ailesel kümelenme paternlerini incelemeyi ve bu paternlerin uzun dönem hastalık şiddeti ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Bu retrospektif gözlemsel çalışmaya, 50 aileden toplam 110 ailesel MS hastası dâhil edildi. Soy hattı belirlenebilen hastalarda ailesel kümelenme, ayrıntılı soy ağacı incelemesine dayanarak maternal veya paternal soy hattına göre sınıflandırıldı. Klinik özellikler, Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale, EDSS) ile değerlendirilen özürlülük düzeyi ve zamana göre düzeltilmiş hastalık şiddetini yansıtan Multipl Skleroz Şiddet Skoru (Multiple Sclerosis Severity Score, MSSS) maternal ve paternal soy hatları arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Maternal ve paternal soy hatları, etkilenmiş akrabaların akrabalık derecesine göre dağılımı açısından anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.040$); bu farklılık temel olarak maternal soy hattı grubunda birinci derece etkilenmiş akraba oranının daha yüksek olmasından kaynaklanıyordu. Başlangıç yaşı, cinsiyet dağılımı ve ilk klinik belirti dağılımı gibi erken klinik özellikler açısından maternal ve paternal soy hatları arasında anlamlı fark saptanmadı. EDSS skorları iki grup arasında benzer olmakla birlikte, maternal soy hattı grubunda MSSS değerleri anlamlı olarak daha yüksekti (medyan 4,5'e karşı 1,6, $p=0.016$).

Sonuç: Multipl sklerozda ailesel kümelenmenin gerçekleştiği ebeveyn soy hattı, uzun dönem hastalık şiddeti ile ilişkili olabilir. Bu bulgular, soy hattı temelli yaklaşımların ailesel MS'in klinik profiline ilişkin değerli bilgiler sağlayabileceğini gösterirken, genetik, epigenetik ve uzunlamasına verilerin entegre edildiği ileri çalışmalara duyulan gereksinimi de vurgulamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Ailesel kümelenme, ailesel multipl skleroz, ebeveyn soy hattı, hastalık şiddeti, multipl skleroz, multipl skleroz şiddet skoru

ABSTRACT

Introduction: Familial aggregation is a well-recognized feature of multiple sclerosis (MS). However, there is considerable heterogeneity in how disease susceptibility and clinical outcomes cluster within families. Although the relationship between parental lineage effects and MS risk has been previously investigated, their association with long-term disease severity remains poorly understood. In this study, we sought to explore patterns of familial aggregation according to maternal and paternal lineage in patients with familial MS and to evaluate whether these patterns are associated with long-term disease severity.

Methods: This retrospective observational study included 110 patients with familial MS from 50 families. Among patients in whom parental lineage could be determined, familial aggregation was classified as maternal or paternal based on comprehensive pedigree review. Clinical characteristics, disability status measured by the Expanded Disability Status Scale (EDSS), and time-adjusted disease severity assessed using the Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) were compared between lineages.

Results: Maternal and paternal lineages differed significantly in the distribution of affected relatives by degree of relatedness ($p=0.040$); this difference was primarily driven by a higher proportion of first-degree affected relatives in the maternal-line group. No significant differences were observed between maternal and paternal lineages in early clinical characteristics, including age at onset, sex distribution, and initial clinical symptom distribution. Although EDSS scores were comparable between groups, MSSS values were significantly higher among patients in the maternal-line group (median 4.5 vs. 1.6, $p=0.016$).

Conclusions: The parental lineage through which familial aggregation occurs in MS may be associated with long-term disease severity. These findings suggest that lineage-based approaches may offer valuable insights into the clinical profile of familial MS, while also underscoring the need for further studies integrating genetic, epigenetic, and longitudinal data.

Keywords: disease severity, familial aggregation, familial multiple sclerosis, multiple sclerosis, multiple sclerosis severity score, parental lineage

Cite this article as: Sönmez MT, Kürtüncü M, Uyar Cankay T, Gündüz T, Eraksoy M. Familial Aggregation Patterns in Multiple Sclerosis and Their Association with Disease Severity. Arch Neuropsychiatry 2026;63:635–641. doi: 10.29399/npa.29434

Öne Çıkan Noktalar

- MS'te ailesel kümelenme, ebeveyn soy hattına göre heterojenlik göstermektedir.
- Ailesel MS'te maternal soy hattı kümelenmesi daha baskındır.
- Erken klinik özellikler maternal ve paternal soy hatlarında farklılık göstermez.
- Maternal soy hattı kümelenmesi, daha yüksek MSSS ile ilişkilidir.

GİRİŞ

Multipl sklerozun (MS) etiyolojisi, genetik yatkınlık ile çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimler tarafından şekillendirilmektedir (1). Bu çerçevede, ailesel kümelenme uzun zamandır hastalığın en tutarlı epidemiyolojik özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir (2-4). Farklı coğrafi bölgelerde yürütülen geniş ölçekli toplum temelli çalışmalar, en yüksek tekrarlamaya riskinin birinci derece akrabalarda, özellikle de kardeşlerde görüldüğünü göstermiştir (5-10). Buna karşılık, hastalık yatkınlığı üzerinde maternal ve paternal etkileri inceleyen çalışmalar tutarsız sonuçlar ortaya koymuştur. Bazı aile temelli çalışmalar maternal soy hattı boyunca kümelenmenin daha belirgin olabileceğini öne sürerken (11,12), geniş ölçekli toplum temelli kayıt analizleri, annesi ve babası MS'ten etkilenmiş bireylerin çocuklarında benzer tekrarlamaya riskleri bildirmiştir (6,13). Ayrıca, ailesel faktörlerin hastalık seyri ve uzun dönem hastalık şiddeti üzerindeki etkisi tartışmalı olmaya devam etmektedir (2). Tüm bu bulgular, toplumlar ve çalışma tasarımları arasında belirgin bir heterojeniteye işaret etmektedir.

Ailesel MS'i inceleyen önceki çalışmaların çoğu, ebeveyn-çocuk veya kardeş çiftleri gibi sınırlı akrabalık ilişkilerine odaklanmış ve temel olarak hastalık yatkınlığını ele almıştır. Bu çalışmada, ailesel MS olguları maternal ve paternal soy hatlarına göre sınıflandırılmış ve bu soy hatlarının hem hastalık görülme patni hem de hastalık şiddeti ile ilişkileri incelenmiştir. Bu ilişkilerin daha iyi anlaşılması, ailesel MS'in klinik özelliklerinin daha ayrıntılı biçimde tanımlanmasına katkı sağlayabilir ve gelecekteki genetik çalışmalar için bir temel oluşturabilir. Ebeveyn soy hattının, MSSS ile değerlendirilen zamana göre düzeltilmiş hastalık şiddeti ile ilişkili olacağı varsaydık.

YÖNTEM

Çalışma tasarımı ve hasta seçimi

Bu retrospektif gözlemsel çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz ve Miyelin Hastalıkları Birimi'nde yürütülmüştür. Ocak-Kasım 2015 tarihleri arasında MS polikliniğinde değerlendirilen tüm hastalar çalışma uygunluğu açısından taranmıştır.

Dâhil etme ve dışlama kriterleri

Hastalar, 2010 McDonald kriterlerine göre doğrulanmış MS tanısına sahip olmaları ve aynı soy ağacı içinde biyolojik olarak akraba oldukları en az bir aile üyesinin de MS için 2010 McDonald kriterlerini bağımsız olarak karşılaması durumunda çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu nedenle, herhangi bir akrabanın geçmişteki tanısı sırasında hangi kriterlerin kullanılmış olduğundan bağımsız olarak, dâhil edilme aşamasında hem probandlara hem de etkilenmiş akrabalara aynı tanısal standart uygulanmıştır. Güvenilir soy hattı sınıflandırmasına olanak sağlayacak yeterli klinik ve ailesel dokümantasyon gerekli görülmüştür. Dışlama kriterleri, akrabalarda doğrulanamayan MS tanısı, eksik klinik kayıtlar veya bir aile

üyesinde alternatif demiyelinin hastalık varlığı olarak belirlenmiştir. Bu kriterler uygulandıktan sonra, 50 aileden toplam 110 hasta analiz için uygun bulunmuştur.

Akrabalık derecesi ve akraba evliliği

MS'ten etkilenmiş tüm akrabalar, standart soy ağacı terminolojisi kullanılarak akrabalık derecesine göre sınıflandırılmıştır. Birinci derece akrabalar ebeveynler, kardeşler ve çocuklar; ikinci derece akrabalar teyzeler, halalar, dayılar, amcalar, büyükanne/büyükbabalar, yeğenler; üçüncü derece akrabalar ise kuzenler olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflandırma, ailesel kümelenmenin nicel olarak değerlendirilmesine ve genetik yükün yaklaşık olarak ortaya konmasına olanak sağlamıştır.

Akraba evliliği, soy ağacı incelemesi ve hasta bildirimi yoluyla değerlendirilmiştir. Akraba evliliği ailesel nörolojik hastalıklarda ortak genetik yükü artırabileceğinden, ayrı bir değişken olarak analiz edilmiştir.

Maternal ve paternal soy hattı ataması

Soy hatları, MS'in ortaya çıktığı ailenin biyolojik tarafına göre tanımlanmıştır. Maternal soy hattı anne ve anne tarafı akrabaları, paternal soy hattı ise baba ve baba tarafı akrabaları içerecek şekilde tanımlanmıştır.

Soy hattı ataması, yalnızca soy ağacındaki konumu probandin maternal ya da paternal dalına açık biçimde yerleştirilebilen etkilenmiş akrabalar temelinde yapılmıştır. Etkilenmiş anne veya baba ile soy ağacında belirli bir ebeveyn dalındaki konumu açık biçimde gösterilebilen etkilenmiş akrabalar, soy hattı ataması açısından bilgi verici kabul edilmiştir. Buna karşılık, proband ile aynı kuşakta yer alan kardeşler veya çocuk ve yeğen gibi sonraki kuşaklarda bulunan etkilenmiş akrabalar, bu ilişkiler tek başına ailesel kümelenmenin maternal ya da paternal dal üzerinden gerçekleştiğini göstermediğinden soy hattı sınıflandırmasında kullanılmamıştır. Maternal ve paternal tarafların her ikisinde de etkilenmiş akrabaların bulunduğu durumlarda, soy hattı probanda en yakın akrabalık derecesine sahip etkilenmiş akrabanın bulunduğu ebeveyn dalına göre atanmıştır.

Soy hattına özgü karşılaştırmalar için analitik örneklem

Ailesel MS'li 110 hastanın 49'unda soy ağacı bilgileri, ailesel kümelenmenin tek bir ebeveyn soy hattına açık biçimde atanmasına olanak sağlamıştır. Bu hastaların 30'u maternal soy hattı, 19'u paternal soy hattı grubunda sınıflandırılmış ve soy hattına özgü karşılaştırmalı analizlere dâhil edilmiştir. Kalan 61 hasta, genel ailesel MS kohortunun tanımlayıcı analizlerinde tutulmuş ancak önceden tanımlanan soy hattı atama kurallarına göre maternal veya paternal soy hattına sınıflandırılmadıkları için soy hattına özgü karşılaştırmalara dâhil edilmemiştir.

Klinik verilerin toplanması

Klinik değişkenler, önceden belirlenmiş kriterler kullanılarak tıbbi kayıtlardan, standart poliklinik formlarından ve güncellenmiş soy ağacı şemalarından elde edilmiştir.

Başlangıç yaşı, MS'e atfedilebilen ilk nörolojik semptomun ortaya çıktığı yaş olarak tanımlanmıştır. Başlangıç semptomları motor, duysal, beyin sapı, optik nörit veya diğer olarak sınıflandırılmıştır. Başlangıç patni, etkilenen fonksiyonel sistem sayısına göre monosemptomatik veya polisemptomatik olarak değerlendirilmiştir. İlk atak sonrası düzelme durumu, ilk iki atak arasındaki süre ve baskın relaps semptomları standart tanımlar kullanılarak kaydedilmiştir. MS alt tipi, relapsing-remitting, sekonder progresif veya primer progresif olarak yerleşik klinik kriterlere göre belirlenmiştir.

Özürlülük Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale, EDSS) kullanılarak ölçülmüştür. Hastalık süresi, semptom başlangıcı ile en son klinik değerlendirme arasındaki süre olarak tanımlanmıştır. MSSS, EDSS ve hastalık süresini uzun dönem hastalık şiddetinin standartlaştırılmış bir ölçütüne dönüştüren Roxburgh algoritması kullanılarak hesaplanmıştır (14). Tüm değişkenler iki nörolog

tarafından bağımsız olarak gözden geçirilmiş ve uyumsuzluklar uzlaşa ile çözülmüştür.

İstatistiksel analiz

Analizler IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 21.0 kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile histogramlar ve Q-Q grafiklerinin görsel incelemesi kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler uygun olduğu şekilde ortalama ve standart sapma veya medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlenmiştir.

Maternal ve paternal soy hattı grupları arasındaki karşılaştırmalar, sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenler için ise

uygun olduğu şekilde ki-kare, Fisher'ın kesin veya Fisher-Freeman-Halton kesin testi kullanılarak yapılmıştır. Temel kategorik karşılaştırmalar için etki büyüklükleri ayrıca 2x2 karşılaştırmalarda odds ratio ve %95 güven aralığı, ikiden fazla kategori içeren kontenjans tablolarında ise Cramer's V olarak bildirilmiştir. Soy hattına göre akrabalık derecesinin 3x2 karşılaştırmasında, küçük beklenen hücre sayıları nedeniyle Fisher-Freeman-Halton kesin testi duyarlılık analizi olarak uygulanmıştır. Soy hattı grupları arasında MSSS için yapılan temel Mann-Whitney U karşılaştırmasında, rank-biserial korelasyon katsayısı r ek olarak etki büyüklüğü tahmini olarak bildirilmiş ve %95 güven aralığı Fisher z dönüşümü kullanılarak hesaplanmıştır; $r \geq 0,1$, $\geq 0,3$ ve $\geq 0,5$ değerleri sırasıyla küçük, orta ve büyük etki olarak yorumlanmıştır. İstatistiksel anlamlılık iki yönlü $p < 0,05$ olarak tanımlanmıştır.

Bu çalışma, gözlemsel çalışmalar için STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) kılavuzuna uygun olarak yürütülmüş ve raporlanmıştır. Tamamlanmış STROBE kontrol listesi ek materyal olarak sunulmuştur.

BULGULAR

Kohort özellikleri

Analize ailesel MS tanılı toplam 110 hasta dâhil edilmiştir. Başlangıç demografik ve ailesel özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir. Kohortun çoğunluğu kadındı (%69,1). Hastalık başlangıç yaşı medyan 28 yıl idi (IQR: 23-34). Kadın hastalarda medyan başlangıç yaşı 29 yıl (IQR: 24-35), erkeklerde ise daha düşük olup medyan 25 yıl (IQR: 20-30) olarak saptandı. Soy hattı sınıflandırması yapılabilen 49 hasta ile karşılaştırıldığında, soy hattına göre sınıflandırılmayan 61 hastada medyan başlangıç yaşı daha ileri (30'a karşı 25 yıl), medyan EDSS daha yüksek (4,5'e karşı 2,0), medyan MSSS daha yüksek (4,35'e karşı 2,82) ve medyan hastalık süresi daha uzundu (15'e karşı 10 yıl).

Hastaların %44,5'inde MS tanılı birinci derece akraba saptandı ve kohortun %22,7'sinde akraba evliliği bildirildi. Şekil 1'de gösterildiği üzere, birinci derece etkilenmiş akrabalar arasında kardeşler en büyük alt grubu oluştururken, kız kardeşler en sık etkilenen kategori idi.

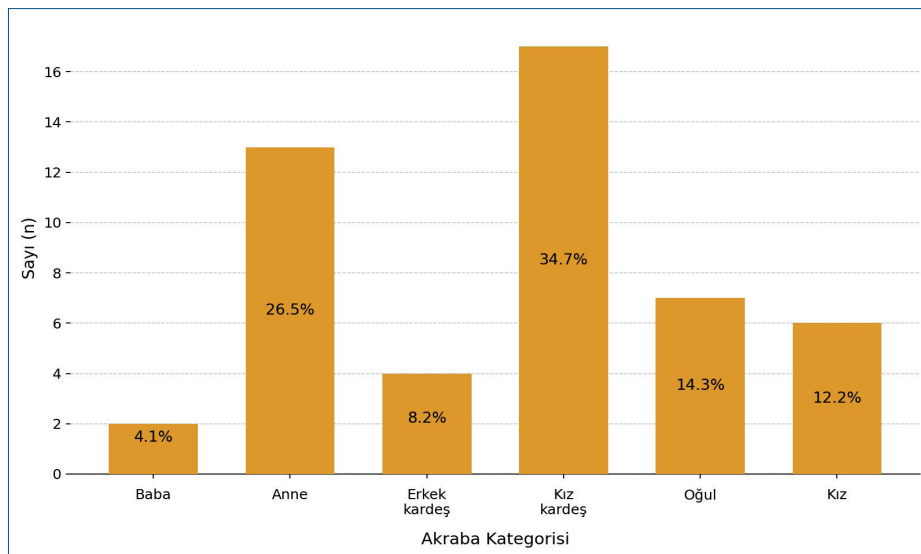
Soy hattına göre ailesel kümelenme paternleri

Maternal soy hattı kümelenmesi, paternal soy hattı kümelenmesine göre daha sıkı (%27,3'e karşı %17,3). Soy hattına özgü ailesel kümelenme paternleri Tablo 2'de ayrıntılı olarak sunulmuştur. Biyolojik akrabalığın ilk üç derecesindeki tüm etkilenmiş akrabalar birlikte değerlendirildiğinde, maternal ve paternal soy hatları dağılım açısından anlamlı farklılık

Tablo 1. Ailesel MS kohortunun başlangıç demografik ve ailesel özellikleri; cinsiyet dağılımı, başlangıç yaşı, etkilenmiş akrabaların akrabalık derecesi, akraba evliliği durumu ve maternal ile paternal soy hattı kümelenmesini içermektedir

Değişken	Toplam kohort (n=110)
Kadın cinsiyet, n (%)	76 (69,1)
Erkek cinsiyet, n (%)	34 (30,9)
Hastalık başlangıç yaşı, medyan (IQR), yıl	28 (23-34)
Kadınlarda hastalık başlangıç yaşı, medyan (IQR), yıl	29 (24-35)
Erkeklerde hastalık başlangıç yaşı, medyan (IQR), yıl	25,0 (20-30)
Etkilenmiş akrabaların akrabalık derecesi, n (%)	
1. derece	49 (44,5)
2. derece	19 (17,3)
3. derece	22 (20,0)
Daha uzak	20 (18,2)
Akraba evliliği, n (%)	
Var	25 (22,7)
Yok	85 (77,3)
Ebeveyn soy hattı kümelenmesi, n (%)	
Maternal soy hattı MS	30 (27,3)
Paternal soy hattı MS	19 (17,3)
Soy hattına göre sınıflandırılmayan hastalar	61 (55,4)

Soy hattına göre sınıflandırılmayan 61 hastanın 34'ünde etkilenmiş akraba birinci derece (kardeş veya çocuk), 7'sinde ikinci derece (yeğen) ve 20'sinde üçüncü dereceden daha uzak bir akrabaydı. IQR: interquartile range (çeyrekler arası aralık); MS: multipl skleroz.



Şekil 1. Genel ailesel MS kohortunda MS'ten etkilenmiş birinci derece akrabaların dağılımı (n=49; 110 hastalık kohortun %44,5'i).

gösterdi ($\chi^2=6,4$, $p=0,040$). Bu ilişki için etki büyüklüğü orta düzeydeydi (Cramer's $V=0,36$, $df=2$); Fisher-Freeman-Halton kesin testi ile yapılan duyarlılık analizi de tutarlı bir sonuç verdi ($p=0,046$). Bu fark esas olarak maternal soy hattında birinci derece etkilenmiş akraba oranının belirgin şekilde daha yüksek olmasından kaynaklanıyordu (%43,3'e karşı %10,5). Akraba evliliği oranları soy hatları arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0,458$; OR 2,12, %95 GA 0,38–11,83).

Erken klinik özellikler

Erken klinik özellikler maternal ve paternal soy hatları arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 3). Başlangıç yaşı, cinsiyet dağılımı

($p=0,154$; kadın cinsiyet için OR 0,41, %95 GA 0,12–1,42), başlangıç semptom kategorisi ($p=0,679$; Cramer's $V=0,22$) ve mono- ya da polisemptomatik başlangıç ($p=0,612$) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgular, erken hastalık görünümünün ailesel kümelenmenin soy hattından bağımsız olarak genel olarak benzer olduğunu göstermektedir.

Hastalık seyri ve şiddeti

Uzun dönem hastalık şiddeti ölçütlerinde soy hattı ile ilişkili farklılıklar ortaya çıktı (Tablo 4). MS hastalık seyri alt tipi, relapsing-remitting ve sekonder progresif seyir açısından, soy hatları arasında anlamlı farklılık

Tablo 2. Maternal ve paternal soy hattına göre ailesel kümelenme ve akraba evliliği durumu

Değişken	Paternal soy hattı (n=19)	Maternal soy hattı (n=30)	p-değeri
Etkilenmiş akrabanın akrabalık derecesi, n (%)			0,040
1. derece akraba	2 (10,5)	13 (43,3)	
2. derece akraba	5 (26,3)	7 (23,3)	
3. derece akraba	12 (63,2)	10 (33,3)	
Akraba evliliği, n (%)			0,458
Var	2 (10,5)	6 (20,0)	
Yok	17 (89,5)	24 (80,0)	

p değerleri χ^2 testi veya Fisher'in kesin testi kullanılarak hesaplanmıştır.

Tablo 3. Ailesel MS'te maternal ve paternal soy hattına göre demografik ve erken klinik özellikler

Değişken	Paternal soy hattı (n=19)	Maternal soy hattı (n=30)	p-değeri
Cinsiyet, n (%)			0,154
Kadın	14 (73,7)	16 (53,3)	
Erkek	5 (26,3)	14 (46,7)	
Hastalık başlangıç yaşı, ortalama $\pm$ SS, yıl	22,8 $\pm$ 7,7	27,2 $\pm$ 9,0	0,168
Başlangıç semptomu, n (%)			0,679
Motor	5 (26,3)	11 (36,7)	
Beyin sapı	4 (21,1)	7 (23,3)	
Duyusal	6 (31,6)	4 (13,3)	
Optik nörit	3 (15,8)	6 (20,0)	
Diğer	1 (5,3)	2 (6,7)	
Başlangıç paterni, n (%)			0,612
Monosemptomatik	10 (52,6)	18 (60,0)	
Polisemptomatik	9 (47,4)	12 (40,0)	

p değerleri uygun olduğu şekilde Mann-Whitney U testi, χ^2 testi veya kesin testler kullanılarak hesaplanmıştır. SS: standart sapma.

Tablo 4. Ailesel soy hattına göre atak özellikleri, hastalık seyri ve özürüllük ölçütleri

Değişken	Paternal soy hattı (n=19)	Maternal soy hattı (n=30)	p-değeri
İlk atak sonrası tam düzelme, n (%)	18 (94,7)	24 (80,0)	0,224
İlk iki atak arasındaki süre, ay, medyan (IQR)	24 (12–46)	21 (7–36)	0,488
Baskın relaps semptomu, n (%)			0,098
Motor	9 (47,4)	14 (46,7)	
Beyin sapı	2 (10,5)	9 (30,0)	
Duyusal	6 (31,6)	2 (6,7)	
Optik nörit	2 (10,5)	5 (16,7)	
Diğer	0	0	
MS hastalık seyri alt tipi, n (%)			0,224
RRMS	18 (94,7)	24 (80,0)	
SPMS	1 (5,3)	6 (20,0)	
EDSS, medyan (IQR)	2,0 (1,0–3,0)	3,0 (1,5–6,0)	0,160
Hastalık süresi, yıl, medyan (IQR)	11,0 (8,0–15,0)	10,0 (3,7–19,2)	0,429
MSSS, medyan (IQR)	1,6 (0,6–2,9)	4,5 (2,1–6,7)	0,016

p değerleri uygun olduğu şekilde Mann-Whitney U testi, χ^2 testi veya kesin testler kullanılarak hesaplanmıştır. EDSS: Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürüllük Durum Ölçeği); IQR: interquartile range (çeyrekler arası aralık); MSSS: Multiple Sclerosis Severity Score (Multipl Skleroz Şiddet Skoru); RRMS: relapsing-remitting multipl skleroz; SPMS: sekonder progresif multipl skleroz.

göstermedi ($p=0,224$; sekonder progresif seyir için OR 4,50, %95 GA 0,50-40,75). Genişletilmiş özürüllük durum ölçeği değerleri maternal soy hattı grubundaki hastalarda daha yüksek olma eğilimindeydi, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (medyan 3,0'a karşı 2,0, $p=0,160$). Genişletilmiş özürüllük durum ölçeği skorları ve hastalık süresi soy hatları arasında benzer olmasına rağmen, MSSS değerleri maternal soy hattı olgularında anlamlı olarak daha yüksekti (medyan 4,5, IQR 2,1-6,7'ye karşı medyan 1,6, IQR 0,6-2,9; Mann-Whitney U=168, Z=-2,411, $p=0,016$). Buna karşılık gelen rank-biserial korelasyon $r=0,41$ idi (%95 GA 0,15-0,62) ve orta düzeyde bir etkiye işaret etmekteydi.

Genel olarak bu bulgular, erken klinik özellikler benzer olmasına rağmen, ailesel kümelenmesi maternal soy hattı boyunca gerçekleşen hastaların MSSS ile yansıtıldığı üzere daha yüksek zamana göre düzeltilmiş hastalık şiddeti gösterdiğini ortaya koymaktadır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, MS kohortunda ailesel kümelenme paternlerinin ebeveyn soy hattına göre farklılık gösterdiği ve kümelenmenin maternal soy hattı boyunca daha sık ortaya çıktığı saptanmıştır. Ayrıca, etkilenmiş akrabaların akrabalık derecesine göre dağılımı maternal ve paternal soy hatları arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,040$); bu farklılık temel olarak maternal soy hattında birinci derece etkilenmiş akraba oranının daha yüksek olmasından kaynaklanıyordu. Bu bulgular, ailesel hastalık yükünün ebeveyn soy hatları arasında asimetrik olarak dağıldığını göstermektedir.

Maternal ve paternal soy hattı grupları arasında erken klinik özellikler açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet dağılımı, başlangıç semptomları ve mono- ya da polisemptomatik başlangıç paternleri gruplar arasında benzerdi. Buna karşılık, maternal soy hattı boyunca kümelenme gösteren hastalarda MSSS değerleri anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,016$). Bu gözlem, soy hattı ile ilişkili farklılıkların ilk klinik sunumdan ziyade uzun dönem hastalık seyrine yansıtılabileceğini düşündürmektedir.

Multipl sklerozda ailesel kümelenme farklı toplumlarda tutarlı biçimde gösterilmiştir (2). Geniş ölçekli toplum temelli çalışmalar ve aile kohortları, MS gelişme riskinin en yüksek birinci derece akrabalarla olduğunu göstermiştir (5,6). Daha güncel kantitatif analizlerde de bu risk paterninin, başlangıç yaşı veya klinik fenotipe göre değerlendirildiğinde dahi korunduğu bildirilmiştir (3,7). Bu açıdan bakıldığında, kohortumuzda birinci derece akrabalar arasında etkilenmiş kardeşlerin baskın olması, Brezilya'daki multipleks aileler ile Avustralya ve Birleşik Krallık'tan bildirilen kohortlar dâhil olmak üzere farklı coğrafi bölgelerden elde edilen önceki bulgularla uyumludur (8-10).

Genel ailesel riskin ötesinde, maternal ve paternal aktarım paternlerini inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Hollanda'daki multipleks ailelerde, Hoppenbrouwers ve arkadaşları maternal ilişkilerin paternal ilişkilere göre daha sık görüldüğünü bildirmiştir (12). Benzer şekilde, avunküler çiftler ve yarı kardeş karşılaştırmalarına dayalı analizler maternal soy hattı ile ilişkili daha yüksek tekrarlamaya riskleri göstermiştir (11,15). Maternal baskınlığı düşündüren bu epidemiyolojik gözlemlere rağmen, X kromozomu üzerinde bağımsız bir yatkınlık lokusu tanımlanmamıştır (16). Bu durum, ebeveyn kökenine bağlı etkilerin klasik genetik bağlantı mekanizmalarıyla tam olarak açıklanamayabileceğini ve genetik olmayan ya da epigenetik mekanizmaların da bu etkilere katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (1).

Bununla birlikte, tüm çalışmalar maternal etkiyi tutarlı biçimde desteklememiştir. Örneğin, Kantarci ve arkadaşları kendi kohortlarında hastalık aktarımında paternal etkilerin daha belirgin olabileceğini

bildirmiştir (17). Kanada ve İsveç'ten toplum temelli kayıt analizlerinde ise, annesi veya babası etkilenmiş bireylerin çocuklarında benzer tekrarlamaya riskleri gözlenmiştir (6,13). Bu çalışmaların çoğunun temel olarak ebeveyn-çocuk çiftlerine odaklanmış olması ve daha geniş maternal ya da paternal akrabalık ağlarını sistematik olarak değerlendirmemesi nedeniyle, literatürde bildirilen tutarsızlıklar kısmen metodolojik farklılıklarla açıklanabilir.

Ailesel MS'te hastalık seyri ve şiddetine ilişkin bulgular da benzer şekilde heterojendir. Ailesel ve sporadik MS olgularını karşılaştıran çeşitli çalışmalar, klinik seyir veya özürüllük sonuçları açısından anlamlı fark bildirmemiştir (18-21). Buna karşılık, kardeş temelli analizler ve geniş klinik kohortlar, kesitsel özürüllük düzeyleri benzer olsa da ailesel MS olgularının progresif fazlara daha erken geçebileceğini veya daha hızlı hastalık progresyonu gösterebileceğini öne sürmüştür (22,23). MSSS'yi kullanan az sayıdaki çalışmadan biri olan Andrijauskis ve arkadaşlarının çalışmasında, ailesel MS'te sporadik olgulara kıyasla daha yüksek MSSS değerleri ve daha agresif hastalık seyri eğilimi bildirilmiştir (24). Buna karşılık Hensiek ve arkadaşları, ailesel ve sporadik MS arasında hastalık şiddeti açısından belirgin bir fark saptamamıştır; ülke, doğum yılı ve klinik seyir için düzeltilmiş ve ebeveyn-çocuk çiftleriyle sınırlı ebeveyn kökenine göre yapılan analizde de, annesi etkilenmiş hastaların çocukları ile babası etkilenmiş hastaların çocukları arasında MSSS açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,73$) (25).

Bu çalışmada, EDSS skorları ve hastalık süresi benzer olmasına rağmen MSSS değerlerinin farklılık göstermesi dikkate değerdir ve dikkatli yorumlanmalıdır. MSSS, Roxburgh desil algoritması kullanılarak EDSS ve hastalık süresinden türetildiği için, yalnızca kesitsel özürüllüğü değil, hastalık süresine göre düzeltilmiş özürüllük şiddetini yansıtmaktadır (14). Maternal soy hattı grubunda EDSS dağılımının daha geniş olması (IQR 1,5-6,0'a karşı 1,0-3,0), bu hastaların bir alt grubunun benzer hastalık süreleri içinde daha yüksek özürüllük düzeylerine ulaştığını ve bunun daha yüksek hastalık süresine göre düzeltilmiş şiddet yüzdeliklerine yansımış olabileceğini düşündürmektedir. Maternal soy hattı grubunda sekonder progresif hastalık oranının sayısal olarak daha yüksek olması da (%20,0'a karşı %5,3) bu farka katkıda bulunmuş olabilir; buna karşılık cinsiyet dağılımındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu nedenle, maternal soy hattı grubunda gözlenen daha yüksek MSSS, uzun dönem hastalık şiddetinde soy hattı ile ilişkili olası bir farklılığı yansıtabilecek keşifsel bir bulgu olarak yorumlanmalı ve daha büyük, tercihen çok merkezli kohortlarda doğrulanmalıdır.

Biyolojik açıdan, maternal soy hattı boyunca daha belirgin kümelenme, klasik Mendelyen kalıtımının ötesine uzanan mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir. Sadovnick, etkilenmemiş annelerin babalara kıyasla daha yüksek risk aktarabileceğini öne sürmüş ve ebeveyn kökenine bağlı etkiler, epigenetik düzenleme ve X kromozomu ile ilişkili süreçlerin potansiyel rollerine dikkat çekmiştir (26). Deneyisel ve kavramsal çalışmalar, MS'te immün yanıtların ve hastalık ifadesinin şekillenmesinde cinsiyet kromozomları ve epigenetik mekanizmaların katkısını ayrıca vurgulamıştır (27). Buna ek olarak, prenatal ve intrauterin çevresel faktörlerin uzun dönem MS yatkınlığını modüle edebileceği öne sürülmüş, bu da maternal biyolojik etkilerin olası önemini desteklemiştir (28). Mevcut çalışma bu mekanizmaları doğrudan test etmemekle birlikte, gözlenen bulgular bu biyolojik çerçeveler içinde yorumlanabilir.

Akraba evliliği, ailesel MS'in genetik zeminini etkileyebilecek bir diğer önemli faktördür. Kohortumuzda akraba evliliği oranı %22,7 idi ancak bu oran maternal ve paternal soy hattı grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi. Akraba evliliği ile MS riski arasındaki ilişki literatürde tutarsızlığını korumaktadır (29,30). Bu bulgular, akraba evliliğinin MS üzerindeki etkisinin toplumlara özgü genetik zeminlere ve çevresel

faktörlere göre değişebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda akraba evliliği soy hattına özgü kümelenmeyi açıklıyor görünmemektedir ancak aileler içinde ortak genetik yatkınlığa katkıda bulunabilecek arka plan faktörü olarak yine de dikkate alınmalıdır.

Son olarak, tüm maternal ve paternal soy hatları boyunca ailel kümelenmeyi sistematik olarak değerlendiren çalışmaların sınırlı olması dikkat çekicidir. Önceki araştırmaların çoğu izole akrabalık ilişkilerine odaklanmış ve MS'in tek bir atasal hat boyunca tutarlı biçimde kümelenip kümelenmediğini doğrudan değerlendirmemiştir. Mevcut çalışmada soy hattına özgü analizler, ailel kümelenmenin önceden tanımlanan soy hattı atama kurallarına göre maternal veya paternal ebeveyn dalına atanabildiği hastalarla sınırlandırılmıştır. Bu yaklaşım, soy hattına özgü kümelenme paternlerinin daha doğrudan ve metodolojik olarak tutarlı biçimde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Bu çalışmanın bulguları yorumlanırken bazı sınırlılıklar dikkate alınmalıdır. Retrospektif ve tek merkezli tasarım, nedensel çıkarımı sınırlandırmakta ve sonuçların farklı genetik zeminlere, çevresel maruziyetlere veya sağlık sistemlerine sahip toplumlara genellenebilirliğini azaltabilmektedir. Moleküler genetik analizlerin bulunmaması, soy hattına özgü paternlerin altında yatabilecek spesifik genetik varyantların, epigenetik etkilerin veya ebeveyn kökenine bağlı mekanizmaların doğrudan değerlendirilmesini engellemiştir. Ayrıca, aynı aileden birden fazla etkilenmiş bireyin analize dâhil edilmiş olması nedeniyle aile içi korelasyon, yani gözlemlerin bağımsız olmaması, soy hattı grupları arasındaki karşılaştırmaları etkilemiş olabilir ve bildirilen ilişkiler yorumlanırken dikkate alınmalıdır. Buna ek olarak, soy hattı ataması belirli bir ebeveyn dalına açık biçimde yerleştirilebilen etkilenmiş akrabalara dayandığından ve bu tür bilgi verici akrabaların mevcudiyeti aileler arasında değişkenlik gösterebileceğinden, bu yöntemsel çerçeve gözlenen akrabalık derecesi dağılımını bir ölçüde etkilemiş olabilir.

MSSS hastalık şiddetinin zamana göre düzeltilmiş bir ölçütünü sağlamakla birlikte, prospektif uzunlamasına izlem verilerinin ve ileri görüntüleme biyobelirteçlerinin bulunmaması, özürüllük birikiminin zaman içindeki dinamiklerini tam olarak yakalama olanağını sınırlamış olabilir. Ayrıca, 2010 McDonald tanı kriterlerinin kullanılmış olması önemli bir sınırlılıktır. Güncellenmiş 2017 kriterleri daha erken ve daha duyarlı tanıya olanak sağlamaktadır. Bu kriterlerin uygulanması, daha fazla etkilenmiş aile üyesinin saptanmasına ve gözlenen ailel kümelenme paternlerinin değişmesine yol açabilirdi.

Sonuçlar

Kohortumuzda, maternal soy hattı boyunca kümelenme daha sık gözlenmiş ve benzer erken klinik özellikler ile karşılaştırılabilir kesitsel özürüllük düzeylerine rağmen daha yüksek zamana göre düzeltilmiş hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular, ailel MS'li hastalarda uzun dönem prognoza ilişkin değerlendirmeler açısından önem taşıyabilir. Ayrıntılı soy ağacı verilerini genetik, epigenetik ve uzunlamasına klinik bilgilerle bütünleştiren çok merkezli prospektif çalışmalar, ailel soy hattı ile hastalık progresyonu arasındaki ilişkilerin aydınlatılmasına yardımcı olabilir ve nihayetinde ailel MS'te prognostik sınıflandırmayı geliştirebilir.

EK

https://www.noropsikiyatriarsivi.com/uploads/NPA_29434_TR_EK.pdf

Etik Komite Onayı: Etik kurul onayı, Ocak-Kasım 2015 tarihleri arasında rutin bakım sırasında toplanan klinik verilerin retrospektif analizi için İstanbul Tıp Fakültesi Kurumsal Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Protokol 2017/539).

Bilgilendirilmiş Onam: Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür. Yalnızca anonimleştirilmiş retrospektif veriler kullanıldığı için bilgilendirilmiş onamdan muafiyet sağlanmıştır. Gizliliği sağlamak amacıyla tüm klinik ve ailel bilgiler analiz öncesinde tamamen kimlikleştirilmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- ME, MK, MTS; Tasarım- ME, MK, MTS; Denetleme- ME, MK, MTS; Kaynaklar- ME, MK, MTS; Malzemeler- ME, MK, MTS; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- ME, MK, MTS, TUC, TG; Analiz ve/veya Yorum- ME, MK, MTS; Literatür Taraması- MTS, TUC, TG; Yazıyı Yazan- MTS, MK, ME; Eleştirel İnceleme- MTS, MK, ME.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Makalenin tasarımı, veri toplanması, analizi, yorumlanması veya yazımı aşamalarında herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Yapay Zeka Kullanımı: Yazarlar, bu makalenin hazırlanması sırasında yalnızca İngilizce dil düzenlemesine yardımcı olmak amacıyla bir yapay zekâ dil modelinden (Claude, Anthropic) yararlandığını beyan eder. Yazarlar, yapay zekâ desteğiyle yapılan tüm dil düzenlemelerini gözden geçirmiş ve onaylamış olup, makalenin doğruluğu, özgünlüğü ve bütünlüğüne ilişkin tüm sorumluluğu üstlenmektedir.

KAYNAKLAR

- Goodin DS, Khankhanian P, Gourraud PA, Vince N. The nature of genetic and environmental susceptibility to multiple sclerosis. *PLoS One*. 2021;16:e0246157. [Crossref]
- Balcerac A, Louapre C. Genetics and familial distribution of multiple sclerosis: a review. *Rev Neurol (Paris)*. 2022;178:512-520. [Crossref]
- Ehtesham N, Rafie MZ, Mosallaei M. The global prevalence of familial multiple sclerosis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2021;21:246. [Crossref]
- Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, Honarvar NM, Bitarafan S. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:43-47. [Crossref]
- Song J, Westerlind H, McKay KA, Almqvist C, Stridh P, Kockum I, et al. Familial risk of early- and late-onset multiple sclerosis: a Swedish nationwide study. *J Neurol*. 2019;266:481-486. [Crossref]
- Westerlind H, Ramanujam R, Uvehag D, Kuja-Halkola R, Boman M, Bottai M, et al. Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden. *Brain*. 2014;137:770-778. [Crossref]
- Boles GS, Hillert J, Ramanujam R, Westerlind H, Olsson T, Kockum I, et al. The familial risk and heritability of multiple sclerosis and its onset phenotypes: a case-control study. *Mult Scler*. 2023;29:1209-1215. [Crossref]
- O'Gorman C, Freeman S, Taylor BV, Butzkueven H, Broadley SA. Familial recurrence risks for multiple sclerosis in Australia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:1351-1354. [Crossref]
- Papais-Alvarenga RM, Pereira FF, Bernardes MS, Papais-Alvarenga M, Batista E, Paiva CA, et al. Familial forms of multiple sclerosis and neuromyelitis optica at an MS center in Rio de Janeiro State, Brazil. *J Neurol Sci*. 2015;356:196-201. [Crossref]
- Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N, Compston DA. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain*. 1996;119:449-455. [Crossref]
- Ebers GC, Sadovnick AD, Dyment DA, Yee IM, Willer CJ, Risch N. Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *Lancet*. 2004;363:1773-1774. [Crossref]
- Hoppenbrouwers IA, Liu F, Aulchenko YS, Ebers GC, Oostra BA, van Duijn CM, et al. Maternal transmission of multiple sclerosis in a Dutch population. *Arch Neurol*. 2008;65:345-348. [Crossref]
- Herrera BM, Ramagopalan SV, Orton S, Chao MJ, Yee IM, Sadovnick AD, et al. Parental transmission of MS in a population-based Canadian cohort. *Neurology*. 2007;69:1208-1212. [Crossref]
- Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T, Hensiek AE, Sawcer SJ, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis severity score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology*. 2005;64:1144-1151. [Crossref]
- Herrera BM, Ramagopalan SV, Lincoln MR, Orton SM, Chao MJ, Sadovnick AD, et al. Parent-of-origin effects in MS: observations from avuncular pairs. *Neurology*. 2008;71:799-803. [Crossref]
- Herrera BM, Cader MZ, Dyment DA, Bell JT, Deluca GC, Willer CJ, et al. Multiple sclerosis susceptibility and the X chromosome. *Mult Scler*. 2007;13:856-864. [Crossref]
- Kantarci OH, Barcellos LF, Atkinson EJ, Ramsay PP, Lincoln R, Achenbach SJ, et al. Men transmit MS more often to their children vs women: the Carter effect. *Neurology*. 2006;67:305-310. [Crossref]

18. Weinshenker BG, Bulman D, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. A comparison of sporadic and familial multiple sclerosis. *Neurology*. 1990;40:1354–1358. [\[Crossref\]](#)
19. Kugelman N, Staun-Ram E, Volkovitz A, Barnett-Griness O, Glass-Marmor L, Miller A. Familial vs sporadic multiple sclerosis in the Israeli population: differences in ethnicity distribution and disease progression, with anticipation in successive generations. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;87:105604. [\[Crossref\]](#)
20. Ceccarelli A, Mifsud VA, Dogar A. Demographic and clinical characteristics of familial and sporadic multiple sclerosis: a single center exploratory study from Abu Dhabi. *J Clin Neurosci*. 2020;76:145–147. [\[Crossref\]](#)
21. Ebers GC, Koopman WJ, Hader W, Sadovnick AD, Kremenchutzky M, Mandalfino P, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: 8. Familial multiple sclerosis. *Brain*. 2000;123 Pt 3:641–649. [\[Crossref\]](#)
22. Wellek A, Korsukewitz C, Bach JP, Schock S, Eienbröker C, Seitz F, et al. Sibling disability risk at onset and during disease progression in familial multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011;17:1060–1066. [\[Crossref\]](#)
23. Ozakbaş S, Alizada S, Caliskan C, Simsek Y, Zengin ES. Familial multiple sclerosis is associated with accelerated progression to secondary progressive phase: a retrospective single-center cohort study. *J Neurol*. 2025;272:749. [\[Crossref\]](#)
24. Andrijauskis D, Balnyte R, Keturkaite I, Vaitkus A. Clinical and diagnostic features of patients with familial multiple sclerosis. *Med Hypotheses*. 2019;131:109310. [\[Crossref\]](#)
25. Hensiek AE, Seaman SR, Barcellos LF, Oturai A, Eraksoy M, Cocco E, et al. Familial effects on the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68:376–383. [\[Crossref\]](#)
26. Sadovnick AD. Differential effects of genetic susceptibility factors in males and females with multiple sclerosis. *Clin Immunol*. 2013;149:170–175. [\[Crossref\]](#)
27. Voskuhl RR, Sawalha AH, Itoh Y. Sex chromosome contributions to sex differences in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Mult Scler*. 2018;24:22–31. [\[Crossref\]](#)
28. Mueller BA, Nelson JL, Newcomb PA. Intrauterine environment and multiple sclerosis: a population-based case-control study. *Mult Scler*. 2013;19:106–111. [\[Crossref\]](#)
29. Alruwaili M, Basri R. Environmental and familial risk factors for multiple sclerosis: insights from a Saudi Arabian cohort. *Medicina (Kaunas)*. 15;61:730. [\[Crossref\]](#)
30. Vaheb S, Yazdan Panah M, Afshari-Safavi A, Moases Ghaffary E, Shaygannejad A, Shaygannejad V, et al. The role of parental consanguinity and familial aggregation in development of multiple sclerosis: a case-control study. *Eur J Med Res*. 2024;29:503. [\[Crossref\]](#)