



**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPLE SKLEROZ' DA UYKU BOZUKLUKLARI
VE
KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr.Aysun Özşahin Karaaslan
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

KONYA - 2015

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPLE SKLEROZ'DA UYKU BOZUKLUKLARI
VE
KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr.Aysun Özşahin Karaaslan
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ORHAN DEMİR**

KONYA - 2015

I.İÇİNDEKİLER

II.TEŞEKKÜR.....	v
III.ÖZET.....	vi
IV.ABSTRACT.....	vii
V. TABLOLAR LİSTESİ.....	viii
VI. GRAFİKLER LİSTESİ.....	ix
VII.KISALTMA VE SİMGELER.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Multiple Skleroz.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etyoloji	4
2.1.5. Patofizyoloji	5
2.1.5.1. Kan Beyin Bariyeri ve İnflamasyon	5
2.1.5.2. Demiyelinizasyon	8
2.1.5.3. Aksonal Hasar.....	9
2.1.6. Klinik- Bulgular	10
2.1.6.1.Hastalığın Klinik Tipleri.....	10
2.1.6.2.Klinik Bulgular.....	10
2.1.6.3. Klinik Gidiş ve Prognoz.....	21
2.1.7. Laboratuvar	22
2.1.8. Tanı Kriterleri.....	23
2.1.9. Ayırıcı Tanı	24

2.1.10. Tedavi.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Hasta Seçimi.....	30
3.2. Veri Toplama Araçları	30
3.2.1. Veri Formu	30
3.2.2. Genişletilmiş Özürlülük Durumu Skalası(EDSS).....	30
3.2.3. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi(PUKİ).....	31
3.2.4. Epworth Uykululuk Skalası(EUS)	31
3.2.5. Beck Depresyon Envanteri(BDI).....	31
3.2.6. Visuel Analog Skala(VAS).....	31
3.2.7. Uyarılmış Potansiyeller.....	32
3.2.7.1. Vizuel Uyarılmış Potansiyel(VEP).....	32
3.2.7.2. Somatosensorial Uyarılmış Potansiyel(SEP).....	32
3.3. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ.....	59
7. KAYNAKLAR.....	61
8. EKLER.....	75
Ek- 1: Hasta Onam Formu.....	75
Ek- 2: Hasta Bilgi Formu.....	76
Ek- 3: Epworth Uykululuk Skalası(EUS).....	78
Ek- 4: Pittsburg Uyku Kalite indeksi(PUKİ).....	79
Ek- 5: Beck Depresyon Ölçeği (BDI).....	82
Ek -6: Visuel Analog Skala(VAS).....	83

Ek-7: Modifiye Ashworth Skalası.....	84
Ek-8:Genişletilmiş zrllk Durumu Skalası(EDSS).....	85
9. ZGEÇMİş.....	87

II. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, mesleki gelişimimde önemli yerleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Zehra Akpınar ve Prof. Dr. Orhan Demir'e,

Tez hazırlama sürecinde yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Mehmet Uyar ve Doç.Dr.Adem Aydın'a, MS hastalarına ulaşmamda büyük yardımlarını gördüğüm Yrd. Doç. Dr. Ali Ulvi Uca'ya, büyük bir sabırla MS hastalarının tetkiklerinde ve ENMG öğrenme sürecimde yardımcı olan Emet Küçükcanbazlar ve Şükran Ülgür'e, nöroloji eğitimimde her soruma içtenlikle yanıt veren ve yol gösteren Yrd.Doç.Hasan Hüseyin Kozak'a, nöroloji eğitimimde emeği geçen, mantıklı ve adil tavırları ile örnek aldığım Prof. Dr. Betigül Yürüten Çorbacıoğlu ve Prof. Dr.Figen Güney Bayramoğlu'na,

Kendilerini tanımış olmaktan ve birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve yardımcı personele;

Mesleğimi anlamlı kılan ve bana çok şey öğreten hastalarıma;

Bana tüm zorluklara rağmen destek olan ve hayalimi gerçekleştirmemi sağlayan, her zaman desteklerini hissettiğim kıymetli aileme, desteğini esirgemeyen sevgili eşime ve ondan çaldığım tüm vakitlere rağmen beni sevmeye devam eden minik oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Aysun Özşahin Karaaslan

III.ÖZET

Multiple Skleroz'da Uyku Bozuklukları ve Klinik Özellikler ile İlişkisi Dr.Aysun Özşahin Karaaslan / KONYA / 2015

Giriş ve Amaç: Multiple Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminde (MSS) demiyelinizasyon ve aksonal kayıba neden olan, daha çok genç erişkinleri etkileyen ataklar halinde seyreden kronik bir hastalıktır. Uyku bozuklukları MS'li hastalarda en yaygın görülen yakınmalardan biridir. Bu çalışma MS hastalarında uyku bozuklukları varlığı ve özelliklerinin saptanması ve bunların klinik özelliklerle ilişkilerinin araştırılması amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, nöroloji polikliniğinde MS tanısıyla takip edilen 100 gönüllü hasta dahil edildi. Tüm hastalara Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI), Epworth Uykululuk Skalası (EUS), Beck Depresyon Envanteri (BDI), Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası (EDSS) ve Vizüel Analog Skala (VAS) uygulandı. Tüm hastaların nöroloji kliniğine başvuruları sırasında yapılan beyin ve servikal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), Vizüel Uyarılmış Potansiyel (VEP), Somatosensoriel Uyarılmış Potansiyel (SEP) tetkikleri gözden geçirildi.

Bulgular: Toplam 100 hastanın 73'ü kadın, 27'si erkek idi. EUS'a göre tüm hastaların % 11'inde gündüz uykululuğu saptandı. Gündüz uykululuğu erkek hasta grubunda %14,8(n:4), kadın hasta grubunda %9,6(n:7) oranında idi. PUKI'ye göre tüm hastaların % 56'sında kötü uyku kalitesi saptandı. Kötü uyku kalitesi erkek hasta grubunda %51,9(n:14), kadın hasta grubunda %57,5(n:42) oranında idi. BDI'ya göre erkek hasta grubunda %29,6(n:8), kadın hasta grubunda %27,4(n:20) oranında depresyon saptandı. VAS'a göre erkek hastaların %63(n:17)'ünün, kadın hastaların %82,2(n:60)'sinin ağrı şikayeti vardı. Ashworth değerlendirmesine göre erkek hastaların %26,2(n:6)'sinde, kadın hastaların %15,1(11) 'inde spastisite saptandı. İdrar inkontinansı erkek hasta grubunda %22,2(n:6), kadın hasta grubunda %35,6(n:26) oranında saptandı. PUKI'ye göre uyku kalitesi iyi olanlarda, EUS'a göre gündüz uykululuğu daha düşük(p:0,01) bulundu. EUS'a göre gündüz uykululuğu olanlarda depresyon oranı yüksek(p<0,001) bulunmuşken, PUKI ile BDI skorları arasında anlamlı ilişki bulunmadı(p>0,05). Yine gündüz uykululuğu olanlarda VAS skoru anlamlı derecede yüksek(p:0,001) iken PUKI ile VAS skoru arasında anlamlı ilişki bulunmadı(p>0,52). EUS'a göre gündüz uykululuğu olanlarda Ashworth değeri anlamlı derecede yüksek(p:0,05) iken, uyku kalitesi kötü olanların Ashworth değeri daha yüksek(p:0,003) saptandı. Uyku kalitesi iyi olanlarda idrar inkontinansı daha az(p:0,002) bulunmuşken, gündüz uykululuğu ile idrar inkontinansı arasında ise istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı(p>0,05).

Sonuç: Çalışmamızda MS hastalarında gündüz uykululuğu ile depresyon, ağrı, spastisite varlığı arasında ilişki bulundu ancak idrar inkontinansı ile arasında ilişki bulunmadı. Uyku kalitesi ile spastisite ve idrar inkontinansı arasında ilişki bulundu ancak depresyon ve VAS skoru ile arasında ilişki bulunmadı. MS hastalarında gündüz uykululuğu ve uyku kalitesinin her ikisine birden etkili olan tek değişken spastisite idi.

Anahtar Kelimeler: Multiple Skleroz, Uyku Kalitesi, Gündüz Uykululuk, Depresyon, Ağrı, Spastisite, İdrar İnkontinansı

IV.ABSTRACT

Sleep Disorders in MS and Their Relations with Clinical Features

Dr.Aysun Özşahin Karaaslan / KONYA / 2015

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is a chronic disease accompanied with attacks that causes demyelination and axonal loss in the central nervous system (CNS) and mainly affects young adults. Sleep disorders is one of the main complaints of the patients with MS. This study is aimed to investigate presence and characteristics of the sleep disorders in MS patients and their relationships with clinical features.

Materials and Methods: 100 volunteer patients with diagnosis of MS and being treated in our neurology outpatient clinic were involved in our study. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), the Epworth Sleepiness Scale (ESS), Beck Depression Inventory (BDI), Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Visual Analog Scale (VAS) were applied to all patients. The records of Brain and Cervical Magnetic Resonance Imaging, Visual Evoked Potential (VEP), Somatosensory Evoked Potentials (SEP) examinations applied to all the patients during their admittance at our neurology clinic, were investigated.

Results: 73 Female and 27 Male patients, a total of 100, were investigated. As relevant to EUS, daytime sleepiness was observed in %11 of all patients, %14,8 (n:4) of which were male patients and %9,6 (n:7) female patients. As relevant to PSQI, the rate of poor sleep quality was observed in %56 of all patients, %51,9 (n:14) of which were male patients and %57,5 (n:42) female patients. As relevant to BDI, depression was observed in %29,6 (n:8) of male patients and %27,4 (n:20) in female patients. As relevant to VAS, %63 (n:17) of male patients and %82,2 (n:60) of female patients had pain complaints. As relevant to Ashworth ranking, spasticity was observed in %26,2 (n:6) of male patients and %15,1 (n:11) of female patients. Urinary incontinence was observed in %26,2 (n:6) of male patients and %35,6 (n:26) of female patients. Patients with good sleep quality according to PSQI showed less daytime sleepiness rate according to EUS ($p:0,001$). Patients with daytime sleepiness according to EUS showed high rate of depression ($p<0,01$), whereas no significant relationship was noticed between PSQI and BDI scores ($p>0,05$). Also, patients with daytime sleepiness showed significantly higher VAS scores ($p:0,001$) whereas no relationship was noticed between PSQI and VAS scores ($p>0,52$). Patients with bad sleep quality showed higher Ashworth score ($p:0,003$) whereas patients with daytime sleepiness according to EUS showed significantly higher Ashworth scores ($p:0,05$). Patients with good sleep quality showed less urinary incontinence ($p:0,002$), whereas no statistically significant relationship between daytime sleepiness and urinary incontinence was observed ($p>0,05$).

Conclusion: In our study, we observed that daytime sleepiness shows relationships with existence of depression, pain and spasticity whereas no relationship was observed between urinary incontinence. Also, we observed the relationship of sleep quality with spasticity and urinary incontinence however no relationship was observed between depression and VAS scores. Spasticity was observed as the only variable effective on both daytime sleepiness and sleep quality in MS patients.

Keyword: Multiple Sclerosis, Sleep Quality, Daytime Sleepiness, Pain, Depression.

V.TABLolar LiSTESi

Tablo1: Prognostik Faktörler.....	21
Tablo 2: Mc Donald's tanı kriterleri 2001/5.....	25
Tablo 3: Mc Donald's tanı kriterleri zamanda ve mekanda yayılımı saptamak için MRG kriterleri.....	26
Tablo 4: MS hastalarındaki ek hastalıkların dağılımı.....	40
Tablo 5: MS hastalarında vizüel yakınma özellikleri ve görülme sıklıkları	41
Tablo 6: MS hastalarında duyuşal yakınma özellikleri ve görülme sıklıkları.....	42
Tablo 7: MS hastalarında motor yakınma özellikleri ve görülme sıklıkları.....	43
Tablo 8: MS hastalarında diğler yakınma özellikleri ve görülme sıklıkları.....	43
Tablo 9: MS hastalarında otonom yakınma özellikleri ve görülme sıklıkları.....	44
Tablo 10: MS hastalarında cinsel yakınma özellikleri ve görülme sıklıkları.....	44
Tablo 11: MS hastalarında uyku problemi özellikleri ve görülme sıklıkları.....	45
Tablo 12: MS hastalarında yapılan kraniyal sinir muayenesi bulgularının dağılımı.....	46
Tablo 13: MS hastalarında yürüme tiplerinin dağılımı.....	47
Tablo 14: MS hastalarında lezyonların yerleşim yerlerinin dağılımı.....	49
Tablo 15: MS hastalarında uyarılmış potansiyellerde uzama oranlarının dağılımı.....	50
Tablo 16: PUKI'ye göre klinik verilerin karşılaştırılması.....	52
Tablo 17: Eppworth'a göre klinik verilerin karşılaştırılması.....	53

VI. GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: MS hastalarında cinsiyet dağılımı.....	33
Grafik 2: Erkek hasta grubunda yaş dağılımı.....	34
Grafik 3: Kadın hasta grubunda yaş dağılımı.....	34
Grafik 4: Erkek ve kadın hasta gruplarında eğitim durumu.....	35
Grafik 5: Erkek hasta grubunda medeni durum.....	35
Grafik 6: Kadın hasta grubunda medeni durum.....	35
Grafik 7: Erkek hasta grubunda MS hastalık süresi dağılımı.....	36
Grafik 8: Kadın hasta grubunda MS hastalık süresi dağılımı.....	36
Grafik 9: Erkek ve kadın hasta grubunda MS tipi dağılımı.....	37
Grafik 10: Erkek hasta grubunda atak sayısının dağılımı.....	37
Grafik 11: Kadın hasta grubunda atak sayısının dağılımı.....	37
Grafik 12: Erkek hasta grubunda pulse sayısının dağılımı.....	38
Grafik 13: Kadın hasta grubunda pulse sayısının dağılımı.....	38
Grafik 14: Erkek hasta grubunda EDSS puan dağılımı.....	39
Grafik 15: Kadın hasta grubunda EDSS puan dağılımı.....	39
Grafik 16: Erkek hasta grubunda atak semptomlarının dağılımı.....	40
Grafik 17: Kadın hasta grubunda atak semptomlarının dağılımı.....	41
Grafik 18: MS hastalarında ilaç kullanımının dağılımı.....	45
Grafik 19: MS hastalarında muayenede saptanan konuşma bozuklarının dağılımı.....	47
Grafik 20: MS hastalarında yüzeysel duyu muayenesinde saptanan sonuçların dağılımı.....	47
Grafik 21: MS hastalarında Ashworth puan dağılımı.....	48
Grafik 22: MS hastalarında VAS puan dağılımı.....	49
Grafik 23: Erkek hasta grubunda gündüz uyku sıklığı.....	50

Grafik 24: Kadın hasta grubunda gündüz uyku sıklığı.....	51
Grafik 25: MS hastalarında PUKI değerlendirmesi.....	51
Grafik 26: MS hastalarında Beck depresyon envanteri skorları: <17: depresyon yok, 17<depresyonla uyumludur.....	52

VI. KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

BDI:	Beck Depression Inventory
B-MS:	Benign Multiple Skleroz
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
BSU:	Beyinsapı Uyarılmış Potansiyel
CD4:	Cluster of Differentiation 4
CD8:	Cluster of Differentiation 8
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EBV:	Ebstein Barr Virus
EDSS:	Expanded Disability Status Scale
EFNS:	European Federation of Neurological Societies
EUS:	Epworth Uykululuk Testi
FSS:	Fonksiyonel Özürlülük Ölçeği
GYA:	Günlük Yaşam Aktivitesi
HHV:	Human Herpes Virus
HLA:	Human Leukocyte Antigen
IFN:	Interferon
IgG:	Immün Globulin G
i.v.:	İntravenoz
IL:	İnterlökin
INO:	Inter Nükleer Oftalmopleji
KBB:	Kan Beyin Bariyeri
MAG:	Myelin Asosiy Glikoprotein
MBP:	Myelin Basic Protein
MHC:	Major Histocompatibility Complex
MOG:	Myelin Oligodentrosit Glikoprotein
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS:	Multiple Skleroz
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
N:	Sayı
NGBC:	Normal Görünümlü Beyaz Cevher
NREM:	Non- REM
OKB:	Oligoklonal Band
PLP:	Proteolipid Prtoteın
PP-MS:	Primer Progresif Multiple Skleroz
PR-MS:	Progresif Relapsing Multiple Skleroz
PUKİ:	Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi
PV:	Periventriküler
REM:	Rapidly Eye Movement
RR-MS:	Relapsing Remitting Multiple Skleroz
SP-MS:	Sekonder Progresif Multiple Skleroz
SEP:	Sensoriyel Evoked Potansiyel
Th:	T Helper Hücre

TNF:	Tümör Nekroz Faktör
VEP:	Visual Evoked Potential
VZV:	Varisella Zoster Virus
X²:	Ki- kare

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple skleroz (MS), genç erişkinlerde görülen merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıklarının en sık nedenlerinden biridir. Beyin ve spinal kordda plakların varlığıyla karakterize, MSS miyelinine yönelen, çok odaklı lezyonlar ve klinik belirtiler meydana getiren, otoimmün ilerleyici bir hastalıktır(Allen I. ve ark. 1993). Bu lezyonlar demiyelinizasyon yanında aksonal kayıpla da karakterizedir. Hastalığın erken döneminde inflamatuvar süreç yaygın görülürken ilerleyen dönemlerinde dejeneratif süreç baskındır(Chiaravalloti ND. ve ark. 2008).

Genellikle 20-40 yaş aralığında sık görülen MS, kadınlarda erkeklerden 2 kat daha sıktır(Tihan AK. 2008).

İmmünolojik, genetik ve çevresel faktörler öne sürülmekle birlikte kesin etyolojisi henüz bilinmemektedir. MS'de plakların yerleşim yerine bağlı olarak çeşitli motor, duyuşsal, görsel, koordinasyon ve sfinkterle ilgili belirtiler yanında bilişsel belirtiler ve uyku bozuklukları görülür. Çoğu hastada belirtiler saatler günler içinde artar, tipik olarak 2-6 hafta sürer ve sonra düzelir. Düzeltme bazen tamdır. Bu atakların %40 kadarında ise kalıcı sekeller ortaya çıkar(Trapp BD. ve ark. 2009). Başlangıç belirtileri hafif olabilir ve gözden kaçabilir. Duyusal belirtiler MS'in en sık görülen başlangıç semptomlarıdır ve hastalık sürecinde belli zamanlarda, hastaların %90'ında görülür. Görme ile ilgili semptomlar; optik nöropatiye bağlı görme kaybından, beyin sapı tutulumuna bağlı bakış paralizilerine kadar değişen farklı paternlerde karşımıza çıkabilmektedir. Motor belirtiler engelliliğe yol açan en önemli fonksiyon bozukluklarındanidir. Hastalığın ilerleyen zamanlarında çoğu hastada gelişen spastisite yaşam kalitesini etkileyen önemli bir sorun olmaktadır. Serebellar belirtiler ve sfinkter kusurları MS hastalarında sıktır. Yorgunluk ve kognitif bozulmalar, diğer semptomlara oranla daha az önemsenekle birlikte bazı hastalar için en önemli yakınma olabilmektedir.

MS'li hastalarda %25 ile %54 arası değişen oranlarda bildirilen uyku bozuklukları, normal popülasyondan çok daha sık görülmekte olup hastanın yaşam kalitesini ciddi derecede etkileyen bulgulardandır(Bamer AM. ve ark. 2008). Uyku bozuklukları yorgunluk, duygudurum bozukluğu, dikkat ve konsantrasyon eksikliği, hafıza bozuklukları yaparak hastaların günlük aktivitelerini engellemektedir. MS hastaları uyku bozukluğu yaşadıklarında anksiyete, depresyon, yorgunluk, ağrı ve kognitif bozukluk ortaya çıkmakta ve bu durumlar uyku bozukluğunu daha da arttırmaktadır(Kaya T. ve ark. 2009).

MS'de sık görülen uyku bozukluğu formları: insomnia, solunum ile ilişkili uyku bozuklukları, sirkadiyen ritim ile ilişkili uyku bozuklukları, huzursuz bacak sendromu, narkolepsi, REM uykusu davranış bozuklukları şeklinde sıralanabilir(Brass SD. ve ark. 2010). İnsomni MS'li hastaların %10-15'inde görülmektedir. Etiyolojisi multifaktöriyeldir ve noktüri, spastisite, seksüel disfonksiyon, nöropatik ağrı, depresyon ve anksiyete eşlik eden uyku kalitesini bozan nedenlerdir(Alarcia R. ve ark. 2004). MS'li hastalarda %50-80 oranlarında görülen nörojenik mesane semptomları uykunun bozulmasına katkıda bulunmaktadır(Stanton BR. ve ark. 2006). Noktüri her gece hastanın bir kaç kez yataktan kalkmasına ve uykunun bölünmesine neden olmaktadır. Hastalığın seyrinde %40-70

oranlarında görülen özellikle bacakları etkileyen ve ağrılı olabilen spastisite insomni oluşumunda önemli bir faktördür(Crayton H. ve ark. 2004). Seksüel disfonksiyon da anksiyeteye neden olup uyuma güçlüğü yapmaktadır(Crayton H. ve ark. 2004). Yine hastaların %65'ten fazlasında farklı tiplerde görülen nöropatik veya nöromuskuler ağrılar da uyku kalitesini bozmaktadır(O'Connor AB. ve ark. 2008). Bu hastalarda %50 oranında depresyon, %41 oranında anksiyete görülmektedir ve bu psikiyatrik bozukluklar da insomniye katkı sağlamaktadır(Paparrigopoulos T. ve ark. 2010). Sirkadiyen ritim bozukluğu insomniye ve gündüz uyuklamaya yol açmaktadır ve bu hastalardaki en sık şikayet yorgunluktur(Baker S. ve ark. 2000). Periyodik bacak hareketleri uykuyu bölmekte ve bu nedenle uykusuzluk, dinlendirici olmayan uyku, gündüz uykulu olma hali ve yorgunluğa neden olmaktadır.

Böylesine sıklıkla ve farklı kliniklerle karşımıza çıkabilen uyku bozukluğu ve gündüz yorgunluğunun MS hastalarında özel olarak incelenmesinin günlük yaşam aktivitesine doğrudan katkı sunacağı öngörülmektedir.

Bu çalışma; MS hastalarında uyku bozukluklarının özelliklerinin saptanması ve depresif duygu durumu, ağrı, spastisite, idrar inkontinansı ve diğer klinik özelliklerle ilişkilerinin değerlendirilmesi amacıyla planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Skleroz

2.1.1. Tanım

Multiple Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminde (MSS) ak madde ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır(Lassmann H. ve ark. 2007).

Demiyelinizasyonun yanı sıra gelişen aksonal dejenerasyonun MS’de ortaya çıkan geri dönüşümsüz nörolojik bozukluğun temel nedeni olduğu artık bilinmektedir. Bu yönüyle MS; inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır(Trapp BD. ve ark. 2009).

2.1.2. Tarihçe

MS ilk olarak 19. yüzyıl ortalarında vaka bildirimleri olarak tarif edilmeye başlanmış, 20. yüzyıl başlarında sık görülen bir klinik nörolojik tablo haline gelmiştir. MS ile ilgili ilk bilgiler Charles Prosper Ollivier d’Angers’in 1824 yılında yaptığı bildiriye dayanmaktadır(Victor M. 2001). İlk histolojik çalışmalar 1863 yılında Eduard Rindfleisch tarafından yayınlanmıştır. Bundan kısa bir süre sonra, 1868 de Charcot, topladığı 33 vaka üzerinden bu hastalık tablosunu klinik ve nöropatolojik olarak ayrıntılı şekilde tarif etmiştir(Compston A. ve ark. 2005). 19. yüzyıl sonlarında sık görülmeye başlanan tablo için Avrupa’nın çeşitli ülkelerinde farklı isimler kullanılmıştır. Charcot’nun tablodan bahsederken kullandığı Fransızca isim ‘la sclerose generalisee’dir. İngiltere de ‘disseminated cerebrospinal sclerosis’ olarak, Avustralya ve Amerika’da ‘diffuse sclerosis’ olarak, Almanya’da, İtalya’da sinir sisteminin yaygın sklerozu anlamına gelen isimlerle tablo tarif edilmiştir. Dünyanın her yerinde kullanılan ‘multiple skleroz’ isminin kaynağı, Douglas McAlpine, Nigel Compston ve Charles Lumsden tarafından 1955’de yayımlanan ‘Multiple Sclerosis’ isimli kitaptır(Mutlu M. ve ark. 2008).

2.1.3.Epidemiyoloji

MS, genç erişkinlerde MSS hastalıklarının en sık nedenlerinden biridir(Winkelmann A. ve ark. 2007). Hastaların 2/3’sinde semptomlar 20-40 yaş arasında başlar. Nadiren de olsa yedinci dekattan sonra başlangıç olabilir(Elhami SR. ve ark. 2011). MS vakalarının %5’inde başlangıç 18 yaşından öncedir ve çoğunlukla ergenlikte olmakla birlikte, literatürde 15 aylık çocuklarda da MS görülebildiği bildirilmektedir(Calabresi PA. 2004). MS’in , 17-65 yaşları arasında, dünyada yaklaşık olarak 2,5 milyar insanı etkilediği ifade edilmiştir⁶².

Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 2-3 kat fazladır. Bu durum genellikle immün ve inflamatuvar durumların kadınlarda daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır(Ropper AH. ve ark. 2006). Kadınlarda başlangıç yaşı erkeklere göre 5 yıl daha erkendir.

Relapsing remitting form multiple skleroz (RR-MS) yaklaşık 25-29 yaş aralığında başlayarak 40-44 yaş aralığında progresif forma dönebilir. Primer progresif multiple skleroz (PP-MS) ise ortalama 29-34 yaş aralığında başlar .

Dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan birçok epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarına göre prevalans bölgesel farklılıklar göstermektedir. Enlemin artması ile birlikte MS gelişme riskinin artması Barlow ve Kurtzke ve arkadaşları tarafından da doğrulanmıştır(Ropper AH. ve ark. 2006).

Türkiye’de yapılmış resmi bir prevalans ve insidens çalışması bulunmamakla birlikte, MS görülme sıklığının 30-40/100.000 olduğu ileri sürülmektedir. Edirne ve Maltepe /İstanbul’da yapılan prevalans çalışmaları sırasıyla 31/100.000 ve 70/100.000 rakamlarını ortaya koymuştur(Celik Y. ve ark. 2003, Pittock SJ. ve ark. 2004). Kıbrıs Türk kesiminde yapılan bir epidemiyolojik çalışma sıklığın 24 /100.000 olduğunu belirlemiştir. Türkiye hastalığın sık görüldüğü Kuzey Avrupa ile nispeten seyrek görüldüğü Asya arasında bir ara bölgede yer almaktadır. Sıklığın 2000-2500 kişide 1 olduğu tahmin edilmektedir.

Aynı coğrafyada yaşayan fakat ırk ve etnik farklılıkları olan topluluklarda prevalans ve klinik özellikler açısından ırklara göre farklı prezentasyonlar bildirilmektedir. Prevalansın coğrafi bölgelere göre değişiklikler göstermesi ilginin göçmenler üzerinde odaklanmasına neden olmuştur. Yüksek riskli bir bölgeden düşük riskli bir bölgeye göç edilmesi MS riskini azaltır. Fakat burada göç yaşı önemlidir. 15 yaşından önce düşük riskli bölgeden yüksek riskli bölgeye göç edilirse risk artar(Kurtzke JF. 1970). MS’in, ılıman iklimlerde daha sık görülmesi, yüksek riskli bölgelerden düşük riskli bölgelere puberte öncesi göç edilmesi ile MS riskinin azalması, tersi yönde bir göç olayında riskin artması, MS olgularının serum ya da beyin omurilik sıvısı (BOS)’nda yüksek seviyelerde bir çok enfeksiyöz ajanın tespit edilmiş olması çevresel faktörlerin MS etyolojisinde önemli olduğunu göstermektedir(Pugliatti M. ve ark. 2002).Bununla birlikte enfeksiyon ajanı tespit edilmediği halde MS hastaları dışında sağlıklılarda da antikör yüksekliğini gösteren çalışmalarda mevcuttur.

2.1.4. Etiyoloji

MS, etyolojisinde genetik, çevresel, viral ve otoimmün etkenlerin rol aldığı otoimmün bir hastalık olarak düşünülmektedir(Hafler DA. ve ark. 2005). Hastalığa duyarlılık genellikle genetik olarak tespit edilmekle birlikte başlangıcın bir çevre faktörü tarafından tetiklendiği kabul edilmektedir(Ropper AH. ve ark. 2006). Beyaz ırk, siyah ve doğu ırklarına göre MS’e daha yatkındır(Compston A. ve ark. 2006). Farklı etnik gruplarda farklı ‘human leukocyt antigen’ (HLA) ilişkileri bildirilmiştir. Kuzey Avrupalılar’da MS, ‘Class I HLA’ A3, B7 ve özellikle de ‘Class II HLA’ DR2, DQW1 ve DQB1 ile bağlantılıdır(Compston A. ve ark. 2006).

Tek yumurta ikizlerinin birinde MS varken, diğerinin de MS olma riskinin yalnızca %30 olması, MS etyolojisinin yalnızca genetik ile açıklanamayacağını gösterir. Yeterli veri bulunmamasına rağmen bazı gıda maddeleri ve beslenme alışkanlığı, enfeksiyöz ajanlar (toksinler, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, vb), kuyu suyu kullanımı, evcil hayvan besleme, psikolojik stres, travma, anestezi, kaza veya ameliyat, aşılar, gebelik, kimyasal ajanlar,

metaller, organik çözücüler, iklim koşulları dahil olmak üzere bir çok çevresel faktörün MS'i tetiklediği belirtilmektedir(Compston A. ve ark. 2006).

Otoimmün hastalıkların etyopatogenezinde virüslerin de rolü olabileceğine dair yapılan hayvan deneyleri ve moleküler genetik çalışmalarında; MS ile en fazla ilişkilendirilen mikroorganizmalar Epstein-Barr virüsü (EBV) ve Human Herpes virüs 6 (HHV-6) olmuştur. Bu virüslerin self antijenleri moleküler olarak miyelin benzerliği gösterirler. Bu benzerlik sonucunda miyelin proteinlerine karşı olan immün toleransın bozulmasıyla otoimmün reaksiyonları başlattıkları öne sürülmektedir(Chervonsky AV. 2010). Bazı çalışmalarda; Varicella zoster virüsü (VZV), MS ile bağlantılı bulunmuştur. Bir vaka kontrol çalışmasında; MS akut atak hastalarının beyin omurilik sıvısında VZV-DNA ile aynı viral parçacıklar gösterilmiştir(Sotelo J. ve ark. 2008).

Yapılan çalışmalarda sigaranın da MS için risk faktörü olduğu saptanmıştır(Disanto G. ve ark. 2012). Sigaranın RR-MS formundan sekonder progresif MS(SP-MS) formuna dönüşümünü hızlandırdığını destekleyen çalışmalar vardır(Hernan MA. ve ark. 2005). Sigaranın solunum yolu enfeksiyonlarını kolaylaştırarak; MS etyopatogenezinde rol oynayan enfeksiyöz ajanların vücutta daha çok enfeksiyona sebep olması ile MS riskini artırdığı öne sürülmektedir(Costenbader KH. ve ark. 2006).

Yüksek östrojen seviyesi, Th hücrelerinde Th1 oluşumunu azaltıp, Th2 oluşumunu arttırarak anti inflamatuvar etki gösterir(Thorogood M. ve ark. 1998). Bu da hamilelik döneminde atakların azalmasını açıklayabilir(Confavreux C. ve ark. 1998).

2.1.5. Patofizyoloji

MS'in patofizyolojisi; hasar ve tamir mekanizmalarının birlikte yer aldığı dinamik bir süreçtir. Bu mekanizmalar arasındaki etkileşimin hastalığın klinik seyrini belirlemede önemli olduğuna inanılmaktadır(Stadelmann C. ve ark. 2008).

2.1.5.1. Kan Beyin Bariyeri ve İnflamasyon

MSS parankimi, immün sistemle afferent iletişim için gerekli olan, özellikle dendritik olmak üzere, hücresel elemanlar yönünden fakir olduğundan 'immün olarak korunmuş' bir organdır. İmmün kökenli MSS inflamasyonu periferik dokulardaki inflamasyondan farklıdır; bu farklılık kan beyin bariyeri (KBB) tarafından sağlanır. KBB, MSS ile sistemik dolaşımı birbirinden ayıran hem fiziksel hem de metabolik bir bariyerdir. Optimal nöronal aktivite için eşit ve stabil bir çevre sağlar(). KBB, beyin ve spinal kord kapillerlerini saran endotelial hücrelerden meydana gelir. Aynı zamanda bu endotelial hücreler, kas hücreleri, perisitler, mikrogialar ve astrositler gibi çeşitli hücrelerle de iletişim halindedirler(Begley DJ. ve ark. 2003).

MS'de KBB'nin bozulduğu uzun süredir bilinen bir gerçektir. Patolojik incelemelerde patern ne olursa olsun değişmez bir bulgu olarak lezyon merkezinde vasküler yapının bulunması bunu desteklemektedir. KBB'nin normal görünümlü beyaz cevherde (NGBC) de

bozulmuş olduğu gösterilmiş ve etkinin NGBC'de de izlenecek olan demiyelizan sürece katkısı olduğu ve bunu başlatabildiği çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur(Altındal A. 2009).

MS patolojisi, beyin ve spinal kordda fokal primer demiyelinizan plaklar ve inflamatuvar bir süreç şeklinde tanımlanmaktadır. İnflamasyon T hücreleri, aktive makrofaj veya mikroglia hücreleri tarafından oluşturulur. Aktif lezyonlarda bu inflamatuvar süreç KBB yıkımı, proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin lokal ekspresyonu ile birliktedir. Demiyelinizasyona değişik derecelerde akut aksonal kayıp eşlik eder(Lassmann H. ve ark. 2007).

Demiyelinizasyon alanlarını içeren serebral ve spinal plaklar MS'deki en belirgin patolojik bulgudur. Plaklar sıklıkla periventriküler beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kord gibi yerlerde perivenüler yerleşimli gelişirler(Lublin FD. ve ark. 2008).

MS'in progresif döneminde patolojik tablo değişir, plakların giderek sınırlarını genişlettikleri gözlenir. Plaklar dışındaki normal görünen ak madde büyük oranda anormal bulgular gösterir. Diffüz inflamatuvar süreç, jeneralize mikroglial aktivasyon, diffüz aksonal hasar ve sekonder demiyelinizasyon tabloyu oluşturur. Ak madde tutulumunun yanısıra kortekste açık bir şekilde hasarlanmıştır(Lassmann H. ve ark. 2007)

Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar birçok farklı immün mekanizmanın demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanmaya yol açabildiğini göstermiştir⁷⁷. MS'deki immün aracılıklı hasarın özel hedefi henüz tanımlanmamıştır. Orantılı oligodendroglia(myelin basic protein (MBP), proteolipid protein (PLP), myelin oligodentrosit glikoprotein (MOG)) ve miyelin kaybı primer atağın oligodendroglialara veya üstünde bulunan antijene ve miyeline karşı olduğunu destekler(Lublin FD. ve ark. 2008).

Myelin kılıfını içeren güçlü inflamatuvar reaksiyon ayrıca aksonal hasarlanmaya yol açar. Bu durum MS'de geri dönüşümsüz nörolojik tutulumun patolojik karşılığıdır(Storch M. ve ark. 1997).

Mikroglial hücreler MSS'de inflamatuvar bir ortamın oluşturulması ve sürdürülmesinde önemli rol üstlenirlerken, dendritik hücrelerse MSS'ye giren T lenfositlere antijen sunumunda santral bir fonksiyon yürütürler. MS'in primer olarak T hücrelerince yönetilen bir hastalık olduğu düşünülmektedir(Sospedra M. ve ark. 2005). MS lezyonlarında hem CD4+, hem de CD8+ T hücreleri bulunmaktadır. CD4+ T hücreleri çoğunlukla perivasküler alanda, CD8+ T hücreleri de çoğunlukla lezyonların merkezinde ve sınırına yakın bölgelerdedir(Altıntaş A. ve ark. 2008).Ancak MS hastalarının kanlarında ve beyin omurilik sıvısında tespit edilen myelin proteinlerine spesifik CD4+ T hücrelerinin, sağlıklı kontrollerde de bulunmuş olması, varlıklarının doğrudan hastalıkla ilişkilendirilebilmesini zorlaştırmaktadır(Pette M. ve ark. 1990). Birçok çalışma yapılmasına rağmen, bu hücrelerin MS patogeneziindeki rolleri kesin olarak netleştirilememiştir(Sospedra M. ve ark. 2005).

MS patogenezi ile ilgili en çok kabul gören hipotezler şunlardır:

1-'Myelin basic protein' ya da diğer miyelin proteinleri için spesifik periferik T hücreleri; virüs, diğer infeksiyöz ajanlar veya çevresel uyarıcıların etkisi ile aktive edilir(Zipp F. ve ark. 1998).

2-Aktif T hücreleri KBB'yi geçer ve MSS'ye girer. Bu süreç adhezinler, selektinler, integrinler ve matriks metalloproteinazlar dahil olmak üzere çeşitli moleküller aracılığıyla oluşmaktadır. En erken bulgu KBB kaybıdır(Dowling P. ve ark. 1996). MSS'ye giren CD4 T hücreler, antijen sunucu hücrelerin yüzeyinde bulunan self antijenlerle karşılaşınca lokal olarak aktive olurlar ve farklı sitokin profili ve etki mekanizmalarına sahip olan Th1 ve Th2 hücrelerine dönüşürler(Fox EJ. 2004). Th1 hücreler IL-2, TNF ve INF-gama gibi proinflamatuvar sitokinler üretirler. Bu sitokinler antijen sunan hücreleri aktive edip, Th1 diferansiyasyonunu artırır ve Th2 diferansiyasyonunu azaltırlar. INF-gama ve TNF üreten CD4+ Th1 yanıtı, IL-17 ve IL-23 sentezleyen CD4+Th17 ile birlikte tetiklenmektedir. IL-17, IL-23 ve INF-gama; inflamatuvar sürecin periferden KBB'yi aşarak MSS'ye geçişine, adezyon moleküllerinin sentezi ve lökosit göçünün kontrolüne katkıda bulunurlar(Kebir H. ve ark. 2009). Sitotoksik özellikleri olan CD8+T hücreleri; akson kaybı, oligodendrosit (OG) ölümü ve vasküler geçirgenliği artırarak nöronal dejenerasyona neden olur(Bennett JL. ve ark. 2009). Buna karşın, Th2'ler; IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 gibi anti inflamatuvar sitokinler üretirler. Bu sitokinler Th2 differansiyasyonunu artırıp, Th1 differansiyasyonunu azaltırlar ve ayrıca hümmoral immüniteyi düzenleyip, lokal inflamasyonu azaltırlar. MS'deki inflamasyon kendi kendine aşırı aktif Th1 hücre aktivitesine bağlı olarak oluşur. Önceden var olmayan bu otoaktivite MSS dışındaki süperantijenler ve yabancı proteinlere bağlıdır. Periferde aktive olan hücreler değişik aşamalardan sonra KBB'yi geçerler ve MSS içinde reaktive olurlar.

3- MSS'ye geçtikten sonra, aktif T hücreleri, sitokinler ve kemokinler gibi immün mediyatörlerin sekresyonuyla oligodendrositlerin ölümü, miyelin kılıfının hasar görmesi ve akson dejenerasyonu ile sonuçlanan bir inflamatuvar kaskadı başlatır. Bazı bulgular, oligodendrosit ölümünün en azından apoptozun bir parçası olarak oluştuğunu göstermektedir(Dowling P. ve ark. 1996).

MS'de aksonal bütünlük kaybıyla ilgili veriler, hastalıkla ilgili bir 'akson hipotezinin' doğmasına neden olmuştur. Bu hipoteze göre, akson hasarı, MS olguları için sorun olan kalıcı nörolojik özürülülüğün oluşmasına yol açmaktadır. Kalıcı özürülülüğün son aşamalara kadar oluşmamasının sebebinin, MSS'nin belirli bir eşiği geçene dek akson hasarı ile başa çıkabilmesi olduğu düşünülmektedir(Trapp BD. ve ark. 1999).

Hümmoral immünitenin MS patogenezindeki rolüne dair bulgular, bu hücre grubunun önemini vurgulamaktadır. B hücre aktivitesiyle MS'in bağlantısı 1950 yılında Kabat tarafından MS'li hastalarda intratekal immünglobulin sentezinin bildirilmesiyle açığa çıkmıştır(Kabat EA. ve ark. 1950). Sayısız çalışma MS'li hastaların MSS dokusunda ve BOS'larında B hücreleri, plazma hücreleri, antikolar ve immünglobulinlerin varlığını ortaya koymuştur(Racke MK. 2008). MS için spesifik olmamasına rağmen, intratekal oligoklonal immünglobulin kesin MS'li hastaların %90'undan fazlasında saptanmaktadır(Cross AH. ve ark. 2005). Hayvan ve insan çalışmaları; KBB'yi geçerek perivasküler alanlar ve meninklere infiltre olan aktive B hücrelerinin ,antijeni yakalama ve T hücrelerine sunumu, sitokin sentezi, antikor salgılanması, demiyelinizasyon, doku hasarı ve remiyelinizasyon üzerinde rolleri olabileceğini düşündürmektedir(Racke MK. 2008, Prineas JW. ve ark. 1984)

BOS'da oligoklonal bant varlığının incelenmesi MS tanısında kullanılan gösterge olmasına karşın, B hücrelerinin MS'deki yeri uzun yıllardır göz ardı edilmiştir. BOS'da belirli

myelin proteinlerine karşı B lenfositler tarafından üretilen antikolar saptanmıştır. Bu antikolar, hastalık şiddeti arttıkça MBP ve diğer myelin proteolipidlerine karşı reaktif olan T hücreleri ile birlikte artış göstermektedir(Ropper AH. ve ark. 2006).

Özetle MS'de, otoantijenin tanınmasıyla ona karşı hücrel ve humoral immün mekanizmalar gelişmekte, cevaplar oluşmaktadır. İmmün cevaplar arasında oligodendrosit düzeyi ve myelin proteinlerine karşı proinflamatuvar sitokin salınımı, B hücre aktivasyonu, antikor sentezi ve kompleman aktivasyonu bulunmaktadır. Bu aktivasyon oligodendrogial hücre ve miyelin yıkımına neden olarak hedef dokuda hasar oluşturur(Karakaş S. 2008).

MS patogenezi ve patolojisi konusunda göz ardı edilemeyecek tek gerçek kalıcı doku hasarının erken dönemde ortaya çıkmasıdır. Kalıcı yeti yitiminin ileri sürülen en güçlü nedeni aksonal hasarlanmadır. Erken hastalık dönemlerinde çok belirgin olan remiyelinizasyon ileri evrelerde giderek azalmaktadır.

2.1.5.2. Demiyelinizasyon

MS'de izlenen demiyelinizasyonun iki nedeni vardır. İlki inflamasyon hücrelerinin oluşturduğu direkt hasarlanma, ikincisi ise inflamasyonun oluşturduğu ortamın sebep olduğu indirekt hasarlanmadır. Nöroimmünolojik çalışmalar; inflamatuvar demiyelinizan lezyonların çok çeşitli immün mekanizmalarla oluşturulabildiğini göstermiştir. Bunun en güzel kanıtı, tüm bu bileşenlerin aktif MS plaklarında gösterilebilmesidir(Prineas JW. ve ark. 1984). Yapılan otopsi çalışmalarında immün mekanizmaların aynı hasta için homojen karakter gösterdiği, hastalar arasında ise heterojen karakter gösterdiği saptanmıştır. Bir hastanın demiyelinizan lezyonunda sadece T hücreler ve makrofajlar hakimken bir başka hastanıninde immunglobulin ve kompleman hakimiyeti izlenebilir(Moreira NCV. ve ark. 2008). Lezyonların büyük bir kısmında T lenfosit ve makrofajlardan oluşan inflamatuvar reaksiyon saptanmasına rağmen, oldukça farklı miyelin yıkım paternleri gözlenmiştir.

Aktif lezyonlar incelendiğinde hastaların 4 farklı immünopatolojik patern gösterdikleri Lucchinetti ve ark. tarafından ortaya atılmıştır(Lucchinetti CF. ve ark. 2005). Bu tipler;

Tip I: Makrofaj-ilişkili demiyelinizasyon

Tip II: Antikor/kompleman-ilişkili demiyelinizasyon

Tip III: Distal dying-back oligodendrogliopati

Tip IV: Primer oligodendrosit dejenerasyonu

Patern I ve II, aktif demiyelinizasyon; T lenfositlerin dominant olduğu inflamatuvar reaksiyon ile birlikte. Aynı zamanda, miyelin yıkım ürünlerini taşıyan ve tüm miyelin komponentlerine reaktif olan makrofajlar da olaya etki etmektedir. Demiyelinize plak merkezinde küçük ven yada venüller bulunmakta ve lezyon kenarları çevre dokudan keskin sınırlarla ayrılmaktadır. Remiyelinizasyon ve OG(oligodendrogliosit)'ler vakaların çoğunda mevcuttur. İki patern arasındaki fark; patern II'de aktif miyelin yıkım alanlarında temel olarak IgG ile diğer immünglobulinlerin ve kompleman-C9 neoantijeninin saptanmasıdır (Lucchinetti C. ve ark. 2001).

Patern III, patern I ve II'den temel olarak farklı özellikler taşımaktadır. İ inflamatuvar infiltrat açısından benzer olmakla beraber, bu lezyonlarda OG distrofisi ön plandadır. Patern I

ve II'deki tüm miyelin proteinlerinin birlikte etkilenmesinin tersine, patern III'de selektif olarak miyelin asosiye glikoprotein(MAG) kaybı vardır. MAG kaybının olduğu bölgelerde tipik OG apoptozu saptanır. Patern III'de demiyelinizan plak alanında inflamatuvar infiltrasyon gözlenen damarlar çevresinde halkasal şekilde sağlam miyelin varlığı saptanmaktadır. Aktif lezyonun sınırları düzensizdir(Lucchinetti C. ve ark. 2001)

Patern IV, inflamatuvar infiltratlar açısından diğer paternlere benzemekle beraber, aktif miyelin yıkımına komşu bölgelerde (peri-plak ak madde) küçük halkasal alanda da OG ölümü görülmektedir(Lucchinetti C. ve ark. 2001).

MS lezyonlarında demiyelinizasyonla beraber remiyelinizasyonda izlenebilir fakat yeni oluşan miyelin eskisine göre her zaman daha incedir(Lucchinetti CF. ve ark. 2005). MS'de inflamasyon demiyelinizan plağa sınırlı değildir. MSS inflamasyondan alansal olarak daha yaygın etkilenir. İnflamatuvar infiltratlar periplak beyaz cevherde olduğu gibi lezyondan çok uzaktaki beyaz ve gri cevherde de saptanır. Yani fokal demiyelinizasyonun yanı sıra, normal görünen ak maddede de diffüz-global hasar gözlenebilir. Bu bulgu nöroradyolojik çalışmalarla da desteklenir. Normal görünen ak madde patolojisi; diffüz T hücre infiltrasyonu, gliosis, mikrogial aktivasyon, diffüz aksonal kayıp ve sinir hücre dejenerasyonu ile ilişkilidir(Lucchinetti CF. ve ark. 2005).

2.1.5.3. Aksonal hasar

MS primer olarak demiyelinizasyonla giden bir hastalık olarak tanımlanmasına rağmen, hem kronik, hemde erken dönem MS lezyonlarında yaygın, akut aksonal hasarın varlığı gösterilmiştir. Demiyelinizasyonun yanı sıra gelişen aksonal dejenerasyonun, MS'deki progresif nörolojik disabilitenin majör belirleyicisi olduğu artık son gelişmelerin ışığında bilinmektedir(Bjartmar C. ve ark. 2006, Van Waesberghe JH. ve ark. 1999). Aksonal dejenerasyon hastalığın başlangıcında başlar ve RR-MS boyunca olan inflamatuvar demiyelinizan lezyon içerisindeki inflamasyonun derecesi ile uyumlu olarak seyreder(Bjartmar C. ve ark. 2006). Bu nedenle artık MS; inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır(Van Waesberghe JH. ve ark. 1999).

MS'de inflamasyonun, aksonal ve nöronal dejenerasyonun bir sebebi olduğu klasik düşüncesi artık değişmiştir. En önemli göstergelerden biri, anti inflamatuvar ve immünomodülatuvar tedavilerin özellikle hastalığın relapslarına etkili olurken, nörodejenerasyona, özür lülüğün gelişmesine ve hastalığın primer progresif formunun ilerlemesine ya kısıtlı bir etkisinin olması ya da hiçbir etkisinin olmamasıdır.

Akut aksonal hasar; normal görünen ak madde ve plak çevresindeki ak maddede de gözlenmektedir. Ayrıca aksonal dejenerasyon inaktif plaklarda da görülebilir(Kornek B. ve ark. 2000). Hasarlanmanın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın erken dönemlerinde inflamatuvar mediatörlerin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür(Pittock SJ. ve ark. 2007). Özellikle CD8+ T hücrelerinin sayısı ile, aksonal hasarın korelasyon gösterdiği bildirilmektedir(Bitsch A. ve ark. 2000).

2.1.6. Klinik - Bulgular

2.1.6.1. Hastalığın Klinik Tipleri

MS'in doğal gidişi oldukça geniş bir yelpazededir. Asemptomatik patolojik süreçten (otopside fark edilen), hafif belirtiler ve ağır yeti yitimine neden olan hastalığa kadar geniş bir spektrum gösterir. İlk kez McAlpine tarafından önerilmiş ve halen yaygın olarak kullanılan fenomenolojik sınıflandırmaya göre üç ana form söz konusudur(Lublin FD. ve ark. 2008). Relapsing remitting form atak ve yatışma dönemleriyle ilgili MS olgularını kapsar. Progresif formda ise yavaş bir şekilde nörolojik defisitlerde artış görülür.

“Relapsing remitting” multiple skleroz (RR-MS): MS'in en sık görülen (%55-85) formudur. Relaps ve remisyonlarla seyrederek. Hastalığın, %88 monosemptomatik (%21 izole optik nevrit, %10 izole beyinsapı disfonksiyonu, %47 uzun track lezyonları), %22 kombine başladığı bildirilmiştir(Bir LS. ve ark. 2009). Ataklardan kalan sekellerin birikimi ile özürllülük ilerleyebilir ancak ataklar haricinde özürllülükte süregelen bir ilerleme olmaz. Atakların arası çok uzun olan ve yıllar sonra minimal nörolojik bulgularla seyreden formu olabilir. 10 yıl içinde %50, 25 yıl içinde %90 sekonder progresif MS'e gidiş olur. Ortalama başlangıç yaşı yaklaşık olarak 30'dur, pik yaptığı yaşlar ise 23-24'tür(Lublin FD. ve ark. 2008, Bir LS. ve ark. 2009).

Primer progresif multiple skleroz (PP-MS): %5-10 oranında görülür. Kadın/erkek oranı 1:1'dir. Başlangıçtan itibaren özürllülüğün ilerleyici seyir gösterdiği MS olgularını kapsar. Bazen platolar ya da geçici hafif iyileşme dönemleri görülebilir. Başlangıç yaşı 40 yaşın üzerindedir. İlerleme hızı farklıdır. Klinik bulgular en sık motor tutulum ve daha çok miyelopati şeklindedir. Özellikle sürekli progresyon gösteren bir paraparezi ile başlar. Başlangıçtan itibaren özürllülük ilerleyici seyir gösterir. Prognoz kötüdür(Miller AE. ve ark. 2006).

Sekonder progresif multiple skleroz (SP-MS): %30-50 oranında görülür. Başlangıçta relaps-remisyonla giden hastalık seyrinin ardından relapsları, minör remisyonlar ve platolar gösteren seyir takip eder. Bu fazda özürllülük ataklardan bağımsız bir biçimde de ilerleme gösterir. Sekonder progresif faza geçiş aşamasındaki hastalar için transizyonel MS terimi kullanılabilir. En çok otuzlu yaşların sonunda gelişir((Lublin FD. ve ark. 2008, Bir LS. ve ark. 2009). MSS'de sürekli bir yıkım vardır. Yavaş bir şekilde nörolojik defisitlerde artma olur. Prognoz kötüdür(Miller AE. ve ark. 2006).

Progresif “relapsing” multiple skleroz (PR-MS): MS'in en kompleks olan formudur. %4-5 oranında görülür. Sekonder progresif MS zemininde ya da başlangıçtan itibaren progresif seyir gösteren olguların az bir kısmında, süperimpoze ataklar gözlenebilir, bu olgular ‘relapsing progresif’ MS olarak isimlendirilebilmekle birlikte, bu tür gidiş aslında son iki temel profilin deviasyonu olarak da değerlendirilebilmektedir. ABD Ulusal Multiple Skleroz Derneği bunu da ayrı bir form olarak kabul etmiştir((Lublin FD. ve ark. 2008, Bir LS. ve ark. 2009). Oluşan nörolojik defisitlerdeki kayıp geri dönmez. Mortalite oranı çok yüksektir(Kremenchutzky M. ve ark. 1999).

Benign multiple skleroz (B-MS): Benign MS ciddi sekel bırakmayan, genellikle hafif duyuşal belirtilerin olduğu seyrek ataklar ile karakterize, MRG'de düşük lezyon yükünün saptandığı retrospektif olarak konulan bir tanıdır. MS'in bu formunda kesinlikle progresyon görülmez^{124,125}. Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra EDSS skorları ≤ 3 olan hastalar benign MS olarak kabul edilir.

2.1.6.2. Klinik Bulgular

MS belirgin klinik heterojenite gösterir. Bu, MS'in başlangıç yaşı ve şekli, atak sıklığı, şiddet ve sekellerine, progresyonun yaygınlığına ve zaman içindeki kümülatif defisitine bağlıdır(Lublin FD. ve ark. 2008).

MS inflamasyonu beyin, spinal kord veya optik sinirin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Dolayısıyla MS, MSS ile ilişkili her türlü belirtiyeye yol açabilir(Schapiro R. 2006). MS'de demiyelinizasyon, epizodlar/ataklar halinde oluşur ve bu epizodlar klinik olarak bulanık görme, çift görme, optik nörit, vertigo, güçsüzlük, paresteziler, dengesizlik, serebellar bulgular gibi lezyonun yerine göre değişebilen pek çok nörolojik belirti ile kendini gösterir(Tihan AK. 2008).

Hastalığın kendisine bağlı demiyelinizasyon ile ilişkili semptomlara '*primer semptom*' denir. Beyinde motor liflerle ilgili bir alanda demiyelinizasyon var ise kuvvetsizlik, koordinasyon ile ilgili bir alan etkilenmiş ise koordinasyon bozukluğu, duyu ile ilgili bir alan etkilenmiş ise uyuşma, yanma, karıncalanma hissi gibi semptomlar görülür. '*Sekonder semptom*' ise primer patolojiye direkt bağlı olmayan semptomlardır. Örneğin bazı hastalarda hareketsizlik, osteoporoz ve kontraktürlere bağlı güçsüzlük ve sertlik gelişebilir. Kronik bir hastalık olarak MS, kişinin hayata bakışı ve mücadelesi ile ilgili değişikliklere, dolayısı ile depresyon, öfke ve evlilik sorunlarına yol açabilir. Bunlara da '*tersiyer semptom*' denir(Schapiro R. 2006).

Motor Belirtiler:

MS'de ilk belirti olarak motor tutulum %32-41 oranında görülür. En sık görülen motor belirti ekstremitelerde kuvvet kaybıdır. Bacaklarda kuvvetsizlik üst ekstremitelere oranla daha sıktır. Motor belirtiler; kortikospinal, kortikobulber yolların tutulumu, serebellar ve duyuşal yollardaki patolojilerin birlikteliği ile ortaya çıkar.

Duyuşal Belirtiler:

MS'in en sık görülen başlangıç belirtilerindendir ve hastalık sürecinde belli zamanlarda hastaların %90'ında görülür. MS hem pozitif duyuşal belirtilere (dizestezi, allodini) hem de negatif duyuşal belirtilere (hipoestezi) neden olur. En sık gözlenen duyuşal bozukluklar değişik derecelerde vibrasyon ve eklem pozisyon hissinde bozukluk, dört ekstremitenin distal kesimlerinde ağrı ve hafif dokunma hissinin kaybı, ekstremitte ve gövdede yamalı alanlar tarzında ağrıdır. Tat almada bozukluk, iştmede bozukluk ve vertigo olabilmektedir(Miller AE. ve ark. 2003).

MS hastalarında görülen karakteristik bir duyuşsal bulgu 'kullanışsız el sendromu'dur. Bu sendromda, hastalarda üst ekstremitede seçici olarak propriozeptif duyu kaybı vardır ama dokunma duyuşu, motor ve serebellar muayene normaldir. MS hastalarının üçte birinde görülen bir diğer duyuşsal bulgu 'Lhermitte belirtisi'dir. Baş fleksiyonda iken boyundan aşağı ekstremiteye doğru yayılan elektriklenme hissine denir(Schapiro R. 2006).

Serebellar belirtiler:

MS hastalarının %50'sinde görülür. Serebellar bozukluklar MS hastalarının yaşam kalitesini en çok bozan belirtilerdendir. En sık gövde ataksisi bulunur. İntansiyonel tremor, ataksi, nistagmus, dizartri, dismetri, disdiadokokinezi en sık görülen serebellar belirtilerdendir(Bir LS. ve ark. 2009).

Görsel Fonksiyon Bozuklukları:

MS'in başlangıç bulgularının %14-23'ünü oluşturur. Görme yolları ile ilgili belirtiler optik nörit, diplopi, nistagmus, oküler dismetri ve internükleer oftalmopleji şeklinde özetlenebilir.

Optik nöropati, tek taraflı görme kaybı ile fotofobi ve göz hareketleri ile artan ağrı ve eşlik eden tek taraflı baş ağrısı ile karakterize MS'in sık görülen belirtilerinden biridir. Muayenede görme keskinliğinde azalma ve santral skotom görülür(McDonald I. ve ark. 2006). Hastaların çoğunda (% 95) tek taraflı başlar ve günler içinde artarak maksimum şiddete ulaşır. Bu durum tam görme kaybına kadar ilerleyebilir. şiddetli görme kayıplarında bile tam veya tama yakın düzelme olur. Optik nöritten iyileşmenin ne zaman olacağını tahmin etmek mümkün değildir. Ancak hastalarda iyileşme çoğunlukla 6 hafta içinde olurken, bazı hastalarda 12 aya kadar devam eder.

MS'e bağlı optik nöropatide 'Uhthoff fenomeni' görülebilir ancak optik sinir demiyelinizasyonuna spesifik değildir. Tipik olarak, hastalar egzersizle ve sicağa maruz kaldıklarında görme azalması hatta tam görme kaybından yakınrlar, soğuma ile yakınmalar düzelir. Bu fenomen demiyelinize sinirde iletimin sıcakta kesintiye uğraması ile ilişkilendirilmektedir.

Optik sinir demiyelinizasyonunda görülen diğer fenomen de 'Pulfrich etkisi'dir. Düz çizgide ilerleyen cisimler eliptik olarak hareket ediyormuş gibi algılanır. Bu da bir optik sinirde diğerine göre yavaş iletim olmasına bağlanmaktadır.

Bütün optik nöritler MS olmamakla birlikte MRG'de lezyon olan hastaların yaklaşık %70'i, olmayanların ise %40'ı beş yıl içerisinde MS'e dönüşürler.

Beyin Sapı Belirtileri:

Nistagmus ve diplopi en sık görülen beyin sapı belirtisidir. Nistagmus en sık görülen göz hareket bozukluğudur. En sık bakışla uyarılan, horizontal jerk nistagmusu saptanır. Diplopi, beyin sapında III., VI. ve nadiren IV. kranial sinirin etkilenmesi sonucu ortaya

çıkır. MS'de karakteristik ve en iyi bilinen okulomotor patoloji internükleer oftalmopleji(INO)'dir(Miller AE. ve ark. 2003

,McDonald I. ve ark. 2006). INO en sık MS'de(%34-53 oranında) izlense de diğer beyinsapı lezyonlarında da oluşabilir. Bilateral de olabilir ve bu özellikle hastalığın ilerleme sürecinde gözlenir(Barnes D. ve ark. 1992). INO, özellikle genç yaşlarda görülürse MS'in kuvvetli bir belirtisidir. MS hastalarında, nadiren gözlerde vertikal bakıştaki bozulma ile giden skew deviasyon görülebilir(Lublin FD. ve ark. 2008).

Diğer Kranial Sinir Bulguları:

Trigeminal nevralji, fasial miyokimi, hemifasial spazm MS hastalarında görülebilir. Tek taraflı fasial paralizi MS hastalarında %1-4 oranında bildirilmiştir. Klasik yüz felcinden farklı olarak tat duyusu hiç etkilenmez ve tam iyileşme tipiktir. Fasial miyokimi, bazen fasial paralizi takip eder, bazen de tek başına bir belirtir olabilir(Lublin FD. ve ark. 2008).

Baş dönmesi hastaların %15 kadarında ilk belirtidir. Hastalık gidişi boyunca görülme sıklığı %50'ye kadar çıkar. Tat duyusu azalması ve işitme kaybı çok nadiren görülür. Yutma zorluğu atak belirtisi olarak ya da hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür(Boz C. ve ark. 2009).

Mesane, Bağırsak, Cinsel İşlev Bozuklukları:

Sifinkter ve cinsel işlev bozukluğunun yaygınlığı alt ekstremitelerdeki motor bozukluk ile paralel seyredir. Miksiyon bozukluğu MS hastalarının %5'inde başlangıç belirtisidir. Hastalık süresi içinde hastaların %80'inde görülebilir. Yetişememe şeklinde idrar kaçırma, sık idrar yapma, damlama şeklinde idrar yapma şeklinde olabilir. MS'de sık görülen nörojenik mesanede ya dolumda yetersizlik, ya boşaltmada yetersizlik ya da her ikisi de olabilir. En sık dolumda yetersizlik görülmektedir(McDonald I. ve ark. 2006).

Bağırsak fonksiyon bozukluğu, MS olgularında %60 oranında görülür. Konstipasyon, gaita inkontinansından daha sık bir bulgudur ve hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir. Bu durum otonomik disfonksiyon ve hareketlerde yavaşlamaya bağlı olarak gelişmektedir. Bir diğer neden de sık idrara çıkış nedeni ile az sıvı alımıdır. Diğer bağırsak fonksiyon bozuklukları ise; diyare, meteorizm, kolon hareketlerinde yavaşlama ve ileustur(McDonald I. ve ark. 2006).

Cinsel işlev bozuklukları MS hastalarında erkeklerin %91'ini, kadınların %72'sini etkilemektedir. Erkeklerde en sık, erektil disfonksiyon, libido azalması ve ejakulasyon bozukluğu olabilir. Kadınlarda libido azalması, vajinal sekresyon azalması ve genital duyu kaybı olabilir. MS'de özellikle yorgunluk, spastisite, ağrı, mesane ve barsak disfonksiyonları cinsel fonksiyonları etkileyebilir(Boz C. ve ark. 2009).

Spastisite:

MS olgularında yaygın olarak karşımıza çıkan, hareket kısıtlılığına, eklem kontraktürlerine, yürüme ve transfer zorluklarına, kötü hijyene ve 'Günlük yaşam aktivitesi'nin (GYA) kısıtlanmasına yol açan önemli bir sorundur. Geçici ya da sürekli kas tonusu artışı bazen de ağrılı kramplar şeklindedir. Özellikle alt ekstremitelerde olur. PP-MS özellikle spastik paraparezi ile başlayabilir(Miller AE. ve ark. 2003, McDonald I. ve ark. 2006).

Kognitif Bozukluklar:

MS hastalarının yaklaşık %60'ında değişik düzeylerde kognitif bozulmalar görülür. İleri evre hastalarda demans görülebilir. Yeni çalışmalar erken dönem hafif MS hastalarının %50 kadarında hastalar tarafından dikkate alınmayan ve engelilik durumunu etkilemeyen kognitif bozulmalar olduğunu göstermektedir. Bu süreç dikkatte azalma, işleme hızında yavaşlama, yürütücü işlevlerde bozulma ve bellek bozuklukları ile karakterizedir. Buna karşın dil işlevleri ve diğer entellektüel işlevler korunmuştur. Bu özellikler 'subkortikal demans' başlığı altında toplanmaktadır. Kognitif işlevlerdeki gerileme, ölçülebilir MRG parametreleri ile özellikle de ak madde hacmindeki kayıpla, korpus kallosumdaki incelmeye ve beyin atrofisi ile ilişki göstermektedir(Lublin FD. ve ark. 2008).

Parestezi ve ağrı:

MS olgularında %40-65 oranında görülmektedir. %10'u akut, geri kalanı kronik ağrı şeklinde karşımıza çıkar(Barnes D. ve ark. 1992). Akut ağrı çoğunlukla şiddetli, ani ve yanıcı tarzda olur. Uzun sürelidir ve radikülopati veya yumuşak doku yaralanması ile karıştırılmamalıdır. Tedaviye dirençli olabilir. Bu tür olgularda genellikle posterior kolon demiyelinizasyonu bulunmuştur ve trisiklik antidepressanlar etkili değildir(Solaro C. ve ark. 2003). Ağrılı bacak spazmları, genellikle EDSS skoru artmış, bası yaraları olan olgularda görülmektedir(Henze T. 2005). Ağrı doğrudan MS ile ilişkili olabileceği gibi, yanlış postüre bağlı kas ve eklem ağrıları şeklinde de olabilmektedir. Sebebi bilinmeyen ağrı ve üst motor nöron tutulum bulguları olan olgularda MS olasılığı akla gelmelidir(Henze T. 2005).

Paroksizmal belirtiler:

MS olgularının %15-17'sinde görülür. Duyusal uyaran, anksiyete, hiperventilasyon, gövde ve ekstremitte hareketi ile tetiklenebilir(Miller AE. ve ark. 2003). MS olgularında görülen paroksizmal belirtiler; tonik nöbetler, ağrılı tonik spazm, epilepsi, istem dışı hareketler, dizatri, ataksi, Lhermitte belirtisi, kaşıntı, parestezi/ağrı/yanma, trigeminal nevralsi, atipik nevralsi, baş ağrısı olarak sıralanabilir.

Uyku Bozuklukları:

Sağkalım ile doğrudan bağlantısı olan uykunun periyodik olarak birbirini izleyen iki değişim dönemi vardır. Bunlar hızlı göz hareketlerinin olduğu REM (rapid eye movements) ve olmadığı nonREM (NREM) dönemleridir. Ortaya çıkan elektroensefalografik (EEG)

değişimlere dayanarak sağlıklı bireylerde önce 4 evreden oluşan NREM dönemi görülür. İlk iki evre yüzeysel, son iki evre derin uyku dönemini oluşturur. Bu evreden sonra REM evresi görülür. Sağlıklı erişkin bireylerde NREM uykunun %75'ini, REM dönemi %25'ini oluşturmaktadır. Gece uykusu boyunca uykunun süresine bağlı olarak her biri yaklaşık 90-120 dakika süren 3-6 arasında NREM-REM dönemleri oluşur. Uykunun ilk üçte birinde NREM'in derin basamakları egemen durumdadır. Uykunun ortasında ve ikinci yarısından yavaş dalgalı uyku süresi kısılır, REM dönemi süresi uzar(Morin CM. ve ark. 1998).

Uyku-uyanıklık kontrolü beyin sapı çıkan retiküler aktive edici sisteminin(ARAS) spesifik nöronal grupları tarafından oluşturulur:

- 1- pedüncülopontin nükleus (kolinerjik)
- 2- laterodorsal tegmental nükleuslar (kolinerjik)
- 3- lokus sereleus (nonadrenerjik)
- 4- rafe nükleusları (serotonerjik)

ARAS; intralaminar talamik nükleuslar, posterior hipotalamus, bazal ön beyine projeksiyon yaparlar. Uyku- uyanıklık döngüsünde yer alan diğer nörotransmitterler:

- 1- histamin (tuberomamiller nükleus): tetikte olma ve uyanıklığı artırır
- 2- dopamin (ventral tegmental alan): uyanıklığı artırır
- 3- hipokretin(dorsolateral hipotalamus): uyanık olma halini artırır
- 4- uykuyu arttıran nörokimyasallar: γ amino bütirik asit (GABA)(ventrolateral preoptik alan), galanin, adenozin, sitokinler (interlokinler, C-reaktif protein, tümör nekroz faktör α), prostaglandin D2, delta uykusu indükleyen peptid, muramil peptidler, büyüme hormonu salgılatıcı faktör, kortistatin, opioid peptidleri.

MS'li hastalarda %25 ile %54 arası değişen oranlarda bildirilen uyku bozuklukları, normal popülasyondan çok daha sık görülmekle birlikte hastanın yaşam kalitesini ciddi derecede etkileyen bulgulardandır(Bamer AM. ve ark. 2008). Bu hastalığın seyrinde görülen uyku bozuklukları; insomni, sirkadiyen ritim anormallikleri, huzursuz bacak sendromu, periyodik bacak hareketleri, uyku sırasındaki solunum anormallikleri, narkolepsi, REM uykusu davranış bozuklukları ve ilaçların yol açtığı uyku bozuklukları başlıkları altında incelenebilmektedir(Caminero A. ve ark. 2011). Bu uyku bozuklukları yorgunluk, duygudurum bozukluğu, dikkat ve konsantrasyon eksikliği, hafıza bozuklukları yaparak hastaların günlük aktivitelerini engellemektedir. MS hastaları uyku bozukluğu yaşadıklarında anksiyete, depresyon, yorgunluk, ağrı ve kognitif bozukluk ortaya çıkmakta ve bu durumlar uyku bozukluğunu daha da arttırmaktadır(Kaya T. ve ark. 2009). Uyku anormallikleri MS hastalarında, hastanın yaşam kalitesini etkileyen durumlardır.

İnsomni: MS'li hastaların %10-15'inde görülmektedir. Bu hastalarda en sık gözlenen semptom çok erken uyanmaktır(Schutte-Rodin S. ve ark. 2008). Etiyolojisi multifaktöriyeldir ve nokturi, spastisite, seksüel disfonksiyon, nöropatik ağrı, depresyon ve anksiyete eşlik

eden uyku kalitesini bozan nedenlerdir(Alarcia R. ve ark. 2004). İnsomni yorgunluk, duygu durum bozukluğu, dikkat ve konsantrasyon eksikliği, hafıza bozuklukları yaparak hastaların günlük aktivitelerini engellemektedir(Winkleman J. ve ark. 2005).

MS'li hastalarda %50-80 oranlarında görülen nörojenik mesane semptomları uykunun bozulmasına katkıda bulunmaktadır(Stanton BR. ve ark. 2006). Noktüri her gece hastanın birkaç kez yataktan kalkmasına ve uykunun bölünmesine neden olmaktadır. Hastalığın seyrinde %40-70 oranlarında görülen özellikle bacakları etkileyen ve ağrılı olabilen spastisite insomni oluşumunda önemli bir faktördür(Crayton H. ve ark. 2004). Seksüel disfonksiyon da anksiyeteye neden olup uyuma güçlüğü yapmaktadır(Crayton H. ve ark. 2004). Yine hastaların %65'ten fazlasında farklı tiplerde görülen nöropatik veya nöromüsküler ağrılar da uyku kalitesini bozmaktadır(O'Connor AB. ve ark. 2008). Bu hastalarda %50 oranında depresyon, %41 oranında anksiyete görülmektedir ve bu psikiyatrik bozukluklar da insomniye katkı sağlamaktadır(Paparrigopoulos T. ve ark. 2010).

Sirkadiyen Ritim Bozuklukları: Endojen sirkadiyen uyu-uyan sistemi ile çevresel durumlar arasındaki asenkronizasyondan dolayı sirkadiyen ritim anormallikleri çıkmaktadır. Sirkadiyen ritim bozukluğunun suprakiazmatik nükleusdaki, gelen ve giden yollardaki demiyelinizasyon sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir(Taphoorn MJ. ve ark. 1993). Sirkadiyen ritim bozukluğu insomniye ve gündüz uyuklamaya yol açmaktadır ve bu hastalardaki en sık şikayet yorgunluktur(Baker S. ve ark. 2000).

Huzursuz Bacak Sendromu: Huzursuz bacak sendromu (HBS), geceleri ortaya çıkan ya da kötüleşen, şiddeti istirahatle artan, hareket etmekle ya da yürümeyle azalan, hoş gitmeyen bir duyum ve ekstremitelerin hareket ettirilmesi isteği ile karakterize bir parasomnidir(Allen RP. ve ark. 2003).

HBS, MS'li hastalarda insomni ve gündüz uykulu olma haline yol açmakta ve uyku kalitesini ve günlük işlevlerdeki yaşam kalitesini azaltmaktadır.

HBS'nin prevalansı, genel popülasyonda %1-12, MS hastalarında %4,2-19 arasındadır(Ondo WG. ve ark. 2009, Högl B. ve ark. 2005, Deriu M. ve ark. 2009). MS hastalarının kliniğinde çok sık rastlanan spazmlar, parestezi, dizestezi ve bacaklardaki spastisitenin neden olduğu yanlış huzursuz bacak sendromu tanısı bu prevalansın yüksek olmasına katkı sağlamaktadır(Crayton H. ve ark. 2004).

MS'li hastalardaki HBS'nin patogenezi çok açık olmamakla birlikte spinal kord hasarı major role sahiptir(Manconi M. ve ark. 2008). Spinal kordun hasarına bağlı, inen ve çıkan yollardaki bozulmayla serebrospinal iletimsizlik bu semptomlara yol açmaktadır. Çalışmalarda; HBS saptanan MS hastalarında, HBS olmayanlara göre daha fazla servikal spinal kord lezyonu olduğu tespit edilmiştir(Manconi M. ve ark. 2008).

MS hastalarında hastanın yaşının, hastalığın süresinin, hastalık tipinin primer progresif olmasının, 'Expanded Disability Status Scale (EDSS)' puanının özellikle de piramidal ve duyusal EDSS subskorlarının yüksek olmasının huzursuz bacak sendromu için yatkınlık oluşturduğu belirtilmektedir(Trenkwalder C. ve ark. 2010).

Periyodik Bacak Hareketleri: Periyodik bacak hareketleri genellikle bacaklarda olmakla birlikte bazen gövdeyi de kapsayan ritmik kas seğirmesi, sıçramasıdır.

Periyodik bacak hareketlerinin prevalansının polisomnografik çalışmalarda MS hastalarında %36, kontrollerde %8 olduğu tespit edilmiştir(Bonati MT. ve ark. 2003). Patoloji ve nörofizyolojisi tam açıklanamamasına rağmen çalışmalarda bu durumun diğer beyin bölgelerinden ziyade serebellum ve beyin sapındaki artmış yükten kaynaklandığı gösterilmiştir(Ferini-Strambi L. ve ark. 1994).

Uyku Sırasındaki Solunum Anormallikleri: Uyku apne sendromu, uyku sırasında oluşan solunum durmaları, uyku bölünmesi, oksijen yoğunluğunda azalma ve gündüz artmış uyku hali ile oluşan bir klinik tablodur. Genel populasyonda obstruktif uyku apne ile gündüz uykulu olma hali prevalansının erkeklerde %4, kadınlarda %2 oranında görüldüğü bildirilmektedir(Eker E. 1996). MS hastalarında rapor edilen uykudaki solunum anormallikleri obstruktif uyku apne sendromu, santral uyku apne sendromu, paroksizmal hiperventilasyon, solunum kasları zayıflığı ve uyku sırasında olan ölümdür(Young T. ve ark. 1993).

Bulber kasların ve diyafragmanın etkilenmesi sonucunda uyku sırasında olan solunum anormallikleri gelişmektedir. Diyafragmanın etkilenmesiyle noktural desatürasyon daha çok REM uyku döneminde izlenmektedir. Diyafragma aktivitesi korunsa da iskelet kas aktivitesinin azalmasına bağlı olarak da REM uykusu etkilenmektedir. Araştırmacılar bu anormalliklerin beyin sapı çevresindeki özellikle retikulospinal yolaktaki demiyelinizan lezyonlarla üst solunum yollarındaki regülomotor kontrolün bozulmasından kaynaklandığı üzerinde durmaktadır(Ferini-Strambi L. ve ark. 1994). Yine bir çalışmada da MS'li hastalarda meduller tegmentumun etkilenmesiyle obstruktif apne oluşabildiği ifade edilmiştir(Trojan DA. ve ark. 2008). Diğer nedenler olarak da inaktivite veya obezite ile ağrı ve spastisite için kullanılan ilaçların farenksdeki kas tonusunu gevşetmesi gösterilmiştir(Crayton H. ve ark. 2004).

Narkolepsi: Hipersomni, gündüz uykulu olma hali, gündüz uygun olmayan vakitte uyuyakalma olarak tanımlanmaktadır. Tanı anamnez ve polisomnografik tetkikle konulmaktadır(Javaheri S. 2010).

Genel popülasyonda narkolepsi prevalansı %0,047'dir(Ohayon MM. ve ark. 2002, Nishino S. ve ark. 2005). Sekonder narkolepsi nedenlerinde kalıtsal hastalıklar, MSS tümörleri ve kafa travmalarından sonra dördüncü sırada % 12'lik oranla MS gelmektedir(Ohayon MM. ve ark. 2002). Narkoleptik hastaların %95'inde ve MS hastalarının %50-60'ında DR2 halotipi pozitifdir. DQB1*0602 HLA'sı narkolepsiyle ilişkili bir genetik faktördür ve MS hastalarındaki narkolepsi varlığını ve ciddiyetini etkilemektedir(Ohayon MM. ve ark. 2002). Narkolepsi ve katapleksili hastalarda lateral hipotalamusdaki nöronlardan salınan bir nöropeptid olan hipokretin-1 seviyesinin serebrospinal sıvıda azaldığı belirlenmiştir(Ohayon MM. ve ark. 2002). Bu nöronları etkileyen otoimmün bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Hipokretin-1 uyku-uyanıklık siklusunu düzenleyen bir nörotransmitterdir ve hipotalamik inflamatuvar lezyonlardan dolayı hipokretinerjik sistemin reversibl disfonksiyonu MS hastalarındaki narkolepsiden sorumludur(Ohayon MM. ve ark. 2002, Nishino S. ve ark. 2005).

REM Uykusu Davranış Bozukluğu(RDB): REM uykusunda kas atonisinin olmaması ve rüya içeriğiyle ilgili karışık motor aktivite ve konuşmanın olmasıyla karakterize olan son zamanlarda tanımlanan bir parasomni, REM uykusu davranış bozukluğu olarak bilinmektedir(Winkleman J. ve ark. 2005). Prevalansı %0,38-%0,5'tir ve yaşlı ve kadınlarda daha sık görülmektedir(Kato T. ve ark. 2003). MS'li hastalarda yapılan iki çalışma REM uyku davranış bozukluğu prevalansının %2.2 - %3,2 aralığında olduğunu bildirmiştir(Gómez-Choco MJ. ve ark. 2007).

RDB'nin %60'ı idiyopatiktir fakat multisistem atrofi, Lewy-cisimciği hastalığı, Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda ve MS'de sıkça rastlanmaktadır(Kato T. ve ark. 2003). Olson ve ark.nın 93 REM uykusunda davranış bozukluğu olan hastayı gözden geçirdikleri çalışmalarında, hastaların %57'sinde nörolojik hastalık (Parkinson hastalığı, multiple sistem atrofisi, demans, narkolepsi) tespit etmişlerdir(Frenette E. 2010). Ayrıca RBD, özellikle selektif serotonin geri alım inhibitörleri(SSRI) kullanımı ile ağırlaşabilir yada tetiklenebilir(Kaminska M. ve ark. 2012).

RDB MS'in ilk belirtisi olarak yada hastalığın seyrinde ortaya çıkabilir. Plazzi ve Montagna, MS başlangıç belirtisi olarak RDB tarifleyen 25 yaşında genç bir kadın hastayı ACTH ile tedavi ettiğini duyurmuş(Plazzi G. ve ark. 2002), Tippmann-Peikert ve ark, MS hastası 51 yaşındaki bayan hastada akut beyin sapı lezyonu lezyonu ile RDB 'yi ilişkilendirmiştir(Tippmann-Peikert M. ve ark. 2006). Gomez-Choco ark, 135 MS hastasının kohort çalışmasında 3 RDB'li MS hastası tariflemiş ve hastalardan yalnızca birinde dorsal ponda lezyon varken, diğer ikisinde provokatif faktör olarak SSRI kullanımı olduğunu belirtmiştir(Gómez-Choco MJ. ve ark. 2007).

Patofizyolojik mekanizmada REM uykusu sırasındaki kas tonusundan sorumlu olan retiküler formasyon, lokus ceroleus, pedinkulopontin bölgelerindeki hasardan kaynaklandığı düşünülmektedir(Frenette E. 2010). Bu hasar beyin sapındaki destrüktif inflamatuvar lezyonlarla olmaktadır(Olson EJ. ve ark. 2000).

Psikiyatrik Bozukluklar ve Depresyon:

MS'de en sık görülen psikiyatrik bozukluklar depresyon, bipolar bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, öfori, intihar düşünceleri, yas, antisosyal davranış, psikoz ve duygusal labilitedir. Bu belirtiler günlük etkinlikleri engellemekte ve bilişsel işlevleri de bozarak yaşam kalitesini birçok farklı şekilde olumsuz etkilemektedir(De Sousa EA. ve ark. 2002).

Psikiyatrik belirtiler, ataklarla birlikte ortaya çıkıp, yeni bir demiyelinizasyon epizodunun temel göstergesi olabilir. Psikiyatrik belirtilerin başlangıçta tek başına ya da hafif nörolojik belirtilerle birlikte ortaya çıktığına dair çok sayıda vaka bildirimini de bulunmakla birlikte bu alandaki kapsamlı çalışma sayısı azdır(Asghar-Ali AA. ve ark. 2004).

MS'de antisosyal davranış ve psikoz nadiren oluşmaktadır. Daha çok psikotik bozukluk tablosu ile başlangıç ve alevlenme rapor edilmiştir(Jongen PJH. 2006). Duygudurum bozukluğu ile başlayan vaka bildirimlerinin de psikotik özellikte olduğu dikkat çekmektedir(Asghar-Ali AA. ve ark. 2004, Clarke T. ve ark. 1998). Bazı veriler MS ve bipolar hastalık arasında tahminen genetik olduğu düşünülen komorbid ilişki göstermiştir(Ropper

AH. ve ark. 2006). Sorunlarla başa çıkmada güçlük, öfori ve emosyonel labilite karşılaşılan diğer sorunlardır(Wallin MT. ve ark. 2006).

MS'de depresyon, hastalığın seyri sırasında ya da başlangıç belirtisi olarak ortaya çıkabileceği gibi, depresyon sıklığı da genel populasyona oranla 2-3 kat fazladır. Genel popülasyonda depresyonun yaşam boyu prevalansı, yaklaşık olarak %15 civarında iken, bu oran MS'in başlangıcının ardından %50'ye kadar yükselmektedir. MS hastalarında depresyon, kronik hastalıkları ya da benzer şekilde engel yaratıcı nörolojik durumları olan diğer hastalardan çok daha yaygın görülmektedir(De Sousa EA. ve ark. 2002).

MS hastalarındaki depresyon için; irritabilite, hayal kırıklığı ve isteksizlik gibi belirtiler; suçluluk duyguları ve düşük benlik saygısına kıyasla daha tipiktir. Primer major depresyon ve MS'e bağlı gelişen depresyonda insomni, iştah bozukluğu ve yorgunluk gibi depresyonun klasik nörovejetatif semptomları eşit derecede görülmektedir(Lee K. ve ark. 1991).

İntihar düşüncesi ve girişimleri de MS hastalarında sık görülebilir. Özellikle erkek cinsiyet, 30 yaş öncesi MS'in başlaması, yeni tanı konması, majör depresyonun varlığı ve depresif belirtilerin şiddeti ile yakından ilişkilidir(Compston A. ve ark. 2006). MS'deki intihar oranları genel popülasyona ve diğer birçok nörolojik bozukluğa kıyasla 7 kat daha fazladır, bazı araştırmalarda ölümlerin %15'nin nedeni olarak gösterilmektedir.

Hastalarda yüksek depresyon yaygınlığının altında yatan çeşitli mekanizmalar olabilir. İlk olarak tanı, prognoz ve gelecek hakkındaki belirsizlikler, strese tepki olarak depresyon gelişmesine neden olmakta, eğer hastanın bu kısır döngüyü kırmak için gerekli psikolojik kaynakları yoksa zaman içinde kronik klinik depresyon gelişebilmektedir(Ziemssen T. ve ark. 2007) .

İkinci olarak MS'de nöroenflamatuar hastalık süreci depresyonun gelişmesine ya da şiddetlenmesine katkı sağlayabilmektedir. Pro-enflamatuar sitokinlerin salınması depresyon için altta yatan bir yatkınlığı pekiştirebilecek iştah kaybı, uyku bozuklukları, asteni ve kilo kaybı gibi vejetatif semptomlar ortaya çıkarabilmektedir.

Biyolojik ve psikolojik etkenlerin etkileşimi depresif belirtileri alevlendirebilmektedir. Örneğin stres hipotalamo-pitüiter-adrenal eksenin ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna neden olmakta ve bunlarda belirli koşullar altında proenflamatuar sitokinlerin saliverilmesi için immün sistemi uyarabilmektedir(Ziemssen T. ve ark. 2007, Kern S. ve ark. 2009).

Nörodejenerasyona bağlı olarak beyinde ortaya çıkan yapısal değişiklikler depresyonun gelişmesine katkı sağlayabilmektedir(Compston A. ve ark. 2006, Verhaak PFM. 1997).

Depresyon, uygulanan tedavilerin yan etkisi olarak da gelişebilmektedir. Kortikosteroidler ve INF-b, bu hastalardaki depresyonun en önemli nedenlerinden birini oluşturmakla birlikte uykusuzluk ve anksiyete artışı da bu ilaçların en sık görülen yan etkilerindedir. Steroid kullanımıyla ortaya çıkan psikiyatrik bozukluklar; bir vaka serisinde %40 depresyon, %28 hipomani, %8 miks manik ve depresif belirtiler, %14 psikoz, %10 deliryum tablosu olarak belirlenmiştir(Tihan AK. 2008). Benzer şekilde 1996 yılında yapılan

bir çalışmada, IFN-b tedavisinin MS hastalarında %40 oranında depresyon ve yorgunluğa neden olduğu belirtilmiştir(Falcone NP. ve ark. 2005). Ancak tedavi edilmemiş MS hastalarında da depresyon sıklığı yüksektir ve IFN-b tedavisiyle aslında artmadığı, hatta hastalığın tedavisi nedeniyle azaldığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur(Falcone NP. ve ark. 2005).

INF-b kullanan hastalarda intihar riskinin arttığından da söz edilmektedir. Yüksek doz interferon olarak intihar girişiminde bulunan bir vaka bildirilmiş ve bir başka vakada da yüksek doz IFNb 1a başlanmasıyla ciddi intihar düşüncelerinin eşlik ettiği bir depresyon tablosunun oluştuğu, ilacın kesilmesiyle bu tablonun hızlıca düzeldiği rapor edilmiştir(Falcone NP. ve ark. 2005).

Yorgunluk:

Yorgunluk MS'in her döneminde ve tipinde sık görülen, MS için karakteristik bir bulgudur ve hastaların %50-90'ında görülen önemli bir yakınma sebebidir(McDonald I. ve ark. 2006). Olguların yaklaşık 1/3'ünde en sık özürülük nedeni ve ilk belirtidir(Schreurs KGM. ve ark. 2002). Hastalar tarafından bu semptom, hastalık ortaya çıkmadan öncekinden farklı, anormal ve aşırı bir yorgunluk hissi olarak tarif edilirken, yazarlar ise yorgunluğu 'fiziksel ve mental enerji eksikliği' ya da 'halsizlik hissi' şeklinde tanımlamaktadır(Kroencke DC. ve ark. 2000). Genellikle yapılan aktivite şiddeti ile orantısız bedensel tükenme şeklinde, tipik olarak sıcaklık ile artıp soğuk ile azalan yorgunluğun hastaların yaşam aktiviteleri, iş kapasitesi, aile ve sosyal yaşamı üzerine de olumsuz etkileri bulunmaktadır(Koch D. ve ark. 2008). Bazı hastalarda yorgunluk her zaman vardır, dinlenme ve uyku ile azalmaz(Lublin FD. ve ark. 2008). Yorgunluğun derecesi hastalığın şiddeti ve diğer belirtileri ile zayıf korelasyon gösterir. Hastalığın kendisine bağlı olabileceği gibi depresyon ya da noktüri ve spazmlara bağlı uyku düzensizliği gibi sekonder nedenlere bağlı da gelişebilir. Sıklıkla güçsüzlük ve depresif duygudurumla karışabilir ancak her iki durumdan bağımsız olarak bulunabilir(Dittner AJ. ve ark. 2004). MS'de oluşan yorgunluk özellikle öğleden sonraları meydana gelir. Depresyona bağlı olan yorgunluk ve bitkinlik ise genellikle sabah saatlerinde başlar. Bu iki farklı durumun klinik ayırımının yapılması önerilmektedir(Béthoux F. 2006).

Yorgunluğun tedavisi zor ve karmaşıktır; çünkü MS'li olgularda gözlenen yorgunluğun mekanizması tam olarak anlaşılammıştır(Bakshi R. ve ark. 2000). Cinsiyet, psikosomatik mekanizmalar, uyku bozuklukları, fiziksel özürülük ve depresyon ile yorgunluk arasındaki ilişki farklı çalışmalarda incelenmiş, ileri sürülen periferik ve santral mekanizmalar ile fizyopatoloji tam olarak açıklanamamıştır(Bakshi R. ve ark. 2000).

Depresyon ve yorgunluğun MS'de sık birliktelik göstermesi etyopatogenezde ortak mekanizmaların rolü olabileceğini düşündürmektedir. Hastalıkta oluşan immün değişiklikler, hipotalamo-pitüiter-adrenal aks bozuklukları ve bunlar arasındaki ilişki depresyon ve yorgunluk patolojisinden sorumlu tutulmaktadır(Randolph JJ. ve ark. 2000, Tuğlu C. ve ark. 2003). Benzer şekilde Bakshi ve ark.'nın çalışmasında, MS'de yorgunluk ve depresyon ilişkisinde, hem psikososyal faktörler hem de spesifik nöroanatomik yollardaki beyin lezyonlarının rol oynadığı sonucuna varılmıştır(Bakshi R. ve ark. 2000). Dolayısıyla birinin oluşmasına neden olan mekanizmalar diğerinin de oluşmasını tetikleyebilir.

MS hastalığında en yaygın ve engel yaratıcı yakınmalardan biri olan yorgunluğun bilışı olumsuz etkileyebileceği de bilinmektedir. Yorgunluk bilişsel işlevselliğin belli bir alanını etkilememektedir. Aksine MS’i olan bireylerin genel zihinsel etkinliğini sürdürme kapasitesini kısıtlamaktadır. MS’de yorgunluğun sebebinin bilinmemesine rağmen, bu türdeki yorgunluk için erken tedavi güçlü şekilde önerilmektedir(Rogers JM. ve ark. 2007).

2.1.6.3. Klinik Gidiş ve Prognoz

Klinik belirtilerin aralıklı olarak gelmesi MS’in en önemli klinik özelliklerinden biridir. Ataklar ,ateşin olmadığı bir dönemde 24 saati aşan, sıklıkla günler, haftalar süren ve tam ya da kısmi iyileşme ile sonuçlanan akut ya da subakut başlangıçlı bir ya da birden fazla nörolojik işlev kaybının görüldüğü epizodlardır. Ataklar en az 24 saat sürmeli ve bir önceki atakla arasında en az 1 ay olmalıdır(Confavreux C. ve ark. 2006). Atak belirtileri saatler günler içinde artar, tipik olarak 2-6 hafta sürer ve sonra düzeler. Düzelme bazen tamdır. Ancak her bir ataktan sonra giderek daha az remisyon gerçekleşir ve bu atakların % 40 kadarında kalıcı sekeller ortaya çıkar(Trapp BD. ve ark. 2009). Bazı hastalarda öyküde nörolojik bulgular ortaya çıkmadan birkaç hafta ile birkaç ay öncesinde aşırı yorgunluk, enerji kaybı, kilo kaybı ve müphem kas ve eklem ağrıları bulunabilir(Ropper AH. ve ark. 2006). Bazı hastalarda ilk ataktan sonra tam bir klinik remisyon görülebilir, bazılarında her biri tam remisyonla sonlanan birçok atak görülebilir. Ortalama atak sıklığı yılda 0.3 ile 0.4 arasında değişmektedir.

Klinik olarak saptanan atakların geri dönüşümsüz özürüllüğün birikimine katkısı oldukça sınırlıdır. Özürüllüğün ilerleyişi atak sıklığı ve formlarında olduğu gibi olgu bazında çok geniş yelpazeye dağılır. Ancak genel olarak 10 yılda yürümenin etkilendiği, 15-20 yıl içinde desteksiz yürüyemedikleri, 30 yıl içerisinde ise ancak bir-iki adım atabildikleri belirtilmektedir. Tekerlekli sandalyeye bağlanma RRMS hastalarında hastalığın başlangıcından ortalama 18-30 yıl, PPMS hastalarında ise 20 yıl sonradır. Yaşam süresi beklentisi hastalıktan çok az etkilenir(Ropper AH. ve ark. 2006). Prognostik faktörler şu şekilde özetlenebilir;

Faktörler	İyi prognoz kriterleri	Kötü prognoz kriterleri
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Başlangıç yaşı	Genç(<25y)	Geç(>40y)
Başlangıç belirtisi	Duyusal	Motor
Klinik gidiş	Relapslarla	Kronik Progresif
EDDS:3 olmasına kadar geçen süre	Uzun	Kısa
İlk iki yılda relaps oranı	Düşük	Yüksek

Tablo 1: MS’de Prognostik Faktörler

Az sayıda makalede ailede MS öyküsü, düşük sosyoekonomik seviye, ısı hassasiyeti ve polisemptomatik başlangıç da olumsuz prognostik faktörler olarak gösterilmiştir(Ropper AH. ve ark. 2006, Lublin FD. ve ark. 2008).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

MS'e spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Ancak MS tanısının konmasında BOS incelemesi, IgG indeksi ve oligoklonal bant tayini, uyarılmış potansiyeller ve MRG özellikleri tanıda yardımcı yöntemlerdir.

Beyin Omurilik Sıvısı İncelemesi:

Görünüm berrak, basınç normal, elektrolit ve glukoz normaldir. Atakta veya ataksiz dönemlerde hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak 10-20 lenfosit/cm³ gözlenebilir. BOS'da mm³ de 50'den daha az mononükleer pleositozis olabilir; hastaların %66'sında hücre sayısı normaldir. Hastaların %40'ında BOS proteini hafif (0.5-0.7 g/L) artmıştır. Bu artış 100 mg'dan fazla ise başka hastalıklar araştırılmalıdır.

Oligoklonal Bant:

Hastaların %70-90'ında BOS'da IgG artmıştır(Tournette WW. ve ark. 1984). İntratekal IgG sentezi MS için yüksek oranda karakteristiktir. Kabul gören ve önerilen, BOS ve serumda 'izoelektrik fokuslama' yöntemi ile oligoklonal bantların incelenmesidir. İzoelektrik fokuslama ile klinik kesin MS olgularının >%95'inde oligoklonal bant pozitifliği gözlenir. Ülkemizde pozitiflik oranı biraz daha düşük görünmektedir. BOS'da oligoklonal bantların pozitif, serumda negatif olması, ya da BOS'da serumdan daha fazla bant gözlenmesi MSS'de immunolojik aktivasyonun olduğunu gösterir. Oligoklonal bantlar MS'in başlangıcında negatif bulunabilir, ilerleyen dönemlerde pozitif olabilir. Pozitif saptandıklarında bir daha kaybolmazlar. Klinik izole sendrom olgularında oligoklonal bantların saptanması klinik kesin MS'e dönüşüm olasılığını arttırır.

IgG indeksi:

BOS ve serum IgG düzeylerinin oranının, BOS ve serumdaki albumin düzeyi oranına bölünmesi ile elde edilir. 0.66 üzerindeki değerler artmış oranı gösterir. BOS elektroforez yada izoelektrik fokuslama sonuçları ile ilişkilidir ancak kalitatif bir yöntem olduğundan sensitivitesi düşüktür.

Uyarılmış Potansiyeller:

MS tanısında yardımcıdır(Filippi M. ve ark. 1995). Vizüel uyarılmış potansiyeller (VEP) optik sinir, kiazma veya trakt patolojilerine sensitiftir. Klinik MS'lilerin %85'inde, olası MS'lilerin %58'inde anormal yanıt alınır. En sık bulgu interoküler P100 latans farklılığıdır. P100 dalga sekli korunmuşken latansın uzamış olması, görme yolları üzerinde demiyelinizasyon olduğunu gösterir(Filippi M. ve ark. 1995). Beyin sapı uyarılmış potansiyelleri (BAEP); klinik kesin MS'lilerin %67'sinde, olası MS'lilerin %41'inde bozuktur. Somatosensoryel uyarılmış potansiyeller (SEP) normal klinik sensoryel bulguları olan

MS'lilerin sensoriyel anomalilerini açığa çıkarmak için kullanılır. Klinik MS'lilerin %77'sinde, olası MS'lilerin %67'sinde pozitiftir(Filippi M. ve ark. 1995).

Nörogörüntüleme:

MRG; beyin, beyin sapı, optik sinir ve spinal kord üzerindeki asemptomatik plakların gösterilmesinde çok duyarlıdır(Yetkin Z. ve ark. 1991). T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens olarak gözlenen plakların ≥ 3 mm ve ovoid olması, periventriküler (PV) yerleşimli ise; ventriküllere dik yerleşmesi beklenmektedir. PV yerleşimli küçük plakların daha iyi görünmesinin sağlanması amacıyla BOS'un hipointens, plakların hiperintens görüldüğü FLAIR (Fluid –attenuated inversion recovery) sekansların, perikalozal lezyonlar için özellikle sagittal kesitlerin dahil edilmesi, infratentoriyel bölgeninde BOS'un relatif hipointens, plakların hiperintens görüldüğü Proton Dansitesi-ağırlıklı (PD-WMRG) sekanslarda değerlendirilmesi önerilmektedir. Aktif lezyonlar, T1 ağırlıklı sekanslarda gadolinium enjeksiyonu sonrasında santral kısmı hipointens çevresinde halkasal özellikte kontrast tutulumu (açık halka) veya multifokal homojen tutulum gösterirler. MRG'de aktif lezyonlar KBB'nin bozulduğunun göstergesidir(Karabudak R. 2009). Tüm bu özellikler MS'i düşündüren MRG özellikleridir ve MS için patognomik değildir. MS tanısında MRG duyarlılığı yüksek (%90) olmasına karşın özgüllüğü %70-80 daha düşüktür(Tintoré M. ve ark. 2000).

Spinal kordda yine patognomik olmayan MS'i düşündüren lezyonlar, servikal/torakal yerleşimli fokal T2 ve PD-W MRG'de hiperintens olan, 2 vertebral segmentten daha kısa, kesit alanının yarısından az olmak üzere lateral ve dorsal funikulusların tutulduğu lezyonlardır. McDonald kriterlerinde spinal lezyon, klinik izole sendromda, başlangıçtan itibaren progresif seyir ve beyin MRG'lerinin tanısız özellik taşımadığı durumlarda önem taşır(Bot JC. ve ark. 2004).

2.1.8. Tanı Kriterleri

MS'de kesin tanı büyük önem taşır. Çünkü doğru tanı hem hastalığın seyrine etkili olabilen tedavilerin uygulanmasına hem de hastanın, hastalığın doğası ve yapılabilecekler konusunda bilgilendirilmesine olanak sağlar(Lublin FD. ve ark. 2008).

Günümüzde Charcot'un 'MS, MSS'nin multifokal özellik gösteren, tekrarlayan ataklar veya progresif gidiş ile seyreden inflamatuvar ve demiyelinizan hastalığıdır' klinikopatolojik tanımı hala altın standarttır(Yüceyar AN. ve ark. 2009). MS esas itibarıyla klinik bir tanıdır. Tanı, belirti ve bulgularla hastalığın klinik seyri dikkate alınarak konmaktadır. MRG, nörofizyolojik testler ve BOS incelemesi tanıya ulaşmada önemli katkılar sağlar. Ancak kesin tanı koyduracak bir laboratuvar bulgusu yoktur(Lublin FD. ve ark. 2008).

Hastalığın kesin spesifik bir laboratuvar bulgusu olmadığından ve klinik tablonun çeşitliliği nedeni ile tanıyı kolaylaştırmak ve standardize etmek amacı ile birçok tanı kriteri önerilmiştir. Schumacher (1965), Rose (1976) ve Poser (1983) uzun süreden beri kullanılan kriterlerdir. Öykü ve muayene bulgularına dayandırılan Schumacher kriterlerinde lezyonların zaman ve alan içinde dağılımı dikkate alınarak hastalar 'klinik kesin (clinical determined) MS' ve 'olası (possible) MS' olarak sınıflandırılmıştır. Poser kriterlerinde MS hastalığı, klinik kesin MS, klinik olası MS, laboratuvar destekli kesin MS ve laboratuvar destekli olası MS olarak

sınıflandırılmaktadır(Poser CM. ve ark. 1983). Mc Donald's kriterleri ise en yeni olanıdır. Mc Donald ve arkadaşlarının 2001 yılındaki tanı kriterleri iki yada daha fazla lezyonun farklı zamanlarda MSS'yi etkilemesinin yanı sıra MRG, BOS incelemesi ve VEP gibi laboratuvar yöntemlerinin kullanılması esasına dayanır. Mc Donald's kriterleri 2001/2005 ve en son olarak 2011 yılında revize edilmiştir. Mc Donald's kriterleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 2 ve 3).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

MS'in ayırıcı tanısında; granülamatoz anjitis, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı, poliarteritis nodoza, paraneoplastik ensefalomyelopati, akut dissemine ensefalomyelit, postenfeksiyöz ensefalomyelit gibi inflamatuvar hastalıklar, nöroborelyozis, insan T hücreli lenfotropik virüsü tip 1 enfeksiyonu, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, progresif multifokal lökoensefalopati, nörosifiliz gibi enfeksiyon hastalıkları, sarkoidoz, Wegener granülomatozu, lenfomatoid granülomatozis gibi granüloamatöz hastalıklar, metakromatik lökodistrofi, adrenomyelolökodistrofi gibi myelin hastalıkları, adult polyglusan body hastalığı, herediter serebro-retinal vaskülopati, herediter spastik paraparezi, lizozomal enzim hastalığı, mitokondrial sitopatiler, organik asidemi, peroksizomal hastalık, Wilson hastalığı gibi genetik hastalıklar, kobalamin eksikliği, folat eksikliği, vitamin eksikliği gibi metabolik hastalıklar, tümörler, anksiyete, depresyon, konversif hastalıklar gibi psikiyatrik hastalıklar, nitroz oksit toksisitesi, santral pontin myelinosis, radyasyon gibi toksik hastalıklar, antifosfolipit sendromu, CADASIL, vaskülit gibi vasküler patolojiler, vasküler malformasyon, servikal spondiloz, Arnold Chiari malformasyonu gibi yapısal bozukluklar ve kronik yorgunluk sendromu, komplike migren, nöroretinitis, santral seroz koroidopati gibi diğer hastalıklar söz konusudur(Akasbi M. ve ark. 2012).

Tablo: MS tanı kriterleri: McDonald et al., 2001/5		
Klinik (Atak)	Muayene bulgusu	MS tanısı için gerekli ek kanıtlar
≥ 2	≥ 2	Ek kanıtı gerek yok. Tercihen paraklinik kanıtlar kullanılabilir **
≥ 2	1	MR da değişik yerleşimli lezyonlar veya BOS (+) ve ≥ 2 MS ile uyumlu MR lezyonu veya Yeni farklı alan ile uyumlu atağı beklemek
1	≥ 2	MR da değişik zamanlı lezyonlar veya Yeni atağı beklemek
1	1	MR da değişik yerleşimli lezyonlar veya ≥ 2 MS ile uyumlu MR lezyonu ve BOS (+) ile birlikte MR da zamanda yayılımı göstermek veya Yeni atağı beklemek
Başlangıçtan itibaren progressif seyir		BOS (+) ve MR da değişik yerleşimli lezyonlar (MR kanıtı: ≥ 9 beyin lezyonu; Veya ≥2 spinal kord lezyonu; Veya 4-8 beyin ve 1 spinal kord lezyonu; Veya (+) VEP ve MR da 4-8 beyin lezyonu; Veya (+) VEP ve MR da < 4 beyin + 1 spinal lezyon VE MR da değişik zamanlı lezyonların gözlenmesi Veya bir yıl süre ile klinik ilerlemenin sürmesi

Zamanda ve mekanda yayılımı saptamak için MR kriterleri		
	Mekanda yayılım	Zamanda yayılım
McDonald 2001	<p>Aşağıda tariflenen dört kriterin üçünün pozitif olması</p> <p>1 gadolinium pozitif Gd (+) lezyon veya 9 T2 hiperintens lezyon</p> <p>≥ 1 juktakortikal lezyon</p> <p>≥ 3 periventriküler lezyon</p> <p>≥ 1 infratentoriyal lezyon</p> <p>Not: 1 spinal lezyon, beyin lezyonlarından birinin yerine geçer (spinal lezyon: > 3mm, < 2 vertebra segment; enine kısmi spinal tutulum)</p>	<p>İlk klinik ataktan en az 3 ay sonra yapılan MR'da atakla ilişkisiz yerleşimli Gd (+) lezyon;</p> <p>Bu MR da Gd (+) lezyon yoksa, en az 3 ay sonra yinelenen yeni MR'da Gd (+) lezyon/yeni T2 lezyon;</p> <p>MR ilk atağı izleyen 3 ay içerisinde yapılmışsa, ikincisi an az 3 ay sonra yapılmak üzere yukarıdaki MR kriterlerine uyum</p>
McDonald 2005	<p>Aşağıda tariflenen dört kriterin üçünün pozitif olması</p> <p>1 Gadolinium pozitif Gd (+) lezyon veya 9 T2 hiperintens lezyon</p> <p>≥ 1 juktakortikal lezyon</p> <p>≥ 3 periventriküler lezyon</p> <p>≥ 1 infratentoriyal lezyon ya da spinal kord lezyonu</p> <p>Not: Spinal lezyon infratentoriyel lezyon olarak kabul edilir. Tüm spinal lezyonlar toplam lezyon sayısı içerisinde sayılır</p>	<p>İlk klinik ataktan 3 ay sonra yapılan MR'da atakla ilişkisiz yerleşimli yeni Gd (+) lezyon;</p> <p>Ya da ilk MR'dan bir ay sonra yinelenen MR'da yeni T2 lezyon</p>
Yeni kriterler	<p>Aşağıda tariflenen alanların ≥ 2 sinde ≥ 1 lezyon: periventriküleri juktakortikal, posterior fossa, spinal cord</p>	<p>İlk MR'dan sonra yapılan (süre kısıtlaması yok) takip MR'larında yeni T2 lezyon saptanması</p>

2.1.10. MS Tedavisi

Akut Atak Tedavisi: MS ataklarında glukokortikoid tedavisi Kuzey Amerika ve Avrupa Nöroloji Federasyonu (EFNS) tarafından ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir. MS atak dönemi tedavisinde klinik düzelmede etkili olmasına rağmen uzun dönem tedavide etkinliği gösterilememiştir (Goodin DS. ve ark. 2002). Metilprednizolon orta etki süreli bir glukokortikoiddir. Dolaşımda kalış süresi 12-36 saattir. Etki başlama süresi genomik etkileri için 15-30 dk ile saatler arasında değişirken, non genomik etkileri saniyeler içinde başlar. MS atak tedavisinde glukokortikoid tedavisinin inflamatuvar yanıtı azaltmadaki temel etki mekanizmaları arasında; inflamatuvar sitokin kaskadını kırmak, T hücre aktivasyonunu baskılamak, immün hücrelerin MSS' ye geçişini yavaşlatmak, aktive olmuş immün hücrelerin apoptozunu kolaylaştırmak, nitroz oksit ve TNF-alfa'nın sitotoksik etkilerini dolaylı yollardan azaltmak sayılmaktadır. Metilprednizolon tedavisinin uygulama şekli ve dozu 5-10 gün süre ile 1 gr/gün intravenöz(i.v.) uygulanma olarak önerilmektedir(Miller DH. ve ark. 1992). MS akut atak döneminde kranial MRG'de kontrast tutulumu olan lezyon sayısında 3 günlük i.v. metilprednizolon tedavisi sonrasında %96 azalma olduğu gösterilmiş olmakla beraber, metilprednizolon tedavisinin tamamlanması ardından bir çok lezyonun geri döndüğü gözlenmiştir.

Plazmaferez, glukokortikoid tedavisine yanıt alınmayan ağır ataklarda kullanımı 1990'lı yıllarda önerilmiş olan bir tedavi alternatifidir(Rodriguez M. ve ark. 1993). Glukokortikoid tedavisine dirençli RR-MS olgularında %40 yarar bildiren çalışmalar mevcuttur (Weinshenker BG. ve ark. 1999).

İmmünmodülatör Tedavi: Bu tedavideki ana hedeflerden biri hastalığın doğal seyrini değiştirmektir. Atakların sıklık ve şiddetinin azaltılması, süregelen ilerleyici döneme girişi önleme, özürlülüğün ilerlemesini durdurma hedeflenir. MRG'de görülen hastalık aktivitesini etkileme ve değiştirme ikinci hedefdir. İmmünmodülatör ajanlar atak ve iyileşmelerle giden MS formunda etkilidirler(Calabresi P. 2007).

İmmünmodülatör Tedavi: İmmünmodülatör ilaçların proinflamatuvar sitokinleri baskıladığı, supressor T hücrelerini arttırdığı, genel olarak Th1 tipi immün yanıtı Th2 tipi yanıtı dönüştürdüğü bilinmektedir. İnterferon beta ve glatiramer asetat bu grupta sayılan ilaçlardır(Calabresi P. 2007).

İnterferonlar (IFN): İki tip interferon vardır (a ve b). MS'de IFNb kullanılır. IFNb'nın ise IFNb 1a ve IFNb 1b olmak üzere 2 şekli vardır. IFN'lar immünosupresif sitokinleri indüklemek suretiyle inflamatuvar olayların üzerinde etki gösterirler(Ramgolam VS. ve ark. 2009). T hücrelerin MSS içine migrasyonunu azaltırlar. Otoreaktif T hücrelerin proliferasyonunu inhibe ederler. MHC Class II moleküllerini inhibe ederler ve böylece MSS içine daha az antijen girer (Arnason Barry GW. 1993).

IFN'lar; gebelerde, IFNb ve human albumine karşı hipersensitivitesi, intihar öyküsü olanlarda, karaciğer hastalarında ve 18 yaş altında olanlarda kontrendikedir. IFNb'nın genel yan etkileri arasında grip benzeri semptomlar (burun akıntısı, kas ağrısı, güçsüzlük, terleme),

enjeksiyon yerinde kızarma, şişme, ağrı, karaciğer enzimlerinde artma, kemik iliği depresyonu, hipersensitivite reaksiyonları, antinükleer antikor gelişimi ve depresyon yer alır(Riecmann P. ve ark. 1996). IFN kullanan hastalarda tedavinin ilk aylarında tedaviye yanıtta kötüleşme olduğu da bildirilmiştir.

Kullanılmakta olan 3 tip interferon preparatı bulunmaktadır:

1. IFN β 1b (Betaferon): Gün aşırı 8 milyon ünite subkutan yapılır. RRMS formu dışında sekonder progresif formda da etkili olduğu bildirilmektedir(Calabresi P. 2007).

2. IFN β 1a (Rebif): Sadece RRMS'de kullanılır. Haftada 3 gün subkutan 6 milyon ünite (22 mg.) veya 12 milyon ünite (44 mg.) uygulanır.

3. IFN β 1a (Avonex): Sadece RRMS'de kullanılır. Haftada bir gün 6 milyon ünite intramüsküler uygulanır.

Glatiramer Asetat (Copaxone): Alanin, glutamin, lizin ve tirozinden oluşan sentetik bir kopolimerdir; myelin bazik proteininin(MBP) yapısını taklit eder. RRMS'de 20mg subkutan(SC) her gün uygulanır. GA ile yapılan birçok klinik araştırma sonucuna göre; atak sıklığında azalmaya, Expanded Disability Status Scale (EDSS) değerlerinde iyileşme ve durağanlaşmaya ve MRG'de kontrast tutan lezyon sayısında ve yıllık lezyon yükünde azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. GA kullanan hastalarda grip-benzeri semptomlar görülmediği gibi, nötralizan antikor gelişimi ve buna bağlı klinik etkinlikte azalma da görülmemektedir. Yan etki olarak enjeksiyon yeri reaksiyonu, flushing, göğüste sıkışma hissi, dispne ve anksiyete oluşturabilir(Johnson K.P. ve ark. 2000).

Glatiramer asetat ile iki yıllık relaps oranında %28 azalma gösterilmiştir. 2 yıllık klinik izlem çalışmasında IFN β 1b'nin atak sıklığını %34, IFN β 1a'nın ise %32 azalttığı bulunmuştur(Johnson K.P. ve ark. 2000)

İmmünmodülatör tedavi ile beklenen sonuç elde edilemeyen hastalarda alternatif tedavi seçenekleri olarak immünglobulin tedavisi, fingolimod, natalizumab ve immün supresan tedaviler kullanılabilir(Rodriguez M. ve ark. 1996).

IV İmmünglobulin: RRMS'de 2 yıl boyunca her ay 150-200 mg/kg uygulanmış ve relaps hızını %42-59 oranında azalttığı görülmüştür. Ancak bu konuda yapılan araştırmaların metodolojik problemleri olduğu bildirilmiştir.

Fingolimod (FTY720): Fingolimod S1P reseptörlerine yapışarak reseptörün internalizasyonu ile reseptörü geri dönüşümsüz olarak membran üzerinden kaldırarak, işlevsel antagonizma yapmaktadır. S1P birçok dokuda eksprese olmakla birlikte, ilaç temel etkisini lenfositler üzerindeki reseptörler üzerinden ortaya çıkarmaktadır. S1P reseptör sayısının azalması T hücrelerinin lenfoid dokulardan ayrılıp perifere çıkmasını engellemektedir ve bu şekilde total lenfosit sayısını azaltmadan işlevsel immünmodülasyon yapmaktadır. Günün aynı saatinde alınan 0.5 mg'lık kapsüller olarak piyasaya sürülmüştür. En sık yan etkileri; bradikardi, KCFT'de bozulma, lenfopeni, lipid profilinde bozulma, enfeksiyonlara yatkınlıktır.

Natalizumab: Görece yeni ve güvenilirliği kuşkulu bir ilaçtır. α 4 integrin antagonistidir. Atak sıklığını %68'lere varan oranda azalttığı bildirilmiştir. 4 haftada bir 300 mg IV infüzyon

şeklinde verilir. En sık görülen yan etki alerjik reaksiyonlardır. Aynı zamanda immunmodölatör (interferon b) veya immünsüpresan (azothiopürin) tedavi alan 3 vaka progresif multifokal lökoensefalopati tanısı almıştır. İmmunmodölatör veya immünsüpresan tedavi olarak immün sistemi baskılanan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir (Wingerchuk DM. 2008).

İmmünsüpresif tedavi: Azatiopürin, metotreksat, siklofosamid, cladribine ve mitoxantrone MS'de kullanılan immünsüpresif tedavi seçenekleridir. Mitoksantron ve siklofosamidin immünmodölatuvar etkileri de bildirilmiştir(Calabresi P. 2007).

MS tedavisinde yeni kullanılan ve araştırma aşamasında olan ilaçlar bulunmaktadır. Bunlar alemtuzumab, daclizumab, rituksimab gibi monoklonal antikorlar ile teriflunamid, cladribin, laquinimod ve fumarik asit esterleridir(Wingerchuk DM. 2008).

Semptomatik Tedavi: Önlenemeyen veya kür sağlanamayan bir hastalıkta fonksiyonel etkilenmeyi en aza indirecek semptomatik tedavi çok önemlidir. Bu nedenle spastisite, ağrı, konstipasyon, mesane fonksiyon bozuklukları, empotans ve depresyon tedavi edilmelidir(Calabresi P. 2007).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

'Multiple Skleroz'da Uyku Bozuklukları ve Klinik Özellikler ile İlişkisi' adlı tez çalışması için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırma Etik Kurul Komisyonu Başkanlığı'ndan 2.05.2014 tarih ve 2014/ 638 sayılı yazısı ile onay alınmıştır. Araştırma verileri şubat 2014 – mart 2015 tarihleri arasında toplanmıştır.

3.1.Hasta Seçimi

Araştırma süresince NEÜMTF Nöroloji polikliniğine başvuran Mc Donald's tanı kriterlerine göre RR-MS, PP-MS, SP-MS tanısı konmuş ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 100 hasta, hastalık süresi, alınan MS tedavisi, yaş ve cinsiyet gözetilmeksizin ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm MS hastalarına çalışma, ayrıntılarıyla anlatılmış ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastaların 'bilgilendirilmiş onamları' alınmıştır.

Araştırmaya alınma ölçütleri:

- a.18-65 yaş aralığında olmak,
- b.Kendi bildirimli çizelge ve ölçekleri anlayıp yanıtlayabilecek ölçüde okur yazar olmak,
- c. Ölçek doldurmaya engel fizik ya da mental özrü bulunmamak (mental retardasyon, sağırılık, körlük, vb),
- d.Uyku kalitesini bozacak bir etmen olarak küçük çocuğu bulunmamak .

3.2. Veri Toplama Araçları

3.2.1. Veri Formu

Hastalığın tüm ataklarda olan klinik özelliklerini saptamak üzere hazırlanan forma; hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, medeni hali , hastalık süresi, atak sayısı,pulse sayısı, MS tedavisi için kullandıkları ilaçlar, uyku problemi olup olmadığı ve varsa uyku problemine etki eden faktörler, yorgunluk yakınmasının olup olmadığı, kranial ve spinal MRG bulguları, nörolojik muayene bulguları kaydedildi.

Hastaların mevcut özürlülük durumları Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası (Expanded disability status scale-EDSS) ile belirlendi.

3.2. 2. Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası (EDSS):

MS'de gözlenen klinik progresyon oranı hastalar arasında değişkenlik gösterir. Klinik dizabiliteyi değerlendirmek için kullanılan araçlar arasında en sık Kurtzke Özürlülük Durum Skalası (DSS) yada genişletilmiş formu (EDSS) kullanılmaktadır(Kurtzke J.F. 1983). İlk kez

1955 yılında Kurtzke tarafından Disability Status Scale (DSS) olarak sunulmuş, daha sonra 1983 yılında tekrar düzenlenerek EDSS olarak kullanıma geçmiştir(Kurtzke J.F. 1983)

EDSS puanı klinisyenin görüşmesi ve nörolojik bakı temel alınarak elde edilir. Bu skalada MS'de görülen nörolojik bozukluklarla özürülük birlikte değerlendirilebilmektedir. EDSS ordinal (sıralı) bir skaladır. 0.5 aralıklı 20 basamaktan oluşan bu ölçekte basamaklardan 0 normal nörolojik bakıyı; 10 MS'e bağlı ölümü ifade eder. EDSS'de puanlar MS'de kötüleşmeye karşılık gelecek biçimde artar(Willoughby EW. ve ark. 1988).

3.2.3. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi(PUKİ):

MS hastalarının uyku kalitelerini değerlendirmek amacıyla Ağargün ve ark. tarafından Türkçe'ye uyarlanan, geçerlilik ve güvenilirliği yapılan Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) kullanıldı().

PUKİ son bir ay süresindeki uyku kalitesini değerlendirmektedir. PUKİ toplam 24 soru içerir, bunların 19 tanesi öz bildirim sorusu 5'i ise eş veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanan sorulardır. Öz bildirim soruları uyku kalitesi ile ilgili değişik faktörleri içerir. Bunlar uyku süresinin, uyku latansının ve uyku ile ilgili özel soruların sıklık ve şiddetinin tahmini ile ilgilidir. Puanlamaya katılan 18 madde, 7 bileşen puanı şeklinde gruplandırılmıştır. Bileşenlerin bazıları tek bir madde ile belirtilmekte, diğer bazıları ise birkaç maddenin gruplandırılması ile elde edilmektedir. Her bir madde 0 -3 puan üzerinden değerlendirilir. 7 bileşen puanının toplamı, toplam PUKİ puanını verir. Toplam puan 0-21 arasında bir değere sahiptir. Toplam puanın yüksekliği, uyku kalitesinin kötü oluşuna işaret eder. Toplam puan 5'ten fazla olduğunda uyku kalitesinde bozukluktan bahsedilir(Buysse DJ. ve ark. 1991).

3.2.4. Epworth Uykululuk Skalası (EUS):

Hastalardaki gündüz aşırı uykululuğu değerlendirebilmek için tüm dünyada standart olarak kullanılan Epworth Uyku Skalası (EUS) kullanıldı(Karakoç Ö. ve ark. 2007). EUS'da sekiz adet günlük aktivite esnasında uykuya yatkınlık sorgulanmaktadır. Bu durumlarda hastaların uykuya dalma olasılıklarını sıfır ile üç arasında derecelendirmeleri istenmiştir. Daha sonra derecelendirme sonuçları toplanarak en yüksek 24 puan olabilen toplam değer hastanın Epworth uykululuk skoru olarak belirlenmiştir. Toplam puanın 10 puanın üzerinde olması gündüz aşırı uykululuğa işaret eder(Poser CM. ve ark. 1983).

3.2.5. Beck Depresyon Envanteri (BDI):

Depresyon varlığı Beck depresyon envanteri (BDI) ile değerlendirildi. BDI'nın Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirliği Hisli tarafından yapılmıştır(Hisli N. 1989). Ölçekte her madde 0-3 arasında puan alır. Alınabilecek en yüksek puan 63'tür. On sekiz ve üzerinde olan puanlar orta ve ileri derecede depresyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir.

3.2.6.Visüel Analog Skala (VAS):

Visual Analog Skala (VAS) sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 100 mm'lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Testin bir dili olmaması

ve uygulama kolaylığı önemli avantajıdır. Testin uygulandığı çizginin yatay veya dikey olmasından, uzunluğundan etkilenmediği gösterilmiştir. Testin kısa süre aralıkları ile tekrarı sonrası verilen cevaplarda anlamlı fark bulunmamıştır.

3.2.7. Uyarılmış Potansiyeller :

Kısa duyuşal uyarılara yanıt olarak MSS'nin oluşturduğu elektriksel potansiyellerdir. İlk kez Caston tarafından 1875 yılında tanımlanmış, 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Elektrofizyolojik incelemeler; bireylerin sistem bazında fonksiyonlarını değerlendirmeye imkan verir ve lezyonların doğasını gösterir. Lezyonların mekanda dağılımını göstermekte yardımcı olabileceği gibi, subjektif yakınmaların dökümente edilmesini de sağlar.

3.2.7.1. Vizüel Uyarılmış Potansiyel (VEP):

Bir gözün görme alanına verilen uyarının oksipital korteks üzerinden kayıtlanması esasına dayanır. Uyarın değişen, dama taşı şeklindeki siyah-beyaz karelerden oluşur. Uyum göstermeyenlerde ve çocuklarda flaş uyarıda verilebilir. Dama taşı uyarımı ile negatif iki dalga (N70, N135) ve pozitif (P100) dalga potansiyeli gözlenir. Dalgaların latans ve amplitüdüleri yaş ve cinsiyete göre değiştii için her laboratuvarın kendi normal değerlerini oluşturması önerilir(Celesia GG. ve ark. 1999). Demiyelinizasyon durumlarında konfigürasyon çok fazla etkilenmez iken latans belirgin olarak uzar. Aksonal bir lezyonda ise latans etkilenmez iken amplitüdde ciddi düşme saptanır. Pratik olarak iki taraf amplitüdüleri oranlanır. VEP patoloji için duyarlı olmakla birlikte özgül değildir(Rot U. ve ark. 2008). MS'de görme yollarının en sıklıkla etkilenen parçası preiazmatik yollar yani optik sinirler özellikle maküler liflerdir. Kesin MS'li hastalarda %83-97, arasında, olası MS'li hastalarda %20-100 arasında değişen VEP anormallikleri saptanmıştır(Zgorzalewicz M. ve ark. 2003).

3.2.7.2.Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyel (SEP):

Duyusal sinir ya da mikst sinirin periferde uyarılması ve yanıtların primer duyuşal kortekse kadar olan yol üzerinden kayıtlanması esasına dayanır. Uyarın için duyuşal ya da motor eşiğın hafif üzerinde 0,1-0,2 ms süreli dalga elektrik uyarısı verilir. Üstte median sinir, altta fibuler veya tibial sinir uyarımı ile periferik sinir, spinal kord, fasikulus kuneatus-grasilis, medial lemniskus ve duyuşal korteks yanıtları kaydedilir. Elde edilen latanslar ve amplitüdüleri iki taraf arasında kıyaslanır(Kurukawa T. ve ark. 2003). Posterior yerleşimli çıkan duyuşal yolun dışındaki spinal tutuluştta patolojiyi göstermez. Klinik pozitif semptomlar ve vibrasyon duyusunun yitimi ile korelasyonu iyi değildir. MS'li hastalarda SEP anormallikleri oldukça yaygındır. Kesin MS'li hastaların %54-64'ünde, olası MS'li hastaların da %10,3-37,1'inde SEP patolojileri saptanmıştır(Mauguiere F. ve ark. 1999).

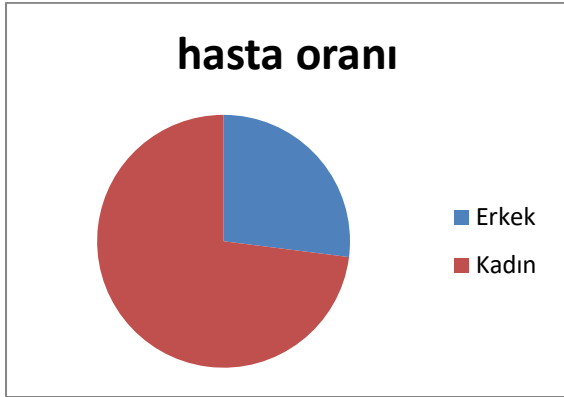
3.3. İstatikler Analiz

Veriler SPSS 16.0 programına girildi. Verilerin normal dağılıma uygunluk analizleri yapıldı. Normal dağılıma uyan verilerin analizinde Student's t test kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin analizinde Mann-Whitney U test'i kullanıldı. Değişkenler arası ilişki; sürekli değişkenlerin arasındaki ilişki Pearson korelasyonu, sıralı değişkenler

arası ilişkide Spearman korelasyonu kullanıldı. Ordinal verilerin karşılaştırılmasında χ^2 testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

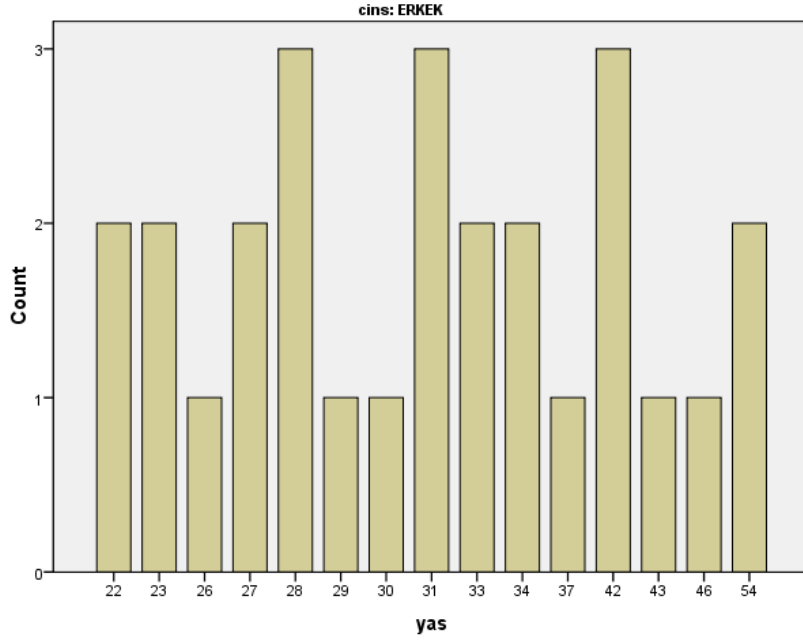
4. BULGULAR

Çalışmaya 27 erkek, 73 kadın toplam 100 hasta alındı (Grafik 1).

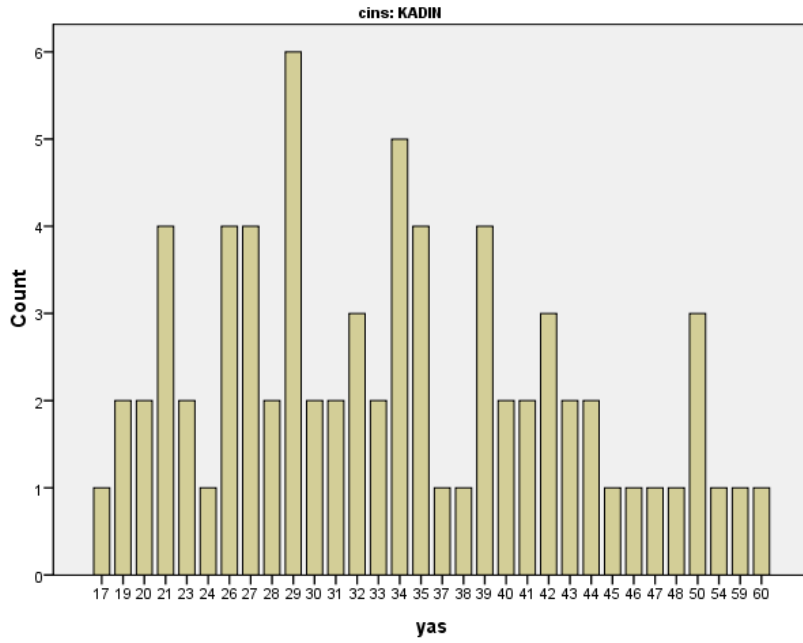


Grafik 1: MS hastalarında cinsiyet dağılımı

Hastaların yaşları 17-60 arasında değişiyordu. Erkek hastaların yaşları 22 ile 54 arasında ve ortalama $33,3 \pm 8,95$ iken, kadın hastaların yaşları 17 ile 60 ve ortalama $34,0 \pm 9,74$ idi (Grafik 2 ve 3). Çalışmaya alınan erkek ve kadın hasta gruplarının yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

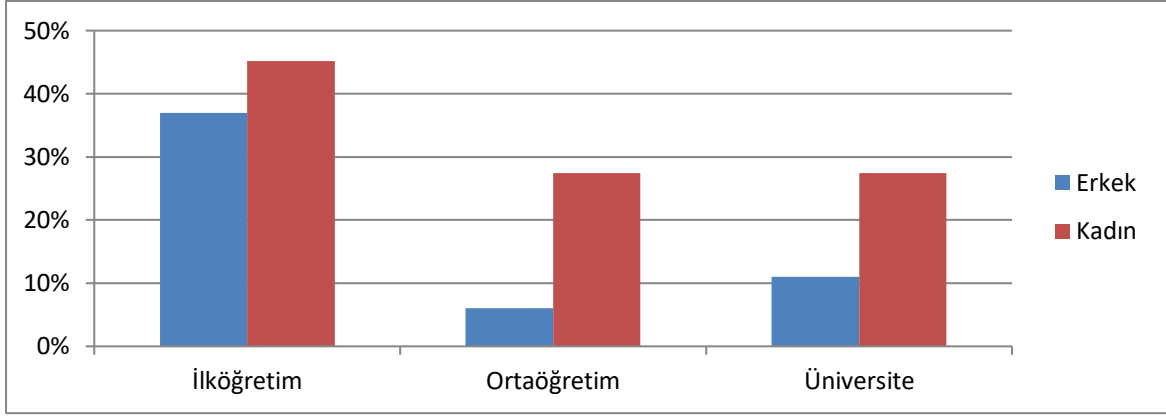


Grafik 2: Erkek hasta grubunda yaş dağılımı



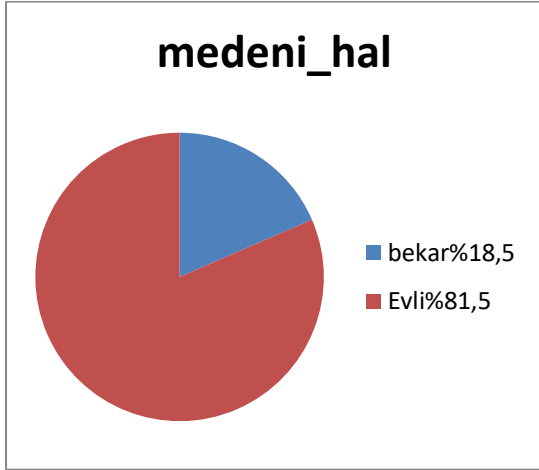
Grafik 3: Kadın hasta grubunda yaş dağılımı

Eğitim durumu; erkek hasta grubunda % 37 ilköğretim, % 22,2 ortaöğretim, % 40 lisans ve üstü iken, kadın hasta grubunda % 43,7 ilköğretim, % 28,2 ortaöğretim, %28,2 lisans ve üstü idi(Grafik 4).

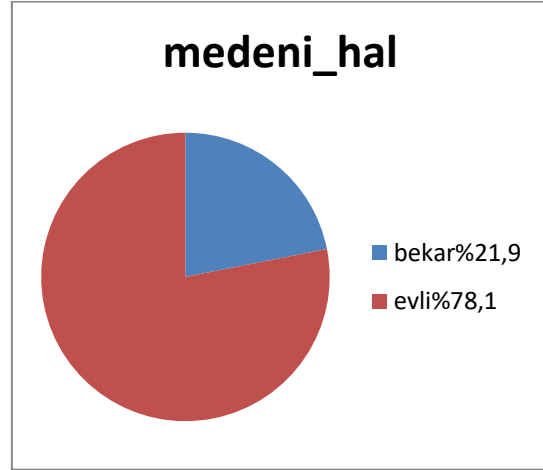


Grafik 4: Erkek ve kadın hasta gruplarında eğitim durumu

Medeni durum; erkek hasta grubunda %18,5(n:5) bekar, %81,5(n:22) evli, kadın hasta grubunda ise %21,9(n:16) bekar, %78,1(n:57) evli şeklindeydi(Grafik 5 ve 6).

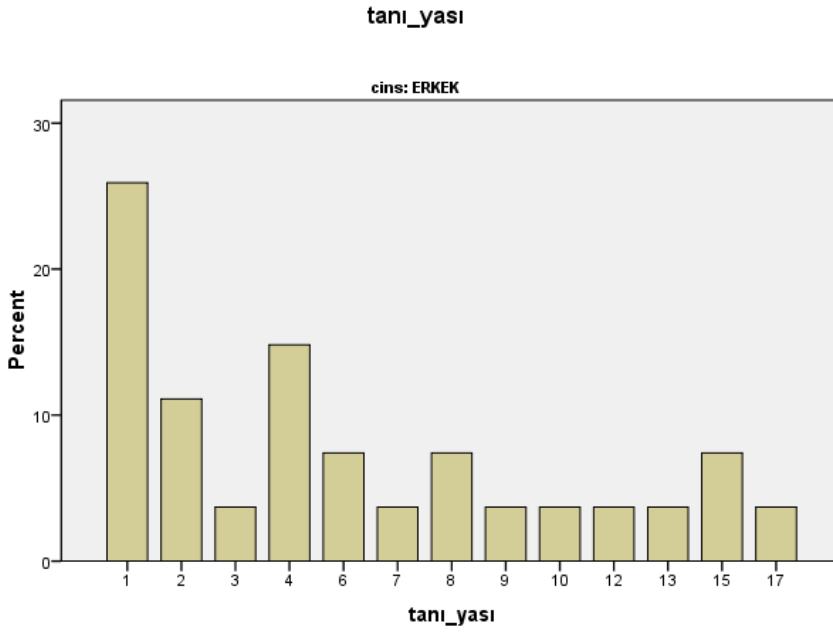


Grafik 5: Erkek hasta grubunda medeni durum

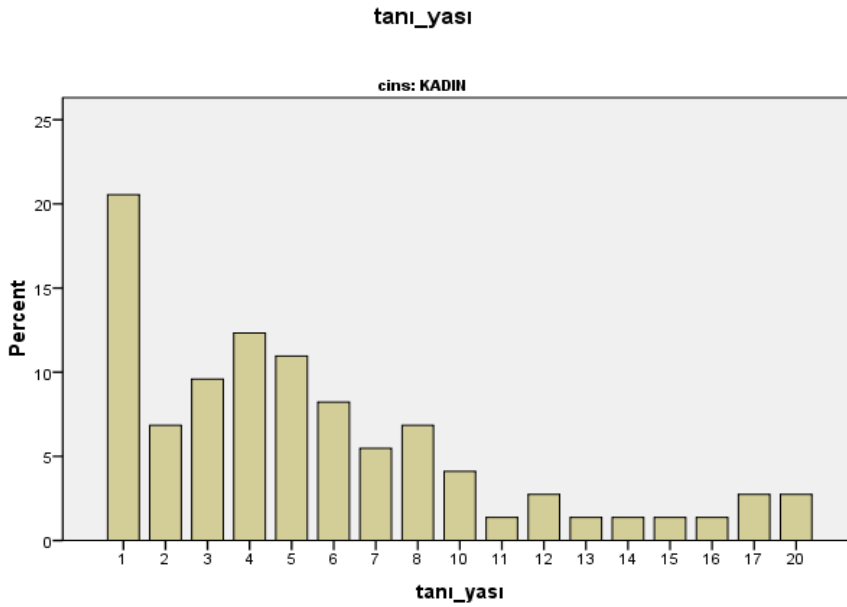


Grafik 6: Kadın hasta grubunda medeni durum

Çalışmaya alınan hastaların hastalık süresi 1-20 yıl arasında değişiyordu ve erkek hastalarda 1-17 yıl arasında, ortalama $5,79 \pm 4,99$ yıl, kadın hastalarda 1-20 yıl arasında, ortalama $5,85 \pm 4,79$ yıl idi(Grafik 7 ve 8).

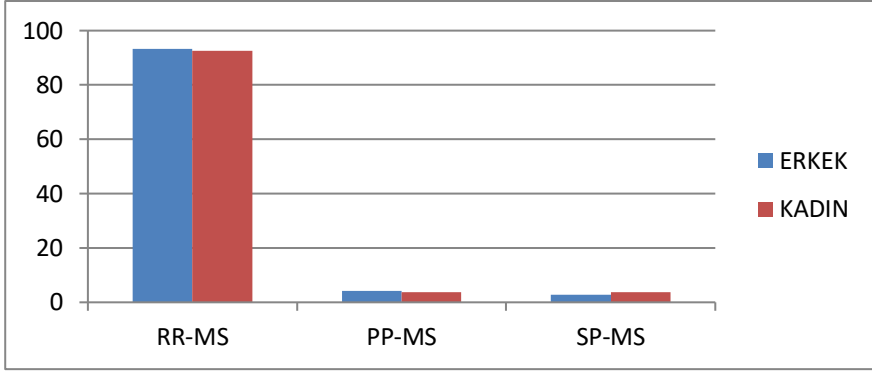


Grafik 7: Erkek hasta grubunda MS hastalık süresi dağılımı



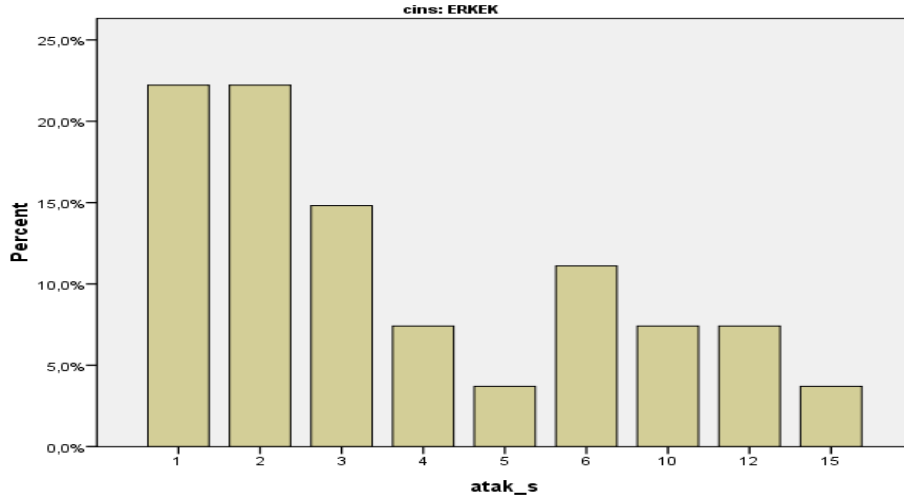
Grafik 8: Kadın hasta grubunda MS hastalık süresi dağılımı

MS tipi; erkek hasta grubunda % 92,6(n:25) RR-MS, % 3,7(n:1) PP-MS, % 3,7(n:1) SP-MS iken, kadın hasta grubunda % 93,2(n:68) RR-MS, % 4,1(n:3) PP-MS, % 2,7(n:2) SP-MS olarak saptandı(Grafik 9).

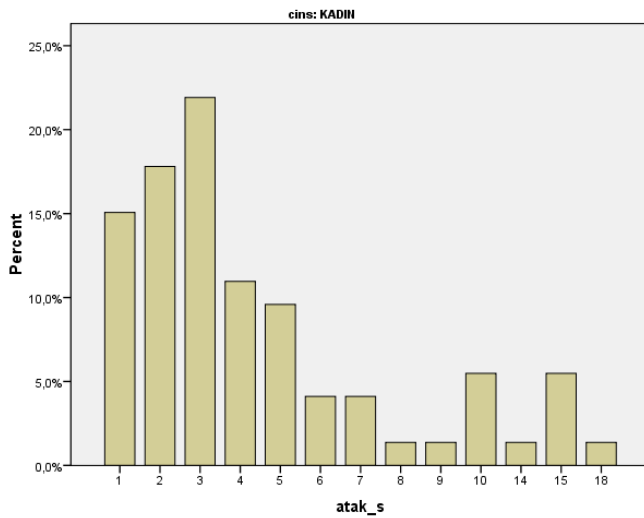


Grafik 9: Erkek ve kadın hasta grubunda MS tipi dağılımı

Atak sayısı hastalarda toplam 1 -18 arasında değişiyordu. Erkek hasta grubunda 1-15 arasında, ortalama $4,44 \pm 3,97$ iken, kadın hasta grubunda 1-18 arasında, ortalama $4,66 \pm 3,99$ idi(Grafik 10 ve 11).

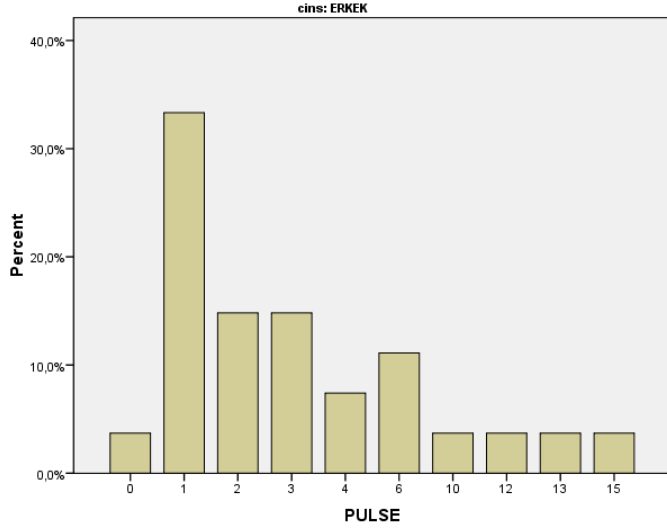


Grafik 10: Erkek hasta grubunda atak sayısının dağılımı

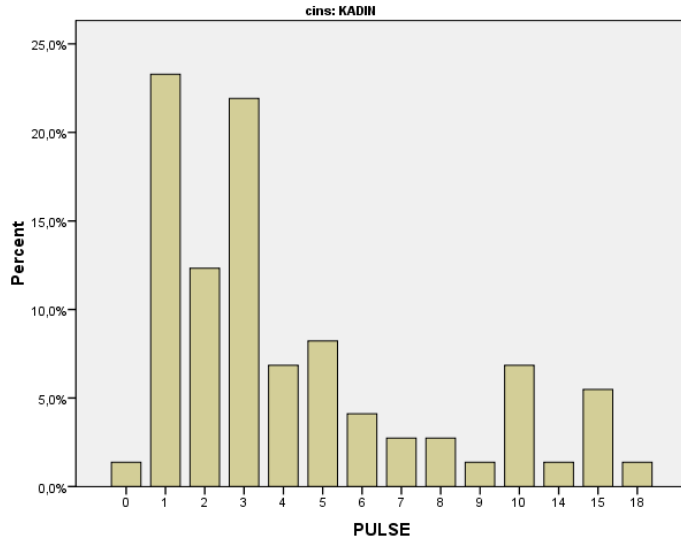


Grafik 11: Kadın hasta grubunda atak sayısının dağılımı

Pulse sayısı hastalarda toplam 0-18 arasında değişiyordu. Erkek hasta grubunda 0-15 arasında, ortalama $3,89 \pm 4,07$ idi. Kadın hasta grubunda ise 0-18 arasında, ortalama $4,55 \pm 4,17$ idi(Grafik 12 ve 13).

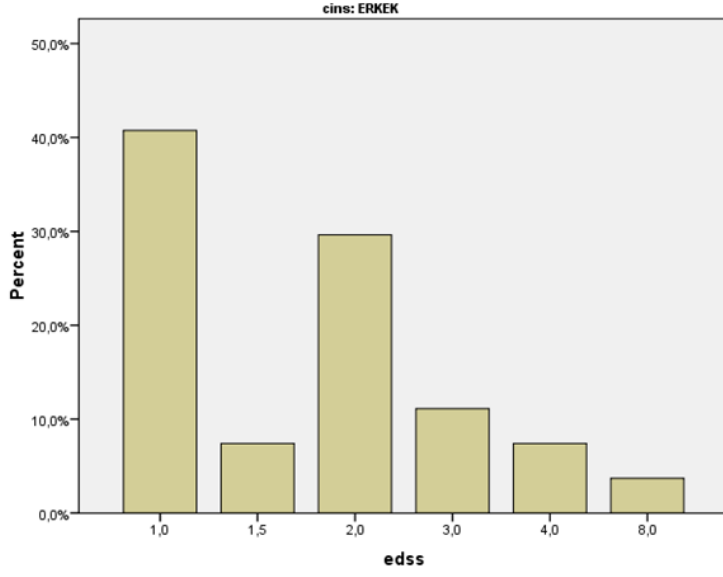


Grafik 12: Erkek hasta grubunda pulse sayısının dağılımı

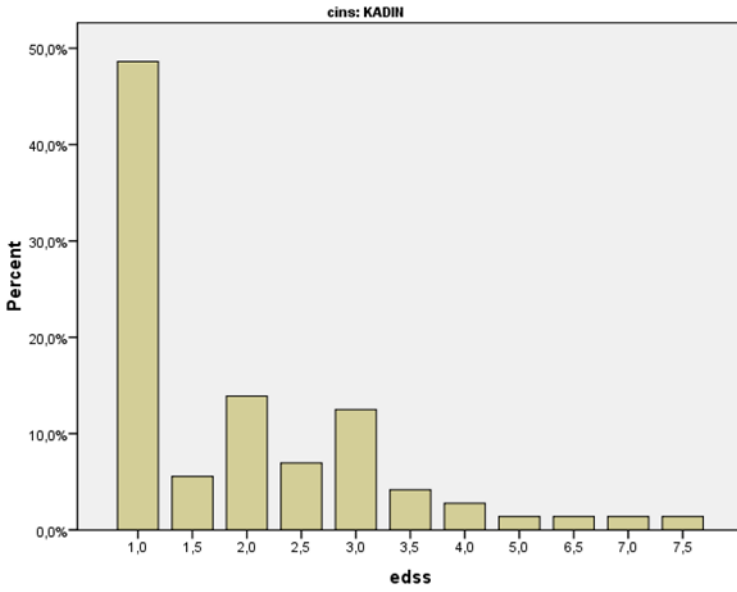


Grafik 13: Kadın hasta grubunda pulse sayısının dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların EDSS puanı 1,0 – 8,0 arasında değişiyordu. Erkek hasta grubunda 1,0 - 8,0 arasında ve ortalama $2,037 \pm 1,49$ idi. Kadın hasta grubunda ise 1,0 - 7,5 arasında ve ortalama $2,014 \pm 1,43$ idi(Grafik 14 ve 15).



Grafik 14: Erkek hasta grubunda EDSS puan dağılımı



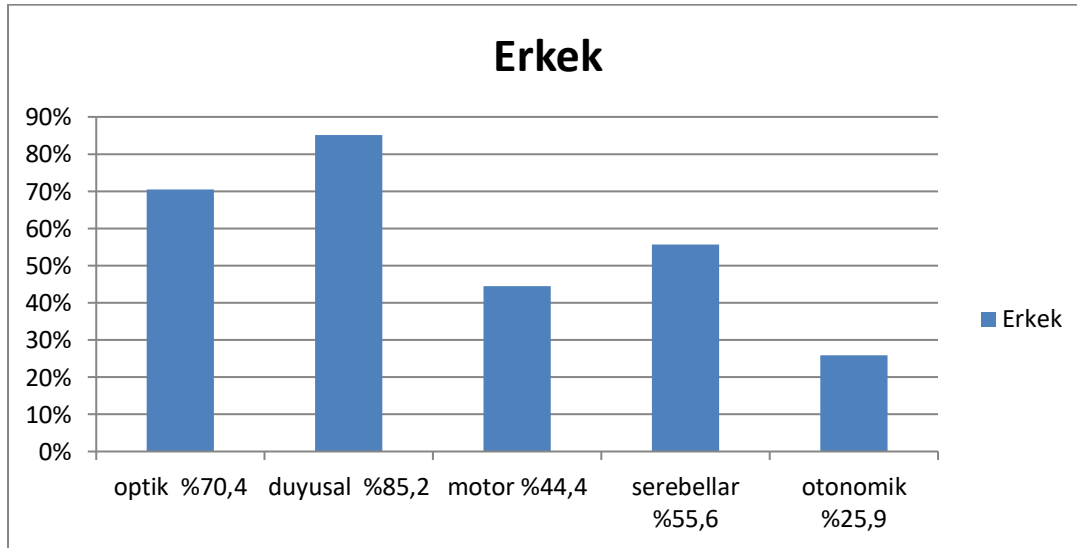
Grafik 15: Kadın hasta grubunda EDSS puan dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların 12'sinde psikiyatrik hastalık tanısı vardı (2 hasta bipolar bozukluk, 10 hasta depresyon). Psikiyatrik hastalık erkek hastalarda %18,5(n:4) oranında, kadın hasta grubunda %11,0 (n:8) oranında idi(Tablo 4).

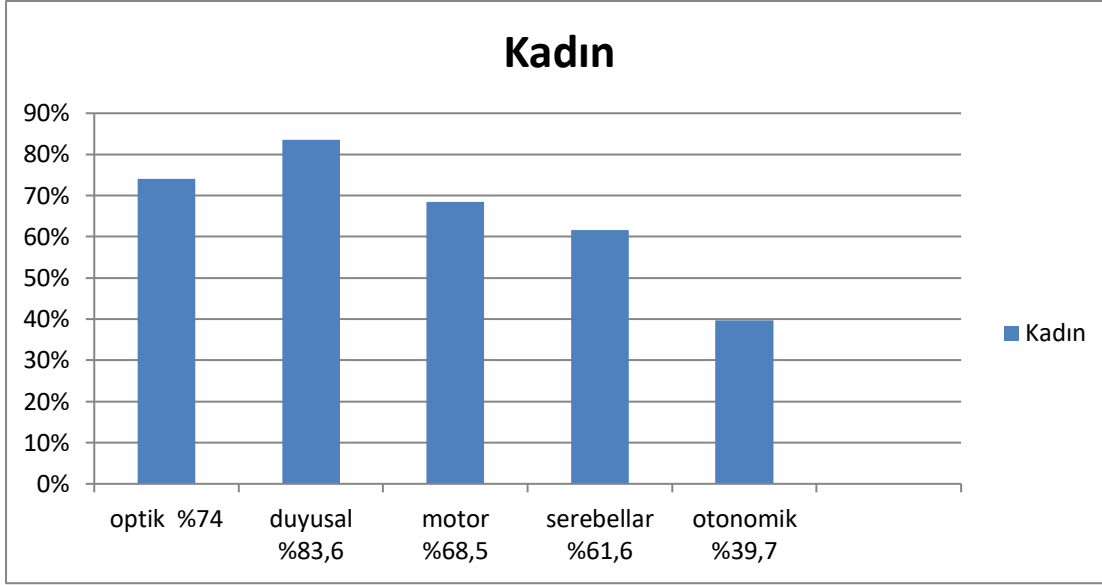
Ek Hastalık	Erkek(n:27)	Kadın(n:73)
Psikiyatrik	%18,5(n:4)	%11,0(n:8)
Epilepsi	%11,1(n:3)	%5,5(n:4)
Migren	-	%5,5(n:4)
Romatizmal	%7,4(n:2)	%5,5(n:4)
Kardiyak	-	%5,5(n:4)
Endokrin	-	%8,2(n:6)
Hematolojik	-	%2,7(n:2)
Diğer	%11,1(n:3)	%18,8(n:13)

Tablo 4: MS hastalarındaki ek hastalıkların dağılımı

Atak dönemlerinde erkek hasta grubunda %70,4(n:19) optik, %85,2(n:23) duyuşal, %44,4(n: 12) motor, %55,6(n: 15) serebellar, %25,9(n:7) otonomik semptomlar görülmüştür. Kadın hasta grubunda ise %74(n:54) optik, %83,6(n:88) duyuşal, %68,5(n:50) motor, %61,6(n:45) serebellar, %39,7(n:29) otonomik semptomlar görülmüştür(Grafik 16 ve 17).



Grafik 16: Erkek hasta grubunda atak semptomlarının dağılımı



Grafik 17: Kadın hasta grubunda atak semptomlarının dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların %73'ü atak dönemlerinde vizüel yakınma tarif etti. En sık vizüel yakınma erkek hastalarda sağ gözde bulanık görme %37(n:10), kadın hastalarda ise sol gözde bulanık görme %31,5(n:23) idi(Tablo 5).

Vizüel yakınma	Erkek hasta(n:27)	Kadın hasta (n:73)
Görme ile ilgili yakınma yok	%29,6(n:8)	%26(n:19)
Sol bulanık görme	%25,9(n:7)	%31,5(n:23)
Sağ bulanık görme	%37(n:10)	%27,5(n:20)
Diplopi	%25,9(n:7)	%27,5(n:20)
Sağ total görme kaybı	%7,4(n:2)	%16,4(n:12)
Sol total görme kaybı	%3,7(n:1)	%9,6(n:7)
Tek taraflı altudinal görme kaybı	–	%2,8(n:2)

Tablo 5: MS hastalarında vizüel yakınma özellikleri ve görülme sıklıkları

Atak dönemlerinde tüm hastaların % 73'ü duyuşsal yakınma tarifledi. Erkek hastalar %85,2(n:23) oranında, kadın hastalar %83,6(n:61) oranında duyuşsal yakınma belirtirken, en sık duyuşsal yakınma erkek hastalarda %51,8(n:14), kadın hastalar ise %49,3(n:36) oranında sol üst ve alt ekstremitede uyuşma idi. Baş ağrısı, sırt, dudak, ağız içi ve dilde uyuşma yakınmasını sadece çalışmaya alınan kadın hastalar belirtti(Tablo 6).

Duyuşsal yakınma	Erkek hasta (n:27)	Kadın hasta (n:73)
Duyuşsal yakınma yok	%14,8(n:4)	%16,4(n:12)
Sağ üst ekstremitede uyuşma	%48,1(n:13)	%38,4(n:28)
Sol üst ekstremitede uyuşma	%51,8(n:14)	%49,3(n:36)
Sağ alt ekstremitede uyuşma	%48,1(n:13)	%43,9(n:32)
Sol alt ekstremitede uyuşma	%51,8(n:14)	%49,3(n:36)
Sağ yüz yarısında uyuşma	%7,4(n:2)	%5,5 (n:4)
Sol yüz yarısında uyuşma	%7,4(n:2)	%2,8 (n:2)
Baş ağrısı	–	%11,1(n:6)
Sırtta uyuşma	–	%6,8(n:5)
Dudak , ağız içi ve dilde uyuşma	–	%2,8(n:2)

Tablo 6: MS hastalarında duyuşsal yakınma özellikleri ve görölme sıklıkları

Atak dönemlerinde tüm hastaların % 62'si motor yakınma tariflemiştir. Erkek hastalar %44,4(n:12)oranında, kadın hastalar %68,5(n:50) oranında motor yakınma belirtirken, en sık motor yakınma erkek hastalarda %29,6(n:8) oranında sağ üst ve alt ekstremitede güç kaybı, kadın hastalarda %49,2(n:36) oranında sol alt ekstremitede güç kaybı idi ve %1,4(n:1) sağ/sol fasiyal paralizi sadece kadın hasta grubunda belirtilmişti (Tablo 7).

Moto yakınma	Erkek(n:27)	Kadın(n:73)
Motor yakınma yok	%55,6(n:15)	%31,5(n:23)
Sağ üst ekstremitede güç kaybı	%29,6(n:8)	%31,5(n:23)
Sol üst ekstremitede güç kaybı	%25,9(n:7)	%43,8(n:32)
Sağ alt ekstremitede güç kaybı	%29,6(n:8)	%37(n:27)
Sol alt ekstremitede güç kaybı	%22,2(n:6)	%49,2(n:36)
Sağ fasiyal paralizi	–	%1,4(n:1)
Sol fasiyal paralizi	–	%1,4(n:1)

Tablo 7: MS hastalarında motor yakınma özellikleri ve görülme sıklıkları

Atak dönemlerinde erkek hastalar en çok yürüme bozukluğu %70,4(n:19) ve yorgunluktan %70,4(n:19) yakınırken, bunu dengesizlik %55,6(n:15), baş dönmesi %40,7(n:11), Lhermitte belirtisi %33,9(n:9), konuşma bozukluğu %29,6(n:8), Uhthoff fenomeni %25,9(n:7) izlemiştir. Kadın hastalar ise en çok yorgunluktan %65,8(n:48) yakınırken, bunu yürüme bozukluğu %64,4(n:47), dengesizlik %61,6(n:28), baş dönmesi %39,7(n:29), konuşma bozukluğu %34,2(n:25), Lhermitte belirtisi %21,9(n:16), Uhthoff fenomeni %19,2(n:14) izlemiştir(Tablo 8).

Yakınma	Erkek (n:27)	Kadın (n:73)
Serebellar(dengesizlik)	%55,6 (n:15)	%61,6 (n:28)
Baş dönmesi	%40,7 (n:11)	%39,7 (n:29)
Lhermitte belirtisi	%33,3 (n:9)	%21,9 (n:16)
Uhthoff fenomeni	%25,9 (n:7)	%19,2 (n:14)
Konuşma bozukluğu	%29,6 (n:8)	%34,2 (n:25)
Yürüme bozukluğu	%70,4 (n:19)	%64,4 (n:47)
Yorgunluk	%70,4(n:19)	%65,8 (n:48)

Tablo 8: MS hastalarında diğer yakınma özellikleri ve görülme sıklıkları

Çalışmaya alınan tüm hastaların %62'si otonom yakınma tariflemiştir. Erkek hastaların %22,2(n:6)'si, kadın hastaların %39,7(n:56)'si otonom yakınmadan bahsetmiştir ve her iki grupta da en çok idrar inkontinansı belirtilmiştir. İdrar retansiyonu ve konstipasyon yakınması sadece kadın hasta grubunda, gaita inkontinansı ise sadece erkek hasta grubunda belirtilmiştir (Tablo 9).

Otonom	Erkek (n:27)	Kadın(n:73)
Yakınma yok	%77,8 (n:21)	%60,3 (n:44)
İdrar inkontinansı	%22,2 (n:6)	%35,6 (n:26)
İdrar retansiyonu	–	%10,9 (n:8)
Gaita inkontinansı	%3,7 (n:1)	–
Konstipasyon	–	%1,4 (n:1)

Tablo 9: MS hastalarında otonom yakınma özellikleri ve görülme sıklıkları

Çalışmaya alınan tüm hastaların %22'si cinsel yakınma tarif etmiş olup, bu yakınma erkek hastalarda %25,7(n:7), kadın hastalarda ise %20,5(n:15) oranında idi(Tablo 10).

Cinsel yakınma	Erkek	Kadın
Yok	%74,1 (n:20)	%79,4 (n:58)
Var	%25,7 (n:7)	%20,5 (n:15)

Tablo 10: MS hastalarında cinsel yakınma özellikleri ve görülme sıklıkları

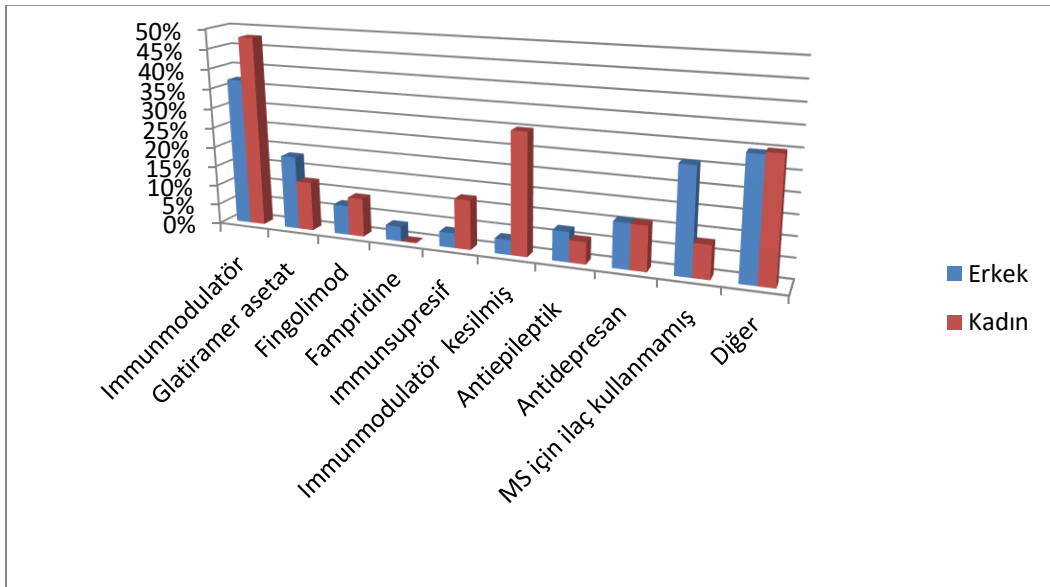
Uyku ile ilgili yakınmalar; erkek hasta grubunda sırasıyla uykuda bölünme ve/veya uykuya dalma güçlüğü %22,2(n:6), gün içi aşırı uyku hali %22,2 (n:6), gün içi uyku atakları %11,1 (n:3), uykuda solunum sıkıntısı %11,1 (n:3), gece bacaklarda kramp/ağrı/huzursuzluk %11,1 (n:3) oranında, kadın hasta grubunda ise uykuda bölünme ve/veya uykuya dalma güçlüğü %34,2 (n:25), gece bacaklarda kramp/ağrı/huzursuzluk %27,4(n:20), gün içi aşırı uyku hali %20,5 (n:15), gün içi uyku atakları %16,4(n:12), uykuda solunum sıkıntısı %4,1 (n:3) oranında idi(Tablo 11).

Uyku problemi	Erkek(n:27)	Kadın (n:73)
Uykuda bölünme ve/veya uykuya dalma güçlüğü	%22,2 (n:6)	%34,2 (n:25)
Uykuda solunum sıkıntısı	%11,1 (n:3)	%4,1 (n:3)
Gece bacaklarda kramp/ağrı/huzursuzluk	%11,1 (n:3)	%27,4 (n:20)
Gün içi aşırı uyku hali	%22,2 (n:6)	%20,5 (n:15)
Gün içi uyku atakları	%11,1 (n:3)	%16,4(n:12)

Tablo 11: MS hastalarında uyku problemi özellikleri ve görülme sıklıkları

Erkek hastalar MS tedavisinde; %18,5(n:5) glatiramer asetat, %37(n:10) immünmodülatör (IFN b 1a, IFN b 1b), % 3,7(n:1) immün süpresan tedavi alıyordu. %3,7(n:1) hastada daha önceden immünmodülatör tedavi başlanmasına rağmen yan etkileri nedeni ile bu tedavi kesilmişti. % 25,9(n:7) hasta ise MS için modifiye edici tedavi almıyordu(Grafik 18).

Kadın hastalar MS tedavisinde; %12,3(n:9) glatiramer asetat, %47,9(n:35) immünmodülatör (IFN b 1a, IFN b 1b), %12,3(n:9) immün süpresan tedavi alıyordu. %30,1(n:22) hastada daha önceden immünmodülatör tedavi başlanmasına rağmen yan etkileri nedeni ile bu tedavi kesilmişti. %8,2(n:6) ise MS için modifiye edici tedavi almıyordu(Grafik 18).



Grafik 18: MS hastalarında ilaç kullanımının dağılımı

Çalışmaya katılan tüm hastaların %15'inde kraniyal sinir patolojisine rastlanmıştır ve bu oran erkek hastalarda %15,9(n:7) iken, kadın hastalarda %11(n:8)'dir. Kraniyal sinir muayenesinde erkek hastaların %7,4(n:2)'ünde bilateral horizontal nistagmus, %7,4(n:2)'ünde sağa vuran nistagmus ve %7,4(n:2)'ünde yukarı vuran nistagmus saptanmıştır. Kadın hastaların ise %2,8(n:2)'inde ise bilateral horizontal nistagmus ve %2,8(n:2)'inde yukarı vuran nistagmus saptanmıştır. Her iki grupta da vertikal bakış kısıtlılığı saptanmazken, sağ/sol horizontal bakış kısıtlılığı %3,7(n:1) oranında erkek hasta grubunda saptanmıştır. Sağ/sol vizyonda azalma %1,4(n:1) oranında, konverjans spazmı %1,4(n:1) oranında, sağ/sol fasiyal paralizi %1,4(n:1) oranında sadece kadın hasta grubunda saptanmıştır(Tablo 12).

Kraniyal Muayene	Erkek (n:27)	Kadın (n:73)
Patolojik özellik yok	%74,1 (n:20)	%89(n:65)
Vizyonda azalma		
Sağ	-	%1,4(n:1)
Sol	-	%1,4(n:1)
Horizontal bakış kısıtlılığı		
Sağ	%3,7(n:1)	-
Sol	%3,7(n:1)	-
Vertikal bakış kısıtlılığı		
Yukarı	-	-
Aşağı	-	-
Nistagmus		
Bilateral horizontal		
Sağa vuran	%7,4 (n:2)	%2,8(n:2)
Sola vuran	%7,4(n:2)	%1,4(n:1)
	%3,2(n:1)	-
Bilateral vertikal	-	-
Yukarı vuran	%7,4(n:2)	%2,8(n:2)
Aşağı vuran	%3,7(n:1)	-
Konverjans spazmı	-	%1,4(n:1)
Fasiyal paralizi		
Sağ	-	%1,4(n:1)
Sol	-	%1,4(n:1)

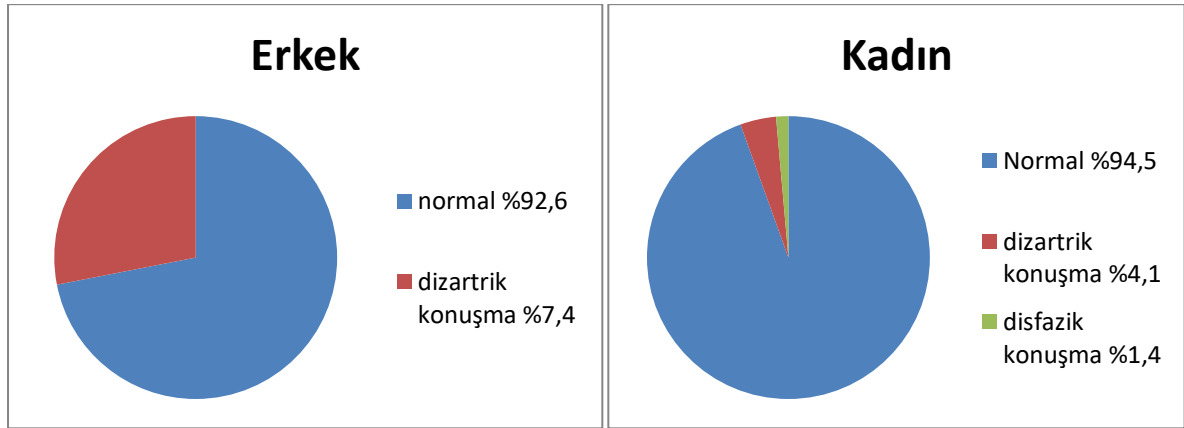
Tablo 12: MS hastalarında yapılan kraniyal sinir muayenesi bulgularının dağılımı

Yürüme problemi tüm hastaların %24'ünde vardı. Yürüme problemi oranları erkek hasta grubunda %18,5(n:5) iken, kadın hasta grubunda %16(n:19) idi. En sık yürüme problemi erkek hasta grubunda %14,8(n:4) oranında, kadın hasta grubunda ise %17,8(n:13) oranında spastik yürüyüş idi. Nörolojik muayenede erkek hasta grubunda ataksik yürüyüş saptanmazken, kadın hasta grubunda %6,8(n:5) oranında saptandı(Tablo 13).

Yürüme	Erkek(n:27)	Kadın(n:73)
Normal	%81,5(n:22)	%74(n:54)
Spastik yürüyüş	%14,8(n:4)	%17,8(n:13)
TS ile ambule	%3,7(n:1)	%1,4(n:1)
Ataksik yürüyüş	–	%6,8(n:5)

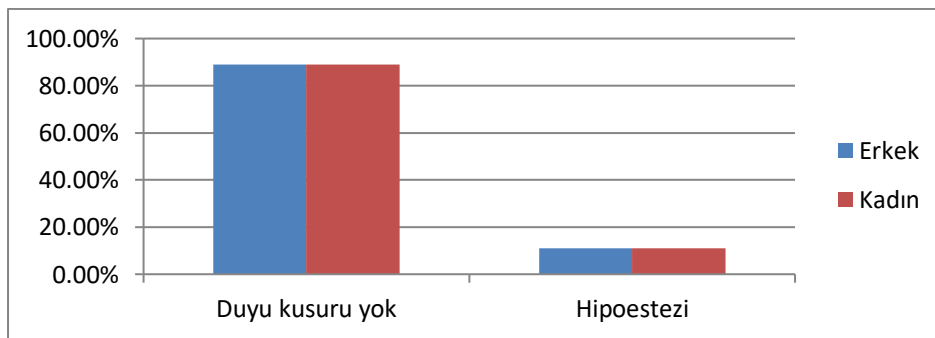
Tablo 13: MS hastalarında yürüme tiplerinin dağılımı

Konuşma bozukluğu tüm hastaların %6'sında vardı ve erkek hasta grubunda %7,4(n:2) oranında iken, kadın hasta grubunda %5,5(n:4) oranında idi(Grafik 19).



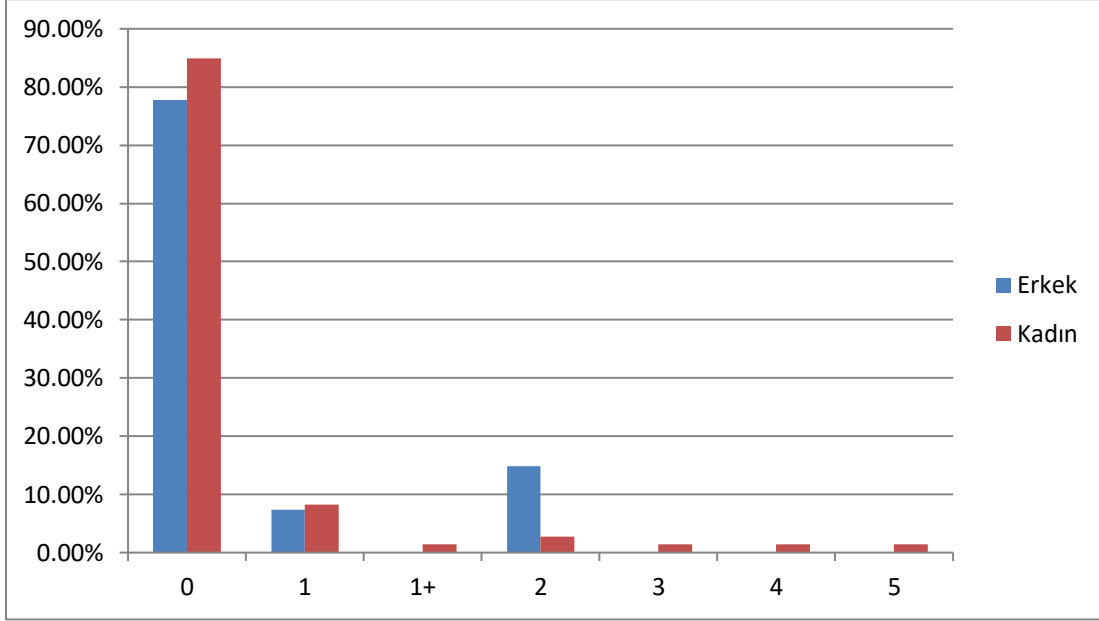
Grafik 19: MS hastalarında muayenede saptanan konuşma bozuklarının dağılımı

Duyu kusuru tüm hastaların %11'inde vardı. Duyu kusuru oranı erkek hastalarda %11,1(n:3) oranında iken, kadın hastalarda %11(n:8) oranında idi (Grafik 20).



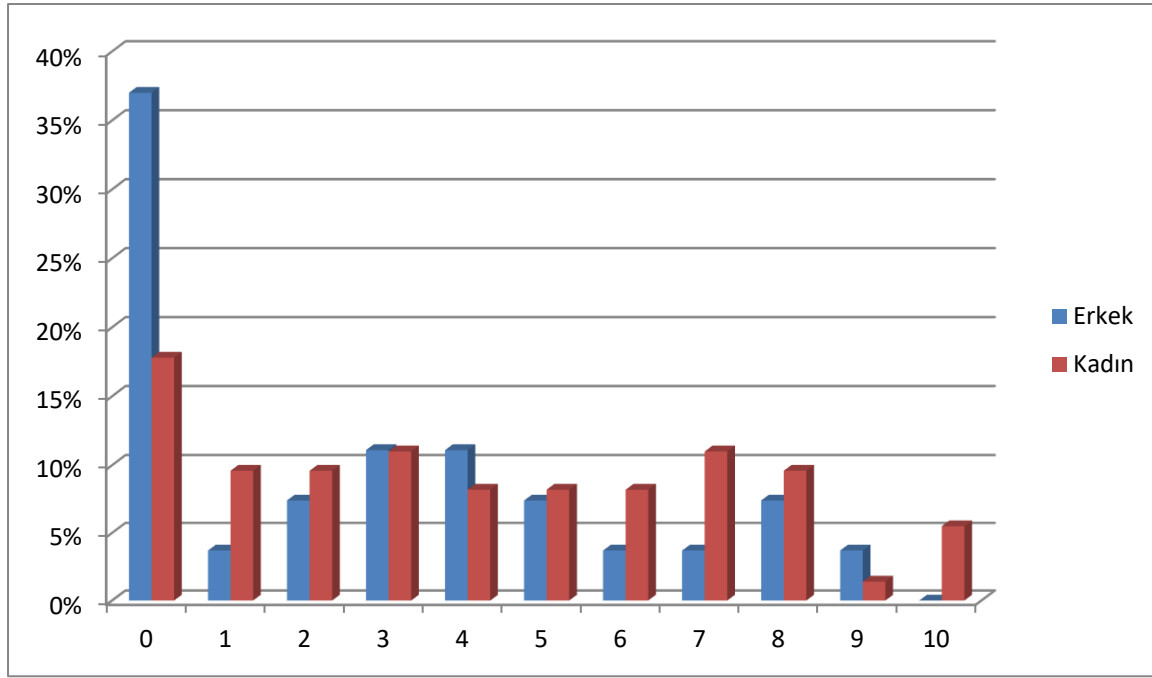
Grafik 20: MS hastalarında yüzeysel duyu muayenesinde saptanan sonuçların dağılımı

Ashworth değerlendirmesine göre tüm hastaların %17'sinde spastisite saptandı. Spastisite erkek hastalarda %26,2(n:6), kadın hastalarda %15,1(11) oranında idi. Ashworth'a göre erkek hasta grubu 0-2 arasında puan alırken, kadın hasta grubu 0-4 arası puan aldı (Grafik 21). Ashworth ortalaması ise $0,37 \pm 0,97$ bulundu.



Grafik 21: MS hastalarında Ashworth puan dağılımı

VAS'a göre tüm hastaların % 77'si ağrı tarifledi. Ağrı erkek hastalarda %63(n:17), kadın hastalarda %82,2(n:60) oranında idi. VAS'a göre erkek hasta grubunda ağrı için en fazla 9 puan verilirken kadın hasta grubunda en fazla 10 puan verilmiştir(Grafik 22). VAS ort $3,74 \pm 3,08$ bulundu.



Grafik 22: MS hastalarında VAS puan dağılımı

Çalışmaya alınan tüm hastaların daha önceden çekilmiş kraniyal ve spinal MRG'leri gözden geçirildi. Lezyon lokalizasyonları ve lezyon özellikleri tabloda gösterildi(Tablo 14).

Nörogörüntüleme	Erkek (n:27)	Kadın (n:73)
Kraniyal MRG (Supratentorial)		
Kortikal aktif	-	%8,2(n:6)
Kortikal inaktif	%11,1(n:3)	%5,5(n:4)
Derin aktif	%44,4(n:12)	%34,3(n:25)
Derin inaktif	%99,9(n:27)	%91,8(n:67)
Kraniyal MRG (İnfratentorial)		
Aktif	%3,7(n:1)	%9,6(n:7)
İnaktif	%25,9(n:7)	%26,1(19)
Spinal MRG		
Lezyon yok	%33,3(n:9)	%30,1(n:22)
Aktif	%18,5(n:5)	%16,4(n:12)
inaktif	%62,9(n:17)	%60,2(n:44)

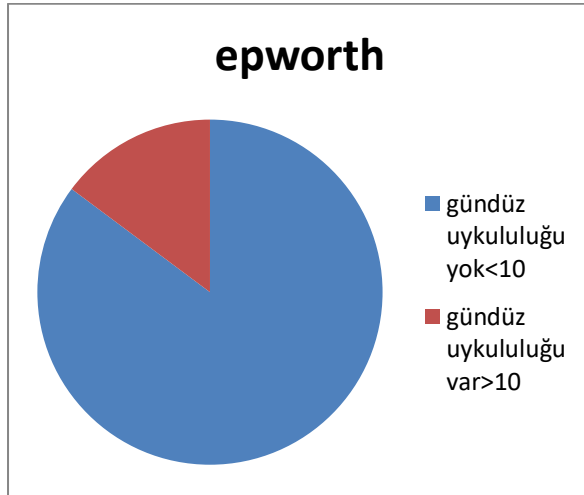
Tablo 14: MS hastalarında lezyonların yerleşim yerlerinin dağılımı

Uyarılmış potansiyellerin normal ve uzamış değerlerinin dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir(Tablo 15).

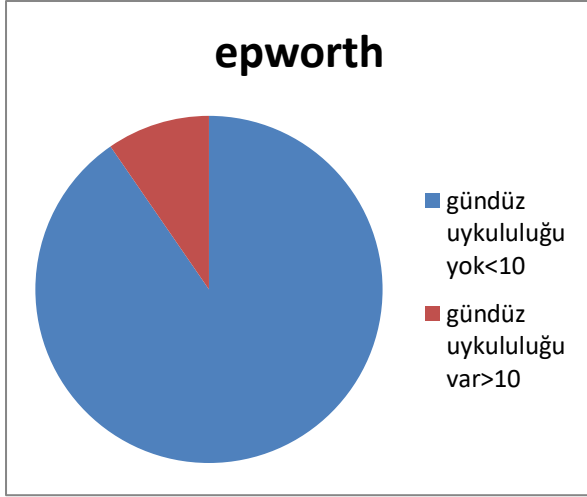
Uyarılmış potansiyeller	Erkek (n:27)	Kadın (n:73)
VEP (P100 >110ms) Sol Sağ	%85,2(n:23) %81,5(n:22)	%78,1(n:57) %75,3(n:55)
SEP - Median (N20 >20 ms) Sol Sağ	%25,9(n:7) %48,1(n:13)	%27,4(n:20) %21,9(n:16)
SEP - Tibial (N35 >48ms) Sol Sağ	%29,6(n:8) %33,3(n:9)	%13,7(n:10) %13,7(n:10)

Tablo 15: MS hastalarında uyarılmış potansiyellerde uzama oranlarının dağılımı

Epworth skalası değerlendirmesinde, tüm hastaların %11'inde gündüz uykululuğu saptandı. Gündüz uykululuğu erkek hasta grubunda %14,8(n:4), kadın hasta grubunda ise 9,6(n:7) oranında idi (Grafik 23 ve 24).

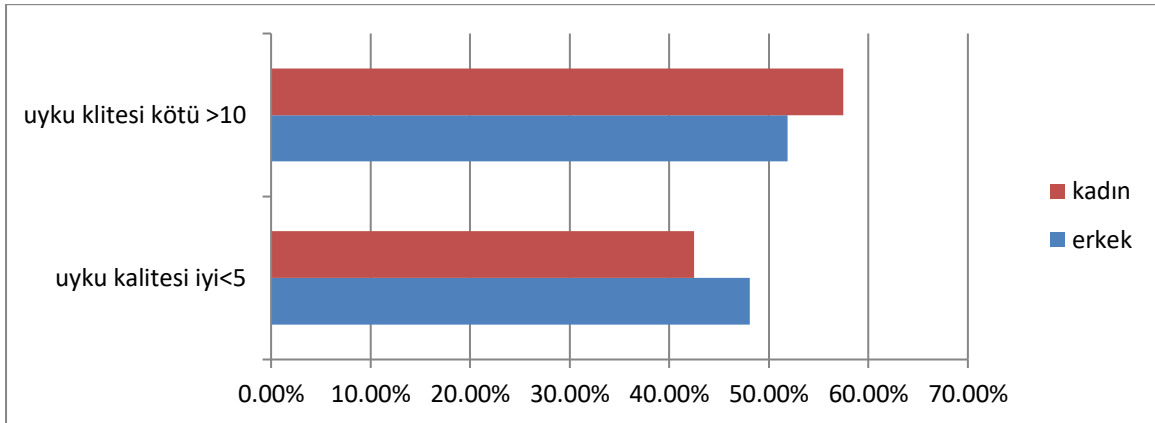


Grafik 23: Erkek hasta grubunda gündüz uykululuk sıklığı



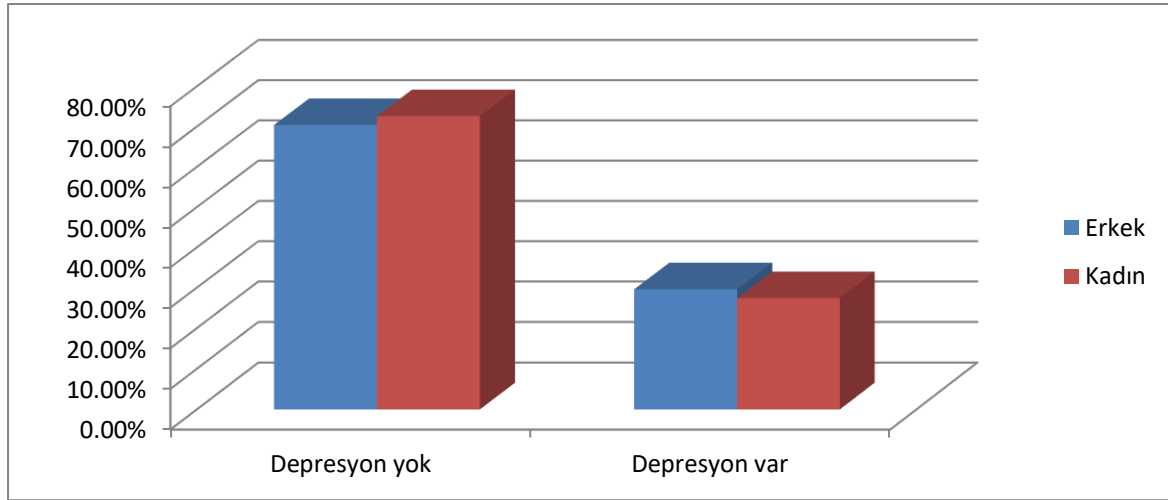
Grafik 24: Kadın hasta grubunda gündüz uykululuk sıklığı

PUKI değerlendirmesinde tüm hastaların %56'sında kötü uyku kalitesi saptandı. Kötü uyku kalitesi erkek hasta grubunda %51,9(n:14), kadın hasta grubunda %57,5(n:42) oranında idi(Grafik 25).



Grafik 25: MS hastalarında PUKI değerlendirmesi

Beck depresyon envanteri (BDI) sonuçlarına göre tüm hastaların %28'inde depresyon saptandı. Depresyon erkek hasta grubunda %29,6(n:8), kadın hasta grubunda %27,4(n:20) oranında idi.(Grafik 26).



Grafik 26: MS hastalarında Beck depresyon envanteri skorları: <17: depresyon yok, 17<depresyonla uyumludur.

PUKİ'ye göre uyku kalitesi iyi olanlarda, gündüz uykululuğu daha düşük($p:0,01$) bulunmuş ancak PUKİ ile Beck depresyon ölçeği skorları ve yorgunluk arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır($p>0,05$). Uyku kalitesi ile klinik veriler karşılaştırıldığında; uyku kalitesi kötü olanların EDSS skoru daha yüksek($p:0,03$), Ashworth değeri daha yüksek($p:0,003$) bulunmuştur. VAS skoru ile ise anlamlı ilişki saptanmamıştır. Uyku kalitesi ile idrar inkontinansı ilişkisi incelendiğinde ise uyku kalitesi iyi olanlarda idrar inkontinansı daha az($p:0,002$) bulunmuştur (Tablo 16). Uyku kalitesi ile huzursuz bacak semptomları incelendiğinde ise uyku kalitesi iyi olanlarda gece bacakta kramp, huzursuzluk ve ağrı daha az bulunmuştur($p:0,04$). Ayrıca PUKİ'ye göre uyku kalitesi iyi ve kötü olanlar arasında atak sayısı, pulse sayısı, immünmodülatör kullanımı, yaş, hastalık süresi, cinsiyet, öğrenim durumu, MS'in tipleri, VEP ve SEP'in normal yada uzamış latansları, kraniyal ve spinal MRG'de lezyon yeri ve lezyonların aktif, inaktif olması açısından fark saptanmamıştır($p>0,05$).

	PITTSBURG UYKU KALİTESİ ÖLÇEĞİ		p
	Uyku kalitesi iyi (n)	Uyku kalitesi kötü(n)	
Gündüz uykululuğu			
Var	1	10	p: 0,01
Yok	43	46	
İdrar inkontinansı			
Var	7	25	p: 0,002
Yok	37	31	
EDSS	45	55	p:0,03
Ashworth	44	56	p:0,003

Tablo 16: PUKİ'ye göre klinik verilerin karşılaştırılması

Eppworth'a göre gündüz uykululuğu olanlarda depresyon oranı yüksek($p<0,001$), Ashworth değeri anlamlı derecede yüksektir($p:0,05$) saptanmıştır. Yine gündüz uykululuğu olanlarda VAS skoru anlamlı derecede yüksektir($p:0,001$): Eppworth'un ortalama değeri gündüz uykululuğu olmayanlarda $3,35 \pm 2,92$, gündüz uykululuğu olanlarda $6,82 \pm 2,75$ 'tir(Tablo 17). Gündüz uykululuğu ile yorgunluk, EDSS, huzursuz bacak semptomları, idrar inkontinansı arasında ise istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır($p>0,05$). Ayrıca Eppworth'a göre gündüz uykululuğu olanlar ve olmayanlar arasında atak sayısı, pulse sayısı, immünmodülatör kullanımı, yaş, hastalık süresi, cinsiyet, öğrenim durumu, MS'in tipleri, VEP ve SEP'in normal yada uzamış latansları, kraniyal ve spinal MRG'de lezyon yeri ve lezyonların aktif, inaktif olması açısından fark saptanmadı($p>0,05$).

	EPPWORTH GÜNDÜZ UYKULULUK TESTİ		p
	Gündüz uykululuğu var	Gündüz uykululuğu yok	
Depresyon(BDI)			
Var	8	20	p<0,001
Yok	3	69	
VAS	12	88	p:0,001
Ashworth	11	89	p:0,05
Uyku kalitesi(PUKI)			
İyi	1	43	p:0,01
kötü	10	46	

Tablo 17: Eppworth'a göre klinik verilerin karşılaştırılması

4.TARTIŞMA

Multiple skleroz (MS), en sık 20 ve 50 yaş arasındaki insanları etkileyen merkezi sinir sisteminin kronik, otoimmün, demiyelinizan hastalığıdır ve dünya çapında prevalansı yaklaşık 2,5 milyondur(62).

MS'li hastalarda %25 ile %54 arası değişen oranlarda bildirilen uyku bozuklukları, normal popülasyondan çok daha sık görülen ve hastanın yaşam kalitesini ciddi derecede etkileyen bulgulardandır(Bamer AM. ve ark. 2008). Bu hastalığın seyrinde görülen uyku bozuklukları; insomni, sirkadiyen ritim anormallikleri, huzursuz bacak sendromu, periyodik bacak hareketleri, uyku sırasındaki solunum anormallikleri, narkolepsi, REM uykusu davranış bozuklukları ve ilaçların yol açtığı uyku bozuklukları başlıkları altında incelenebilir(Caminero A. ve ark. 2011). Depresyon, hastalığın sebep olduğu fiziksel özürlülük, immobilité, spastisite, ağrılar, yorgunluk ve sifinkter bozuklukları MS'de uyku bozukluklarının temelinde yatan sorunlardır(Compston A. ve ark. 2006, Smith CR. ve ark. 1986). MS hastalığında uyku bozukluklarının artması MS'in patofizyolojisine bağlı olarak da oluşabilmektedir. Uyku-uyanıklık siklusunda etkili suprakiazmatik nukleus gibi yapılar MS hastalığında etkilenebilmektedir. Uykusuzluk; depresyon, anksiyete artışı, kortikosteroidler ve IFN b'nin en sık görülen yan etkilerindendir(Tihan AK. 2008).

MS hastalarında görülen uyku bozuklukları, yorgunluk, duygudurum bozukluğu dikkat ve konsantrasyon eksikliği, hafıza bozuklukları yaparak hastaların günlük aktivitelerini engellemektedir. MS hastaları uyku bozukluğu yaşadıklarında, anksiyete, depresyon, yorgunluk, ağrı ve kognitif bozukluk ortaya çıkmakta ve bu durumlar uyku bozukluğunu daha da arttırmaktadır(Kaya T. ve ark. 2009).

Bu çalışmada MS hastalarında uyku bozuklukları ve klinik özellikler ile ilişkisi araştırıldı. Çalışmaya nöroloji polikliniğinde MS tanısıyla takip edilen 100 gönüllü hasta dahil edildi. Tüm hastalara PUKİ, EUS, BDI, EDSS, VAS uygulandı. Tüm hastaların nöroloji kliniğine başvuruları sırasında yapılan beyin ve servikal MRG, VEP, SEP tetkikleri gözden geçirildi.

Çalışmaya alınan hastaların 27'si erkek, 73'ü kadın idi. Çalışmamızdaki MS hastalarının kadın/erkek oranı 2.7/1 bulundu. MS, kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sıktır(Tihan AK. 2008). Bu durum genellikle immün ve inflamatuvar durumların kadınlarda daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır(Ropper AH. ve ark. 2006). Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlarda bu verilerle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların epidemiyolojik verileri gözden geçirildiğinde, eğitim durumu, erkek hasta grubunda % 37 ilköğretim, % 22,2 ortaöğretim, % 40 lisans ve üstü iken; kadın hasta grubunda % 43,7 ilköğretim, % 28,2 ortaöğretim, %28,2 lisans ve üstü idi. Medeni durum; erkek hasta grubunda %18,5(n:5) bekar, %81,5(n:22) evli, kadın hasta grubunda ise %21,9(n:16) bekar, %78,1(n:57) evli şeklindeydi.

Çalışmaya alınan MS hastalarının özgeçmiş özelliklerine bakıldığında erkek hastalarda %18,5(n:4) oranında, kadın hasta grubunda %11,0(n:8) oranında psikiyatrik hastalıklar izlendi.

Bu çalışmada uyku bozukluklarının değerlendirilmesi uyku kalitesi için PUKİ ve gündüz uykululuğu için EUS ile yapıldı. Uyku ile ilgili yakınmalar; erkek hasta grubunda sırasıyla uykuda bölünme ve/veya uykuya dalma güçlüğü %22,2(n:6), gün içi aşırı uyku hali %22,2 (n:6), gün içi uyku atakları %11,1 (n:3), uykuda solunum sıkıntısı %11,1 (n:3), gece bacaklarda kramp/ huzursuzluk /ağrı %11,1 (n:3) oranında, kadın hasta grubunda ise uykuda bölünme ve/veya uykuya dalma güçlüğü %34,2 (n:25), gece bacaklarda kramp/ağrı /huzursuzluk %27,4(n:20), gün içi aşırı uyku hali %20,5 (n:15), gün içi uyku atakları %16,4(n:12), uykuda solunum sıkıntısı %4,1 (n:3) oranında idi. PUKİ'ye göre erkek hasta grubunda 14(%51,9), kadın hasta grubunda 42(%57,5) hastada kötü uyku kalitesi saptandı. EUS'a göre ise erkek hasta grubunda 4(%14,8), kadın hasta grubunda ise 7(% 9,6) MS hastasında gündüz uykululuğu saptandı. Çalışmamızda uyku kalitesi iyi olanlarda, gündüz uykululuğu daha düşük bulundu(p:0,01). Bu da uykuyu bozan etmenlerin olmaması durumunda gündüz uykululuğunun olmadığını göstermiştir. Moreira ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada PUKİ skoru MS hastalarının %52'sinde patolojik sınırlardayken, EUS %6,8'inde patolojik sınırdadır. MS hastalarının, hastalığa sekonder yaşadıkları huzursuz bacak sendromu, spastisite gibi bulguların gece uyku kalitesini daha fazla etkilediği sonucuna varmışlardır(Moreira NCV. ve ark. 2008).MS hastalarında yorgunluğun incelendiği çalışmalarda EUS puanları ortalama değerleri patolojik sınırlarda bulunmuştur(Rammohan ve ark.nın çalışmasında 9,5(Rammohan KW. ve ark. 2002), Beran ve ark.nın çalışmasında 15 ± 4,43(Beran RG. ve ark. 2008)). Högl ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada huzursuz bacak sendromunun MS hastalarında prevalansı %4,2-19 arasında bulunmuştur(Högl B. ve ark. 2005). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da huzursuz bacak sendromunun MS'lilerde sağlıklı insanlara göre 2,55 kat daha çok görüldüğü, depresyon ve yorgunlukla ilişkili olduğu gösterilmiştir(Aydar G. ve ark. 2011) Onat ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada huzursuz bacak sendromunun sıklığı %4,4 olarak bulunmuş ve uyku bozukluğu olan ve olmayan MS hastaları arasında huzursuz bacak sendromu açısından fark saptanmamıştır(Onat ŞŞ. ve ark. 2014). Bizim çalışmamızda uyku kalitesi iyi olanlarda gece bacakta kramp, huzursuzluk ve ağrı daha az bulunmuştur(p:0,04). Ancak huzursuz bacak semptomları ile gündüz uykululuğu arasında ilişki bulunmamıştır. MS'li hastalar üzerinde yapılan iki polisomnografik çalışma uykunun makro ve mikro yapısının bu hasta grubunda belirgin olarak değiştiğini göstermiş ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, gece uyanma sayısı, uykuya daldıktan sonraki zamanda uyanma seviyesi ve toplam uyanıklık süresi daha fazla ve uyku etkililiği indeksi daha düşük bulunmuştur(Kaynak H. ve ark. 2006, Ferini-Strambi L. ve ark. 1994). MS hastalığı gece uyku kalitesinde bozulma ve gündüz uykululuğunda artışa neden oluyor olsa da klinik özellikler ve eşlik eden semptomlar uyku kalitesinin farklı derecelerde etkilenmesinden sorumlu tutulmaktadır.

MS hastalarında depresyon, diğer kronik hastalıklar ya da nörodefisit sebep olan hastalıklardan çok daha yaygın görülmektedir(De Sousa EA. ve ark. 2002) ve depresyon sıklığı genel popülasyona oranla 2-3 kat fazladır ve MS'de depresyon hastalığın seyri sırasında ya da başlangıç belirtisi olarak ortaya çıkabilir(Figved N. ve ark. 2005.)MS'li hastalarda yapılan araştırmalarda majör depresyonun yaşam boyu görülme oranı %22,8-54 olarak

verilmektedir(Feinstein A. ve ark. 2001). Ülkemizde yapılan çalışmalarda MS hastalarında depresif belirtiler %40-64.6 oranında gözlenmiştir(Feinstein A. ve ark. 2001). Depresyonun prevalansı BDI kesme puanları ile değişiklik gösterecektir. BDI kesme skoru > 13 olan toplum temelli bir örnekleme MS hastalarının depresyon yaygınlığı % 19 olarak bildirilmiş, BDI kesme puanı 10'a düşürüldüğü zaman %40'a yükselmiştir(Gottberg K. ve ark. 2006). Başka bir çalışma da MS'de klinik depresif belirtilerin prevalansını %42 olarak bildirmiştir(Chwastiak L. ve ark. 2002). Genel nüfusa kıyasla çalışmaların çoğunda MS hastalarında depresyon prevalansı anlamlı olarak daha fazla bildirilmiştir. Araştırmamızda da 27 erkek MS hastasından 4'ünün (%18,5), 73 kadın MS hastasından 8'inin (%11,0) eşlik eden bir psikiyatrik rahatsızlığının olduğu belirlenmiştir. Bu hastalardan 2 tanesinin bipolar bozukluk diğerlerinin depresyon ve/veya anksiyete bozukluğu tanısı vardı.

Çalışmamızda depresyonun değerlendirilmesi Beck depresyon envanteri(BDI) ile yapıldı. Erkek hasta grubunun %29,6(n:8)'sında, kadın hasta grubunun %27,4(n:20)'ünde depresyon saptandı. Gündüz uykululuğu olanlarda depresyon daha yüksek($p < 0,001$) bulunmuşken; uyku kalitesi ile depresyon arasında ilişki saptanmadı($p > 0,05$). Çalışmaya alınan erkek hastaların %11,1(n:3)'i, kadın hastaların %11(n:8)'i antidepresan tedavi kullanıyordu. Uyku bozuklukları MS hastalarında depresyonun nedeni ya da sonucu olabilir ve bunların ikisi de sıklıkla bu hastalarda görülen yorgunluk ile ilişkili olabilir. Iriarte ve arkadaşları MS hastalarında depresyon, uyku bozuklukları ve yorgunluk arasında ilişki olduğunu göstermiştir(Iriarte J. ve ark. 2000). 120 MS hastası üzerinde yapılan bir çalışmada ise depresyon, uyku kalitesi kötü olanlarda, iyi olanlardan daha yaygın bulunmuştur. (% 77.2 vs% 20.6, $p < 0.001$)(228. Merlino G. ve ark. 2009). Psikiyatrik semptomlar ve duygudurumun belirlenmesinde etkili olduğu düşünülen serebral anatomik lokalizasyonların; limbik lob, frontal lob gibi, MS hastalığında demiyelinizan lezyonlardan etkileniyor olması, nörotransmitter sistemlerinin hastalık sürecinde etkileniyor olması MS hastalığında depresyonun daha sık görülmesinin sebepleri arasında sunulmaktadır. Bizim çalışmamızda psikiyatrik hastalık ve depresyon görülme oranları literatüre göre daha düşük saptanmıştır. Bu, hastaların yakın takibi ile özür lülüğün daha az gelişmesi, gelişebilecek depresyon yönünden ayrıntılı sorgulanması yada çalışmamızdaki BDI skorunun kesme puanınının 17 alınmasına bağlı olabilir.

Ağrı, MS ile ilişkili sıkıntı verici bir belirtidir. MS'li hastalarda ağrı demiyelinizasyon(Lhermitte belirtisi, trigeminal nevralji, disestezik ekstremite ağrısı, vb.), spastisite (sırt ağrısı ve ağrılı spazm, vb.), halsizlik, koordinasyon bozukluğu ve hareketsizlik ile ilişkilidir(Burks JS. 1992). MS hastalarında kronik ağrı prevalansı %40-65 arasındadır(Bagnato F. ve ark. 2001). MS hastalarında ağrı sıklığı; İtalya'da yapılan bir çalışmada %56,5(Solaro C. ve ark. 2004), 2011 yılında Portekiz'de yapılan bir çalışmada %35(Seixas D. ve ark. 2011), Hirsh ve arkadaşlarının çalışmasında ise %92 olarak bildirilmiştir(Hirsh AT. ve ark. 2009). Bizim çalışmamızda ağrının değerlendirmesi VAS ölçeği ile yapıldı. Çalışmaya alınan erkek hastaların %63(n:17)'ü, kadın hastaların %82,2(n:60)'si çeşitli derecelerde ağrı tarifledi. VAS skoru yüksek olanlarda, gündüz uykululuğu anlamlı derecede yüksek bulundu($p < 0,001$). Ancak, uyku kalitesi ile arasında ilişki saptanmadı($p > 0,05$). Stanton ve arkadaşları yaptığı çalışmada, ağrının uykusuzluğun tüm göstergeleri üzerinde önemli bir olumsuz etki yaptığını ve esas olarak uykuya dalma zorluğu üzerinde etkili olduğunu göstermiştir(Stanton BR. ve ark. 2006). Bizim

çalışmamızda ağrı sıklığı literatürle uyumlu bulundu. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre ağrı ve gündüz uykululuğu arasında anlamlı ilişki bulunması Stanton ve arkadaşlarının çalışmasını desteklemektedir.

Hastalığın seyrinde %40-70 oranlarında görülen özellikle bacakları etkileyen ve ağrılı olabilen spastisite insomni oluşumunda önemli bir faktördür(Crayton H. ve ark. 2004, Brass SD. ve ark. 2010). Çalışmamızda bir özürülük ve insomni sebebi olan spastisiteyi Modifiye Ashworth Skalası ile değerlendirdik. Ashworth değerlendirmesine göre erkek hasta grubu 0-2 arasında puan alırken, kadın hasta grubu 0-4 arası puan almıştır. Gündüz uykululuğu olanlarda Ashworth değeri anlamlı derecede daha yüksek(p:0,05), uyku kalitesi kötü olanlarda Ashworth değeri daha yüksek(p:0,003) bulunmuştur. Onat ve arkadaşlarının 68 hasta üzerinde yaptığı çalışmada spastisite ve klonusun uyku bozukluğu olan MS hastalarında anlamlı şekilde daha fazla (p<0.05) olduğu bulunmuştur(Onat ŞŞ. ve ark. 2014). Çalışmamız, uyku bozukluğu ve spastisite açısından bu literatürle uyumludur.

Araştırmamızda hastalar MS polikliniğine başvuruları sırasında çalışmaya dahil edildikleri için çalışmaya alınma sırasındaki hiçbir hasta kortikosteroid kullanmamaktaydı. Ancak erkek hastaların %18,5(n:5)'i glatiramer asetat, %37(n:10)'si immünmodülatör (IFN b 1a, IFN b 1b), % 3,7(n:1)'si immün süpresan tedavi alırken, kadın hastaların %12,3(n:9)'ü glatiramer asetat, %47,9(n:35)'u immünmodülatör (IFN b 1a, IFN b 1b), %12,3(n:9)'ü immün süpresan tedavi alıyordu. Çalışmaya alınan erkek hasta grubunun %3,7(n:1)'sinde, kadın hasta grubunun %30,1(n:22)'inde daha önceden immünmodülatör tedavi başlanmasına rağmen yan etkileri nedeni ile bu tedavi kesilmişti. Bizim çalışmamızda modifiye edici ilaç kullanımı ve EUS'a göre gündüz uykululuk ve PUKI'ye göre gece uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(p>0,05). Merlino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 120 MS hastasının 72'si IFN beta ve/veya glatiramer asetat ve 15'i immünoşüpresif ilaçlar kullanırken, kalan 33 hasta MS için herhangi bir ilaç kullanmıyordu ve bu çalışmada PUKI'ye göre uyku kalitesi iyi olan ve olmayanlar arasında ile tedavi açısından anlamlı fark saptanmamıştır(Merlino G. ve ark. 2009). Bu konuda yapılmış net çalışmalar olmasa da MS'de kullanılan steroidler, immünmodülatuarlar, kemoterapötikler, antidepresanlar, antikonvülzanlar, opioidler, antispastik ajanlar uyku bozukluklarına yol açabilmektedir(Kaminska M. ve ark. 2011). IFN b enjeksiyonunu takiben gecenin üçte ikisinde uyku etkinliğinde azalma olduğu gösterilmiştir(Mendozzi L. ve ark. 2010). Yapılan 1 çalışmada IFN ve steroid kullanımı açısından uyku bozukluğu olan ve olmayan hastalar arasında farklılık bulunmamış ve immünoterapiyle kötü uyku kalitesinin bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır(Onat ŞŞ. ve ark. 2014). Bir çalışmada da IFN b enjeksiyonunu akşam yerine sabah yaparak grip benzeri belirtilerin azaldığı, uyku etkinliğinin düzeldiği gözlenmiştir(Nadjar Y. ve ark. 2011). Ama önerilen genel yaklaşım enjeksiyonun akşam yapılmasıyla ilacın yan etkilerinin uykuda geçmesini sağlamaktır(Lublin FD. ve ark. 1996). Bu tartışmalı durumu açıklığa kavuşturacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızdaki sonuçlar uyku kalitesi açısından literatürü destekler niteliktedir.

Çalışmaya alınan MS hastalarının, erkek hasta grubunda %70,4(n:19)'ü, kadın hasta grubunda ise %65,8(n:48)'i yorgunluktan yakınmıştır. Yorgunluk ile uyku kalitesi ve gündüz uykululuğu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır(p>0,05). Literatürde yorgunluk; MS hastalarının %53-90'ında ana yakınma nedeni, 1/3'ünde en sık özürülük nedeni ve ilk belirti olarak bildirilmektedir(Ford H. ve ark. 1998, Schreurs KGM. ve ark.

2002). 62 hasta katılımı ile gerçekleştirilen bir çalışmada hastaların %63'ü yorgunluğu majör problem olarak bildirmiştir(Soyuer F. ve ark. 2005). Benzer şekilde Vercoulen ve arkadaşlarının 1996'da yaptığı bir çalışmada yorgunluk MS hastaları tarafından en sık bildirilen ve en fazla sıkıntıya sebep olan belirti olarak gösterilmiştir(Vercoulen JHMM. ve ark. 1996). Attarian ve arkadaşları Aktigrafi kullanımı veya uyku günlükleri aracılığıyla bildirilen uykuyu, yorgunluğu olan 15 MS hastası ile yorgunluğu olmayan 15 MS hastasını kıyaslayarak incelemiş, yorgunluğu olan 12 MS hastasında, yorgunluğu olmayan MS hastalarına kıyasla bozulmuş uyku yada bozulmuş sirkadiyen ritim saptanmıştır. Yorgunluğu olan MS hastaları EUS ile değerlendirildiğinde aşırı gündüz uykululuğu olan hastalar arasında belirgin bir korelasyon ($p=0.02$) gözlemlenmiştir(Attarian HP. ve ark. 2004). Strober ve arkadaşları yorgunluğu olan MS'lilerde bağımsız belirleyicileri saptamak için bir regresyon modeli geliştirmiştir. Yorgunluğa en büyük katkıyı uyku bozukluğu sağlarken, hastalık şiddeti ve depresyon da ayrıca önemli bulunmuştur(Strober LB. ve ark. 2005). 2011 yılında 120 İranlı MS hastasında yapılan bir araştırmada BDI ve PUKİ puanları yorgunluğu olan hastalarda yorgunluğu olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak yorgunluğu olan ve olmayan olgular arasında EUS, hastalığın süresi, EDSS'de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(Ghajarzadeh M. ve ark. 2012). Stanton ve arkadaşları MS hastalarının %32-64'ünde yorgunluk ve gündüz uykululuğu olduğunu belirterek ve uykuda bölünmenin en yaygın nedeni olarak noktüri, uykuya dalma güçlüğü'nün en yaygın nedenlerini anksiyete ve ağrı olarak saptamıştır(Stanton BR. ve ark. 2006). Bakshi, MS ilişkili yorgunluğun nedeni olarak frontal ve alt kortikal alanların hipometabolizmasını işaret ederken(Bakshi R. 2003), KOS, MS'deki yorgunluğun sebebinin korteksin reorganizasyonu nedeni ile beynin yüksek enerji talebi olduğunu bildirmiştir(Kos D. ve ark. 2008). Bizim çalışmamızda yorgunluk ile uyku kalitesi ve gündüz uykululuğu arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda erkek hastaların %22,2 (n:6)'si, kadın hastaların %39,7(n:56)'si otonom yakınma tariflemiştir. Hastalar tarafından otonom yakınma olarak erkek hasta grubunda %22,2(n:6), kadın hasta grubunda %35,6(n:26) oranında en çok idrar inkontinansı belirtildi. İdrar retansiyonu ise %10,9(n:8) oranında sadece kadın hastalarda idi. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ile ilişkili olabilecek durumların karşılaştırılmasında idrar inkontinansı olmayanlarda PUKİ'ye göre uyku kalitesi daha iyi bulundu($p:0,002$) ve idrar inkontinansı ile gündüz uykululuğu arasında ilişki saptanmadı($p>0,05$). Miksiyon bozukluğu MS hastalarının %5'inde başlangıç belirtisidir. Hastalık süresi içinde hastaların %80'inde görülebilir. Yetişememe şeklinde idrar kaçırma, sık idrar yapma, damlama şeklinde idrar yapma şeklinde olabilir. MS'de sık görülen nörojenik mesanede ya dolumda yetersizlik, ya boşaltmada yetersizlik ya da her ikisi de olabilir. En sık dolumda yetersizlik görülmektedir(McDonald I. ve ark. 2006). Noktüri her gece hastanın birkaç kez yataktan kalkmasına ve uykunun bölünmesine neden olmaktadır(Stanton BR. ve ark. 2006, Valiquette G. ve ark. 1996). Ayrıca kişinin sosyal, mesleki ve cinsel hayatının bozulmasına neden olmakta; beraberinde psikolojik sorunlara yol açarak kişinin yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenmektedir(Hemmett L. ve ark. 2004, Nortvedt MW. ve ark. 2001). Bir çalışmada MS'li hastalarda uykusuzluk EUS ile değerlendirilmiş ve bu hastalarda %42 hafif insomni, %53 orta derecede insomni ve %58 ciddi insomni olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada hafif insomnide anksiyete ve ağrı yaygınken, orta derecede insomnide noktürinin yaygın olduğu gösterilmiştir(Roehrs T. ve ark. 2002). Onat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise noktürinin uyku bozukluğu olan MS hastalarında daha fazla ($p<0.05$) olduğunu

bulmuştur(Onat ŞŞ. ve ark. 2014). Bizim çalışmamızda idrar inkontinansı görülme oranı ve gece uyku kalitesi üzerine olan etkisi literatürle uyumlu bulunmuştur.

6. SONUÇ

MS hastalığında hastalık sürecinde gelişen uyku bozukluklarına klinik etmenlerin etkisi incelendiğinde;

1. Uyku kalitesi iyi olanlarda gündüz uykululuğu daha düşük bulunmuştur.
2. Depresyonu olanlarda gündüz uykululuğu daha yüksek iken, depresyon ile uyku kalitesi arasında ilişki saptanmamıştır. Bu major depresyonun uykuda artış ile prezente olmasına bağlı olabilir.
3. Gündüz uykululuğu saptananlarda VAS skoru anlamlı derecede yüksek bulundu ancak uyku kalitesi ile arasında ilişki saptanmadı. Bunun nedeni öncelikli olarak ağrının uykuya dalma üzerine olan etkisi olarak değerlendirildi.
4. Gündüz uykululuğu olanlarda Ashworth değeri anlamlı derecede daha yüksek, uyku kalitesi kötü olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç spastisitenin uykunun bölünmesine sebep olması ve dinlendirici uykunun azalmasına bağlı olabilir.
5. Modifiye edici ilaç kullanımı ve gündüz uykululuğu ve gece uyku kalitesi arasında ilişki saptanmamıştır.
6. Yorgunluk ile gündüz uykululuk ve gece uyku kalitesi arasında ilişki saptanmamıştır. Yorgunluk için belirleyici bir skala kullanılmaması çalışmamızdaki kısıtlılıklardandır.
7. İdrar inkontinansı ile gündüz uykululuğu arasında ilişki saptanmamıştır ancak idrar inkontinansı az olanlarda uyku kalitesi daha iyi bulunmuştur. Bu sonuç noktüri nedeni ile uykudaki bölünmenin uyku kalitesini azaltmasına bağlanmıştır.

Bu çalışma, MS hastalarında uyku bozukluklarının yorgunluk, depresyon, idrar inkontinansı, ağrı ve spastisite sonucu gelişebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda kullandığımız PUKİ ve EUS uyku bozukluğu tanısını koymak için iyi bir test olmasına rağmen uyku evreleri ve yapısı hakkında bilgi vermediği için polisomnografik ölçümler gerekmektedir. Çalışmamızda bu hastalarda polisomnografik inceleme yapmamamızı klinik eksikliğimiz olarak görmekteyiz. Bundan dolayı bu hastalarda hem uykunun anket tarzında değerlendirmelerle hem de daha kantitatif ve kalitatif olarak polisomnografik incelemeyle değerlendirildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, MS tedavisinde primer olarak motor semptomların tedavisine odaklanılmaktadır. Oysa MS hastalarında uyku bozukluğu fonksiyonel durumla yakından

ilişkilidir ve yaşam kalitesini düşürmektedir bunun için hastanın tedavisi bir bütün olarak düşünülüp uyku problemleri en aza indirilmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

Akasbi M, Berenguer J, Saiz A, Brito-Zerón P, Pérez-De-Lis M, Bové A et al. White matter abnormalities in primary Sjogren syndrome. *QJM* 2012; 105(5): 433-443.

Alarcia R, Ara JR, Martín J, López A, Bestué M, Bertol V, et al. [Sleep disorders in multiple sclerosis]. *Neurologia* 2004; 19(10): 704-9.

Allen I, Brankin B. Pathogenesis of multiple sclerosis the immune diathesis and the role of viruses. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 95-102.

Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J; Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4(2): 101-19.

Altındal A. Multipl Sklerozun İmmünopatogenezi ve Patolojisi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Sayı* 2009; 2(2): 1-5.

Altıntaş A, Esen F. Multipl Skleroz immunopatogenezi. *Nöropsikiyatri Arşivi Özel Sayı* 2008; 45: 10-4.

Arnason Barry GW. Interferon beta-1b in MS. *Neurology* 1993; 43(6): 641-643.

Asghar-Ali AA, Taber KH, Hurley RA et al. Pure neuropsychiatric presentation of multiple sclerosis. *Am J Psychiatric* 2004; 161: 226-31.

Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross AH. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61(4): 525-8.

Aydar G, Kurt S, Karaer Unaldi H, Erkorkmaz U. Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2011; 65(5): 302-6.

Bagnato F, Centonze D, Galgani S, Grasso MG, Haggiag S, Strano S. Painful and involuntary multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 12(5): 763-777.

Baker S, Zee P. Circadian disorders of the sleep-wake cycle. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000: 606-14.

Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS ve ark. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 2000; 6(3): 181-185.

Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler* 2003; 9(3): 219-27.

Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, Kraft GH. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14(8): 1127-30.

Barnes D, McDonald WI The ocular manifestations of multiple sclerosis. 2. Abnormalities of eye movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(10): 863-868.

Begley DJ, Brightman MW. Structural and functional aspects of the blood–brainbarrier. In: Prokai L, Prokai-Tatrai K, editors. Peptide transport and delivery into the central nervous system(Progress in Drug Research)Vol. 61. Basel: Birkhauser Verlag 2003; p 39–78

Bennett JL, Stüve O. Update on Inflammation, Neurodegeneration and Immunoregulation in Multiple Sclerosis: Therapeutic. Implications *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 121-32.

Beran RG, Ainley LA, Holland G. Sleepiness in multiple sclerosis: A pilot study. *Sleep and Biological Rhythms* 2008; 6: 194–200.

Béthoux F. Fatigue and multiple sclerosis. *Ann Readapt Med Phys* 2006; 49(6): 355-60.

Bir LS. Multiple Skleroz: Doğal Seyir ve Prognoz. *Türkiye Klinikleri Multiple Skleroz Özel Sayısı* 2009; 2(2): 29-36.

Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000; 123 (6): 1174-83.

Bjartmar C, Wujek JR, Trapp BD. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *Journal of Neurological Sciences* 2006; 206: 165–171

Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003; 126(6): 1485-92.

Bot JC, Barkhof F, Polman CH, Lycklamaà Nijeholt GJ, de Grootv, et all. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology* 2004; 62(2): 226-33.

Boz C. Multiple Sklerozda Klinik Bulgular ve Semptomlar. *Türkiye Klinikleri Multiple Skleroz Özel Sayısı* 2009; 2(2): 9-14.

Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Sleep Med Rev* 2010; 14(2): 121-9.

Burks JS. A review of the current medical aspects of multiple sclerosis. *J Neurol Rehabil* 1992; 6: 131–9.

Buysse DJ, Reynolds CF, Monk Th. Quantification of subjective sleep Quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh sleep quality index. *Sleep* 1991; 14(4): 331-338.

Calabresi PA. Diagnosis and management of multiple sclerosis. *Am Fam Physician* 2004; 70(10): 1935-1944

Calabresi PA. Multiple Sclerosis. In: Johnson RT, Griffin JW, McArthur JC, eds. *Current Therapy in Neurologic Disease* 7th ed. Baltimore: Mosby, 2007: 189-193.

Caminero A, Bartolomé M. Sleep disturbances in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011; 309(1-2): 86-91.

Celesia GG, Brigell MG. Recommended standards for pattern electroretinograms and visual evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999; 52: 53-67.

Celik Y, Birgili O, Kiyat A. Prevalence of multiple sclerosis in the metropolitan area of Edirne city, Turkey. *Mult Scler* 2003; 9(1): 47-48.

Chervonsky AV. Influence of microbial environment on autoimmunity. *Nat Immunol* 2010; 11: 28-35.

Chiaravalloti ND, Deluca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1139-1151.

Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE, Sullivan M, Bowen JD, Kraft GH. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: Epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1862-8.

Clarke T, Wahdwa U, Leroi I. Psychotic depression: An atypical initial presentation of multiple sclerosis. *Psychosomatics* 1998; 39: 72-5.

Compston A, Lassmann H, McDonald I. The Story of Multiple Sclerosis. In: Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald I, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wekerle H, editors. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone Elsevier; Philadelphia, PA, USA: 2005. pp. 3-68.

Compston A, Confavreux C. The distribution of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). *McAlpine's multiple sclerosis*, 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006: 71-111.

Compston A, Wekerle H. The genetics of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). *McAlpine's multiple sclerosis*, 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006: 113-81.

Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Rate of pregnancy-related relapses in MS. *N Engl J Med* 1998; 339: 285-291.

Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006: 183-272.

Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease; what can we learn from epidemiology? *Lupus* 2006; 15: 737-745.

Crayton H, Heyman RA, Rossman HS. A multimodal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(5): 12-8.

Cross AH, Stark JL. Humoral immunity in multiple sclerosis and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunol Res* 2005; 32(1-3): 85-97.

Deriu M, Cossu G, Molari A, Murgia D, Mereu A, Ferrigno P, et al. Restless legs syndrome in multiple sclerosis: a case-control study. *Mov Disord* 2009; 24(5): 697-701.

De Sousa EA, Albert RH, Kalman B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: A review. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 2002; 17(1): 23-29.

Disanto G, Morahan JM, Ramagopalan SV. Multiple sclerosis: risk factors and their interactions. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2012 Aug; 11(5): 545-55.

Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue. A practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res* 2004; 56(2): 157-170.

Dowling P, Shang G, Raval S, Menonna J, Cook S, Husar W. Involvement of the CD95 (APO-1/Fas) receptor/ligand system in multiple sclerosis brain. *J Exp Med* 1996; 184(4): 1513-1518.

Elhami SR, Mohammad K, Sahraian MA, Eftekhari H. A 20-year incidence trend (1989-2008) and point prevalence (March 20, 2009) of multiple sclerosis in Tehran, Iran: a population-based study. *Neuroepidemiology* 2011; 36(3): 141-7.

Eker E. [Sleep Disorders and Treatment in Elderly]. Çelikkol A, editör. *Uyku Bozuklukları*. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları; 1. Baskı. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 1996: 75-86.

Falcone NP, Nappo A, Neuteboom B. Interferon beta-1a overdose in a multiple sclerosis patient. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1950-2.

Feinstein A, Feinstein K: Depression associated with multiple sclerosis looking beyond diagnosis to symptom expression. *J Affect Disord* 2001; 66: 193-198.

Ferini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, Oldani A, Rovaris M, Zucconi M, et al. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci* 1994; 125(2): 194-7.

Figved N, Klevan G, Myhr KM ve ark. Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 463-8.

Filippi M, Campi A. Brain MRI and multimodal evoked potentials in benign and secondary progressive MS. *Journal of J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58(1): 31-37.

Frenette E. REM sleep behavior disorder. *Med Clin North Am* 2010; 94(3): 593-614.

Fox EJ. Immunopathology of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63 (6): 3-7

Ghajarzadeh M, Sahraian MA, Fateh R, Daneshmand A. Fatigue, Depression and Sleep Disturbances in Iranian Patients with Multiple Sclerosis. *Acta Med Iran* 2012; 50(4): 244-9.

Gómez-Choco MJ, Iranzo A, Blanco Y, et al. Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:805-808.

Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58(3): 169-178.

Gottberg K, Einarsson U, Ytterberg C, de Pedro Cuesta J, Fredrikson S, von Koch L, *et al.* Health-related quality of life in a population-based sample of people with multiple sclerosis in Stockholm County. *Mult Scler* 2006; 12: 605-12.

Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O'Connor KC, De Jager P, Baecher-Allan C. Multiple sclerosis. *Immunol Rev* 2005; 204(1): 208-231.

Hemmett L, Holmes J, Barnes M, et all. What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM* 2004; 97: 671-6.

Henze T. Managing specific symptoms in people with multiple sclerosis. *Int MS J* 2005; 12(2): 60-68.

Hernan MA, Jick SS, Logroscino G. Cigarette smoking and the progression of MS. *Brain* 2005; 128: 1461-1465

Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989; 7: 3-13.

Hirsh AT, Turner AP, Ehde DM, Haselkorn JK. Prevalence and impact of pain in multiple sclerosis: physical and psychologic contributors. Arch Phys Med Rehabil 2009; 90(4): 646-651.

Högl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, et al. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. Neurology 2005; 64(11): 1920-4.

Iriarte J, Subirá ML, Castro P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. Mult Scler 2000; 6(2): 124-30.

Javaheri S. Central sleep apnea. Clin Chest Med 2010; 31(2): 235-48.

Jongen PJH. Psychiatric onset of multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences 2006; 245: 59-62.

Johnson K.P, Brooks B.R, Ford C.C, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak R.P. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 multiple Sclerosis Study Group. Multiple Sclerosis 2000; 6(4): 255-266.

Kabat EA, Freedman DA. A study of the crystalline albumin, gamma globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of 100 cases of multiple sclerosis and in other diseases. Am J Med Sci 1950; 219(1): 55-64.

Kaminska M, Kimoff RJ, Schwartzman K, Trojan DA. Sleep disorders and fatigue in multiple sclerosis: Evidence for association and interaction. J Neurol Sci 2011; 302(1-2): 7-13.

Karabudak R. Multiple skleroz tanısında MR görüntülemenin değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009; 2: 45-49.

Karakoç Ö, Akçam T, Gerek M, Birkent H. Horlama Ve Obstüriktif Uyku Apneli Hastalarda Epworth Uykululuk Skalasının Güvenilirliği; KBB-Forum 2007; 6(3): 86-89.

Karakaş S. Kognitif Nörobilimler. 8.baskı. MN Medikal & Nobel Ankara 2008; 630-36

Kato T, Kanbayashi T, Yamamoto K, Nakano T, Shimizu T, Hashimoto T, et al. Hypersomnia and low CSF hypocretin-1 (orexin-A) concentration in a patient with multiple sclerosis showing bilateral hypothalamic lesions. Intern Med 2003; 42(8): 743-5.

Kaya T, Karatepe AG, Demirhen A, Günaydın R, Gedizoğlu M, Çe P. [Fatigue and related factors in patients with multiple sclerosis]. Journal of Neurological Sciences 2009; 26(2): 190-7.

Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI, Bernard M, Poirier J, Arbour N. Preferential Recruitment of Interferon gama Expressing TH17 Cells in Multiple Sclerosis . Ann Neurol 2009; 66: 390-4.

Kern S, Schrempf W, Schneider H, et al. Neurological disability, psychological distress and health-related quality of life in MS patients within the first three years after diagnosis. *Mult Scler* 2009; 15: 752-758.

Koch D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe MB, Ilsbroukx S. Origin of fatigue in Multiple Sclerosis: Review of the Literature. *Neurorehabil Neural Repair* 2008; 22(1): 91-100.

Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe MB, Ilsbroukx S. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair* 2008; 22(1): 91-100.

Kornek B, Storch MK, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Olsson T, Lington C, Schmidbauer M, Lassmann H. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *American Journal of Pathology* 2000 Jul; 157(1): 267-76.

Kremenutzky M, Cottrell D, Rice G et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 7. Progressive-relapsing and relapsing–progressive multiple sclerosis: A re-evaluation. *Brain* 1999; 122(10): 1941-50.

Kroencke DC, Lynch SG and Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability and disease pattern. *Mult Scler* 2000; 6: 131-5.

Kurukawa T, Kira J, Tobimatsu S. Electrophysiological diagnosis for multiple sclerosis. *Nippon Rinsho* 2003; 61: 1347-54.

Kurtzke JF, Dean G, Botha DPJ. A method of estimating age at immigration of white immigrants to South Africa with an example of its importance. *S Afr Med J* 1970; 44(23): 663-669.

Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS) *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.

Lana-Peixoto MA, Teixeira AL, Haase VG. Interferon beta-1a-induced depression and suicidal ideation in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 721-4.

Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview. *Brain Pathol* 2007; 17: 210–218.

Lee K, Hashimoto S, Hooge J, Pathy D. MRI of the head in the diagnosis in MS. *Neurology* 1991; 41(5): 657-660.

Lublin FD, Whitaker JN, Eidelman BH, Miller AE, Arnason BG, Burks JS. Management of patients receiving interferon beta-1b for multiple sclerosis: report of a consensus conference. *Neurology* 1996; 46(1) :12–8.

Lublin FD, Miller AE. Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J(editors). Neurology in Clinical Practise. Kurne A. (çeviri editörü), 5. Baskı. Veri Medikal Yayıncılık İstanbul 2008; 1583-1605.

Lucchinetti C, Bruck W, Noseworthy J. Multiple sclerosis: recent developments in neuropathology, pathogenesis, magnetic resonance imagings, and treatment. Current Opinion in Neurology 2001; 14(3): 259-269

Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. Neurol Clin 2005 Feb; 23(1): 77-105

Manconi M, Rocca MA, Ferini-Strambi L, Tortorella P, Agosta F, Comi G, et al. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. Mult Scler 2008; 14(1): 86- 93.

Mc Donald I, Compston A. The symptoms and sign of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). McAlpine's multiple sclerosis. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006: 287-346.

Mendozzi L, Tronci F, Garegnani M, Pugnetti L. Sleep disturbance and fatigue in mild relapsing remitting multiple sclerosis patients on chronic immunomodulant therapy: an actigraphic study. Mult Scler 2010; 16(2): 238–247.

Merlino G, Fratticci L, Lenchig C, Valente M, Cargnelutti D, Picello M, et al. Prevalence of 'poor sleep' among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status. Sleep Med 2009 Jan; 10(1): 26-34.

Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. McAlpine's multiple sclerosis. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006: 183-272.

Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple sclerosis in clinical practice. 1st ed. London and New York: Martin Dunitz; 2003:1-217.

Miller DH, Thompson AJ, Morrissey SP, Macmanus DG, Moore SG, Kendall BE. High dose steroids in acute relapses of multiple sclerosis: MRI evidence for a possible mechanism of therapeutic effect. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55(6): 450-453.

Moreira NCV, Damasceno RS, Medeiros CAM, Bruin PFC, Teixeira CAC, Horta WG. Restless leg syndrome, sleep quality and fatigue in multiple sclerosis patients Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2008; 41(10): 932-937.

Morin CM, Gibson D, Wade J. Self-reported sleep and mood disturbance in chronic pain patients. Clin J Pain 1998;14(4):311-314.

Multiple Sclerosis Association of America. MS Overview. [Internet] Available from: <http://www.mymsaa.org/about-MS/overview/> 2015

Mutlu M, Demir GA. Multipl Skleroz Tanısında Tarihsel Gelişim ve Son Durum. Nöropsikiyatri Arşivi Özel Sayı 2008; 45: 1-5.

Nadjar Y, Coutelas E, Prouteau P, Panzer F, Paquet D, Saint-Val C, Créange A. Injection of interferonbeta in the morning decreases flu-like syndrome in many patients with multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2011; 113(4): 316-22.

Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/ orexin system. Sleep Med Rev 2005; 9(4): 269-310.

Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Landtblom AM, Bakke A, Nyland HI Reduced quality of life among multiple sclerosis patients with sexual disturbance and bladder dysfunction. Mult Scler 2001; 7: 231–235.

Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. Neurology 2002; 58(12): 1826-33.

Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. Brain 2000; 123(2): 331- 9.

Onat ŞŞ, Delialioğlu SÜ, Özel S. Multiple Sklerozda Uyku Bozukluğunun Fonksiyonel Durum ve Yaşam Kalitesi İle İlişkisi. Journal of Neurological Sciences [Turkish]2014; 31(3): 450-460

Ondo WG. Restless legs syndrome. Neurol Clin 2009; 27(3): 779-99.

Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, Koutsis G, Papadimitriou GN. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. Int Rev Psychiatry 2010; 22(1): 14-21.

Pette M, Fujita K, Kitze B et all. Myelin basic protein-specific Tlymphocyte lines from MS patients and healthy individuals. Neurology 1990; 40: 1770-6.

Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH, Weinshenker BG, Rodriguez M. Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study. Neurology 2004; 13(62): 51-59.

Pittock SJ, Lucchinetti CF. The pathology of MS. New in sights and potential clinical applications. The Neurologist 2007; 13(2): 45-56.

Plazzi G, Montagna P. Remitting REM sleep behaviour disorder as the initial sign of multiple sclerosis. Sleep Med 2002;3:437–9.

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald I, et all. New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols. Annals of Neurology 1983; 13(3): 227-231.

Prineas JW, Kwon EE, Cho ES, Sharer LR. Continual breakdown and regeneration of myelin in progressive multiple sclerosis plaques. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1984; 436: 11–32

Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol and Neurosurg* 2002; 104(3): 182-191.

Racke MK. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell targeted therapies. *Curr Opin Neurol* 2008; 21(1): 9-18.

Ramgolam VS, Sha Y, Jin J, Zhang X, Markovic-Plese S. IFN-beta inhibits human Th17 cell differentiation. *J Immunol* 2009 Oct 15; 183(8): 5418-27

Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil®) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(2): 179–183.

Randolph JJ, Arnett PA, Higginson CI, Voss WD. Neurovegetative symptoms in multiple sclerosis: relationship to depressed mood, fatigue and physical disability. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2000; 15: 387-398.

Riecmann P, Weber F. The phosphodiesterase inhibitor pentoxifyllin reduces early side effects of IFN beta 1-b treatment in patients with MS. *Neurology* 1996; 47(2): 604.

Rodriguez M, Karnes WE, Bartleson JD, Pineda AA. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. *Neurology* 1993; 43(6): 1100-1104

Rodriguez M, Miller J. Immunoglobulins reactive with myelin basic protein promote CNS remyelination. *Neurology* 1996; 46(2): 545-583.

Roehrs T, Hollebeck E, Drake C, Roth T. Substance use for insomnia in Metropolitan Detroit. *J Psychosom Res* 2002; 53(1): 571-6.

Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: Evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience* 2007; 14: 919–927.

Ropper AH, Brown RH. Multiple Skleroz ve İlişkili Demiyelinizan Hastalıklar. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Demir GA. (çeviri editörü) 8. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006: 771- 790.

Rot U, Ledinek AH, Jazbec SS. Clinical, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and electrophysiological characteristics of the earliest multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 233-8.

Schapiro R. *Managing the symptom of multiple sclerosis*. 4th ed. Newyork. Demos Medical Publishing Inc 2006: 25-33.

Schreurs KGM, Ridder DTD, Bensing JM. Fatigue in multiple sclerosis reciprocal relationships with physical disabilities and depression. *J Psychosomatic Research* 2002; 33: 775-781.

Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008; 4(5): 487- 504.

Seixas D, Sá MJ, Galhardo V, Guimarães J, Lima D. Pain in portuguese patients with multiple sclerosis. *Front Neurol* 2011; 31(2): 20.

Smith CR, Aisen ML, Scheinberg L. Symptomatic management in multiple sclerosis; in Mc Donald WI, Silberberg DA, eds; multiple sclerosis, Butterworth, London 1986; 1-11

Sospedra M and Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 683-747.

Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, Cocco E, Colombo B, D'Aleo et all. The prevalence of pain in multiplesclerosis. A multicenter cross-sectionalstudy. *Neurology* 2004; 63(5): 919–921.

Solaro C, Lunardi GL, Mancardi GL. Pain and MS. *Int MS J* 2003; 10(1): 14-9.

Sotelo J, Martínez-Palomo A, Ordoñez G, Pineda B Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 63(3): 303.

Soyuer F, Mirza M, Öztürk A. Multipl Sklerozda Yaşam Kalitesi Üzerine Yorgunluk ve Yetersizliğin Etkisi. *Erciyes Medical Journal* 2005; 27(4): 147-141.

Stadelmann C, Brück W. Interplay between mechanisms of damage and repair in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255(Suppl 1): 12-8.

Storch M and H. Lassmann. Pathology and pathogenesis of demyelinating diseases. *Curr Open Neurol* 1997; 10(3): 186-192.

Strober LB, Arnett PA. An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20(5): 631–46.

Van Waesberghe JH, et al. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Annals of Neurology* 1999; 46: 747–754

Taphoorn MJ, van Someren E, Snoek FJ, Strijers RL, Swaab DF, Visscher F, et al. Fatigue, sleep disturbances and circadian rhythm in multiple sclerosis. *J Neurol* 1993; 240(7): 446- 8.

Thorogood M, Hannaford PC. The influence of oral contraceptives on the risk of MS. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1296-1299

Tihan AK. Multiple Skleroz ve Tedavisindeki Gelişmelerin Psikiyatrik Yönü. *Nöropsikiyatri Arşivi Özel sayı* 2008; 45: 37-43.

Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Rio J, Díazvilloslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(4): 702-6.

Tippmann-Peikert M, Boeve BF, Keegan BM. REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66(8):1277-9.

Tournette WW, Walsh MJ, Baumhefner RW, Staugaitis SM, Shapshak P. The current status of multiple sclerosis intra blood brain barrier IgG synthesis. *Ann N Y Acad Sci* 1984; 436(1): 52-67.

Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2009; 8(3): 280-91

Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: Relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol* 1999; 12(3): 295-302.

Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol* 2010; 6(6): 337-46.

Trojan DA, Da Costa D, Bar-Or A, Benedetti A, Lapierre Y, Arnold DL, et al. Sleep abnormalities in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2008; 14(1): 160.

Tuğlu C, Kara SH. Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. *Klinik psikofarmakoloji Bülteni* 2003; 13: 142-150.

Valiquette G, Herbert J, Maede-D'Alisera P. Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis. A doubleblind, crossover trial. *Arch Neurol* 1996; 53(12): 1270-5.

Vercoulen JHMM, Hommes OR, Swanink CMA ve ark. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis: a multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Clin Neurol* 1996; 53: 542-9.

Verhaak PFM. Somatic disease and psychological disorder. *Journal of Psychosomatic Research* 1997; 42: 261-73.

Victor M and Ropper AH. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 7th ed. Mc Graw-Hill, New York 2001; 954-979.

Wallin MT, Wilken JA, Kane R. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Assessment, imaging, and risk factors. *J Rehabil Res Dev* 2006; 43(1): 63-72.

Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, Pineda AA, Stevens LN, Rodriguez M. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999 Dec; 46(6): 878-886.

Willoughby EW, Paty DW . Scales for rating impairment in multiple sclerosis: a critique. *Neurology* 1988; 38: 1793-98.

Wingerchuk DM. Current Evidence and Therapeutic Strategies in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol* 2008; 28: 56–68.

Winkelmann A, Engel C, Apel C, Zettl UK. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254(2): 35-42.

Winkleman J, Kotagal S, Olson E, Scammell T, Schenk C. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005: 297.

Yetkin Z, Haughton V. Multiple Sclerosis: Specificity of MR for diagnosis. *Radiology* 1991; 178(2): 447-451.

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328(17): 1230-5.

Yüceyar AN, Kocaman AS. Multipl Skleroz Tanı Kriterleri. *Türkiye Klinikleri Multipl Skleroz Özel Sayısı* 2009; 2(2): 22-8.

Ziemssen T, Kern S. Psychoneuroimmunology-cross-talk between the immun and nervous system. *J Neurol* 2007; 254(2): 8-11.

Zipp F, Otzelberger K, Dichgans J, Martin R, Weller M. Serum CD95 of relapsing remitting multiple sclerosis patients protects from CD95-mediated apoptosis. *J Neuroimmunol* 1998; 86(2): 151-154.

Zgorzalewicz M, Michalowska-Wender G, Losy J, Wender M. The value of VEP assessment and immunological CSF analysis in the diagnosis of childhood and juvenile MS. *Przegl Lek* 2003; 60: 1-4.

EK-1 HASTA ONAM FORMU

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'nde 'Multiple Sklerozlu Hastalarda Uyku Bozuklukları ve Klinik Özelliklerle İlişkisi' isimli; anket, nörolojik muayene ve hastaların yapılmış tetkiklerinin gözden geçirilmesine dayalı bir araştırma yapılmaktadır.

Bu araştırmanın amacı Multiple Skleroz'u (MS) olan hastalarda uyku problemleri varlığını ve uyku problemine sebep olan durumları ortaya koymaktır. Hastalık şiddetini değerlendirebilmek için nörolojik muayene yapılacak ve hastada gündüz uykululuk, gece uyku kalitesi, depresyon, ağrı çeşitli testlerle incelenecek ve yapılmış MRG ve VEP-SEP tetkikleri gözden geçirilecektir .

Bu araştırmaya katılan hastaların kişisel bilgileri gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçları eğitim ve bilimsel amaçlar için kullanılacaktır. Araştırmada için hastadan herhangi bir maddi istemde bulunulmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:

Hasta adı-soyadı:

İmza:

EK-2 MULTİPLE SKLEROZ HASTA FORMU

Hasta adı soyadı:

Dosya no:

Tel:

Yaş:

Ek hastalık : DM.....HT..... KAHMI.....

İlaçlar:

Klinik Tip: RR:

PP:

SP:

Atak sayısı:

Pulse sayısı:

EDSS:

Oral tedavi alıyor mu?:

Tanı yaşı :

Semptom karakteri:

Vizuel belirtiler:

Duyusal belirtiler

Motor belirtiler:

Serebellar belirtiler:

Lhermitte belirtisi :

Cinsel yakınmalar:

Vertiginöz şikayetler:

Uhthoff fenomeni:

Konuşma bozukluğu:

Yürüme bozukluğu:

İdrar -gaita problemi:

Uykuya dalma güçlüğü /sık uyanma :

Uykuda solunum sıkıntısı :

Uyutmayan gece bacak krampları -ağrı huzursuzluk :

Gün içi uyku atakları var mı :

Aşırı uyku hali var mı :

Yorgunluk:

MRG:

VEP-SEP:

EK-3 EPWORTH GÜNDÜZ UYKULULUK SKALASI

SORU: Aşağıdaki, durumlarda hangi sıklıkla uyuklama eğilimindediniz ? (lütfen kendizi yorgun hissettiğiniz zamanları değil uyuklama eğiliminde olduğunuz zamanları işaretleyiniz.) Bu test son zamanlardaki durumunuzu yansıtmak üzere planlanmıştır.Aşağıdaki bazı durumlarla son zamanlarda karşılaşmadıysanız bile son karşılaştığınız zamanlarda nasıl olduğunuzu hatırlamaya çalışınız .

PUAN: 0..... Hiç bir zaman uyuklamam

1..... Nadiren uyuklarım

2..... Sıklıkla uyuklarım

3..... Her zaman uyuklarım

	SORU	Hiç	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1	Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklarmısınız ?				
2	TV seyrederken uyuklarmısınız?				
3	Pasif olarak toplum içinde otururken , sinemada veya tiyatrodada uyuklarmısınız ?				
4	Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklarmısınız ?				
5	Öğleden sonra uzanınca uyuklarmısınız?				
6	Birisi ile oturup konuşurken uyuklarmısınız?				
7	Alkol almaksızın , öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklarmısınız?				
8	Trafik birkaç dakika durduğunda , kırmızı ışıkta arabada beklerken uyuklarmısınız ?				
T					

0 ile 24 arasında değişen toplam puandan , hastanız 10 yada daha fazla almışsa bir uyku laboratuvarında incelenmesi gerekir .

EK-4 PITTSBURG UYKU KALİTESİ ÖLÇEĞİ(PUKİ)

Aşağıdaki sorular sizin yalnızca **son bir kaç aydır** yaşadığınız uyku düzeni ve uyku alışkanlıklarınız ile ilgilidir. Cevaplarınız son bir ay içinde gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız .

1.Geceleri genellikle ne zaman yattınız ?

Son 1 ay , saat:.....

2.Geceleri uykuya dalmanız ne kadar zaman(dakika olarak) aldı?

Son 1 aydakika

3. Sabahları genellikle ne zaman kalktınız ?

Son 1 ay saat:.....

4.Geceleri gerçekten kaç saat uyudunuz ? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)

Son 1 ay ,.....saat

Aşağıdaki soruların her biri için en uygun cevabı seçiniz.

5. Aşağıdaki sorunları belirten uyku problemlerini ne sıklıkta yaşadınız ?

a) 30 dakika içinde uykuya dalamadınız

1.Hiç 2.Haftada birden az 3. Haftada bir veya iki kez 4. Haftada üç veya daha fazla

b)Gece yarısı veya sabah erken uyandınız

1.Hiç 2.Haftada birden az 3. Haftada bir veya iki kez 4. Haftada üç veya daha fazla

c)Banyo yapmak için kalkmak zorunda kaldınız

1.Hiç 2.Haftada birden az 3. Haftada bir veya iki kez 4. Haftada üç veya daha fazla

d) Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz

1.Hiç 2.Haftada birden az 3. Haftada bir veya iki kez 4. Haftada üç veya daha fazla

e) Öksürdünüz ve gürültülü bir şekilde horladınız

1.Hiç 2.Haftada birden az 3. Haftada bir veya iki kez 4. Haftada üç veya daha fazla

f)Aşırı derecede üşüdünüz

1.Hiç 2.Haftada birden az 3. Haftada bir veya iki kez 4. Haftada üç veya daha fazla

g)Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz

1.Hiç 2.Haftada birden az 3. Haftada bir veya iki kez 4. Haftada üç veya daha fazla

h)Kötü rüya gördünüz

1.Hiç 2.Haftada birden az 3. Haftada bir veya iki kez 4. Haftada üç veya daha fazla

i)Ağrı duydunuz

1.Hiç 2.Haftada birden az 3. Haftada bir veya iki kez 4. Haftada üç veya daha fazla

Diğer nedenler ;Lütfen belirtiniz

Bu neden(ler)den dolayı ne sıklıkla uyku problemi yaşadınız?

1.Hiç 2.Haftada birden az 3. Haftada bir veya iki kez 4. Haftada üç veya daha fazla

6.Uyku kalitenizi bütünüyle nasıl değerlendirirsiniz?

1.Çok iyi 2 .Oldukça iyi 3.Oldukça kötü 4. Çok kötü

7. uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

1.Hiç 2.Haftada birden az 3. Haftada bir veya iki kez 4. Haftada üç veya daha fazla

8.Araba sürerken , yemek yerken veya sosyal aktivite esnasında ne kadar sıklıkta uyanık kalmak için zorlandınız?

1.Hiç 2.Haftada birden a 3. Haftada bir veya iki kez 4. Haftada üç veya daha fazla

9.Bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derece problem oluşturdu?

1.Hiç problem oluşturmadı

2.Yalnızca çok az problem oluşturdu

3.Bir dereceye kadar problem oluşturdu

4.Çok büyük bir problem oluşturdu

10. Bir yatak partneriniz yada oda arkadaşınız var mı ?

1. Bir yatak partneriniz yada oda arkadaşı yok

2.Diğer odada bir partneri yada oda arkadaşı var

3.Partneri aynı odada ancak aynı yatakta değil

4.Partneri aynı yatakta

11.Eğer bir oda arkadaşı yada yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun ?

a)Gürültülü horlama

1.Hiç 2.Haftada birden az 3. Haftada bir veya iki kez 4. Haftada üç veya daha fazla

b)Uykuda iken nefes alıp verme esnasında uzun aralıklar

1.Hiç 2.Haftada birden az 3. Haftada bir veya iki kez 4. Haftada üç veya daha fazla

c)Uyurken bacaklarda seyirme ve sıçrama

1.Hiç 2.Haftada birden az 3. Haftada bir veya iki kez 4. Haftada üç veya daha fazla

d)Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık

1.Hiç 2.Haftada birden az 3. Haftada bir veya iki kez 4. Haftada üç veya daha fazla

12.Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız ;Lütfen belirtiniz.....

1.Hiç 2.Haftada birden az 3. Haftada bir veya iki kez 4. Haftada üç veya daha fazla

EK-5 BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ(BDI)

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarıyım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgınım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarımı ve zayıf taraflarımı olduğumu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiyeye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13 (0) Her zamankinden farklı görüldüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15 (0) Uykum her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiyeye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18 (0) Son zamanlarda zayıfladım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19 (0) Sağlığımla ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafama başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilgisizim.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yaptığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilirliğini düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

EK-6 VİSÜEL ANALOG SKALA(VAS)

VİZUEL ANALOG SKALA (VAS)

Adınız Soyadınız: _____ Tarih: _____

Ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyin.



EK –7 MODİFİYE ASHWORTH SKALASI

0 = Normal

1 = Tonusta hafif artma (eklem hareket açıklığı sonunda hafif direnç)

1+ = Eklem hareket açıklığının yarısından daha az bir kısmında minimal bir direnç olması

2 = Eklem hareket açıklığının çoğunda daha belirgin kas tonusu artışı, ancak etkilenen kısımlar kolaylıkla hareket ettirilebilir

3 = Pasif hareket güçlükle yapılır, kas tonusunda önemli artış vardır

4 = Şiddetli kas tonusu artışı vardır, etkilenen kısımlar fleksiyon ve ekstansiyonda rijiddir

EK-8 EDSS (GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM SKALASI)

Fonksiyonel Sistemler

Piramidal fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Minimal özürlülük
3. Hafif ya da orta derecede paraparezi ya da hemiparezi veya şiddetli monoparezi
4. Belirgin paraparezi ya da hemiparezi; orta derecede kuadriparezi veya monopleji
5. Parapleji, hemipleji veya bekirgin kuadriparezi
6. Kuadripleji

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Hafif ataksi
3. Orta derecede gövde ya da ekstremitte ataksisi
4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi
5. Ataksi nedeniyle koordine hareketleri yapmada yetersizlik

Beyinsapı Fonksiyonları

0. Normal
1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı ya da diğer kranial sinirlerde orta derecede yetersizlik
4. Belirgin dizartri ya da belirgin diğer özürlülükler
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal
1. Bir ya da iki ekstremitte vibrasyon ya da şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitte dokunma, ağrı ya da pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya bir veya iki ekstremitte vibrasyon duyusunda orta derecede azalma veya üç ya da dört ekstremitte tek başına vibrasyon kusuru
3. Bir veya iki ekstremitte dokunma, ağrı ya da pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı, ya da üç-dört ekstremitte hafif derecede dokunma, ağrı ve/veya orta derecede tüm duyu testlerinde bozukluk
4. Bir ya da iki ekstremitte, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı veya ikiden fazla ekstremitte orta derecede dokunma ağrı ve/veya ağır derin duyu kaybı
5. Bir ya da iki ekstremitte duyu kaybı veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

Bağırsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi, idrar yapamama
2. Orta derecede idrar duraklaması, idrara sıkışma, barsak ve mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma
3. Sık idrar kaçırma
4. Neredeyse devamlı olarak kateterizasyon gereği
5. Mesane işlevlerinin kaybı
6. Barsak ve mesane işlevlerinin kaybı

Görsel (optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan daha iyi olduğu skotom
2. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arasında
3. Daha kötü gözde geniş skotom ya da görme alanlarında orta derecede azalma, fakat en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası

ÖZGEÇMİŞ

24.02.1985 tarihinde Konya'nın Sarayönü ilçesinde doğdum. İlkokulu Cumhuriyet İlkokulu'nda okuduktan sonra 1996 yılında Sarayönü Çok Programlı Lisesi'ne başladım. 2003 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım. 2007 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'ne yatay geçiş yaptım ve 2010 yılında mezun oldum. 1.7.2010 tarihinde Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji AD.'da asistan doktor olarak göreve başlamış olup, halen görevime burada devam etmekteyim.