



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ

ANABİLİM DALI

**İNTERFERON BETA VE FİNGOLİMOD KULLANMIŞ
OLAN MULTİPL SKLEROZLU HASTALARDA
ANKSİYETE, DEPRESYON VE YAŞAM KALİTESİ
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:
RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA**

Dr. Şahin Kavalcı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA

2017

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI

**İNTERFERON BETA VE FİNGOLİMOD KULLANMIŞ
OLAN MULTİPL SKLEROZLU HASTALARDA
ANKSİYETE, DEPRESYON VE YAŞAM KALİTESİ
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI:
RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA**

Dr. Şahin Kavalcı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ali Ulvi UCA

KONYA

2017

ÖNSÖZ

Hayatım boyunca benden manevi desteklerini hiç esirgemeyen, tüm öğrencilik ve meslek hayatım boyunca her zaman bana güç veren, varlıklarıyla beni onurlandıran, aileme ve sevgili eşim Hidayet KAVALCI' ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım; Prof.Dr. Muazzez Betigül Yürüten ÇORBACIOĞLU, Prof. Dr. Bülent Oğuz GENÇ, Prof. Dr. Figen GÜNEY, Prof. Dr. Emine GENÇ, Doç. Dr. Osman Serhat Tokgöz, Yrd. Doç. Dr. Hasan Hüseyin KOZAK 'a teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince her zaman bana destek olan, engin bilgileri ile nöroloji eğitimime büyük katkısı dokunan, tez çalışmamın her aşamasında güler yüzünü esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ali Ulvi UCA' ya ve tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen ve her zaman destekleriyle yanımda olan Anabilim dalı hocamız sayın Prof. Dr. Orhan Demir ve Prof. Dr. Zehra Akpınar hocamıza ayrıca teşekkür ederim.

Zor ve güzel günleri paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve Nöroloji Anabilim Dalı'nın değerli çalışanlarına teşekkür ederim.

Dr. Şahin KAVALCI

KONYA - 2017

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|----|
| ÖNSÖZ..... | 4 |
| İÇİNDEKİLER..... | 5 |
| TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ..... | 8 |
| ÖZET..... | 10 |
| ABSTRACT..... | 12 |
| 1. GİRİŞ..... | 14 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 16 |
| 2.1. TARİHÇE..... | 16 |
| 2.2. EPİDEMİYOLOJİ..... | 17 |
| 2.3. PATOGENEZ..... | 18 |
| 2.3.1. İmmünopatoloji..... | 18 |
| 2.3.2. Patoloji..... | 19 |
| 2.3.3. Genetik..... | 20 |
| 2.3.4. Çevresel faktörler..... | 20 |
| 2.3.5. Risk faktörleri..... | 20 |
| 2.4. KLİNİK PREZENTASYON VE SINIFLANDIRMA..... | 21 |
| 2.4.1. Optik Nörit..... | 22 |
| 2.4.2. Miyelit..... | 23 |
| 2.4.3. Beyinsapı sendromları..... | 23 |
| 2.4.4. Motor semptomlar..... | 23 |
| 2.4.5. Duysal semptomlar..... | 24 |
| 2.4.6. Denge kaybı..... | 25 |
| 2.4.7. Kognitif bozukluklar..... | 25 |
| 2.4.8. Yorgunluk..... | 25 |

| | |
|--|----|
| 2.4.9. Mesane ve barsak disfonksiyonu | 26 |
| 2.4.10. Sıcak intoleransı..... | 27 |
| 2.4.11. Baş ağrısı..... | 27 |
| 2.4.12. Yalancı ataklar | 27 |
| 2.5. TANI ve KLİNİK FENOTİPLER | 27 |
| 2.5.1. Preklinik MS | 27 |
| 2.5.2. Klinik izole sendrom..... | 28 |
| 2.5.3. Relapsing Remitting MS | 28 |
| 2.5.4. Sekonder Progresif MS | 31 |
| 2.5.5. Primer progresif MS | 32 |
| 2.5.6. Progresif relapsing MS | 33 |
| 2.5.8. Ayırıcı tanı | 34 |
| 2.6. TEDAVİ | 35 |
| 2.6.1. Atak tedavisi | 35 |
| 2.6.2. Enjekte edilebilen immünomodülatör tedaviler..... | 35 |
| 2.6.2.1. Beta interferonlar..... | 36 |
| 2.6.2.2. Glatiramer asetat | 37 |
| 2.6.3. Monoklonal antikor tedavileri..... | 38 |
| 2.6.3.1. Natalizumab | 38 |
| 2.6.3.2. Alemtuzumab | 38 |
| 2.6.3.3. Daklizumab | 39 |
| 2.6.3.4. Ritüksimab | 39 |
| 2.6.3.5. Okrelizumab | 39 |
| 2.6.3.6. Ofatumumab..... | 40 |
| 2.6.4. İmmüsupresif tedaviler | 40 |
| 2.6.4.1. Siklofosfamid | 40 |
| 2.6.4.2. Metotreksat..... | 40 |

| | |
|--|----|
| 2.6.4.3. Azatioprin..... | 40 |
| 2.6.4.4. Mitoksantron | 41 |
| 2.6.4.5. Mikofenolat mofetil..... | 41 |
| 2.6.5. Oral tedaviler | 42 |
| 2.6.5.1. Fingolimod | 42 |
| 2.6.5.2. Teriflunomid..... | 42 |
| 2.6.5.3. Dimetil fumarat | 43 |
| 2.6.6. Semptomatik tedavi | 43 |
| 2.6.6.1. Dalfampridin | 43 |
| 2.6.6.2. Amantadin | 44 |
| 2.6.6.3. Modafinil..... | 44 |
| 2.6.6.4. Baklofen | 44 |
| 2.6.6.5. Tizanidin HCl..... | 44 |
| 2.6.6.6. Botulinum Toksin Tip A | 45 |
| 2.6.7. Tedavi maliyeti | 45 |
| 2.7. MULTİPL SKLEROZ VE DEPRESYON | 45 |
| 2.8. MULTİPL SKLEROZ VE ANKSİYETE | 46 |
| 2.9. MULTİPL SKLEROZ VE YAŞAM KALİTESİ | 47 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 50 |
| 3.1. Etik kurul izni | 50 |
| 3.2. Çalışmanın özellikleri..... | 50 |
| 3.3. Çalışmaya dahil edilme kriterleri | 50 |
| 3.5. Sosyodemografik ve klinik veri toplama formu | 51 |
| 3.6. The Center for Epidemiologic Studies Depression Skalası (CES-D)..... | 51 |
| 3.7. Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD)..... | 52 |
| 3.8. Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu Türkçe Versiyonu (WHOQOL-BREF) | 52 |

| | |
|---|-----|
| 3.9. Verilerin istatistiksel analizi | 53 |
| 4. BULGULAR | 55 |
| 5. TARTIŞMA | 72 |
| 6. SONUÇ | 79 |
| 7- KAYNAKLAR | 80 |
| 8- EKLER..... | 103 |
| EK 1. Etik kurul onayı..... | 103 |
| EK 2. Kullanılan ölçekler ve hasta veri kayıt formu | 104 |

TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablolar

| | |
|--|----|
| Tablo 1. MS tanısında McDonald tanı kriterlerinin oluşturulması ve revizyonları | 30 |
| Tablo 2. MS tanısında ve ayırıcı tanısında kullanılan testler | 31 |
| Tablo 3. PPMS tanısında 2010 McDonald tanı kriterleri..... | 33 |
| Tablo 4. MS ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken hastalıklar (Przybek ve ark 2015).. | 34 |
| Tablo 5. Klasik enjekte edilebilen immünomodülatör tedaviler | 36 |
| Tablo 6. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan hastalığa spesifik ve jenerik ölçekler | 48 |
| Tablo 7. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri | 55 |
| Tablo 8. Katılımcıların hastalık süreleri ve atak sıklıkları | 56 |
| Tablo 9. Tedavi gruplarının sosyodemografik özellikleri ve karşılaştırılması..... | 57 |
| Tablo 10. Tedavi gruplarının hastalık süresi, başlama yaşı, tedavi süresi, komorbid hastalık, atak sıklığı özellikleri ve karşılaştırılması..... | 58 |
| Tablo 11. Tedavi gruplarının ortalama CES-D, HAD-D ve HAD-A skorları | 59 |
| Tablo 12. Katılımcıların WHOQOL-BREF ölçeğinin genel yaşam kalitesi ve genel sağlık algısı sonuçları..... | 61 |
| Tablo 13. Katılımcıların SF-36 skorları ve karşılaştırılması..... | 62 |

| | |
|--|----|
| Tablo 14. 16 eşik değerine göre CES-D skorlarının gruplar arası karşılaştırması..... | 62 |
| Tablo 15. 8 eşik değerine göre CES-D skorlarının gruplar arası karşılaştırması..... | 63 |
| Tablo 16. 11 eşik değerine göre HAD-A skorlarının gruplar arası karşılaştırması..... | 63 |
| Tablo 17. CES-D ile sosyodemografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması..... | 64 |
| Tablo 18. HAD-D ile sosyodemografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması | 65 |
| Tablo 19. HAD-A ile sosyodemografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması | 66 |
| Tablo 20. Bedensel alan skoru ile sosyodemografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması ... | 67 |
| Tablo 21. Ruhsal alan skoru ile sosyodemografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması | 68 |
| Tablo 22. Sosyal alan skoru ile sosyodemografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması..... | 69 |
| Tablo 23. Çevresel alan skoru ile sosyodemografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması.... | 70 |
| Tablo 24. Primer değerlendirme ölçütlerinin birbiriyle korelasyonları | 71 |

Şekiller

| | |
|--|----|
| Şekil 1. MS'in en sık görülen başvuru semptomları | 24 |
| Şekil 2. Multiple skleroz klinik alt tiplerinde progresyon süreci | 33 |
| Şekil 3. Tedavi gruplarında CES-D, HAD-D ve HAD-A skorlarının dağılımı | 59 |
| Şekil 4. Grupların genel yaşam kalitesi..... | 60 |
| Şekil 5. Grupların genel sağlık algısı | 60 |

ÖZET

İNTERFERON BETA VE FİNGOLİMOD KULLANAN HASTALARDA ANKSİYETE, DEPRESYON VE YAŞAM KALİTESİ DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

Giriş

Multipl Skleroz (MS) kronik, demiyelinizan bir hastalıktır, dünya çapında bir milyondan fazla kişiyi etkilemektedir ve psikiyatrik komorbidite yükü fazladır. Psikiyatrik komorbiditeler ise yaşa kalitesinde azalma, yorgunlukta artma ve hastalık modifiye edici tedavilere daha düşük uyumla ilişkilidir. Ek olarak, beta interferonların de novo olarak depresyona neden olduğu veya var olan depresyonu kötüleştirdiği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı Relapsing Remitting MS (RRMS) hastalarında, interferon beta veya fingolimod kullanan hastaları depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesi düzeyleri açısından karşılaştırılmasıdır.

Yöntem

Çalışmaya interferon beta kullanan 24 hasta (Grup 1), fingolimod kullanan 24 hasta (Grup 2) olmak üzere 48 hasta dahil edildi. Anksiyete semptomları Hospital Anxiety and Depression (HADS) ölçeği ile değerlendirildi. Depresyon semptomları Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) ve HADS ölçeği ile değerlendirildi. Yaşam kalitesi ise World Health Organization Quality of Life (WHOQOL- BREF) ölçeği ile değerlendirildi. HADS-anksiyete alt ölçeği (HAD-A) için 11 eşik değeri, HADS-depresyon (HAD-D) alt ölçeği için 8 eşik değeri, CES-D ölçeği için 16 eşik değeri kullanıldı.

Bulgular

Grup 1'nin ortalama CES-D, HAD-D ve HAD-A skorları sırasıyla 21.8 ± 12.4 , 6.0 ± 3.5 , 7.7 ± 3.6 'ydı. Grup 2'nin ortalama CES-D, HAD-D ve HAD-A skorları sırasıyla 24.0 ± 12.3 , 6.4 ± 3.7 , 7.7 ± 4.4 'tü. CES-D skalası için 16 eşik değeri kullanıldığında, grup 1'deki hastaların %66.7'si, grup 2'nin %79.2'si depresyon açısından riskliydi ($p=0.330$). HAD-D için 8 eşik değeri kullanıldığında grup 1'in %37.5'inde, grup 2'nin %33.3'ünde depresyon vardı

($p=0.763$). HAD-A için 11 eşik değeri kullanıldığında grup 1'in %25'inde , grup 2'nin %29.2'sinde anksiyete bozukluğu vardı ($p=0.745$). İnterferon ve fingolimod tedavisi kullanan hastalar arasında depresyon ve anksiyete düzeyleri açısından farklılık yoktu. Benzer şekilde WHOQOL-BREF ölçeğiyle değerlendirilen yaşam kalitesi tedavi grupları arasında farklılık göstermiyordu.

Sonuç

Depresyon ve anksiyete bozuklukları gibi komorbiditeler RRMS hastalarında sık görülmektedir. Yaşam kalitesi de genel populasyondan daha düşüktür. Ancak interferon beta ve fingolimod tedavisi kullanan hastalar arasında depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesi düzeyleri farklı değildir.

Anahtar sözcükler: Multipl Skleroz, Depresyon, Anksiyete, Yaşam kalitesi, İnterferon beta, Fingolimod

ABSTRACT

COMPARISON OF ANXIETY AND DEPRESSION LEVELS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS USING INTERFERON BETA OR FINGOLIMOD: A RETROSPECTIVE STUDY

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disease affecting one million people worldwide, with a significant burden of psychiatric comorbidity. Psychiatric comorbidity is associated with lower quality of life, more fatigue, and reduced adherence to disease-modifying therapy in multiple sclerosis. Moreover, it has been suggested that interferons (IFN) may cause depression de novo or worsen pre-existing depression. The aim of this study is compare depression, anxiety levels and quality of life in patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) using interferon beta or fingolimod.

Methods

The sample included 48 patients with clinical RRMS including 24 patients using interferon beta (Group 1) and 24 patients using fingolimod (Group 2) treatment. Symptoms of anxiety were captured using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Depressive symptoms were evaluated by Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) and HADS. The quality of life was determined by The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL- BREF) scale. For HADS- anxiety subscale (HAD-A), a cut off score of 11, for HADS-depression subscale (HAD-D) a cut off score of 8, for CES-D a cut off score 16 was used.

Results

In group 1, the mean of CES-D, HAD-D and HAD-A score was 21.8 ± 12.4 , 6.0 ± 3.5 , 7.7 ± 3.6 , respectively. In group 2, the mean CES-D, HAD-D and HAD-A score was 24.0 ± 12.3 ,

6.4 ± 3.7, 7.7 ± 4.4, respectively. Using a cut off score 16 for CES-D scale, 66.7% of patients were at risk for depression in group 1, 79.2% of patients in group 2 (p=0.330). Using a cut off score 8 for HAD-D, 37.5% of group 1 had depression while 33.3% of group 2 had depression (p=0.763). Using a cut off score 11 for HAD-A, 25% of group 1 had anxiety disorders while 29.2 % of group 2 had depression (p=0.745). The depression and anxiety levels did not differ between patients using interferon or fingolimod treatments. Similarly, the quality of life evaluated with WHOQOL-BREF scale, did not differ between treatment groups.

Conclusion

Psychiatric comorbidities including depression and anxiety disorders are frequent in patients with RRMS. Moreover, the quality of life is lower than general population. However, depression and anxiety levels and quality of life did not differ between using interferon beta and fingolimod treatments.

Key words: Multiple Sclerosis, Depression, Anxiety, Quality of life, Interferon beta, Fingolimod

1. GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS) santral sinir sisteminin kronik, demiyelinizan, inflamatuvar ve progresif bir hastalıdır. Sıklıkla relaps ve remisyon dönemleriyle seyretmesine rağmen ataklar önceden öngörülemez özelliktedir. Prevelansı 2-150/100.000 arasında bildirilmiştir ve dünya genelinde 1 milyondan fazla bireyi etkilediği düşünülmektedir (Koutsouraki ve ark 2010). MS görme problemleri, duysal şikayetler, kas güçsüzlüğü, depresyon, yorgunluk, ağrı, konuşma ve yürüme zorluğu, kognitif bozukluklar ve sıcak intoleransı gibi semptomlara neden olmaktadır. Özellikle de genç ve aktif yaş grubundaki insanları etkilemesi nedeniyle yol açtığı kişisel, sosyal ve finansal yükler önem kazanmaktadır.

Bütüncül yaklaşımın doğruluğunun giderek daha iyi anlaşıldığı tıbbi konularda hastalık tek başına hedeflenmemekte, neden olduğu komorbiditelerle de savaşılmaktadır. Bütüncül yaklaşım MS'e uygulandığında ise nörolojik yetersizlik, fiziksel engellilik haricinde hastalığın aynı zamanda psikosozal ve psikiyatrik sonuçları da olduğu dikkat çekmektedir.

MS ile ilişkilendirilen psikiyatrik semptomlara ilk defa Charcot değinmiştir ve sonrasında bu konudaki çalışmalar hız kazanmıştır (Butler ve ark 2003). Bu çalışmalar değerlendirildiğinde MS hastalarında major depresyon sıklığının %19-54, anksiyete bozukluğunun %13-31.7 olduğu bildirilmiştir (Marrie ve ark 2015). Bu değerlerin genel popülasyonda 2-3 kat daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Bunların yanında hastaların yaşam kalitesinde belirgin azalma olduğu görülmüştür (Miller ve ark 2010). Mental komorbiditeler hastaların tedaviye uyumunu azaltmakta, sosyal katılımını kötüleştirir, hastaların kötüye gidişlerini hızlandırmaktadır, buna rağmen %30'lara varan oranlarda tanı almadığı veya yanlış tanı aldığı bildirilmiştir (McGuigan ve ark 2006).

MS'e eşlik eden bu problemlerin hastalık seyrinin uzun ve tahmin edilemez olması, fiziksel engellilik, genç ve aktif yaştaki hastaları etkilemesiyle ilişkilendirilmiştir. MS tedavisinde kullanılan ve her geçen gün daha etkin hale getirilen hastalık modifiye edici tedavilerin bu nedenle hastaların yaşadıkları ve hastalık özellikleriyle yakından ilişkili olan depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesi üzerinde de etkili olacağı düşünülebilir. Ancak hastalık modifiye edici tedavilerin ilki olan beta interferonlar hakkında diğer tedavilerden farklı olarak depresyon sıklığını arttırdığı belirtilmiştir (Siegert ve ark 2005). Diğer taraftan

Özellikle ikinci basamak tedavide kullanılan fingolimodun beta interferonlara kıyasla özellikle relaps sıklığına azaltmada daha etkin olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda bu nedenle en az 3 aydır interferon beta ve fingolimod kullanan hastaların Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) ve Center for Epidemiologic Studies (CES) lekleriyle değerlendirilen depresyon ve anksiyete bozukluklarının, World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF) leği ile değerlendirilen yaşam kaliteleri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Tarihte daha önce “Dissemine Sklerozis” diye de isimlendirilen MS santral sinir sisteminin demiyelinizan bir hastalığıdır. Görülen semptomların çok çeşitli olmasına rağmen sensörimotor ve kognitif semptomlar ön plandadır ve etkilenen nöroanatomiyeye bağlı ortaya çıkmaktadır (Butler ve ark 2003). 1800’lü yıllardan sonra kapsamlı bir şekilde araştırılmaya başlanmıştır.

Poser’in 1995’te yayınladığı çalışmasında 1293-1323 yılları arasında Viking kökenli Halla isimli bir kadından bahsedilmektedir. Halla’nın görme kaybı yaşadığı, sonrasında konuşma yeteneğini kaybettiği ve Tanrıların yardımıyla bu yeteneklerini geri kazandığı bildirilmektedir. MS atağı gibi görünen bu tablodan yola çıkılarak MS’in Viking kaynaklı bir hastalık olduğu ileri sürülmüştür (Poser 1995). Bu tarihlere yakın bir dönemde yaşayan Lidwine (1380-1433) Hollanda’da doğmuş, sağlıklı bir çocukluk dönemi geçirdikten sonra 37 yıl süren sensörimotor semptomlar, yutma bozuklukları ve ağrı gibi şikayetler yaşamıştır. Hastalık süresinin büyük bir bölümünde Lidwine yatağa bağlı yaşamıştır (Huysmans 1923). Çoğu MS tarihçisi Halla ve Lidwine’ı bilinen ilk MS vakası olarak kabul etmektedir.

İlk ayrıntılı anlatılan MS vakası ise Kraliçe Viktoria’nın kuzeni, III. George’un büyük oğlu Augustus d’Este’dir (1794-1848). Hastalığını ayrıntılı bir şekilde günlüğüne kaydeden Augustus, MS hastalığında sık görülen görme bozuklukları, pareziler, Uthoff belirtisi, mesane ve barsak disfonksiyonu, spazm gibi semptomları kronolojik sırasıyla aktarmıştır (Firth 1948).

1800’lü yıllardan sonra MS’in tanı ve tedavisinde de gelişmeler görülmüştür. 1838 yılında ilk defa Carswell tarafından MS lezyonlarının gösterilmesinden sonra Cruveilhier 1842 yılında klinikopatolojik yaklaşımla ilk defa MS’i göstermiştir (Cruveilhier 1829–1842). Sonrasında Charcot (1868) tarafından MS’in ilk defa kapsamlı ve doğru bir şekilde klinikopatolojik tanımlaması yapılmıştır (Charcot 1868).

1800'lü yılların sonlarına doğru MS üzerindeki ilgi artmaya başlamış, MS patogenezinin immüniteye bağlı olduğu anlaşılmaya başlayınca 1960'larda kortikosteroidlerin relaps şiddetini azaltmada kullanılabileceği gösterilmiştir, sonrasında (1970-80) siklofosamid, siklosporin, azotioprin ve glatiramer asetat gibi immünsupresan ajanlar kullanılmaya başlamıştır. 1981'de yeni bir görüntüleme yöntemi olan Manyetik Rezonans (MR) tekniğinin kullanılmaya başlamasıyla MS hakkındaki bilgiler katlanarak artmaya devam etmiştir. İnterferon gama'nın akut MS alevlenmelerine neden olduğu bulunduktan sonra interferon beta üzerindeki ilgi artmış ve görüntüleme yöntemleriyle de İnterferon-β'nın etkin olduğu gösterilmiştir. MS patogenezinin aydınlatılmasıyla etkin tedavi seçenekleri de her geçen gün artış göstermiştir (Lublin 2005).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

MS özellikle yüksek gelirli ülkelerde daha sık görülen en yaygın demiyelinizan hastalıktır. Dünya genelinde prevalansı değişkenlik göstermektedir. En sık Kuzey Amerika'da (140/100.000) ve Avrupa'da (108/100.000) görülürken en az Doğu Asya (2.2/100.000) ve Sahara altı Afrika'da (2.1/100.000) görülmektedir. Ek olarak Kuveyt'de 31/100.000, Suudi Arabistan'da 25/100.000, Ürüd'n'de 40/100.000 bildirilmiştir (Al-Hashel ve ark 2008, Bohlega ve ark 2013, El-Salem ve ark 2006). Uluslar-arası MS fedarasyonu; 2008'de 30/100.000 olan median global MS prevalansının 2013 yılında 33/100.000'e arttığını bildirmiştir (Leray ve ark 2016). Yıllık insidansı ise Britanya'da (Gallou ve ark 1983) 4.17/100.000, Fransa'da (Taithe ve ark 2006, Debouverie ve ark 2007) 4.2-5.5/100.000 bildirilmiştir. ABD'de 400.000 MS hastası olduğu, dünya genelinde ise 2.1 milyon hastanın olduğu ifade edilmiştir (Dilokthornsakul ve ark 2016).

Ülkemizdeki prevalans verileri oldukça kısıtlıdır. Çelik ve ark'ı tarafından Edirne'de prevalans 33.9/100.000, yıllık insidansı ise 3.48/100.000 bildirilmiştir (Çelik ve ark 2011). Türk Börü ve ark'nın çalışmasında ise İstanbul, Maltepe'de prevalans 101.4/100.000 bildirilmiştir (Turk Boru ve ark 2006). İstanbul'daki, Yahudiler'de ise prevalans 111/100.000 bildirilmiştir (Siva ve ark 2005).

MS hastalığı diğer immünite aracılı hastalıklar gibi kadınlarda daha sık görülmektedir. Son 30 yıl içerisinde MS cinsiyet oranı kadınlardaki insidansın artmasına bağlı olarak

değişime uğramıştır. European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) sistemi ile derlenen Lyon MS veritabanına göre 1960-2005 yılları arasında MS hastalığı olan kadın/erkek oranı 1.68'den 2.45'e çıkmıştır. Ancak cinsiyet oranında görülen bu değişim sadece relapsing MS formlarında görülmüştür, progresif MS formları bu değişimden etkilenmemiştir (Debouverie ve ark 2008). Bu değişimde yeni tanı kriterleri ve MR gibi tekniklerin etkisi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca kadınlarda artan insidansda geç yaştaki gebelikler, oral kontraseptif kullanımının artması, sigara kullanımı, obezite, fiziksel aktivitenin azalması ve stres düzeylerinin artmasının gibi çevresel faktörlerin değişimine bağlanmıştır (Azarbad ve ark 2010).

2.3. PATOGENEZ

Klinik bulgulara neden olan major mekanizmaların inflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon olduğu ileri sürülmektedir (Compston ve ark 2015). Ancak MS'e neden olan risk faktörleri tam olarak bilinmemektedir. En yaygın kabul gören teori; otoreaktif lenfositlerle karakterize inflamatuvar immünite aracılı bir hastalık şeklinde başlamasıdır (Weiner 2004, Roach 2004). İlerleyen dönemlerde mikrogliya aktivasyonu ve kronik nörodejenerasyon tabloya eklenmektedir (Compston ve Coles 2008).

2.3.1. İmmünopatoloji

MS'de hasarın birincil nedeninin merkezi sinir sisteminde görülen inflamasyon olduğu bildirilmiştir. Ancak inflamasyonu başlatan etmenler tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar genetik, çevresel ve enfeksiyöz ajanların birlikte MS hastalığından sorumlu olduğuna işaret etmektedir (Loma ve Heyman 2011).

MS patogenezinde immün sistemin etkilendiğine dair çeşitli kanıtlar elde edilmiştir. Kan-beyin bariyerinin bozulmasıyla birlikte relapsing remitting MS formunun erken evrelerinde gadolinyum kontrastlı MR ile gösterilen demiyelinizan lezyonların çoğunda inflamasyon izlenmiştir. Biyopsi veya otopsi serilerinde MS lezyonlarının histopatolojik incelemelerinde inflamatuvar T, B hücreleri ve makrofajların varlığı gösterilmiştir (Lucchinetti ve ark 2000). Buna ek olarak MS hastalarının serumlarında saptanmazken beyin omurilik sıvılarında (BOS) IgG veya IgM yapısında oligoklonal bantlar saptanmıştır (Polman ve ark

2005). MS hastalarının yaklaşık yarısında oligodendrosit ve perivasküler astrositlerden eksprese edilen bir potasyum kanalı olan Kir4.1'e karşı IgG yapısından otoantikörler gösterilmiştir (Srivastava ve ark 2012).

Hastaların periferik dolaşimleri, BOS ve MS plaklarında myelin reaktif T hücreleri saptanmıştır (Oksenberg ve ark 1993, Zhang ve ark 1994). Aynı zamanda aktif MS lezyonlarında interlökin (IL) 23 ekspresyonunun aracılık ettiği T helper 17 aktivasyonu görülmüştür (Tzartos ve ark 2008). T hücre aktivasyonu ve regülasyonunda görevli olan belirli class I ve II major histocompatibility complex (MHC) varlığıyla MS hastalığı gelişimi ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bugün tedavisinde kullanılan glatiramer asetat, natalizumab gibi tedavilerin T hücre yanıtını azaltarak MS hastalığını kontrol altına almaktadır. Myelin basic protein (MBP), proteolipid protein (PLP), myelin associated glikoprotein (MAG) ve oligodendrosit glikoprotein (MOG) gibi myelin antijenleriyle hayvanlarda deneysel olarak MS modeli oluşturulabilmektedir (Petry ve ark 2000). Bu deneysel MS modelleri sayesinde MS patogenezi hakkındaki bilgi birikimi genişletilmiştir.

Miyelin ve oligodendrositlerin kaybına ek olarak MS plaklarında görülen aksonal hasar MS hastalığının belirgin bir patolojik özelliğidir. Bunun yanında hastalık progresyonunda görülen dejeneratif serebral atrofi ve aksonal kayıp tam olarak immün mekanizma ve inflamasyonla ilişkilendirilememektedir. Bu bulguların yanında MS patogenezi için öne sürülen alternatif teoriler bulunmaktadır:

- Kronik viral enfeksiyonlar nedeniyle oluşan immün reaksiyon. Ancak bugüne kadar MS ile ilişkilendirilen bir virüs tanımlanmamıştır.
- Genetik olarak belirlenen nöroglial dejeneratif süreç nedeniyle görülen immünite ve inflamasyon harici bir etiyoloji.
- Kronik serebrovasküler venöz yetmezlik (Roach 2004).

2.3.2. Patoloji

Doku hasarına neden olan farklı yolları işaret eden çeşitli klinik ve patolojik özellikleri olan MS hastalığının patogenezi oldukça kompleks ve heterojen bir yapıya sahiptir (Weiner 2004). MS'in karakteristik nöropatolojik özelliği santral sinir sisteminde görülen fokal demiyelinizan plaklardır. Bu lezyonlar optik sinir, spinal kord, beyin sapı, serebellum, jukstakortikal ve periventriküler beyaz cevherde bulunma eğilimindedir. Corpus callosum ve

kortikal gri cevherde de demiyelinizan lezyonlar bulunabilmektedir. MS plaklarının belirgin bir diğer özelliği de aksonal hasarın eşlik etmesidir.

2.3.3. Genetik

Aile ve ikiz çalışmaları sonucunda MS hastalarının birinci derece akrabalarında MS riskinin 40 kata kadar arttığı bildirilmiştir. Bu bulgular MS'in genetik altyapısına işaret etmektedir. Kromozom 6q21'de lokalize olan HLA lokusu DR antijenlerini içermektedir ve MS ile ilişkilendirilmiştir. Buna ek olarak, MS prevelansının oldukça yüksek olduğu Kuzey Avrupa ülkelerinde HLA-DRB1*1501-DQB1*0602 haplotipinin tekrar ettiği gösterilmiştir. Son olarak kromozom 10p15, 5p13 ve 1p36 bölgelerinde yatkınlık oluşturan lokusların bulunduğu ifade edilmiştir (Barcellos ve ark 2003).

2.3.4. Çevresel faktörler

Güneş ışığına maruziyet, vitamin D ve enfeksiyöz ajanlar gibi çevresel faktörlerin MS riskini etkilediği gösterilmiştir. Kesin bir enfeksiyöz ajan tanımlanamasa da herpes virüs tip 6, epstein barr virüs ve mikoplazma pnomoninin MS ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Fujinami ve ark 2006). Ancak bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar için moleküler benzerlik öne sürülmüştür. Aynı zamanda üst solunum yolu veya idrar yolu gibi sık görülen enfeksiyonların MS ataklarını tetiklediği bilinmektedir.

2.3.5. Risk faktörleri

MS ile ilişkilendirilen MS riskini arttırdığı bildirilen bazı çevresel ve genetik risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu konuda belki de en kapsamlı araştırmayı yapan Belbasis ve ark'ı toplamda 44 risk faktörü tanımlamıştır. Ancak bunlardan sadece 3 tanesi güçlü bir ilişki göstermekteydi. Bunlar içerisinde epstein barr virüsüne karşı immünglobulin G seropozitifliği, enfeksiyöz mononükleozis ve sigara kullanımı yer almaktadır (Belbasis ve ark 2015). Tanımlanan risk faktörleri içerisinde en yüksek risk epstein barr virüsüne atfedilmiştir. Enfekte olmayanlara kıyasla MS riski 30 kata kadar artış göstermektedir (Ascherio 2013). Gösterilen diğer risk faktörleri içerisinde aşılarda (tetanoz, difteri, influenza, BCG, Kızamık-kabakulak-kızamıkçık, poliomiyelit, hepatit B), dental amalgam varlığı, cerrahi veya travma öyküsü (tonsillektomi, adenoidektomi, travmatik kaza), alerji, egzema ve kronik serebrospinal venöz yetmezlik yer almaktadır (Leray ve ark 2016).

Bunların haricinde MS prevalans ve insidansının coğrafi bölgeler arasında değişkenlik gösterdiği iyi bilinmektedir. Bu değişim üzerinde enlemin etkisi olduğu ileri sürülmüştür. Enlemin etkisi ise güneş maruziyeti ve vitamin D seviyelerini etkilemesine bağlanmıştır. Sonrasında ise vitamin D seviyelerinin yüksek olması ile MS sıklığının düşük olması ilişkilendirilmiştir (Belbasis ve ark 2015). Ancak enlem ilişkisinin doğrulanması için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Diğer taraftan sosyoekonomik durumunda MS gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Kuzay Avrupa ve ABD gibi gelişmiş ülkelerde sık görülmesi üzerine kurgulanan bu senaryo Goulden ve ark'ı tarafından yapılan derleme çalışmasında incelenmiş ve 16 çalışmanın 3'ünde böyle bir ilişkinin bildirilmediği ifade edilmiştir (Goulden ve ark 2014).

Bahsedilen çevresel risk faktörlerinin özellikle de çocukluk-adölesan döneminde etkili bulunması hastalığın önlenmesinde bu döneme dikkat çekmiştir. Bu nedenle yaşamın sonraki döneminde MS gelişimi için çocukluk çağıının en hassas dönem olduğu düşünülerek önleme çalışmalarının bu döneme yoğunlaştırılması gerektiği ifade edilmiştir. Vitamin D'den zengin beslenme, güneşin altında vakit geçirme, pasif sigara dumanından kaçınma gibi stratejilerin önemli olduğuna dikkat çekilmiştir. Ancak bu düşüncelerin prospektif değerlendirmelerle doğrulanması gerekmektedir (Leray ve ark 2016).

2.4. KLİNİK PREZENTASYON VE SINIFLANDIRMA

Klinik açıdan MS nörolojik disfonksiyon episotlarıyla (atak veya relaps) karakterizedir. Bu episotların ortaya çıkardığı semptomlar hastalar arasında nörolojik tutulum yerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Hastalar sıklıkla uyuşma, karıncalanma, güçsüzlük, görme kaybı, yürüyüş bozuklukları, denge bozukluğu ve mesane disfonksiyonu yaşamaktadır. Bu ataklar arasında en azından hastalığın relapsing-remittin (RR) fazında hastalar nörolojik açıdan stabildir (Lublin ve Reingold 1996). Ancak rezidüel semptomlar kalabilir, hastalar ataklar arasında yorgunluk veya sıcak hassasiyeti yaşayabilirler. Birkaç yıl ila on yıl arasında relapsing-remiting MS (RRMS) hastaları sekonder progresif MS'e (SPMS) dönüşebilir, bu durumda fonksiyonlar ataklardan bağımsız olarak giderek kötüleşmektedir. Kanada'da yapılan bir çalışmada, 15 yıl içerisinde RRMS hastalarının %66'sının SPMS'e

dönüştüğü görülmüştür (Scalfari ve ark 2013). İngiltere’de yapılan bir çalışmada ise ortalama 19 yıl içinde RRMS hastalarının %58’inde bu dönüşüm görülmüştür (Tremlett ve ark 2008). Hastaların küçük bir kısmı (%10-20) hiç atak yaşamaksızın sadece fonksiyonlarda sinsi kötüleşmeyle karakterize Primer progresif MS (PPMS) sürecini yaşamaktadır. Hastaların %5’i ise PPMS şeklinde başlamaktadır ancak bu hastalarda sonunda klinik ataklar görülmektedir. Bu hastaların progresif relapsing MS (PRMS) olduğu da ifade edilmektedir (Lublin ve Reingold 1996). Aşağıda MS hastalarında sık görülen prezentasyonlar özetlenmiştir.

2.4.1. Optik Nörit

MS hastalarının yaklaşık %20’sinde akut demiyelizan optik nörit başlangıç semptomudur ve hastalık süreci içerisinde hastaların yaklaşık yarısını etkilemektedir (Balcer 2006). Optik nörit tanısı subakut görme kaybı, görme bulanıklığının olması ve saatler veya günler içerisinde gerilemesi ile tanınmaktadır. Aynı zamanda gözde ağrı ile ilişkilidir (Gelfand 2014). Düşük kontrastlı görme, renkli görme özellikle de kırmızı desatürasyonu etkilenmektedir. Hastalar görme alanı muayenesindeki karşılığı skotom olan görme alanlarında kör nokta veya bulanık noktadan şikayetçi olabilirler. Vakaların üçte ikisinde optik nöritin akut fazında optik disk fundoskopik muayenede normal görünebilir (retrobulber optik nörit), diğer üçte birinde ise optik sinir şiş görünümündedir (papillit) (Gelfand 2014).

Akut optik nöritte MR görüntülemeye genellikle etkilenen optik sinirde T2 sekansında hiperintens lezyonlar görülür. Visual evoked poteinsials (VEP) sırasında P100 dalgasının latansında uzama görülür. Bu latans uzaması demiyelinizan süreçle ilişkilidir. Akut optik nevit geriledikten sonra çoğu hasta fundoskopide görülebilen retinal sinir liflerinde azalma yaşar (Costello ve ark 2006).

Akut optik nörit ayırıcı tanısında iskemik optik nöropati, enfeksiyonlar (sifiliz, Lyme hastalığı, bartonella vb.), inflamatuvar hastalıklar (nöromiyelitis optika, sistemik lupus eritematozis vb.), kafa içi basıncını arttıran durumlar (tümör, psödotümör serebri vb.), infiltratif hastalıklar (sarkoidozis, lenfoma vb.), toksik nedenler, B1 veya B12 vitamin eksikliği ve primer retina hastalıkları yer almaktadır (Gelfand 2014). Ancak optik bazı klinik özellikler gösterdiğinde MS’den ziyade başka bir hastalıkla ilişkili olabilir. İskemik veya vasküler nedenlerle ortaya çıktığında ağrısız, tam görme kaybı ve hiperakut karakterlidir. Nöromiyelitis optikada bilateral tutulum yaygındır. Ayrıca optik nöritin görülmesinden sonra

birkaç ay içinde görülen iyileşme kötü seviyedeysen optik nöritin başka bir nedeni olma olasılığı yüksektir (Miller ve ark 2008).

2.4.2. Miyelit

MS'de görülen miyelit genellikle parsiyeldir ve subakut karakterlidir (Bourre 2012). Göğüs veya abdomen etrafında bant şekilli bir sıkma hissi (MS kucaklaması şeklinde de isimlendirilir) tipik bir miyelit semptomudur ve spinal kordun posterior kordunun tutulduğuna işaret eder. MR görüntüleme ile spinal kordda asimetrik inflamatuvar-demyelinizan plaklar görülebilir. Miyelit parsiyel değil de tam tutulum gösteriyorsa olası diğer nedenler araştırılmalıdır (Miller ve ark 2008).

2.4.3. Beyinsapı sendromları

MS hastalarında beyin sapı sıklıkla etkilenmektedir. Beyin sapı tutulumuna bağlı ortaya çıkabilecek durumlar içerisinde çift görme (III, IV ve VI. kraniyal sinir tutulumuna bağlı), faysal güçsüzlük ve myokimi (VII kraniyal tutulumu), vertigo (VIII), disfaji, dizartri gibi bulber semptomlar, IX, X ve XII. kraniyal sinirlerin tutulumuna bağlı dilde disfonksiyon yer almaktadır. Beyin sapına bağlı olan serebellar yolakların tutulumuna bağlı olarak unilateral ataksi, dismetri ve disdiyadokinezi ortaya çıkabilir. Serebellopontin yolakların tutulumuna bağlı olarak fizik muayene ile yakalanamayan pendular nistagmus görülebilir (Gelfand ve ark 2014).

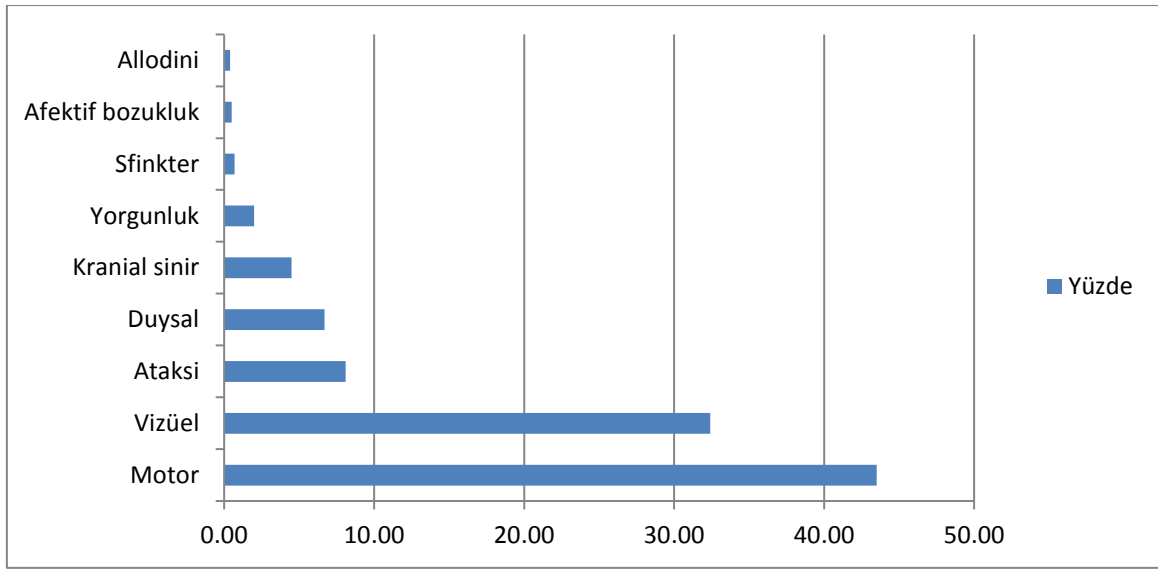
2.4.4. Motor semptomlar

Hastalık sürecinde MS hastalarının %89'unda güçsüzlük görülmektedir (Swingler ve Compston 1992). Ekstremitelerde görülen fokal güçsüzlüğün nedeni sıklıkla kortikospinal traktus tutulumudur, bu nedenle hiperrefleksi, spastisite ve Babinski patolojik refleksi de tabloya eşlik edebilmektedir. Pasif hareketlere karşı hıza bağımlı direnç artışı şeklinde görülen spastisiteye sıklıkla sertlik, katılık, kramplar ve yürüme bozuklukları eşlik etmektedir (Gelfand ve ark 2014).

Paroksizmal tonik nöbetler istemsiz hareketlerdir ve bazen ritmik özellikte görülebilir. Spinal kord ve beyin sapı lezyonlarında tonik nöbetler görülebilir. Genellikle 30 – 60 sn arasında süren, vücudun bir tarafındaki tonik spazmlardan oluşur ve sıklıkla vücudun karşı tarafında sensöryal semptomlar eşlik eder. Hareketle veya hiperventilasyonla tetiklenebilir. Gerçek kortikal nöbetlerden farklıdır çünkü nöbetler arasındaki elektroensefalogram (EEG)

kayıtları normaldir. Tonik spazmlar sıklıkla spastisiteyle ilişkili olan kas spazmlarından, tedavi yaklaşımları farklı olduğu için ayrılmalıdır. Tonik spazmlar MS’de görülen paroksizmal dizartri-ataksi gibi diğer paroksizmal sendromlarla ilişkilidir (Blanco ve ark 2008). Düşük doz Karbamazepin gibi ajanlar semptomlarda hızlı ve kalıcı bir düzelme sağlamaktadır.

Gharagozli ve ark’ı tarafından yapılan çalışmada MS hastalarının en sık başvuru semptomları değerlendirilmiştir (Gharagozli ve ark 2012). Şekil 1’de bu semptomlar yer almaktadır.



Şekil 1. MS’in en sık görülen başvuru semptomları

2.4.5. Duysal semptomlar

MS hastaları sıklıkla uyuşma ve karıncalanma gibi semptomlar yaşamaktadır. Bu semptomlar dakikalar içinde kayboluyorsa MS ile ilişkili olma olasılığı düşüktür. ancak saatler veya günler sürüyorsa akut inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığı yansıtmaktadır. Hastalık süreci içerisinde duysal şikayetler hastaların %87’sini etkilemektedir. Hastaların %32’sinde ise başvuru şikayetleridir (Swingler ve Compston 1992). Ek olarak, Minden ve ark’ı tarafından yapılan çalışmada hastaların %54’ünde ağrı veya diğer hoş olmayan hisler görüldüğü bildirilmiştir (Minden ve ark 2006). MS’e eşlik eden ağrı yanma, elektriklenme ve keskin özellikle olan nöropatik kökenli bir ağrıdır.

Hastaların üçte birinde boyunda aşağıya inen elektrik şoku hissi görülmektedir. “Lhermitte” belirtisi olarak isimlendirilen bu bulgu servikal ve üst torasik spinal kordun posterior kolonunun etkilenmesine bağlı ortaya (Gelfand ve ark 2014).

2.4.6. Denge kaybı

Hastalar bazen denge kaybı, ayakta duramama veya koordinasyon bozukluğu yaşayabilirler. Böyle durumlarda problemin lokalize edilebilmesi için dikkatli bir fizik muayene gereklidir. Bu semptomlar serebellar disfonksiyon (tremor, dismetri, disdiadokinezi, yürüme ataksisi, göz hareketlerinde anormallik), duyu bozuklukları (sensöryal ataksi), vestibüler disfonksiyon, spastisite veya kas gücü kaybından kaynaklanabilir (Gelfand ve ark 2014).

2.4.7. Kognitif bozukluklar

Chiaravalloti ve DeLuca MS hastalarının %40-70’inde kognitif bozuklukların görüldüğünü bildirmiştir (Chiaravalloti ve DeLuca J 2008). Genellikle ileri dönem hastalığa demans eşlik edebilir ancak nadir görülür. MS hastalarında en sık etkilenen bölümler bilgi işleme, yürütücü fonksiyonlar, uzun dönem görsel veya işitsel hafızadır. MS’de görülen kognitif bozukluklar beyaz cevher tutulumu, beyin atrofi ve kortikal demiyelinizan plaklarla ilişkilidir (Calabrese ve ark 2009).

2.4.8. Yorgunluk

Yorgunluk MS hastalarında en yıpratıcı semptomlardan birisidir. Minden ve ark’ı hastaların %83’ünde görüldüğünü belirtmiştir (Minden ve ark 2006). Hastalar yorgunluğu sıklıkla genel enerji kaybı şeklinde tanımlamaktadır. Yorgunluk şikayetinin motor güçsüzlükten ayrılması önemlidir. Relapslar arasındaki dönemde yorgunluk devam edebilir fakat sıklıkla hastalık aktivitesiyle ilişkilidir. Krupp ve ark’ı yorgunluğun kronik inflamasyonla ilişkili olduğunu bildirmiştir (Krupp ve ark 1988). Yorgunluğun ayırıcı tanısında depresyon, hipotiriodizm, adrenal yetmezlik, anemi ve uyku bozuklukları yer almaktadır, yorgunluk durumunda bu ayırıcı tanıları değerlendirilmelidir.

2.4.9. Mesane ve barsak disfonksiyonu

MS sürecinde engelliliğe neden olan sebeplerden önde gelenleri içerisinde nörojenik mesane ve alt üriner sistem disfonksiyonu yer almaktadır (De Ridder ve ark 2013). Nörojenik mesanenin MS'te görülen en sık manifestasyonu detrüör hiperaktivitesi veya diğer adıyla aşırı aktif mesanedir. Ürodinami ile tanı koyulan bu durum hastaların üçte ikisinde görülmektedir (de Seze ve ark 2007). İşeme refleksi detrüör kasının kasılması ve eş zamanlı olarak üretral sfinkterin gevşemesi ile gerçekleşmektedir. Korteksten köken ve spinal kordda ilerleyen yolaklar vasıtasıyla detrüör refleksi muskarinik kolinerjik inervasyonu sayesinde istemli olarak inhibe olabilir. Bu inhibisyonun kaybolması mesanenin küçülmesine, detrüör hiperaktivitesine neden olarak inkontinans semptomlarıyla sonuçlanır. Antimuskarinik ajanlarla tedavi edildiğinde semptomlarda gerileme görülür. Detrüör hiperaktivitesinin çok fazla olduğu durumlarda temiz aralıklı kateterizasyon ihtiyacı olabilir. Mesaneye lokal botulinum toksin enjeksiyonu ise diğer bir seçenektir (Herschorn ve ark 2011). MS hastalarının %20-25'inde ise ürodinamik çalışmalarda mesane aktivitesinin azalması ve sonucunda tam olmayan mesane boşalması ve sık idrara çıkma görülebilir. Ancak tedavisi en zor durum ise detrüör sfinkter dissinerjisidir. Litwiller ve ark'ı tarafından yapılan meta-analizde ise detrüör sfinkter dissinerjisinin hastaların %25'inde görüldüğü bildirilmiştir (Litwiller ve ark 1999). Detrüör ve sfinkter kasları arasındaki koordinasyonun kaybolmasından kaynaklanan detrüör sfinkter dissinerjisi işeme hissinde teredüt, idrar akımında kesilme ve tam olmayan mesane boşalmasına neden olur. Tedavisinde genellikle temiz aralıklı kateterizasyon gerekir. Diğer taraftan MS hastalarında kompleks nörojen mesane disfonksiyon patolojileri yaygındır (Nakipoglu ve ark 2009). Reküren idrar yolu enfeksiyonları nörojen mesaneyi düşündürmelidir. Urgency inkontinansın tersine stres inkontinansının MS ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir.

Barsak disfonksiyonu mesane problemlerine kıyasla daha az görülmektedir. En sık şikayet ise konstipasyondur. Barsak inkontinansı ise sadece ciddi spinal kord hasarı durumunda görülmektedir (Hennessey ve ark 1999).

Bunların haricinde hastaların yarısından fazlasında seksüel disfonksiyon görüldüğü ifade edilmiştir. Erkeklerde en sık görülen semptom erektil disfonksiyonken kadınlarda libido kaybıdır (Demirkiran ve ark 2006).

2.4.10. Sıcak intoleransı

Sıcak ile MS semptomları şiddetlenmektedir, aynı zamanda yakın bir zamanda yaşanan şikayetleri tekrar ortaya çıkarabilmektedir. Genellikle sıcak bir gün, sıcak bir duş veya yoğun bir egzersiz sonrasında görülmektedir. MS'deki bu sıcak hassasiyeti "Uthoff" fenomeni şeklinde de isimlendirilmektedir. Altında yatan mekanizma ise sıcakla birlikte demiyelinizan liflerdeki iletim hızının yavaşlamasıdır. Şikayetlerde artışa neden olmasına rağmen sıcak yeni bir hasar meydana getirmemektedir (Gelfand ve ark 2014).

2.4.11. Baş ağrısı

MS hastalarının yaklaşık üçte ikisi baş ağrısından yakınmaktadır ve MS hastalarındaki baş ağrılarının büyük bir kısmı migren şeklinde değerlendirilmektedir (Kister ve ark 2010). Ancak Nurses Health Study II çalışmasında MS'in migren riskini arttırmadığı bildirilmiştir (Kister ve ark 2012). MS'de doğru migren tanısı migrenin MS semptomlarından ayrılması, doğru tedavinin verilmesi ve migren semptomlarının MS atağı şeklinde algılanmaması nedeniyle önemlidir (Gelfand ve ark 2013).

2.4.12. Yalancı ataklar

Enfeksiyon veya diğer stres kaynakları sonucunda MS semptomlarının nüksü veya geçici kötüleşmesi görülebilir (Hufschmidt A, Shabarin V, Rauer S et al. (2010). Neurological symptoms accompanying urinary tract infections. Eur Neurol 63: 180–183). Yalancı atakların en sık sebeplerinden birisi özellikle kadınlarda asemptomatik olabilen idrar yolu enfeksiyonlarıdır (Rakusa ve ark 2013).

2.5. TANI ve KLİNİK FENOTİPLER

2.5.1. Preklinik MS

MR'ın giderek sık kullanımı sonucunda preklinik MS kavramı üzerindeki ilgi artmıştır. Atak geçirmeyen ancak görüntüleme MS ile uyumlu bulguları olan hastaları tanımlamak için kullanılır. Bu klinik senaryoya "radyolojik izole sendrom" da denilmektedir (Okuda ve ark 2009). MR görüntüleme rastlantısal olarak saptanan preklinik MS hastalarının yaklaşık üçte birinde 5 yıl içerisinde klinik olarak atak görülmektedir (Lebrun ve

ark 2009). Asemtopatik bir spinal kord lezyonunun saptanması ise klinik progresyonun güçlü bir göstergesidir (Okuda ve ark 2011). MR kullanımında önce, 1960-80'li yıllarda yapılan çalışmalarda otopsi sonucunda bireylerin %0.1'inde MS lezyonları görülmüştür (Georgi 1961, Vost ve ark 1964, Engell 1989). Bu bulgular çoğu MS hastasının o dönemlerde atlandığına işaret etmektedir.

2.5.2. Klinik izole sendrom

Akut optik nörit, parsiyel miyelit veya beyin sapı sendromu gibi bir demiyelinizan atak ilk defa görüldüğünde buna klinik izole sendrom (KİS) denilmektedir. Beyin MR görüntüleme demiyelinizan en az bir T2 lezyon olması durumunda KİS sonrası MS gelişme riski yüksektir. KİS sırasında BOS'da oligoklonal bant saptanması da MR bulgularından bağımsız bir şekilde riski iki katına çıkarmaktadır (Tintore ve ark 2008). Optik nörit tedavi grubu tarafından yapılan çalışmada akut demiyelinizan optik nöriti ve en az bir T2 lezyonu olan hastaların %75'inde 15 yıllık takipler sonucunda MS geliştiği bildirilmiştir (Volpe 2008). Fisniku ve ark'ının çalışmasında ise bazal MR'ları patolojik olan KİS hastalarının %82'sinde 20 yıl içinde MS geliştiği, bazal MR'ları normal olanların ise %21'inde MS geliştiği bildirilmiştir (Fisniku ve ark 2008). Ancak T2 sekansındaki lezyon sayısından ziyade lezyon varlığı veya yokluğunun MS'e ilerleme hakkında bilgi verdiği düşünülmektedir.

2.5.3. Relapsing Remitting MS

RRMS en sık MS formudur. MS hastalarının yaklaşık %80-90'ını oluşturmaktadır. Bu formda hastalar saatler veya günler içinde gelişen ve remisyondan önce günler haftalar süren nörolojik disfonksiyon ataklarıyla karakterizedir. Ataklar arasında hastalar stabildir ancak sıklıkla yorgunluk ve sıcak hassasiyeti mevcuttur (Gelfand ve ark 2014). Ataklar sonrasında tam veya kısmi düzelme izlenir. Ataklar önceden tahmin edilemez niteliktedir. Lublin ve ark'ı ataklar sonrasındaki takiplerde hastaların %42'sinde engelliliğin ölçülebilir düzeyde artış gösterdiğini bildirmiştir (Lublin ve ark 2003).

RRMS hastalarının küçük bir kısmı yıllar boyunca oldukça az bir engellilik yaşamaktadır ve fonksiyonel durumları oldukça yüksek seyretmektedir. Benign MS olarak adlandırılan bu tablo genellikle retrospektif olarak tanımlanmaktadır (Sayao ve ark 2007). Benign MS'in tahmin edilmesinde veya öngörülmesinde kullanılacak güvenilir yöntemler yoktur ancak kadınlarda, daha erken yaşta hatalık görülenlerde ve ilk bulgunun optik nörit olduğu hastalarda daha sık görüldüğü düşünülmektedir (Hawkins ve ark 1999).

En sık klinik tipini RRMS'in oluşturduğu MS tanı kriterleri son 20 yıl içerisinde revizyona uğramıştır. MR öncesi dönemde MS tanısında sadece hasta öyküsü ve fizik muayene kullanılmaktaydı. İlk defa 1965 yılında Schumacher MS için tanı kriterlerini ileri sürmüştür (Schumacher ve ark 1965). Buna göre aşağıda verilen 6 klinik maddenin MS tanısında hepsi bulunmak zorundaydı:

1. Nörolojik muayene sırasında objektif semptomlar
2. Nörolojik muayenede gösterilen veya tıbbi öyküden ulaşılan farklı SSS bölgesi tutulumuna işaret eden en az iki semptom
3. Başlıca beyaz cevher lezyonlarından kaynaklanan semptomlar
4. Minimum 24 saat süren iki relaps varlığı, relapslar arasında minimum bir ay süre olması ve 6 aylık süreç içerisinde progresyonun görülmesi
5. Hasta yaşının 10-50 arasında olması
6. Benzer semptomlara neden olan diğer hastalıkların olmaması

1983 yılında Poser ve ark'ı MS tanısında beyin görüntüleme ve elektrofizyolojik çalışmalarla paraklinik kanıtların gerekliliğini göstermiştir ve "klinik olarak kesin MS" tanımı ileri sürmüştür (Poser ve ark 1983). Poser kriterlerine göre "atak"; 24 saatten fazla süren nörolojik disfonksiyon şeklinde tanımlanmıştır. Bu kriterlere göre beş olası tanı oluşturulmaktaydı:

1. Klinik olarak kesin MS
2. Klinik olarak olası MS
3. Laboratuvar olarak kesin MS
4. Laboratuvar olarak olası MS
5. MS değil

2001 yılında McDonald liderliğinde oluşturulan McDonald kriterlerinde zaman ve mekanda yayılımı göstermek için MR bulguları kullanılmaya başlanmıştır (McDonald ve ark 2001). Böylece "klinik olarak kesin MS" tanımı saf dışı edilmiştir. McDonald kriterleri 2005 yılında Polman ve ark'ı tarafından revize edilmiştir (Polman ve ark 2005). Yine Polman ve ark'ı tarafından 2010 yılında McDonald kriterleri tekrar revize edilmiştir (Polman ve ark 2011).

Tablo 1. MS tanısında McDonald tanı kriterlerinin oluşturulması ve revizyonları

| | 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>İlk klinik ataktan en az 3 ay sonra yapılan MR'da atakla ilişkisiz yerleşimli Gd (+) lezyon; Bu MR da Gd (+) lezyon yoksa, en az 3 ay sonra yinelenen yeni MR'da Gd (+) lezyon/yeni T2 lezyon;</p> |
| | <p>Not: 1 spinal lezyon, beyin lezyonlarından birinin yerine geçer (spinal lezyon: > 3mm, < 2 vertebra segment; enine kısmi spinal tutulum)</p> | <p>MR ilk atağı izleyen 3 ay içerisinde yapılmışsa, ikincisi en 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>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> |
| | <p>Not: Spinal lezyon infratentoriyel lezyon olarak kabul edilir. Tüm spinal lezyonlar toplam lezyon sayısı içerisinde sayılır</p> | |
| McDonald 2010 | <p>Aşağıda tariflenen alanların ≥ 2 sinde ≥ 1 lezyon:</p> <p>Periventriküler</p> <p>Juktakortikal</p> <p>Posterior fossa</p> <p>Spinal cord</p> | <p>İlk MR'dan sonra yapılan (süre kısıtlaması olmadan) takip MR'larında yeni T2 lezyon saptanması</p> |

Şuan için MS tanısında 2010 McDonald tanı kriterleri kullanılmaktadır. McDonald tanı kriterlerinin yanında intratekal inflamasyonun gösterilmesi de tanı için yardımcıdır ancak tanı için gerekli değildir (Polman ve ark 2011). MS için en spesifik BOS bulgusu oligoklonal bant varlığı ve IgG seviyelerinin artmasıdır. MS hastalarının %95'inde oligoklonal bant mevcuttur ancak bu oran çocuklarda daha düşüktür. oligoklonal bantlar bir defa saptandığında sürekli olarak kalıcılık gösterirler. Oligoklonal bantın yanında IgG indeksindeki artış da intratekal inflamasyonun iyi bir göstergesidir. Sıklıkla oligoklonal bantlarla birlikte görülür (Freedman ve ark 2005). BOS içindeki beyaz küre sayısı MS'de genellikle normal veya hafif artmıştır ancak $50 \times 10^6/L$ üzerindeki beyaz küre MS ile uyumlu değildir ve alternatif bir tanıya yönlendirilmelidir. Beyaz küreleri lenfositler ve monositler oluşturmaktadır. Total BOS proteini ise normal veya hafif artmıştır. Glukoz seviyesi de benzer şekilde normaldir. BOS/serum glukoz oranının düşmesi enfeksiyon, karsinoma, sarkoidoz veya lupusda görülmektedir (Gelfand ve ark 2014).

MS tanısında kullanılabilen testler tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. MS tanısında ve ayırıcı tanısında kullanılan testler

| | |
|------------------|---|
| Primer testler | Kan tetkikleri MRG BOS analizleri |
| Sekonder testler | Uyandırılmış potansiyeller (görsel, somatosensöryel) Optik kohorens tomografi Ürodinami Nörokognitif testler |
| Diğer testler | Biyopsi (deri, lenf nodülü, beyin, leptomeninks, diğerleri) Anjiyografi (serebral, floresan, MR) Elektrofizyoloji (sinir iletimleri, EMG) Akciğer grafisi (hiler adenopati) Diğerleri (Schirmer testi, tükrük bezi sintigrafisi, SPECT, Kveim testi, Gallium scan gibi) |

2.5.4. Sekonder Progresif MS

RRMS hastalarının çoğunda sekonder progresif MS (SPMS) gelişmektedir. Engellilik ve yetersizlik giderek artış göstermektedir ve ataklara bağlı değildir. RRMS'den SPMS

gelişmesi için farklı süreler bildirilmiştir. Kanada’da yapılan çalışmalarda SPMS gelişmesi için 10-15 yıl gerektiği belirtilirken, İsviçre, Fransa ve İtalya’da yapılan çalışmalarda ise yaklaşık 20 yıl gerektiği bildirilmiştir (Minderhoud ve ark 1988, Weinshenker ve ark 1989, Runmarker ve Andersen 1993, Confavreux ve Vukusic 2006, Rovaris ve ark 2006, Tremlett ve ark 2009). Sekonder progresif forma ilerleyiş süresi MS başlangıç yaşı daha küçük olduğunda daha kısadır (Scalfari ve ark 2013). MS’de relapslardan ziyade progresyonun uzun dönem engellikte belirleyici olduğu bildirilmiştir (Confavreux ve ark 2000). Bir MS hastasında klinik tablodaki kötüleşmeyi nörolojik progresyona bağlamadan önce servikal spondiloz gibi sekonder nedenlerin dışlanması önemlidir.

2.5.5. Primer progresif MS

MS hastalarının yaklaşık %10-20’si hiç relaps yaşamazken sürekli bir nörolojik kötüleşmeye maruz kalırlar. Bu fenotip primer progresif MS (PPMS) şeklinde isimlendirilir. PPMS ve SPMS hastalarında klinik progresyon yaşı neredeyse aynıdır (Tutuncu ve ark 2013). Her iki fenotipte de retinal sinir lifi tabakasında incelleme gibi aksonal hasar ölçümleri benzerdir (Gelfand ve ark 2012). Confavreux ve ark’ı PPMS’in subklinik RRMS hastalarında görülen sekonder progresyonun karşılığı olabileceğini de ifade etmiştir (Confavreux ve Vukusic 2006). PPMS için McDonald tanı kriterleri 2010’de revize edilmiştir (Polman ve ark 2011). Tablo 4’te bu tanı kriterleri gösterilmiştir. En az 1 yıl boyunca klinik progresyon izlenen hastada 3 kriterden en az ikisinin varlığında PPMS tanısı koyulabilir:

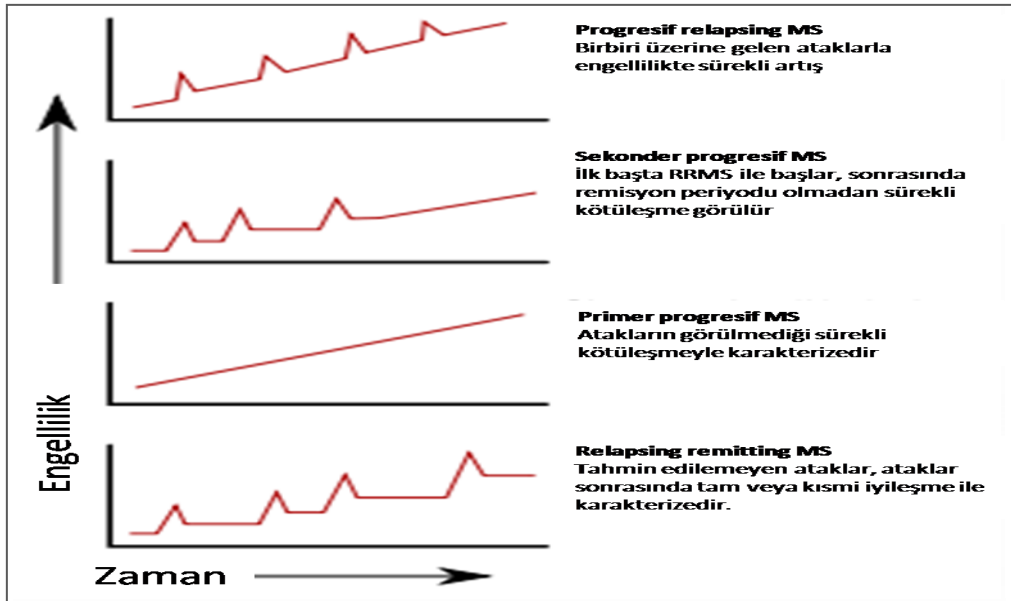
- 1- Beyin MR’da, MS için karakteristik bölgelerden en az birinde T2 hiperintens lezyon
- 2- Spinal kordda en az iki T2 hiperintens lezyon
- 3- BOS’da oligoklonal bant veya IgG indeksinde artış

Tablo 3. PPMS tanısında 2010 McDonald tanı kriterleri

| Klinik | Mekanda yayılım ve/veya BOS inflamasyonu kanıtları | Diğer kriterler |
|--|---|--|
| 1 yıldan fazla devam eden progresif sinsi nörolojik sendrom (prospektif değerlendirme veya hasta öyküsüyle belirlenen) | Aşağıdaki maddelerden en az ikisi: 1-Beyin MR'da MS için karakteristik olan alanlardan (periventriküler, jukstakortikal, infratentöryel) en az bir tane T2 hiperintens lezyon 2-Spinal kordda en az iki T2 hiperintens lezyon 3-BOS'da IgG indeksi ve/veya oligoklonal bant artışı | Diğer potansiyel nedenlerin dışlanması |

2.5.6. Progresif relapsing MS

MS hastaların yaklaşık %5'inde görülen bu kompleks süreçte hastalık başlangıcından itibaren ilerleme görülür ancak sonrasında tabloya relapslar eklenir (Confavreux ve Vukusic 2006). Başlangıçta primer progresif hastalık gibi görünmesine rağmen relapsların eklenmesiyle progresif relapsing MS (PRMS) tablosu belirginleşir.



Şekil 2. Multiple skleroz klinik alt tiplerinde progresyon süreci

2.5.8. Ayırıcı tanı

MS tanısındaki önemli bir bileşen olası diğer tanıların dışlanmasıdır (Miller ve ark 2008). Klinik veya radyolojik olarak MS'i taklit eden durumların listesi oldukça uzun olmasına rağmen ön sıralarda gerçekten MS'i taklit eden birkaç durum vardır (Rolak ve ark 2007). (Tablo 4). MS ayırıcı tanısı klinik prezentasyon ve nörolojik lokalizasyon rehberliğinde yapılmalıdır. MS insidansının düşük ve SSS enfeksiyonu sıklığının yüksek olduğu bir yerde enfeksiyonların dışlanması gerekmektedir ancak oldukça zahmetli olabilmektedir (Pandit 2009). Yeni tanı MS için istenecek dışlama paneli içerisinde B12 vitamini (B12 eksikliği subakut kombine dejenerasyona yol açmaktadır), sfiliz antikor testleri, Borrelia (mevsim, lokal epidemiyoloji ve coğrafyaya bağlı olarak) ve antifosfolipit antikorları yer almaktadır. İlk akut optik nörit tanısında nöromiyelitis optikanın dışlanması için aquaporin 4 antikorları istenmelidir. Sistemik romatolojik hastalıkların dışlanmasında antinükleer antikorlar ve sedimentasyon yararlı olabilir ancak hasta öyküsü, klinik tablo, radyolojik görüntüleme ve laboratuvar incelemeleri birlikte düşünülmelidir.

Tablo 4. MS ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken hastalıklar (Przybek ve ark 2015).

| Ayırıcı tanı | Hastalık |
|--------------|-------------------------------------|
| Radyolojik | Tümör (Glioma, İzole SSS lenfoması) |
| | Nöromiyelitis optika |
| | ADEM, Devic hastalığı |
| | Balo konsantrik sklerozis |
| | Transvers miyelit |
| Klinik | Nöroboreliozis |
| | Myelopati |
| | Vaskülit |
| | Sarkoidoz |
| | Sfiliz |
| | Nörosistesarkozis |
| | Behçet, Sistemik lupus eritematozis |

2.6. TEDAVİ

2.6.1. Atak tedavisi

MS'in özellikle de RRMS formu ataklarla karakterizedir. Atak; inflamatuvar ve demiyelinizan nedenlerden kaynaklanan, yeni bulguların ortaya çıktığı veya var olan bulguların şiddetlendiği ve en az 24 saat süren yeni nörolojik bulguların saptandığı kötüleşme dönemi olarak tanımlanır. Atak belirtileri en az 24 saat sürmeli ve psödoatak dışlanmalıdır. Her atak tedavi edilmeyebilir, sıklıkla fonksiyonel kayba yol açan ve günlük yaşam aktivitelerini engelleyen ataklar tedavi edilmelidir.

Atak tedavisinde sıklıkla metilprednizolondan faydalınılır. 1gr/gün, 3-10 gün şeklinde uygulanır. Bazı ciddi, agresif ataklarda 2 gr/gün, 5 gün süreyle tercih edilebilir. Tek doz halinde 60-120 dk içinde uygulanması en uygun yöntem kabul edilmektedir. Tedavi süresince tuz ve karbonhidrat kısıtlanmalıdır. Mide koruyucu ilaçlarla mide korunmalıdır. Bu uygulama ayaktan yapılabileceği gibi diyabet, HT, ülser, psikotik hastalığı olanlarda hastanede verilmelidir. Yüksek doz metilprednizolonun yan etkileri içerisinde enfeksiyon, diyabet, osteoporoz, aritmi, kilo artışı, akne, hirsütizm sayılabilir. Atak tedavisinde alternatif ajanlar (metilprednizolona yanıt alınmadığında) adrenokortikotropik hormon (ACTH), plazmaferez ve IVIG'tir.

2.6.2. Enjekte edilebilen immünomodülatör tedaviler

Hastalık modifiye edici ve immünomodülatör tedavilerin amacı akut alevlenmelerin süresini kısaltmak, sıklığını azaltmak ve semptomatik rahatlama sağlamaktır (Cree 2007). MS için Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış kür sağlayan bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Semptomatik tedavide amaç fonksiyonların korunması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır (Brunton 2005).

MS için kür sağlayıcı tedavi olmamasına rağmen FDA tarafından onaylanmış, hastalık aktivitesini ve progresyonu azaltan 8 terapötik ajan bulunmaktadır. Bu ajanlardan enjekteabl formda olanlar Tablo 5'de gösterilmektedir.

Tablo 5. Klasik enjekte edilebilen immünomodülatör tedaviler

| Ürün | Uygulama | Karşılaştırmalı çalışmalar | Yan etkiler |
|----------------------------------|---|---|---|
| IFN-β 1b (Betaferon) | 250 µg/sc/gün aşırı | GA ile benzer etki IFN- β 1a İM'den daha etkin | Grip benzeri semptom Transaminazlarda yükselme Enjeksiyon yeri reaksiyonları Sık NAb |
| IFN-β 1a SC (Rebif) | 22/44 µg/sc/haftada üçkez | GA ile benzer etki IFN- β 1a İM'den daha etkin | Grip benzeri semptom Transaminazlarda yükselme Enjeksiyon yeri reaksiyonları Sık NAb |
| IFN-β 1a (Avonex) | 30 µg/im/haftada bir kez | IFN- β 1a SC, IFN- β 1b, GA'dan atak azaltmada daha etkin | Grip benzeri semptom Transaminazlarda yükselme |
| Pegile IFN-β 1a (Plegridy) | 125 µg 2 haftada bir SC | - | Grip benzeri semptom Transaminazlarda yükselme Enjeksiyon yeri reaksiyonları |
| Glatiramer acetate (Copaxone) | 20 mg/sc/her gün veya 40 mg/sc/haftada üçkez | IFN- β 1b, IFN- β 1a SC ile benzer etki IFN- β 1a İM'den atak azaltmada daha etkin | Enjeksiyon yeri reaksiyonları, enjeksiyon sonrası sistemik reaksiyon |

2.6.2.1. Beta interferonlar

Tablo 5'te de belirtildiği üzere 4 adet immün hücrelerden sekrete edilen doğal sitokinleri içeren interferon ilacı bulunmaktadır. İnterferon beta-1a ve beta-1b'nin etki mekanizmasının tam olarak bilinmemesine rağmen bu sitokinlerin immün sistemde düzenleyici etkisi ve yararlı anti-inflamatuar özellikleri olduğu bilinmektedir (Cree 2007). Beta interferonların relaps sıklığının üçte bir azalttığı bildirilmiştir ve glatiramer asetata yanıt alınamayan RRMS hastalarına önerilmektedir (PRISMS Study Group 2001). Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada beta interferon kullanan MS hastalarının beyin MR görüntüleme ile inflamatuvar lezyonlarda %50-80 azalma olduğu bildirilmiştir (Simon ve ark 1998). Bununla birlikte bu ilaçların yaşam kalitesini ve kognitif fonksiyonları geliştirdiği ifade edilmektedir (Panitch ve ark 2002).

Beta interferonlarla tedavi edilen hastalar karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, lökopeni, tiroid hastalıkları ve depresyon için risk altındadır (Cree 2007). Bu nedenle karaciğer enzimleri, beyaz küre sayısı ve duyu durumları düzenli olarak kontrol edilmelidir. Beta interferon kullanan hastaların %60'ında grip benzeri semptomlar (ateş, titreme, halsizlik, kas ağrıları vb) görülmektedir. Diğer sık görülen yan etkiler içerisinde enjeksiyon alan reaksiyonları ve var olan spastisitede şiddetlenme yer almaktadır (Hauser ve ark 2008). Beta interferon kullanımından sonra nötralizan antikör gelişebilir ancak bu antikörlerin uzun dönem önemleri bilinmemektedir (Bertolotto ve ark 2002). İnterferon alfa kullanımı periferik nöropati ile ilişkilendirilmiştir, ancak interferon beta'da böyle bir ilişki gösterilememiştir (Ekstein ve ark 2005). İnterferonun alfanın kesilmesinden sonra nöropati gerilemektedir.

2.6.2.2. Glatiramer asetat

Glatiramer asetat glutamik asit, lizin, alanin ve tirozin birleşiminden oluşan kopolimer polipeptid yapısından sentezlenmektedir. İlaç myelin basic proteinle yarışmak ve taklit etmek amacıyla üretilmiştir. Subkütan uygulanan glatiramer asetatın (20 mg/gün) RRMS hastalarında atak sıklığını azalttığı bildirilmiştir (Cree 2007). U.S. Glatiramer Asetat Çalışmasında RRMS hastalarında 15 yıllık takip yapılmıştır (Ford ve ark 2010). 223 hastanın 15 yıl içerisinde %80'den fazlasında 22 yıllık MS süresine rağmen yardımcı cihaz olmadan yürüyebildiği ifade edilmiştir. Yıllık relaps oranı 1.12'den 0.25'e azalırken, hastaların %65'i SPMS'e ilerlememiştir. Ayrıca uzun dönem güvenlik problemi izlenmemiştir.

İlacın etki mekanizması beta interferonlardan farklıdır, bu nedenle hastaların ilaca yanıtları da farklıdır. Tam olarak etki mekanizması bilinmemesine rağmen hayvan çalışmalarında süpresör T hücrelerini indüklediği bildirilmiştir (North Wales 2009). RRMS hastalarında ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. Ayrıca beta interferonu tolere edemeyenlere de önerilmektedir (Johnson ve ark 1998). Glatiramer kullanan RRMS hastalarında MR görüntüleme ile inflamatuvar aktivitenin üçte bir oranında azaldığı gösterilmiştir (Comi ve ark 2001).

İnterferonların aksine karaciğer fonksiyonlarını etkilememekte, lökopeni ve tiroid hastalığına yol açmamaktadır. Ek olarak grip benzeri semptomlar ve depresyon da görülmemektedir. Sık görülen yan etkileri içerisinde enjeksiyon alan reaksiyonları (%35), kaşıntı veya döküntü (%11), grip benzeri semptomlar (%8), göğüs ağrısı (%4), baş ağrısı (%4) yer almaktadır.

2.6.3. Monoklonal antikor tedavileri

2.6.3.1. Natalizumab

Rekombinant monoklonal bir insan antikorudur. Beta interferon ve glatiramer asetat gibi etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Lökositlerin yüzeyinde eksprese edilen integrinlere bağlanır ve lökositlerin adezyonunu engeller (Cambridge, Mass: Biogen Idec; Sep, 2011. Tysabri® (natalizumab), prescribing information. Available at: www.tysabri.com/en_us/tysb/site/pdfs/tysabri-pi.pdf. Accessed October 3, 2011). MS hastalarında hastalık şiddetini ve atak hızını azaltmaktadır (Riley ve Tullman 2010). 2000'den fazla hastanın değerlendirildiği iki randomize çalışmanın sonucunda FDA onayı almıştır. 942 hastanın değerlendirdiği birinci çalışmada 28 ay boyunca hastalar 4 haftada bir 300 mg iv natalizumab veya plasebo almıştır. Yıllık relaps oranı natalizumabla 0.22 bulunurken plaseboda 0.67 bulunmuştur (Cambridge, Mass: Biogen Idec; Sep, 2011. Tysabri® (natalizumab), prescribing information. Available at: www.tysabri.com/en_us/tysb/site/pdfs/tysabri-pi.pdf. Accessed October 3, 2011). 1171 hastanın değerlendirildiği diğer çalışmada da benzer şekilde relaps oranlarının azaldığı bildirilmiştir (Goldenberg 2012).

İlacın en önemli yan etkisi santral sinir sisteminin fırsatçı bir viral enfeksiyonu olan progresif multifokal lökoensefalopati (PML) riskini arttırmasıdır. İlaç kullanım süresi arttıkça PML riski artmaktadır. Bu nedenle immün yetmezliği olan hastalarda ilaç kullanılmamalıdır. Tedavi öncesinde BOS'da John Cunningham virüsü (JCV) bakılması önerilmektedir (Sadiq ve ark 2010). 2012 yılında FDA anti-JCV antikorlarının PML riski açısından değerlendirilmesi gerektiğini ilaç prospektüsüne eklemiştir.

2.6.3.2. Alemtuzumab

Özellikle T ve B lenfositlerin hücre yüzeyinde bulunan CD52'ye karşı geliştirilmiş monoklonal insan antikorudur. İki tedavi sürecinde uygulanmaktadır. İlk seansda 12mg/gün 5 gün uygulanmaktadır, 12 ay sonrasında 12mg/gün üç gün uygulanmaktadır. European Medicines Agency (EMA) tarafından RRMS için birinci basamak tedavi seçeneği olarak onay almıştır. Sekonder otoimmüniteyi arttırdığı için Avrupa'daki çoğu nörolog bu ilacı ikinci basamak tedavide kullanmaktadır (Torkildsen ve ark 2016). Faz III çalışmasında interferon beta ile karşılaştırılmış, yıllık atak hızında, progresyonu yavaşlatmada ve kontrast tutan

lezyonların azaltılmasında başarılı bulunmuştur (Cohen ve ark 2012). KİS, PPMS ve SPMS hastalarında etkin olduğu henüz gösterilmemiştir. Sık örülen yan etkileri içerisinde flushing, bulantı, kusma, baş ağrısı, taşikardi, ürtiker, döküntü, kaşıntı, ateş ve yorgunluk yer almaktadır. Daha nadir olarak tiroid hastalıkları, otoimmün trombositopenik purpura ve nefropatiler gibi otoimmün hastalıklara yol açabilmektedir (Torkildsen ve ark 2016).

2.6.3.3. Daklizumab

İnsan monoklonal antikorudur, IgG1 yapısındadır. Önceleri alerjik doku transplantasyonunu önlemek için kullanılmaktaydı. Hedef molekülleri CD25 ve IL-2 reseptörünün alfa zincirinin IL-2 bağlayan epitopudur. IL-2 ise lenfositlerin ekspansiyonu ve kontraksiyonunda önemli rol oynamaktadır. Daklizumab, natalizumab gibi bloke edici bir antikordur. MS hastalığında en çok incelenen monoklonal antikorlardandır. Faz II çalışması olan CHOICE çalışmasında daklizumab (2mg/kg, 2 haftada bir) interferon beta ile kombine edildiğinde yeni veya genişleyen MS lezyonlarında sadece interferon betaya kıyasla daha fazla azalma sağlamıştır (Goldenberg 2012).

2.6.3.4. Ritüksimab

CD20 antijenini hedefleyen genetik olarak düznelenmiş kimerik sıçan / insan monoklonal IgG1 kappa antikorudur. CD20 hücre siklusunun başlaması ve farklılaşması sürecinin aktivasyonunda görevlidir. Faz II çalışmasında plaseboya kıyasla gadolinyum tutan beyin lezyonlarında daha fazla azalma sağladığı, aynı zamanda atak sayısında daha iyi azalma sağladığı bildirilmiştir. Faz III çalışmasında bir PML vakası görülmüştür (Goldenberg 2012).

2.6.3.5. Okrelizumab

Olgun B lenfositleri hedefleyen anti-CD20 monoklonal antikorudur. MS, romatoid artrit ve lupus gibi otoimmün hastalıklar için geliştirilmiştir. Ciddi enfeksiyonların görülmesi üzerine romatoid artrit ve lupus tedavisindeki kullanımı askıya alınmıştır. 2011 yılında yayınlanan faz II çalışmasında 600 ve 2.000 mg okrelizumab dozları plaseboyla karşılaştırılmış ve her iki tedavi dozu da kontrast tutan beyin lezyonlarında plaseboya kıyasla daha belirgin azalma sağlamıştır. Relaps sıklığının da daha az olduğu bildirilmiştir (Goldenberg 2012).

2.6.3.6. Ofatumumab

İnsan anti-CD20 antikorudur ancak ritüksimab ve okrelizumabdan farklı epitoplara bağlanarak hem kompleman hem de antikor aracılı sitotoksikite ile B hücre deplesyonu yapmaktadır. Sitotoksik etkisi ritüksimabdan üstün bulunmuştur, aynı zamanda ritüksimaba dirençli B hücreleri deplese edebilmektedir. Faz II çalışmasında kontrast tutan MS lezyonlarının azaltılmasında plaseboya üstün bulunmuştur. En sık izlenen yan etkiler içerisinde infüzyon reaksiyonları, enfeksiyon, döküntü eritem, yorgunluk ve boğaz iritasyonu yer almaktadır (Sorensen ve ark 2016).

2.6.4. İmmüsupresif tedaviler

2.6.4.1. Siklofosfamid

Siklofosfamid, aktif metabolitleri oluşturmak için hepatik dönüşümden geçen bir nitrojen mustard ön-ilacıdır. Oluşan aktif bileşikler DNA çapraz bağlantılarına müdahale ederek hücre ölümüne neden olmaktadır. Hem periferik kanda hem de BOS'da lenfosit sayısını azaltarak immünglobülin üretimini azaltmaktadır. Maliniteler, nefritik sendrom, MS ve lupusda kullanılmaktadır. MS'de plaseboya karşı üstün bulunmuştur. Kontrast tutan beyin lezyonlarında etkin bulunan siklofosfamid beta interferonlarla kombine şekilde kullanılabilir. Sık bildirilen yan etkiler içerisinde hemorajik sistit, enfeksiyon, mesane kanseri, infertilite, amemore, alopesi, bulantı ve kusma yer almaktadır (Stankiewicz ve ark 2013).

2.6.4.2. Metotreksat

Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek genel bir immüsupresyona neden olmaktadır. kanser, psoriasis ve romatoid artritte sık tercih edilmektedir. MS hastalarında başarılı olduğuna dair çok az sayıda çalışma vardır. Bu nedenle MS tedavisindeki yeri diğer immüsupresif ajanların gerisinde yer almaktadır. İnterferon tedavisine eklendiğinde başarılı sonuçlar vermiştir. Sık görülen yan etkileri içerisinde bulantı, kusma, diyare, baş ağrısı, baş dönmesi, ağızda ülserler, cilt döküntüleri ve eklem ağrısı yer almaktadır (Stankiewicz ve ark 2013).

2.6.4.3. Azatioprin

Pürin analogu olan azatioprin metabolize olduğunda 6-merkaptopürin ve tiyonosin asit meydana gelir, bu ürünler ise DNA nükleotilleriyle yarışarak immüsupresyona neden olur.

Plaseboya kıyasla rölatif relaps sıklığında %23 azalma sağlamıştır. İnterferon alan hastaların tedavisine eklendiğinde daha olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Tedavi sırasında lökopeni, makrositik anemi ve karaciğer fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir (Stankiewicz ve ark 2013).

2.6.4.4. Mitoksantron

MS için onay almadan önce mitoksantron bazı kanser tiplerinde tercih edilmekteydi. Myelin kılıfa saldırdığı düşünülen T ve B hücreleri, makrofajları inhibe eder. DNA'ya bağlanarak RNA'lar üzerinden etki gösterir. Hasarlı DNA'nın onarılmasında görevli olan topoizomeraz II enziminin potent bir inhibitörüdür. İn vitro çalışmalarda bunların yanında TNF-alfa, interferon gama ve IL-2 sekresyonunu da inhibe etmektedir (Rockland, Mass: EMD Serono, Inc; Aug, 2008. Novantrone® (mitoxantrone for injection concentrate), prescribing information. Available at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/019297s030s031lbl.pdf. Accessed October 3, 2011).

Randomize, çift kör çalışmasında mitoksantron alan RRMS hastalarında relaps oranında palsebo alan hastalara kıyasla belirgin azalma görüldüğü ifade edilmiştir (Fox 2006). Diğer bir randomize, çift kör çalışmada SPMS hastalarında mitoksantron tedavisi ile Expanded Disability Status Scale (EDSS) ile değerlendirilen engellilik düzeyinde gelişme olduğu bildirilmiştir (Hartung ve ark 2002).

Sık görülen yan etkileri içerisinde bulantı-kusma (%18-85), alopesi (%33-61), amenore (%8-53), idrar yolu enfeksiyonu (%6-32), üst solunum yolu enfeksiyonu (%4-53), lökopeni (%10-19) yer almaktadır (Fox 2006). Kardiyotoksisiteye neden olabileceği unutulmamalıdır.

2.6.4.5. Mikofenolat mofetil

T – B hücreleri ve makrofajların içindeki DNA nükleotidi guanin sentezinden sorumlu enzimi inhibe ederek güçlü bir immünsupresif etki gösteren mikofenolat mofetilin beta interferonlarla birlikte kullanıldığında EDSS skorlarını azaltma ve atak hızını yavaşlatmada etkin olduğu bildirilmiştir. Sık görülen yan etkileri içerisinde diyare, bulantı, karın ağrısı, insomniya, enfeksiyonlara yatkınlık ve lökopeni yer almaktadır. Aynı zamanda lenfoma riskini arttırmaktadır (Stankiewicz 2013).

2.6.5. Oral tedaviler

2.6.5.1. Fingolimod

FDA tarafından 2010 yılında onaylanan ilk oral MS tedavisidir. RRMS formlarında progresyonu yavaşlattığı, relapsları azalttığı bildirilmiştir (FDA approves first oral drug to reduce MS relapses; September 22, 2010. Available at: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm226755.htm. Accessed October 5, 2011). Fingolimod sfingozin-1 fosfat reseptör modülatörüdür, sfingozin kinaz tarafından metabolize edilir ve aktif metaboliti olan fingolimod fosfata dönüştürülür. Aktif metaboliti ise lenfositlerin lenf noduna migrasyonunu bloke eder ve periferik lenfosit sayısını azaltır (East Hanover, N.J: Novartis; Aug, 2011. Gilenya® (fingolimod), prescribing information. Available at: www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/gilenya.pdf. Accessed October 4, 2011).

12 ay süren TRANSFORMS (Trial Aesessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing –Remitting Multiple Sclerosis) çalışmasında 1153 kişi değerlendirilmiştir, 24 ay süren FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis) çalışmasında da fingolimodun plaseboya karşı etkinliği 1033 RRMS hastasında değerlendirilmiş, her iki çalışmada da relaps oranlarının fingolimodla daha iyi azaldığı bildirilmiştir (Cohen ve ark 2010).

Fingolimod kullanan hastalar ilk dozdan sonra ilk 6 saat bradikardi açısından takip edilmelidir. Fingolimod enfeksiyon ve maküler ödem riskini arttırabilir. Karaciğer enzimlerinde artış görülebilir. TRANSFORMS çalışmasında iki hasta dissemine varicella zoster enfeksiyonu ve herpes simpleks ensefaliti nedeniyle kaybedilmiştir (Cohen ve ark 2010).

2.6.5.2. Teriflunomid

Mitokondriyal bir enzim olan ve pirimidin sentezinde görevli olan dihidroorotat dehidrojenazı selektif olarak inhibe eder. MS'deki terapotik etkisi tam olarak bilinmemektedir ancak dolaşımdaki lenfositleri azaltarak etki gösterdiği ifade edilmektedir (Goldenberg 2012). Faz III çalışması olan TEMSO (Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral) çalışmasında plaseboya karşı relaps hızını azaltmada daha başarılı bulunmuştur (O'Connor ve ark 2011). Diğer bir Faz III çalışması olan TENERE çalışmasında ise beta interferonla benzer etkili bulunmuştur (Vermersch ve ark 2014). Sık görülen yan etkileri arasında üst solunum yolu

enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, parestezi, diyare, bulantı-kusma, kan basıncında artış ve lökosit sayısında azalma yer almaktadır (Torkildsen ve ark 2016).

2.6.5.3. Dimetil fumarat

Anti-inflamatuar özellikleri olan immünmodulator bir ilaçtır. Faz III çalışmalarında yıllık relaps oranını %44-53 , engellilik progresyonunu %22-33, kontrast tutan lezyon sayısını %75-94 azalttığı bildirilmiştir (Gold ve ark 2012, Fox ve ark 2012). RRMS hastalarında değerlendirilmiştir. KİS veya progresif MS verileri sınırlıdır. Sık görülen yan etkileri içerisinde flushing, bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı yer almaktadır. Beyaz küre sayısında düşme görülebilir, karaciğer enzimlerini yükseltebilir. Yakın bir zamanda dimetil fumarat kullanımına bağlı JCV virüsü kaynaklı PML vakası da bildirilmiştir (Rosenkranz ve ark 2015).

2.6.6. Semptomatik tedavi

Hastaların semptomlarını hedefleyen, yaşam kalitesini arttırmayı hedefleyen tedavilerdir. MS seyrinde sıklıkla yorgunluk, spastisite, mesane disfonksiyonu, barsak disfonksiyonu, bilişsel fonksiyon bozuklukları, yürüme bozuklukları, ağrı ve paroksizmal semptomlar görülebilmektedir. Semptomatik tedaviler sadece farmakolojik tedavileri değil, aynı zamanda fizik tedavi ve rehabilitasyon sürecini de beraberinde getiren multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir.

2.6.6.1. Dalfampridin

MS tipinden bağımsız olarak yürüme hızını arttırdığı gösterilen ilk ilaç dalfampridindir (National Multiple Sclerosis Society Update 2010). İlacı kullanan hastaların yaklaşık üçte birinde plaseboya kıyasla yürüme hızının arttığı gösterilmiştir (Blight 2011). Dalfampridin içerisinde sinir liflerinin yüzeyinde bulunan potasyum kanallarını bloke eden 4-aminopirin bulunmaktadır. Bu blokaj sayesinde sinir ileti hızı artmaktadır. önerilen maksimum doz günde iki defa 10 mg tablettir. Bu dozun üzerinde nöbetlere neden olabilmektedir (Hawthorne, N.Y: Acorda Therapeutics, Inc; Jan, 2010. Ampyra™ (dalfampridine), prescribing information. Available at: <http://ampyra.com/local/files/PI.pdf>. Accessed October 4, 2011).

2.6.6.2. Amantadin

İnfluenza A virüs replikasyonunu inhibe eden bir anti-viral ajandır. 1985 yılında influenza profilaksisi alan bir MS hastasında yorgunluğu sınırlayıcı etkisi saptanmıştır. Kullanım dozu: 100 mg/gün ile başlanarak artırılabilir (x2, x3). Yanıt dört hafta içinde başlamaktadır. Sistemik yan etkiler daha çok gastrointestinal sistem ile ilişkilidir. Santral sinir sistemi yan etkileri: Baş dönmesi, sinirlilik hali, ajitasyon, konsantrasyon kaybı, uykusuzluk, nöbet eşliğinde düşme, görsel sanrılar. Kontraendike olduğu durumlar: Psikoz varlığı, deliryum, epilepsi, glokom.

2.6.6.3. Modafinil

Gün içi aşırı uykululuk sendromu tedavisinde yeri olan, santral sinir sisteminde pek çok nörotransmitter üzerinde etkili olan bir ajandır. Pek çok monoaminin salınımını stimüle eder, hipotalamik histamin düzeylerini artırır, Amfetaminden farklı olarak uyanıklığı indüklerken davranışsal taşkınlık ya da rebound aşırı uykululuk gibi yan etkilere yol açmamaktadır, Kullanım şekli: Her sabah 50 mg ile başlayarak 100 mg sabah ve 100 mg erken öğleden sonra olacak şekilde 300-400 mg/gün dozuna artırılabilir.

2.6.6.4. Baklofen

GABA yolu ile gerçekleşen Ia afferentlerine ait inhibisyonu artırır. Çok ağır spastisite durumunda pompa şeklinde kullanılan formu da mevcuttur. ½ ya da 1 tablet/gün ile başlayarak ve yavaş artırım yapılarak doz 80 mg/gün olacak şekilde artırılabilir. Kullanırken dikkat edilen noktalar: Yaşlı, böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk olan bireylerde doz sınırlanmalı, hızlı doz azaltımına gidilmemeli, inme hastaları, psikoz varlığı, epilepsi hastalarında doz artımı daha yavaş ve dikkatli yapılmalıdır. Yan etkiler: Kabızlık, bulantı, paresteziler, baş ağrısı, uykululuk hali. Gebelikte C kategorisinde, emzirirken kullanımı güvenli. Kötüye kullanım ya da hızlı kesimi epileptik nöbet, konfüzyon, ajitasyon, kardiyovasküler instabilite ve hipotermiye neden olabilir.

2.6.6.5. Tizanidin HCl

Alfa-2 adrenerjik reseptör agonistidir. Kullanım: 2 mg/gün ile başlanarak 36 mg/gün'e kadar çıkılabilir. Oral kontraseptif kullananlarda, kardiyak aritmi, kalp yetmezliği varlığında, kronik karaciğer/böbrek hastalığında doz artımı yavaş ve dikkatli yapılmalıdır. Yan etkiler: Ağız kuruluğu, baş dönmesi, uykululuk hali, yorgunluk hissi, karaciğer enzimlerinde

bozulma, hipotansiyon, flebit, hepatit, gastrointestinal kanama. Gebelikte kullanım C kategorisinde olup, emzirme sırasında güvenilirlik kesinleşmemiştir.

2.6.6.6. Botulinum Toksin Tip A

Fokal spastisite ve lokal distoni varlığında kullanılabilir. Deneyimli merkezlerde uygun şartlarda uygulanmalıdır.

2.6.7. Tedavi maliyeti

2012 yılı için latramer asetatin yıllık maliyeti \$42,300, fingolimodun \$48,000, natalizumabın \$42,788, beta interferonun \$37,544 ifade edilmiştir (Goldenberg 2012).

2.7. MULTİPL SKLEROZ VE DEPRESYON

Depresyon normalde ihmal edilemeyeceği gibi MS gibi kronik hastalıklara eşlik ettiğinde daha da önem kazanmaktadır. Depresyon MS'in klinik prezentasyonuna sık eşlik etmesinin yanında yaşam kalitesinde ana bir belirleyici olması, kognitif fonksiyonları etkilemesi, intihar düşüncesi ve teşebbüsüne neden olması, sosyal ilişkileri etkilemesi ve hastalık modifiye edici tedavilere uyumu etkilemesi nedeniyle önemlidir (Feinstein 2011). MS'de depresyon sıklığının %50'ye kadar ulaşabildiği bildirilmiştir, bu oran genel populasyonda bildirilenden üç kat daha yüksektir (Kessler ve ark 1994). Sıklığının artış göstermesinin yanında bazı semptomlar hem depresyonda hem de MS'de benzer özellikte olabilmektedir. Yorgunluk, uyku bozuklukları, hafıza ve konsantrasyon bozuklukları bunlar arasındadır. Bu semptomların depresyon veya MS'den kaynaklandığı ayırt edilmelidir. Zor olan bu sürece "Hospital Anxiety and Depression Scale" ve "Beck Fast Screen" gibi ölçekler yardımcı olmaktadır ancak klinisyen değerlendirmesine mutlaka ihtiyaç vardır (Benedict ve ark 2003, Honarmand ve Feinstein 2009).

Depresyon ile MS hastalığına bağlı özellikler arasında çelişkili bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Fiziksel engellilik bazı çalışmalarda depresyonla ilişkilendirilmişken bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir. Hastalık süreci ve süresi için de çelişkili özellikler bildirilmiştir (Feinstein 2011). Buna rağmen kalıcı engelliliğe neden olan kronik ve tahmin edilemez seyirli bir hastalığın duygu durum üzerinde büyük etkileri olacağı düşünülebilir.

Bakshi ve ark'ı depresyon ile T1 hipointens lezyonlar arasında ilişki göstermiştir, aynı zamanda depresyon şiddetinin frontal lob, üçüncü ve lateral ventrikül atrofi ölçümleriyle ilişkilendirmiştir (Bakshi ve 2000). Bakshi ve ark'ı hiperintens lezyonlarla depresyon arasında ilişki gösterememelerini ise ciddi ve kalıcı duygu durum değişikliklerinin kronik beyin hasarının bir sonucu olmasına bağlamıştır. Pujol ve ark'ı da benzer şekilde depresyonu olan MS hastalarının dominant arkuat fasikuluslarının daha çok tutulduğunu bildirmiştir (Pujol ve ark 1997). MS'de depresyona zemin hazırlayan diğer bir faktörün psikososyal faktörler olduğu belirtilmiştir. Özellikle de başa çıkma stilleri ve sosyal destek üzerinde durulmuştur (Siegert ve Abernethy, 2005). Doğru olmayan veya yetersiz başa çıkma özellikleri ve sosyal desteğin yetersiz olması MS hastalarında depresyonu tetiklemektedir. Diğer taraftan tedavide kullanılan beta interferonların depresyon sıklığını arttırdığı ile ilişkili vaka raporları bildirilmiştir. Ancak bu vaka raporlarından kesin bir sonuca varmak mümkün değildir (Siegert ve Abernethy 2005). Diğer taraftan immünolojik ve inflamatuvar değişimlere yanıt olarak depresyonun ortaya çıktığı ifade edilmiştir (Lotrich ve 2011).

2.8. MULTİPL SKLEROZ VE ANKSİYETE

MS'le ilişkilendirilen psikiyatrik bozuklukların başında depresyon gelmesine rağmen anksiyete bozukluklarının sıklığı da MS'de artmaktadır. Marrie ve ark'ının yakın bir zamanda yaptığı derlemede, MS hastalarında anksiyete bozukluğu prevalansı %13-31.7, anksiyete semptom prevalansı %26-63.4 bildirilmiştir (Marrie ve ark 2015). Anksiyete bozukluklarının değerlendirilmesinde sıklıkla Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS), Hamilton Anxiety Rating Scale, State-Trait Anxiety Inventory ve Beck Anksiyete Envanteri kullanılmıştır.

Depresyonda olduğu gibi anksiyete bozukluklarının da MS özelliklerinden etkilendiği söylenebilir. Hastalık seyri, relapslar, progresyonun bilinemeyişi, kür sağlayıcı tedavinin olmaması anksiyete seviyelerinde artışa neden olmaktadır (Santangelo ve ark 2016). Bununla birlikte hastaların kişilik özelliklerinin duygu durum ve anksiyete bozuklukları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Bruce ve 2011). Genel popülasyonda anksiyete bozukluklarının sosyal, kişisel ve finansal yükü dikkat çekici düzeydedir MS hastalarında yapılan çalışmalarda anksiyete; intihar düşüncesi, sosyal disfonksiyonun ve somatik şikayetlerin artması ile

ilişkilendirilmiştir (Feinstein ve ark 1999). Bu nedenle MS hastalarında anksiyete bozukluklarının önemi genel popülasyonda olduğu gibi daha iyi anlaşılması gerekmektedir. MS tedavisinde bu nedenle sadece hastalık progresyonu, relaps sıklığı veya atak hızı amaçlanmamalıdır, psikiyatrik komorbiditeler de tedavi hedefleri içerisine dahil edilmelidir. Bu şekilde hastaların yaşam kalitesinde daha iyi bir artış sağlanabilir, hastaların tedaviye katılımı artırılabilir, hastalık yükü hafifletilebilir.

2.9. MULTİPL SKLEROZ VE YAŞAM KALİTESİ

Kompleks, kronik bir demiyelinizan hastalık olan MS, öngörülemeyen bir süreci takip etmektedir. Sıklıkla hastalar yorgunluk, spastisite, mesane disfonksiyonu, vizüel problemler, ataksi, ağrı, depresyon ve kognitif fonksiyon kaybı yaşamaktadır. Bu nedenle hastalık yükü oldukça fazladır ve yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilemektedir.

Benito-Leon ve ark'ı (Benito-Leon ve ark 2003) tarafından yapılan çalışmada MS'e ait bazı özelliklerin yaşam kalitesini azalttığı bildirilmiştir:

- Nörolojik ve nöropsikiyatrik fonksiyon defisitleri
- Özellikle insanların aktif oldukları yaşta ortaya çıkması
- Tahmin edilemez, öngörülemez bir süreç izlemesi ve bu nedenle hastaların hastalığı kontrol edebilme çabalarının yetersiz kalması
- Kür sağlayıcı tedavinin olmaması
- Mevcut tedavilerin bazı riskler taşıması, bazı tedavilerin ulaşılmaz olması

Benito-Leon yaşam kalitesiyle en ilişkili parametrenin hastalığa karşı emosyonel uyum olduğunu bildirmiştir.

Yaşam kalitesinin MS'deki öneminin anlaşılmasından sonra yaşam kalitesinin objektif bir şekilde değerlendirilmesi için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Bu ölçeklerden bazıları MS'e spesifik dizaynda oluşturulmuşken diğerleri jenerik yaşam kalitesi ölçekleridir. Bu ölçek ve skalalar tablo 6'da özetlenmiştir (Miller ve ark 2010, Opara ve ark).

Tablo 6. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan hastalığa spesifik ve jenerik ölçekler

| Hastalığa spesifik ölçekler | Jenerik ölçekler |
|--|---|
| MSQOL54 (Multiple Sclerosis Quality of Life Health Survey) | SF -36 (Medical Outcome Study 36-Item Short Form Health Survey) |
| FAMS (Functional Assessment of Multiple Sclerosis) | EQ-5D (EuroQol) |
| LMSQOL (Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life) | SIP (Sickness Impact Profile) |
| MSSE (Multiple Sclerosis Self-Efficacy Scale) | LSQ (Life Satisfaction Questionnaire) |
| QLI-MS (Quality of Life Index-Multiple Sclerosis) | WHOQOL ve WHOQOL- BREF |
| MusiQoL (Multiple Sclerosis International Quality of Life) | QWBS (Quality of Well-Being Scale) |
| HAQUAMS (Hamburg Quality of Life Questionnaire in MS) | |
| MSIS-29 (Multiple Sclerosis Impact Scale) | |
| MSIP (Multiple Sclerosis Impact Profile) | |
| MSQLI (Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory) | |
| PRIMUS (Patient-Reported Outcome Indices for Multiple Sclerosis) | |
| FILMS (Functional Index for Living With Multiple Sclerosis) | |

Nörolojik disabilitenin yaşam kalitesiyle yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kern ve ark 2009). Nortvedt ve Riise tarafından yapılan derlemede MS’de yaşam kalitesinin fiziksel disabilite, mental sağlık problemleri, mesane ve seksüel problemler, hastalık sürecinin uzun olması, hastalık şiddeti, yorgunluk, işsizlik ve MS açısından aile öyküsü varlığında belirgin şekilde azaldığını bildirmiştir (Nortvedt ve Riise 2003). Bunların yanında ağrının da etkili olduğu bildirilmiştir. MS’de ağrı; muskuloskeletal ağrı, spazmlar, trigeminal nevralji şeklinde görülebilir, ancak en sık görüleni santral nöropatik ağrıdır ve ağrının MS’de yaşam kalitesini azalttığı belirtilmiştir (Svendsen ve ark 2005).

Hastalık süresi kısa olanlarda dahi mesane ve seksüel problemler görülebilmektedir. Mesane problemleri içerisinde sık idrara çıkma, acil sıkışma hissi, noktüri ve idrar akımında zayıflama yer almaktadır. seksüel problemler içerisinde erkeklerde ereksiyon problemleri, kadınlarda libido azalması yer almaktadır. mesane ve seksüel problemlerin de yaşam kalitesini azalttığı ifade edilmiştir (Nortvedt ve Riise 2007).

İnterferon, glatiramer ve natalizumab gibi hastalık modifiye edici tedavilerin yaşam kalitesini arttırdığı bildirilmiştir (Lily ve ark 2006). İnterferon beta hakkındaki veriler tartışmalı olsa da hastalık modifiye edici tedavilerin atah hızını azalttığı, fiziksel engelliliği yavaşlattığı düşünüldüğünde yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkileri olması beklenmektedir (Beiske ve ark 2007). Diğer taraftan bu tedavilere bağlı enjeksiyon yeri komplikasyonları, ağrı, cilt reaksiyonları ve grip benzeri semptomların da yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkisi olabileceği de unutulmamalıdır (Treadaway ve ark 2009).

MS hakkında yapılan klinik çalışmalarda yaşam kalitesine genellikle sekonder değerlendirme ölçütleri içerisinde yer verilmektedir. Hastaların klinik bakım ve tedavilerinde de sıklıkla yeterli önem verilmektedir. Klinisyenler hastalara sağ kalımı uzatmak, gelecekteki morbiditeleri önlemek ve hastaların daha iyi hissetmesini sağlamak amacıyla tedavi vermektedir. Hastaların daha iyi hissetmesini sağlamak amacıyla da yaşam kalitesi ölçülmelidir. Yaşam kalitesini arttırmanın hastaların tedavisine dahil edilmesi için ise yaşam kalitesini arttırmak için hastaların eğitimi, sağlık durumunun kapsamlı değerlendirilmesi, alınacak önlem ve verilecek tedavilerin planlanması, elde edilen sonuçların hastaların tevdisine entegrasyonu yapılmalıdır (Miller ve ark 2010).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik kurul izni

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile yapıldı (Tarih:01.09.2015 ve Onay No:1068). Ek-1'de etik kurul onayı verilmiştir.

3.2. Çalışmanın özellikleri

Çalışma retrospektif ve kesitsel niteliktedir. Çalışma grubunu Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğine 2010 – 2016 yılları arasında başvurmuş Relapsing Remitting tipi MS hastaları oluşturmaktadır. Belirtilen tarihlerde başvuran MS hastalarının dosyaları taranarak çalışma kriterlerine uygun, ilaç kullandığı dönemde The Center for Epidemiologic Studies Depression Skalası (CES-D), Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD), Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu (WHOQOL-BREF)değerlendirilmiş İnterferon Beta (Betaferon ve Rebif) kullanan 24,Fingolimod kullanan 24 olmak üzere toplam 48 hastanın verilerine ulaşıldı.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, alışkanlık ve bağımlılıklar, eğitim düzeyi, çalışma durumu gibi sosyodemografik özellikleri kayıtlardan tespit edildi. Ayrıca hastalık süresi, hastalık başlama yaşı, kullanılan tedavi ve süresi, ek hastalık varlığı, toplam atak sayısı, son bir yıl içindeki atak sayısı, son atak zamanı, EDSS skoru gibi klinik özellikleri de değerlendirildi.

3.3. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 18-55 yaş arasında olma
2. Relapsing Remitting tipi MS tanısı almış olma
3. EDSS Skoru 0 – 3.5 arasında olma

4. Değerlendirme sırasında en az 3 aydır fingolimod veya interferon beta kullanıyor olma
5. Eş zamanlı duygurum etkileyici ilaç kullanımı olmaması
6. Değerlendirmenin yapıldığı dönemden önceki son 1 ay içinde atak geçirmemiş olma

3.5. Sosyodemografik ve klinik veri toplama formu

Dahil edilme kriterlerini karşılayan, yöneltilen çalışma formunu eksiksiz tamamlayan 48 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar kullandıkları tedavilere göre rastgele sayılar tablosu kullanılarak beta interferon (Grup 1) ve fingolimod (Grup 2) gruplarına ayrıldı. Hastaların sosyodemografik, klinik özellikleri ve CES-D, HAD ve WHOQOL-BREF skalaları verileri hasta kayıtlarından alındı. Kullanılan araştırma formu ve ölçekler Ek-2’de verilmiştir. Çalışma Helsinki Bildirisine uyumlu bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.6. The Center for Epidemiologic Studies Depression Skalası (CES-D)

CES-D skalası The American National Mental Health Institute tarafından geliştirilmiştir (Sheehan ve ark 1995). Bireysel tanı amaçlı olmayıp daha çok tarama amaçlıdır (Gonçalves ve ark 2004), genel popülasyonda depresif semptomların değerlendirilmesinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Orme ve ark 1986, Santor ve ark 1995). İçeriğindeki depresif semptomlar klinik çalışmalardan seçilerek oluşturulmuştur (Radloff 1977). Son bir hafta içerisindeki şikayetler sorgulanır ve 0 (hiç-nadiren) – 3 (çoğunlukla-her zaman) arasındaki bir likert skalasıyla puanlanır. 20 maddeden oluşmaktadır, içerisindeki 4 sorunun puanlaması terstir. Toplam skor 0-60 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar depresyona işaret etmektedir (Edelen ve Reeve 2007). Yapılan çalışmalarda 16 ve üzerindeki skorların depresyona işaret ettiği bildirilmiştir (Leventhal ve ark 2006). Farklı dillere geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (. Fountoulakis ve 2001, Noh ve ark 1992). Türkçe’ye geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2010 yılında Tatar ve ark’ı tarafından yapılmıştır (Tatar ve ark 2010). Farklı yaş gruplarında (Arreola ve ark 2008, Mathet ve ark 2003), farklı etnik gruplarda (Crockett ve ark 2005, Golding ve Aneshensel 1989) ve farklı hastalık gruplarında

(Badger ve ark 2005, Lawrence ve ark 2008) başarıyla kullanılmıştır. Güvenilirlik ve geçerliliğinin yüksek olduğu ifade edilmiştir (Bonilla ve ark 2004). Multiple skleroz hastalarında depresyon taramasında CES-D skalasının güvenle kullanılabileceği daha önce bildirilmiştir (Verdier-Taillefer ve ark 2001).

3.7. Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD)

1983 yılında Zigmond ve Snaith tarafından hastaların anksiyete ve depresyon risklerini belirlemek ve değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (Zigmond ve Snaith 1983). Toplamda 14 maddeden oluşmaktadır. 7'şer sorudan oluşan depresyon ve anksiyete alt ölçeklerine sahiptir. 0-3 arasında bir likert ölçeği ile skorlanmaktadır. Her bir ölçek 0-21 alığında puanlanmaktadır. Yüksek skorlar hastalığa daha fazla işaret etmektedir. Farklı dillerde ve farklı yaş gruplarında kullanılmıştır (Leung ve ark 1993, Chaturvedi 1990 Sham ve ark 1996). Daha önce inme (Bond ve ark 1998), renal hastalıklar (Martine ve Thompson 1999), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (Withers ve ark 1999), koroner arter hastalığı (Barth ve ark 2005) gibi bir çok hastalıkta kullanılmıştır. 1997 yılında Aydemir ve ark'ı tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Aydemir ve ark 1997). 2000 yılına kadar 747 çalışmada kullanılmıştır, bu çalışmalarda anksiyete için sıklıkla 8 ve üzeri, depresyon ölçeği için ise 8-11 ve üzeri eşik değerleri kullanılmıştır (Bjelland ve ark 2002). Orijinal makalesinde, 0-7 arasındaki skorlar normal, 8-10 muhtemel vaka, 11-21 olası vaka şeklinde cut-off değerleri tanımlanmıştır (Pallant ve ark 2005). Daha önce MS hastalarında kullanılmıştır, MS hastalarında 8 ve 11 eşik değerleri tercih edilmiştir. (Honarmand ve Feinstein 2009, Watson ve ark 2014). Çalışmamızda orijinal makalesi de göz önünde bulundurularak HAD-A için 11 eşik değeri kullanılmıştır. 11 eşik değeri için HAD-A ölçeğinin sensitivitesi %90, spesifitesi %92, HAD-D ölçeğinin sensitivitesi %77, spesifitesi %81 gösterilmiştir (Watson ve ark 2014). Bu nedenle HAD-D için 8 eşik değeri kullanılmıştır.

3.8. Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği Kısa Formu Türkçe Versiyonu (WHOQOL-BREF)

1995 yılında DSÖ tarafından geliştirilmiştir (The WHOQOL Group 1995), 1999 yılında Eser ve ark'ı tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Eser

ve ark 1999). Ölçeğin uzun (WHOQOL-100) ve kısa (WHOQOL-26) formu olmak üzere iki sürümde kullanılmaktadır. 26 sorudan oluşan ölçeğe Türkler için 27. Soru eklenmiştir. 19 farklı dile çevrilmiştir (World Health Organization 1996). İlk iki sorusu genel yaşam kalitesini ve genel sağlık algısını değerlendirmektedir. Sonraki sorular bedensel, ruhsal, sosyal ve çevresel iyilik hallerini ölçmektedir. Bedensel/fiziksel alanında günlük yaşam aktiviteleri, tıbbi yardım ve maddelere bağımlılık, enerji ve yorgunluk, mobilite, ağrı ve rahatsızlık, uyku ve istirahat, çalışma kapasitesi değerlendirilmekte, ruhsal/psikolojik bölümde vücut algısı ve görünümü, negatif duygular, pozitif duygular, benlik saygısı, ruhsal/dini/kişisel inançlar, düşünme, öğrenme, hafıza ve konsantrasyon alanları değerlendirilmektedir. Sosyal alanda kişisel ilişkiler, sosyal destek ve cinsel aktivite değerlendirilir, çevresel alanda ise finansal kaynaklar, bağımsızlık, fiziksel güvenlik, sağlık ve sosyal bakımların kalitesi, ulaşılabilirliği, ev çevresi, yeni bilgi ve becerilerin kazanılması, eğlence aktivitelerine katılım, fiziksel çevre ve ulaşım değerlendirilir. 4 alanın toplam skoru 4-20 aralığında veya 0-100 aralığında ifade edilebilmektedir (World Health Organization 1996). Yüksek skorlar daha iyi yaşam kalitesini göstermektedir. Yaşlı olmayan bireylere uygulanması önerilmemektedir (Aydemir ve Köroğlu 2007). Hemodiyaliz hastaları (Danquah ve ark 2010), kolorektal kanser (Pizzo ve ark 2011;), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (Antoniou 2010) ve Parkinson hastalığı (Chen 2010) gibi pek çok hastalıkta kullanılmıştır. MS hastalarında da kullanımı benzer şekilde yaygındır (Alshubaili ve ark 2007, Phillips ve ark 2009, Opara ve ark 2010).

3.9. Verilerin istatistiksel analizi

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, ortanca şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. Yaş, hastalık başlama yaşı, CES-D, HAD-D, HAD-A, WHOQOL-BREF ölçeğinin 4 alanı normal dağılım gösterirken hastalık süresi, tedavi süresi, toplam atak sayısı, son bir yıl içindeki atak sayısı, son atak zamanı, EDSS skoru normal dağılım göstermemekteydi. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak, üç grup arasında One-Way ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Pearson korelasyon katsayısı 0.05-0.30 arasında düşük veya önemsiz korelasyon, 0.30-0.40 arasında düşük-orta korelasyon,

0.40-0.60 arasında orta derecede korelasyon, 0.60-0.70 arasında iyi derecede korelasyon, 0.70-0.75 arasında çok iyi derecede korelasyon, 0.75-1.00 arasında mükemmel korelasyon şeklinde kabul edildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Anlamlı farklılık bulunan durumlarda Tukey ve Bonferonni testleriyle post-hoc analizler gerçekleştirildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi,  ve daha fazla grup Kruskal Wallis Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Nominal veriler iki grup arasında Ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışma dahil edilme kriterlerini karşılayan 48 katılımcı ile gerçekleştirildi. Hastaların 24'ü interferon beta kullanırken (Grup 1), 24'ü fingolimod tedavisi (Grup 2) kullanmaktaydı. Katılımcıların ortalama yaşları 34.6 ± 8.2 yıldır. Katılımcıların 36'sı kadın (%75), 12'si erkekti (%25). 32 bireyin medeni durumu evli (%66.7), 15'i bekar (%31.3), 1'i dul/ayrıydı (%2.1).

Eğitim seviyeleri açısından katılımcıların çoğunun üniversite mezunu olduğu görüldü (n=22, %45.8). Ancak katılımcıların çoğu mesleki olarak çalışmamaktaydı (n=32, %66.7). Çalışanlar içerisinde en sık meslek grupları 6 kişide öğrenci (%12.5), 4 kişide öğretmen (%8.3), 2'şer kişide serbest meslek ve teknisyendi (%4.2).

Alişkanlık ve bağımlılıklar açısından değerlendirildiğinde katılımcıların büyük çoğunluğunun bağımlılığı yoktu (n=35, %72.9), sadece 13 kişi sigara bağımlısıydı (%27.1).

Hastaların sadece 4'ünde (%8.3) komorbid hastalık vardı. Bunlar birer hastada hepatit B taşıyıcılığı, hipertansiyon, hipotiroidi ve insülin direnciydi (Tablo 7).

Tablo 7. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

| | | Ort \pm SD/n | % | Median | Min | Max |
|------------------------|-------------|----------------|------|--------|-----|-----|
| Yaş | | 34.6 \pm 8.2 | | 35 | 20 | 52 |
| Cinsiyet | Erkek | 12 | 25 | | | |
| | Kadın | 36 | 75 | | | |
| Medeni durum | Bekar | 15 | 31.3 | | | |
| | Evli | 32 | 66.7 | | | |
| | Dul/ayrı | 1 | 2.1 | | | |
| Eğitim seviyesi | İlköğrenim | 14 | 29.2 | | | |
| | Ortaöğrenim | 12 | 25.0 | | | |
| | Üniversite | 22 | 45.8 | | | |
| Meslek | Çalışan | 16 | 33.3 | | | |
| | Çalışmayan | 32 | 66.7 | | | |

| | | | |
|-------------------------------|-------------------|----|------|
| Alişkanlık ve bağımlık | Sigara | 13 | 27.1 |
| | Hiçbiri | 35 | 72.9 |
| Komorbid hastalık | Mevcut | 4 | 8.3 |
| | (Hipotiroidi) | 1 | 2.1 |
| | (Hepatit) | 1 | 2.1 |
| | (İnsülin direnci) | 1 | 2.1 |
| | (Hipertansiyon) | 1 | 2.1 |
| | Yok | 44 | 91.7 |
| Toplam | | 48 | 100 |

Katılımcıların ortalama hastalık süresi 6.5 ± 4.8 yıldır. Ortalama hastalık başlama yaşı 28.1 ± 7.4 yaşıdır. Hastaların interferon beta veya fingolimod tedavilerini ortalama kullanma süresi 17.9 ± 23.0 aydır. Ortalama toplam atak sayısı 5.3 ± 4.4 atakken (0-20 atak aralığında), son bir yıl içerisindeki atak sayısı 0.52 ± 0.74 'tü (0-3 atak aralığında). Ortalama son atak zamanı 16.7 ± 16.1 ay önceydi.

Tablo 8. Katılımcıların hastalık süreleri ve atak sıklıkları

| | Ort \pm SD | Median | Min | Max |
|---------------------------------------|--------------------------------|---------------|------------|------------|
| Hastalık süresi (yıl) | 6.5 \pm 4.8 | 6 | 0.5 | 22 |
| Hastalık başlama yaşı | 28.1 \pm 7.4 | 28.5 | 14 | 47 |
| Tedavi süresi (ay) | 17.9 \pm 23.0 | 12 | 3 | 120 |
| Toplam atak sayısı | 5.3 \pm 4.4 | 5 | 0 | 20 |
| Son 1 yıl içindeki atak sayısı | 0.52 \pm 0.74 | 0 | 0 | 3 |
| Son atak zamanı (ay) | 0.52 \pm 0.74 | 13 | 1.5 | 108 |

Katılımcılar tedavi gruplarına göre ayrıldığında interferon beta grubundaki hastaların (Grup1) ortalama yaşları 33.9 ± 9.5 , fingolimod grubunda (Grup 2) ise 35.3 ± 6.8 yılı. Grup 1’de 17 hasta kadinken (%70.8), Grup 2’de 19 hasta (%79.2) kadındı. Her iki gruptaki çoğu hastanın medeni durumu evliydi (sırasıyla $n=18$, %75.0, $n=14$, %58.3) ve her iki gruptaki çoğu kişinin kötü alışkanlığı yoktu (sırasıyla $n=16$, %66.7, $n=19$, %79.2). Benzer şekilde iki grupta da en sık eğitim seviyesi üniversiteydi (sırasıyla $n=11$, %45.8, $n=11$, %45.8). İki grupta da 16 kişi (%66.7) çalışmamaktaydı. Gruplar yaş ($p=0.569$), cinsiyet ($p=0.370$), medeni durum ($p=0.350$), eğitim seviyesi ($p=1.000$), meslek ($p=1.000$) ve alışkan-bağımlılık ($p=0.330$) dağılımı açısından benzerdi.

Tablo 9. Tedavi gruplarının sosyodemografik özellikleri ve karşılaştırılması

| | Grup 1 | | Grup 2 | | p | |
|---|----------------|----|----------------|----|-------|-------|
| | Ort \pm SD/n | % | Ort \pm SD/n | % | | |
| Yaş¹ | 33.9 ± 9.5 | | 35.3 ± 6.8 | | 0.569 | |
| Cinsiyet² | Erkek | 7 | 29.2 | 5 | 20.8 | 0.370 |
| | Kadın | 17 | 70.8 | 19 | 79.2 | |
| Medeni durum² | Bekar | 6 | 25.0 | 9 | 37.5 | 0.350 |
| | Evli | 18 | 75.0 | 14 | 58.3 | |
| | Dul/ayrı | 0 | 0 | 1 | 4.2 | |
| Eğitim seviyesi² | İlköğretim | 7 | 29.2 | 7 | 29.2 | 1.000 |
| | Ortaöğretim | 6 | 25.0 | 6 | 25.0 | |
| | Üniversite | 11 | 45.8 | 11 | 45.8 | |
| Meslek² | Çalışan | 8 | 33.3 | 8 | 33.3 | 1.000 |
| | Çalışmayan | 16 | 66.7 | 16 | 66.7 | |
| Alışkanlık ve bağımlılık² | Sigara | 8 | 33.3 | 5 | 20.8 | 0.330 |
| | Hiçbiri | 16 | 66.7 | 19 | 79.2 | |
| Toplam | | 24 | 100 | 24 | 100 | |

¹-Bağımsız gruplarda t testi, ²- Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Grup 1; interferon beta, Grup 2; fingolimod tedavisi alanlar

Grup 1’in ortalama EDSS skoru 1.7 ± 0.8 , hastalık süresi 6.0 ± 5.8 yıl, hastalık başlama yaşı 27.9 ± 8.0 yaş, tedavi süresi 24.7 ± 30.1 ay, toplam atak sayısı 3.6 ± 3.2 atak, son bir yıl içindeki atak sayısı 0.45 ± 0.65 atak, son atak zamanı ise 18.1 ± 20.6 ay önceydi,

grup 1’de 2 hastada komorbid hastalık vardı (%8.3). Grup 2’in ortalama EDSS skoru 1.9 ± 0.8 , hastalık süresi 7.0 ± 3.6 yıl, hastalık başlama yaşı 28.2 ± 7.0 yaş, tedavi süresi 11.1 ± 9.1 ay, toplam atak sayısı 7.0 ± 4.7 atak, son bir yıl içindeki atak sayısı 0.58 ± 0.82 atak, son atak zamanı ise 15.2 ± 9.3 ay önceydi, grup 2’de 2 hastada komorbid hastalık vardı (%8.3). Grup 1’in ortalama tedavi süresi grup 2’den istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzundu ($p=0.035$). Grup 2’nin ise ortama atak sayısı Grup 1’den istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı ($p=0.001$). EDSS skoru ($p=0.331$), hastalık süresi ($p=0.111$), hastalık başlama yaşı ($p=0.887$), komorbid hastalık varlığı ($p=1.000$), son bir yıl içindeki atak sayısı ($p=0.695$) ve son atak zamanı ($p=0.991$) açısından gruplar benzerdi (Tablo 10).

Tablo 10. Tedavi gruplarının hastalık süresi, başlama yaşı, tedavi süresi, komorbid hastalık, atak sıklığı özellikleri ve karşılaştırılması

| | Grup 1 (n=24) | | | Grup 2 (n=24) | | | p |
|--|-----------------|--------|------|-----------------|--------|------|-------|
| | Ort \pm SD | Median | % | Ort \pm SD | Median | % | |
| EDSS¹ | 1.7 ± 0.8 | 1.5 | | 1.9 ± 0.8 | 2.0 | | 0.331 |
| Hastalık süresi (yıl)¹ | 6.0 ± 5.8 | 3.0 | | 7.0 ± 3.6 | 6.5 | | 0.111 |
| Hastalık başlama yaşı² | 27.9 ± 8.0 | 26.5 | | 28.2 ± 7.0 | 29.0 | | 0.887 |
| Tedavi süresi (ay)¹ | 24.7 ± 30.1 | 18.0 | | 11.1 ± 9.1 | 8.0 | | 0.035 |
| Komorbid hastalık¹ | Var | 2 | 8.3 | 2 | | 8.3 | 1.000 |
| | Yok | 22 | 91.7 | 22 | | 91.7 | |
| Toplam atak sayısı¹ | 3.6 ± 3.2 | 2.5 | | 7.0 ± 4.7 | 6.0 | | 0.001 |
| Son bir yıldaki atak sayısı¹ | 0.45 ± 0.65 | 0 | | 0.58 ± 0.82 | 0 | | 0.695 |
| Son atak zamanı (ay)¹ | 18.1 ± 20.6 | 16.5 | | 15.2 ± 9.3 | 13.0 | | 0.991 |

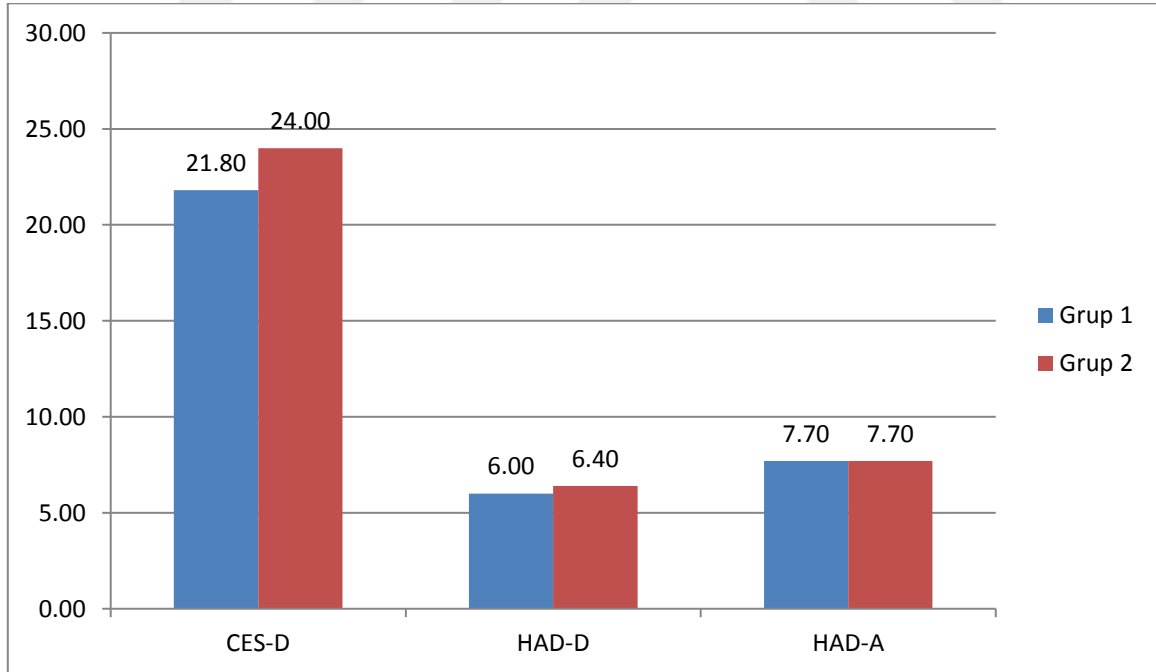
¹-Mann Whitney U testi, ²- Bağımsız gruplarda t testi ile değerlendirilmiştir.

Grupların primer değerlendirme ölçütlerinden ortalama CES-D skoru 22.9 ± 12.3 (1-52 aralığında), HAD-D skoru 6.2 ± 3.6 (0-14 aralığında), HAD-A skoru 7.7 ± 4.0 'dı (0-16 aralığında). Grup 1'in ortalama CES-D skoru 21.8 ± 12.4 , HAD-D skoru 6.0 ± 3.5 , HAD-A skoru 7.7 ± 3.6 'ydı. Grup 2'in ortalama CES-D skoru 24.0 ± 12.3 , HAD-D skoru 6.4 ± 3.7 , HAD-A skoru 7.7 ± 4.4 'tü. Her iki grup arasında CES-D, HAD-D ve HAD-A skorları açısından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0.548$, 0.725 , 0.972).

Tablo 11. Tedavi gruplarının ortalama CES-D, HAD-D ve HAD-A skorları

| | Grup 1 (n=24) | | | Grup 2 (n=24) | | | p |
|--------------|-----------------|-----|-----|-----------------|-----|-----|-------|
| | Ort \pm SD | Min | Max | Ort \pm SD | Min | Max | |
| CES-D | 21.8 ± 12.4 | 1 | 51 | 24.0 ± 12.3 | 2 | 52 | 0.548 |
| HAD-D | 6.0 ± 3.5 | 1 | 12 | 6.4 ± 3.7 | 0 | 14 | 0.725 |
| HAD-A | 7.7 ± 3.6 | 0 | 13 | 7.7 ± 4.4 | 0 | 16 | 0.972 |

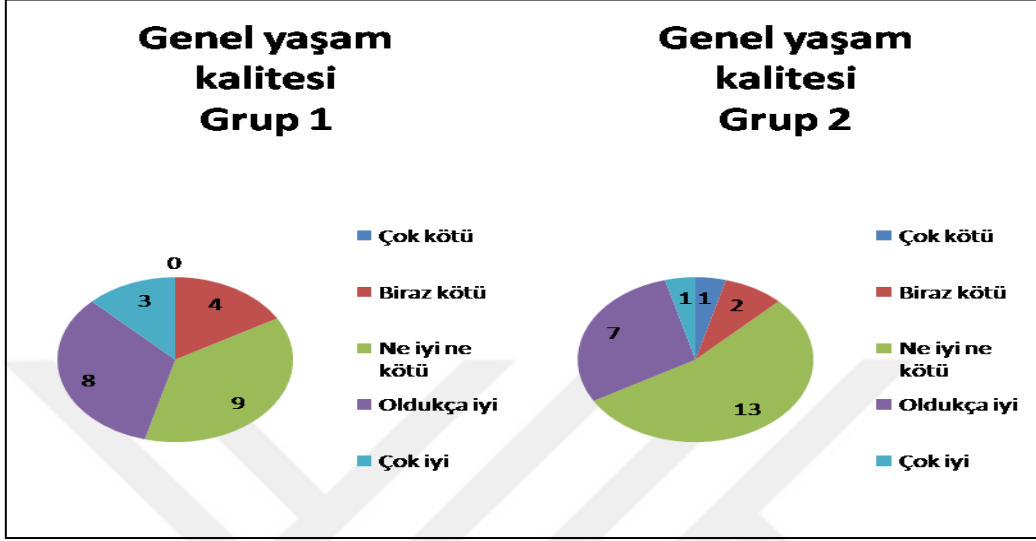
*Bağımsız gruplarda t testi kullanılmıştır.



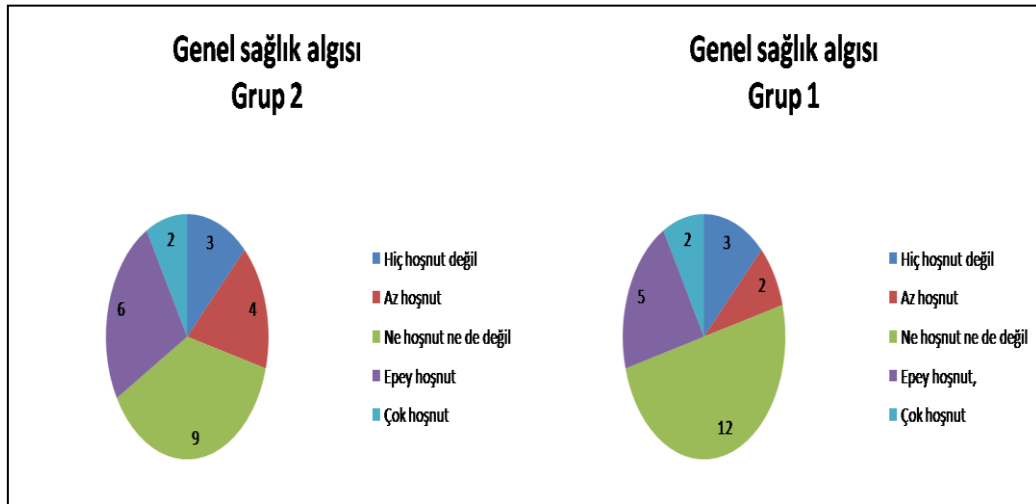
Şekil 3. Tedavi gruplarında CES-D, HAD-D ve HAD-A skorlarının dağılımı

WHOQOL-BREF ölçeğinin 1. sorusu genel yaşam kalitesini, 2. sorusu genel sağlık algısını sorgulamaktadır. Katılımcıların genel yaşam kalitesi sorulduğunda 1 kişi çok kötü, 6

kişi biraz kötü, 22 kişi ne iyi ne kötü, 15 kişi oldukça iyi, 4 kişi çok iyi şeklinde yanıtlandırmıştır. Genel sağlık algıları sorulduğunda 6 kişi hiç hoşnut olmadığını, 6 kişi çok az hoşnut olduğunu, 21 kişi ne hoşnut ne de değil, 11 kişi epey hoşnut, 4 kişi çok hoşnut olduğunu ifade etmiştir.



Şekil 4. Grupların genel yaşam kalitesi



Şekil 5. Grupların genel sağlık algısı

Gruplar arasında genel sağlık algısı ve yaşam kalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0.880$, 0.484). Tedavi gruplarına göre genel sağlık algısı ve genel yaşam kalitesi skorları Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Katılımcıların WHOQOL-BREF ölçeğinin genel yaşam kalitesi ve genel sağlık algısı sonuçları

| | | Genel | | Grup1 | | Grup2 | | |
|-----------------------------|-----------------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|
| | | N | % | N | % | N | % | p |
| Genel yaşam kalitesi | Çok kötü | 1 | 2.1 | 0 | 0 | 1 | 4.2 | 0.484 |
| | Biraz kötü | 6 | 12.5 | 4 | 16.7 | 2 | 8.3 | |
| | Ne iyi ne kötü | 22 | 45.8 | 9 | 37.5 | 13 | 54.2 | |
| | Oldukça iyi | 15 | 31.3 | 8 | 33.3 | 7 | 29.2 | |
| | Çok iyi | 4 | 8.3 | 3 | 12.5 | 1 | 4.2 | |
| Genel sağlık algısı | Hiç hoşnut değil | 6 | 12.5 | 3 | 12.5 | 3 | 12.5 | 0.880 |
| | Az hoşnut | 6 | 12.5 | 2 | 8.3 | 4 | 16.7 | |
| | Ne hoşnut ne de değil | 21 | 43.8 | 12 | 50.0 | 9 | 37.5 | |
| | Epey hoşnut, | 11 | 22.9 | 5 | 20.8 | 6 | 25.0 | |
| | Çok hoşnut | 4 | 8.3 | 2 | 8.3 | 2 | 8.3 | |
| Toplam | | 48 | 100 | 24 | 100 | 24 | 100 | |

*Ki-kare testi kullanılmıştır

WHOQOL-BREF ölçeğinin alt ölçekleri bedensel, ruhsal, sosyal ve çevresel alan ölçekleri hem 4-20 skor aralığında hem de 0-100 skor aralığında hesaplanmıştır. Buna göre katılımcıların ortalama bedensel alan skoru 14.4 ± 3.1 veya 65.1 ± 19.3 , ruhsal alan skoru 13.7 ± 2.6 veya 60.9 ± 16.4 , sosyal alan skoru 14.5 ± 3.4 veya 65.6 ± 21.4 , çevresel alan-TR skoru 14.2 ± 2.2 veya 63.8 ± 14.1 'di. Gruplar arasında WHOQOL-BREF alt ölçeklerinin hiçbirisi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0.541$, 0.664 , 0.322 , 0.496).

Tablo 13. Katılımcıların SF-36 skorları ve karşılaştırılması

| | Grup1 | | Grup2 | | p |
|-------------------------|-------------|--------|-------------|--------|-------|
| | Ort ± SD | Median | Ort ± SD | Median | |
| Bedensel alan | | | | | |
| 4-20 aralığında | 14.4 ± 3.1 | 14.2 | 13.8 ± 3.8 | 14.5 | 0.541 |
| 0-100 aralığında | 65.1 ± 19.3 | 64.2 | 61.3 ± 23.9 | 66.0 | |
| Ruhsal alan | | | | | |
| 4-20 aralığında | 13.7 ± 2.6 | 14.0 | 13.3 ± 3.0 | 13.3 | 0.664 |
| 0-100 aralığında | 60.9 ± 16.4 | 62.5 | 58.6 ± 19.1 | 58.3 | |
| Sosyal alan | | | | | |
| 4-20 aralığında | 14.5 ± 3.4 | 14.6 | 13.5 ± 3.4 | 13.3 | 0.322 |
| 0-100 aralığında | 65.6 ± 21.4 | 66.6 | 59.3 ± 21.7 | 58.3 | |
| Çevresel alan-TR | | | | | |
| 4-20 aralığında | 14.2 ± 2.2 | 14.6 | 13.7 ± 2.5 | 13.5 | 0.496 |
| 0-100 aralığında | 63.8 ± 14.1 | 66.6 | 60.8 ± 16.1 | 59.7 | |

*Bağımsız gruplarda t testi kullanılmıştır.

CES-D skalasında, 16 ve üzeri skorlar depresyonla uyumlu olduğu gösterildiği için 16 eşik değerine göre gruplandırma yapılmıştır. Buna göre; Grup 1’de 16 kişi (%66.7) depresyon açısından riskliken, Grup 2’de 19 kişi (%79.2) riskliydi. Ancak gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.330).

Tablo 14. 16 eşik değerine göre CES-D skorlarının gruplar arası karşılaştırması

| CES-D | Grup 1 | | Grup 2 | | p |
|-------|--------|------|--------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| <16 | 8 | 33.3 | 5 | 20.8 | 0.330 |
| ≥16 | 16 | 66.7 | 19 | 79.2 | |

*Ki-kare testi kullanılmıştır

HAD-D skalasında 8 ve üzerindeki skorlar depresyonla ilişkili gösterildiği için, 8 eşik değerine gruplandırma yapılmıştır. Buna göre; grup 1’de 9 kişide (%37.5) depresyon varken,

grup 2’de 8 kişide (%33.3) depresyon vardı. Ancak gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.763$).

Tablo 15. 8 eşik değerine göre CES-D skorlarının gruplar arası karşılaştırması

| HAD-D | Grup 1 | | Grup 2 | |
|----------|--------|------|--------|------|
| | n | % | n | % |
| <8 | 15 | 62.5 | 16 | 66.7 |
| ≥ 8 | 9 | 37.5 | 8 | 33.3 |
| p | 0.763 | | | |

*Ki-kare testi kullanılmıştır

HAD-A skalasında 11 ve üzerindeki skorlar yüksek anksiyete düzeyiyle gösterildiği için, 11 eşik değerine gruplandırma yapılmıştır. Buna göre; grup 1’de 6 kişinin (%25.0) anksiyete düzeyi yüksekken, grup 2’de 7 kişinin (%29.2) yüksekti. Ancak gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.745$).

Tablo 16. 11 eşik değerine göre HAD-A skorlarının gruplar arası karşılaştırması

| HAD-A | Grup 1 | | Grup 2 | |
|-----------|--------|------|--------|------|
| | n | % | n | % |
| <11 | 18 | 75.0 | 17 | 70.8 |
| ≥ 11 | 6 | 25.0 | 7 | 29.2 |
| p | 0.745 | | | |

*Ki-kare testi kullanılmıştır

CES-D ölçeğiyle hastaların yaşı, hastalık süresi, hastalık başlama yaşı, tedavi süresi, toplam atak sayısı, son bir yıl içindeki atak sayısı, son atak zamanı, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumları ve çalışma durumları karşılaştırılmış, hiçbirinde anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 17).

Tablo 17. CES-D ile sosyodemografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

| | | CES-D | |
|--|-------------|-------------|-------|
| | | p | |
| Yaş ¹ | | | 0.405 |
| Hastalık süresi ² | | | 0.463 |
| Hastalık başlama yaşı ¹ | | | 0.468 |
| Tedavi süresi ² | | | 0.975 |
| Toplam atak sayısı ² | | | 0.958 |
| Son 1 yıldaki atak sayısı ² | | | 0.696 |
| Son atak zamanı ² | | | 0.815 |
| Cinsiyet ³ | Erkek | 27.9 ± 11.2 | 0.105 |
| | Kadın | 21.5 ± 12.3 | |
| Medeni durum ⁴ | Bekar | 20.2 ± 15.6 | 0.589 |
| | Evli | 24.2 ± 10.6 | |
| | Dul-Ayrı | 22 | |
| Eğitim seviyesi ⁴ | İlköğretim | 26.4 ± 8.7 | 0.409 |
| | Ortaöğretim | 22.8 ± 14.3 | |
| | Üniversite | 20.7 ± 13.1 | |
| Çalışma durumu ³ | Çalışan | 24.6 ± 13.8 | 0.487 |
| | Çalışmayan | 22.0 ± 11.6 | |

¹Pearson korelasyon testi, ²Spearman korelasyon testi, ³Bağımsız gruplarda t testi, ⁴One Way ANOVA testi kullanılmıştır

HAD-D ölçeğiyle hastaların yaşı (p=0.001) ve hastalık başlama yaşı (p=0.013) arasında pozitif yönde korelasyon varken, hastalık süresi, tedavi süresi, toplam/son bir yıl içindeki atak sayısı, son atak zamanı, cinsiyet, medeni durum ve çalışma durumu arasında ilişki yoktu. HAD-D ölçeği ile eğitim seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulundu. Post hoc analizler sonrasında bu farklılığın üniversite mezunlarıyla ilk öğrenim mezunları arasında olduğu görüldü. Üniversite mezunlarının HAD-D skoru ilköğretim mezunlarından daha düşüktü (p=0.007) (Tablo 18).

Tablo 18. HAD-D ile sosyodemografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

| | | HAD-D | p |
|--|-------------|---------------|--------------|
| Yaş ¹ | | <i>r=0.47</i> | <i>0.001</i> |
| Hastalık süresi ² | | | 0.078 |
| Hastalık başlama yaşı ¹ | | <i>r=0.35</i> | <i>0.013</i> |
| Tedavi süresi ² | | | 0.251 |
| Toplam atak sayısı ² | | | 0.383 |
| Son 1 yıldaki atak sayısı ² | | | 0.914 |
| Son atak zamanı ² | | | 0.843 |
| Cinsiyet ³ | Erkek | 6.3 ± 3.2 | 0.910 |
| | Kadın | 6.1 ± 3.7 | |
| Medeni durum ⁴ | Bekar | 4.6 ± 3.1 | 0.105 |
| | Evli | 6.7 ± 3.5 | |
| | Dul-Ayrı | 13 | |
| Eğitim seviyesi ⁴ | İlköğrenim | 8.7 ± 2.7 | <i>0.007</i> |
| | Ortaöğrenim | 5.5 ± 3.3 | |
| | Üniversite | 5.0 ± 3.6 | |
| Çalışma durumu ³ | Çalışan | 5.8 ± 3.3 | 0.580 |
| | Çalışmayan | 6.4 ± 3.8 | |

¹Pearson korelasyon testi, ²Spearman korelasyon testi, ³Bağımsız gruplarda t testi, ⁴One Way ANOVA testi kullanılmıştır

HAD-A ölçeğiyle hastaların yaşı, hastalık süresi, hastalık başlama yaşı, tedavi süresi, toplam atak sayısı, son bir yıl içindeki atak sayısı, son atak zamanı, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumları ve çalışma durumları karşılaştırılmış, hiçbirinde anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 19).

Tablo 19. HAD-A ile sosyodemografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

| | | HAD-A | |
|--|-------------|-----------|-------|
| | | p | |
| Yaş ¹ | | | 0.071 |
| Hastalık süresi ² | | | 0.980 |
| Hastalık başlama yaşı ¹ | | | 0.707 |
| Tedavi süresi ² | | | 0.435 |
| Toplam atak sayısı ² | | | 0.585 |
| Son 1 yıldaki atak sayısı ² | | | 0.569 |
| Son atak zamanı ² | | | 0.435 |
| Cinsiyet ³ | Erkek | 8.2 ± 4.1 | 0.612 |
| | Kadın | 7.5 ± 4.0 | |
| Medeni durum ⁴ | Bekar | 6.7 ± 4.1 | 0.475 |
| | Evli | 8.1 ± 4.0 | |
| | Dul-Ayrı | 10 | |
| Eğitim seviyesi ⁴ | İlköğrenim | 8.4 ± 4.7 | 0.599 |
| | Ortaöğrenim | 8.0 ± 4.1 | |
| | Üniversite | 7.0 ± 3.5 | |
| Çalışma durumu ³ | Çalışan | 7.3 ± 4.4 | 0.619 |
| | Çalışmayan | 7.9 ± 3.8 | |

¹Pearson korelasyon testi, ²Spearman korelasyon testi, ³Bağımsız gruplarda t testi, ⁴One Way ANOVA testi kullanılmıştır

WHOQOL Bedensel alan ölçeğiyle hastaların yaşı, hastalık süresi, hastalık başlama yaşı, tedavi süresi, toplam atak sayısı, son bir yıl içindeki atak sayısı, son atak zamanı, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumları ve çalışma durumları karşılaştırılmış, hiçbirinde anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 20).

Tablo 20. Bedensel alan skoru ile sosyodemografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

| BEDENSEL ALAN | | | |
|--|-------------|-------------|-------|
| | | | p |
| Yaş ¹ | | | 0.139 |
| Hastalık süresi ² | | | 0.094 |
| Hastalık başlama yaşı ¹ | | | 0.637 |
| Tedavi süresi ² | | | 0.131 |
| Toplam atak sayısı ² | | | 0.224 |
| Son 1 yıldaki atak sayısı ² | | | 0.192 |
| Son atak zamanı ² | | | 0.091 |
| Cinsiyet ³ | Erkek | 63.6 ± 25.7 | 0.935 |
| | Kadın | 63.0 ± 20.5 | |
| Medeni durum ⁴ | Bekar | 69.2 ± 25.6 | 0.260 |
| | Evli | 59.8 ± 19.2 | |
| | Dul-Ayrı | 82.1 | |
| Eğitim seviyesi ⁴ | İlköğrenim | 55.8 ± 21.5 | 0.243 |
| | Ortaöğrenim | 62.5 ± 19.9 | |
| | Üniversite | 68.3 ± 22.1 | |
| Çalışma durumu ³ | Çalışan | 65.8 ± 23.0 | 0.561 |
| | Çalışmayan | 61.9 ± 21.1 | |

¹Pearson korelasyon testi, ²Spearman korelasyon testi, ³Bağımsız gruplarda t testi, ⁴One Way ANOVA testi kullanılmıştır

WHOQOL Ruhsal alan ölçeğiyle hastaların yaşı, hastalık süresi, hastalık başlama yaşı, tedavi süresi, toplam atak sayısı, son bir yıl içindeki atak sayısı, son atak zamanı, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumları ve çalışma durumları karşılaştırılmış, hiçbirinde anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 21).

Tablo 21. Ruhsal alan skoru ile sosyodemografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

| RUHSAL ALAN | | | |
|--|-------------|-------------|-------|
| | | | p |
| Yaş ¹ | | | 0.130 |
| Hastalık süresi ² | | | 0.117 |
| Hastalık başlama yaşı ¹ | | | 0.345 |
| Tedavi süresi ² | | | 0.628 |
| Toplam atak sayısı ² | | | 0.876 |
| Son 1 yıldaki atak sayısı ² | | | 0.914 |
| Son atak zamanı ² | | | 0.952 |
| Cinsiyet ³ | Erkek | 54.8 ± 22.0 | 0.268 |
| | Kadın | 61.4 ± 16.0 | |
| Medeni durum ⁴ | Bekar | 61.6 ± 19.6 | 0.874 |
| | Evli | 58.8 ± 17.2 | |
| | Dul-Ayrı | 62.5 | |
| Eğitim seviyesi ⁴ | İlköğretim | 52.6 ± 17.0 | 0.204 |
| | Ortaöğretim | 62.5 ± 21.0 | |
| | Üniversite | 62.8 ± 15.5 | |
| Çalışma durumu ³ | Çalışan | 58.8 ± 23.7 | 0.795 |
| | Çalışmayan | 60.2 ± 14.1 | |

¹Pearson korelasyon testi, ²Spearman korelasyon testi, ³Bağımsız gruplarda t testi, ⁴One Way ANOVA testi kullanılmıştır

WHOQOL Sosyal alan ölçeğiyle hastaların yaşı, hastalık başlama yaşı, tedavi süresi, toplam atak sayısı, son bir yıl içindeki atak sayısı, son atak zamanı, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumları ve çalışma durumları karşılaştırılmış, hiçbirinde anlamlı farklılık bulunamamıştır, bununla birlikte Sosyal alan ölçeğiyle hastalık süresi arasında negatif yönde bir korelasyon vardı (p=0.008) (Tablo 22).

Tablo 22. Sosyal alan skoru ile sosyodemografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

| SOSYAL ALAN | | | |
|--|-------------|---------------------|-------|
| | | | p |
| Yaş ¹ | | | 0.178 |
| Hastalık süresi ² | | <i>Rho = -0.381</i> | 0.008 |
| Hastalık başlama yaşı ¹ | | | 0.752 |
| Tedavi süresi ² | | | 0.861 |
| Toplam atak sayısı ² | | | 0.163 |
| Son 1 yıldaki atak sayısı ² | | | 0.598 |
| Son atak zamanı ² | | | 0.431 |
| Cinsiyet ³ | Erkek | 57.6 ± 28.5 | 0.374 |
| | Kadın | 64.1 ± 18.9 | |
| Medeni durum ⁴ | Bekar | 66.1 ± 17.3 | 0.326 |
| | Evli | 61.7 ± 23.1 | |
| | Dul-Ayrı | 33.3 | |
| Eğitim seviyesi ⁴ | İlköğrenim | 57.1 ± 20.8 | 0.551 |
| | Ortaöğrenim | 65.2 ± 26.5 | |
| | Üniversite | 64.3 ± 19.4 | |
| Çalışma durumu ³ | Çalışan | 59.8 ± 26.3 | 0.561 |
| | Çalışmayan | 63.8 ± 19.1 | |

¹Pearson korelasyon testi, ²Spearman korelasyon testi, ³Bağımsız gruplarda t testi, ⁴One Way ANOVA testi kullanılmıştır

WHOQOL Çevresel alan ölçeğiyle hastaların yaşı, hastalık süresi, hastalık başlama yaşı, toplam atak sayısı, son bir yıl içindeki atak sayısı, son atak zamanı, cinsiyet, medeni durum ve çalışma durumları karşılaştırılmış, hiçbirinde anlamlı farklılık bulunamamıştır, bununla birlikte sosyal alan ölçeğiyle son atak zamanı ($p<0.001$) ve tedavi süresi ($p<0.001$) arasında negatif yönde bir korelasyon vardı. (Tablo X). Eğitim seviyeleri açısından değerlendirildiğinde çevresel alan skorlarında farklılık görüldü. Post hoc analizlerde bu farklılığın üniversite ve ilköğrenim grupları arasında olduğu görüldü. Üniversite mezunlarının çevresel alan skoru ilköğrenim mezunlarından anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.035$) (Tablo 23).

Tablo 23. Çevresel alan skoru ile sosyodemografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

| ÇEVRESEL ALAN | | | |
|--|-------------|---------------------|--------|
| | | | p |
| Yaş ¹ | | | 0.776 |
| Hastalık süresi ² | | | 0.500 |
| Hastalık başlama yaşı ¹ | | | 0.966 |
| Tedavi süresi ² | | <i>Rho = -0.506</i> | <0.001 |
| Toplam atak sayısı ² | | | 0.321 |
| Son 1 yıldaki atak sayısı ² | | | 0.451 |
| Son atak zamanı ² | | <i>Rho = -0.840</i> | <0.001 |
| Cinsiyet ³ | Erkek | 57.6 ± 20.3 | 0.212 |
| | Kadın | 63.9 ± 12.8 | |
| Medeni durum ⁴ | Bekar | 66.4 ± 12.0 | 0.070 |
| | Evli | 59.6 ± 15.5 | |
| | Dul-Ayrı | 88.8 | |
| Eğitim seviyesi ⁴ | İlköğrenim | 55.1 ± 15.0 | 0.035 |
| | Ortaöğrenim | 60.4 ± 17.6 | |
| | Üniversite | 68.0 ± 11.7 | |
| Çalışma durumu ³ | Çalışan | 60.0 ± 20.5 | 0.537 |
| | Çalışmayan | 63.5 ± 11.7 | |

¹Pearson korelasyon testi, ²Spearman korelasyon testi, ³Bağımsız gruplarda t testi, ⁴One Way ANOVA testi kullanılmıştır

CES-D, HAD-D, HAD-A ve WHOQOL 4 alt ölçeğinin birbiriyle ilişkisi değerlendirilmiştir. CES-D ölçeği ile HAD-D ve HAD-A ölçeği ile pozitif yönde, WHOQOL 4 alanıyla da negatif yönde koreleydi ($p<0.05$). HAD-D ölçeği; HAD-A ile pozitif yönde, WHOQOL 4 alanıyla da negatif yönde koreleydi ($p<0.05$). HAD-A ölçeği, WHOQOL 4 alanıyla da negatif yönde koreleydi ($p<0.05$). WHOQOL 4 alt ölçeği de birbiriyle pozitif yönde koreleydi ($p<0.05$).

Korelasyon kat sayılarına göre, mükemmel korelasyon ($r= 0.75-1.00$) gösterenler Çevresel-Ruhsal ölçekleriydi, çok iyi derecede korelasyon gösterenler ($r=0.70-0.75$) Sosyal-Ruhsal ölçekleriydi, iyi derecede ($r=0.60-0.70$) korelasyon gösterenler; CES-D-Ruhsal, CES-

D-Sosyal, Bedensel-Ruhsal, Çevresel-Sosyal ölçekleriydi. CES-D ile HAD-D orta derecede koreleydi ($r=0.40-0.60$) (Tablo 24).

Tablo 24. Primer değerlendirme ölçütlerinin birbiriyle korelasyonları

| | | CES-D | HAD.D | HAD.A | BEDENSEL | RUHSAL | SOSYAL | ÇEVRESEL |
|----------|---|-------|-------|-------|----------|--------|--------|----------|
| CES-D | r | 1 | ,581 | ,595 | -,502 | -,643 | -,624 | -,531 |
| | p | | ,000 | ,000 | ,000 | ,000 | ,000 | ,000 |
| HAD-D | r | ,581 | 1 | ,523 | -,396 | -,535 | -,457 | -,395 |
| | p | ,000 | | ,000 | ,005 | ,000 | ,001 | ,005 |
| HAD-A | r | ,595 | ,523 | 1 | -,373 | -,560 | -,380 | -,368 |
| | p | ,000 | ,000 | | ,009 | ,000 | ,008 | ,010 |
| BEDENSEL | r | -,502 | -,396 | -,373 | 1 | ,671 | ,520 | ,591 |
| | p | ,000 | ,005 | ,009 | | ,000 | ,000 | ,000 |
| RUHSAL | r | -,643 | -,535 | -,560 | ,671 | 1 | ,713 | ,752 |
| | p | ,000 | ,000 | ,000 | ,000 | | ,000 | ,000 |
| SOSYAL | r | -,624 | -,457 | -,380 | ,520 | ,713 | 1 | ,654 |
| | p | ,000 | ,001 | ,008 | ,000 | ,000 | | ,000 |
| ÇEVRESEL | r | -,531 | -,395 | -,368 | ,591 | ,752 | ,654 | 1 |
| | p | ,000 | ,005 | ,010 | ,000 | ,000 | ,000 | |

*Pearson korelasyon testi kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

Merkezi sinir sisteminin kronik, inflamatuvar ve demiyelinizan bir hastalığı olan MS sadece fiziksel yetersizliğe değil aynı zamanda yorgunluk, yürüme bozukluğu, mesane ve barsak fonksiyon bozukluklarını, depresyon ve anksiyete bozukluklarına da yol açmaktadır.

Ülkemizde MS prevalansını Çelik ve ark'ı (Çelik ve ark 2003) Edirne'de 34/100.000, Boru ve ark'ı (Boru ve ark 2006), Maltepe'de 104/100.000, Alp ve ark'ı (Alp ve ark 2012), Kars'ta 69/100.000 bildirilmiştir. Bu bulgular ışığında ülkemizde yaklaşık 40.000 MS hastası olduğu düşünüldüğünde hastalığın bireylere olduğu kadar topluma da büyük bir yük getirdiği anlaşılacaktır. Bu nedenle MS önemini korumuş ve daha ayrıntılı klinik araştırmalarda önemli bir inceleme konusu olmuştur.

Kronik ve progresif seyir göstermesi, önemli fiziksel yetersizliğe neden olması ve özellikle de genç aktif yaş grubunda karşılaşılması MS hastalığında yaşam kalitesinde belirgin azalmayla sonuçlanmaktadır. Benito-Leon ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada, nörolojik defisit, hastaların genç olması, tahmin edilemeyen seyir göstermesi, mevcut şartlarda kürün şansının olmaması, mevcut tedavilere bağlı komplikasyonlar gibi özelliklerin yaşam kalitesinde düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (Benito-Leon ve ark 2003).

Diğer taraftan MS seyrinin hastalarda bazı psikolojik yansımaları görülmektedir. Normal popülasyonda %6.3 bildirilen (Andrews ve ark 2001) depresyonun MS hastalarında daha yüksek oranlara çıktığı bildirilmiştir. MS hastalarında yaşam boyu depresyon sıklığının %40-60 arasında değiştiği, yıllık prevalansının yaklaşık %20 olduğu bildirilmiştir (Vattakatuchery ve ark 2011). Araştırmaların genişletilmesi sonrasında, MS hastalarında depresyonun yanında anksiyete seviyelerinin de artış gösterdiği tespit edilmiştir (Smith ve Young 2000). Bununla birlikte 1990'larda beta interferonun MS hastalığında kullanılmasından sonra depresyon sıklığının artış gösterdiği belirtilmiştir (Feinstein 2000). Vaka derlemeleri şeklinde olan bu çalışmalardan kesin bir sonuç çıkarmak olası değildir. Sonrasında Patten ve Metz'in depresyon ve interferon beta tedavileri arasındaki ilişkinin aydınlatılmasına yönelik yaptıkları çalışmada böyle bir ilişkinin olmadığı ifade edilmiştir (Patten ve Metz 2001).

Bu nedenle çalışmamızda tedavilerin depresyon ve yaşam kalitesinde etkili olabileceği düşünülerek, RRMS hastalarında interferon beta tedavisi altındaki hastaları daha yeni bir

tedavi olan fingolimod tedavisi kullananlarla depresyon, anksiyete ve yaşam kaliteleri açısından karşılaştırılması yapılmıştır.

Çalışmamızın ilk dikkat çeken bulgusu her iki tedavi grubunda da depresyon riski ve sıklığının yüksek olmasıydı. Bununla birlikte her iki grupta da benzer şekilde anksiyete seviyeleri yüksek, yaşam kaliteleri düşüktü. Hastalarımızın %72.9'u CES-D skalarına göre depresyon açısından riskliydi. CES-D ölçeği depresyon tanısından ziyade depresyon açısından riskli hastaların taranmasına yönelik dizayn edilmiştir (Gonçalves ve Fagulha 2004). Bunun yanında hastaların HAD-D ölçeğine göre %35.4'ünde depresyon mevcuttu. Ülkemizde genel popülasyonda depresyon sıklığının yaklaşık %10 ifade edildiği dikkate alındığında MS hastalarında sıklığın belirgin artış gösterdiği anlaşılmaktadır (Küey ve Güleç 1993). MS hastalarında depresyon için yaşam boyu prevalans %25-50 arasında (Minden ve Schiffer 1990, Patten ve ark 2003, Sadovnick ve ark 1996), anksiyete bozuklukları için ise %35 civarında bildirilmiştir (Korostil ve Feinstein 2007, Galeazzi ve ark 2005). Chwastiak ve ark'ı tarafından yapılmış, bu konu hakkındaki en geniş çalışmalardan biri olan çalışmada MS hastalarının %41.8'inde depresyon olduğu, bunların %29.1'inde depresyonun orta veya şiddetli olduğu ifade edilmiştir (Chwastiak ve ark 2002). Birlikte düşünüldüğünde depresyon ve anksiyete bozukluklarının MS seyrinde ihmal edilemeyecek düzeyde olduğu, rutin olarak değerlendirilmesi gerektiği anlaşılmaktadır.

MS'de sık görülmesi üzerine MS hastalarında depresyonu değerlendiren çalışmaların sayısı artış göstermiştir. MS'de depresyonla ilişkilendirilen nedenler içerisinde kadın cinsiyet, düşük eğitim seviyesi, beyin lezyonlarının lokalizasyonu, lezyon yükü, yorgunluk, nörolojik semptomlar, MS şiddeti, yaş, MS tipi, kognitif bozukluk, psikososyal faktörler ve hastalık progresyon hızı yer almaktadır (Vattakatuchery ve ark 2011, Beal ve ark 2007). İlk başta depresyonun nedeni hastaların yüzleştiği fiziksel ve sosyal zorluklar olduğu düşünülmüştür. Ancak 1919 yılında kendisi de MS hastası olan Barbellion depresyonun MS'in nörolojik semptomlarına eşlik edebileceği gibi, öncesinde de görülebileceğini bildirmiştir (Barbellion 1919). Sonrasında diğer yazarlar tarafından da nörolojik bulguların öncesinde depresyon gelişebileceği doğrulanmıştır (Pommé ve ark 1963, O' Malley 1966, Young ve ark 1976). Yakın zamanda da bu sonuçlar Zarei tarafından doğrulanmıştır (Zarei 2006). Sullivan ve ark'ı MS başlangıcından önce hastaların %52'sinde depresyon görüldüğünü bildirmiştir (Sullivan ve ark 1995). Diğer taraftan Witlock ve Siskind tarafından 30 MS hastası benzer düzeyde engelliliğe neden olan başka bir nörolojik hastalığı olan 30 hastayla karşılaştırmış ve MS hastalarında depresyonun daha sık görüldüğünü bildirmiştir (Whitlock ve Siskind 1980).

Çalışmamızda özellikle HAD-D ölçeğiyle saptanan depresyonda hastaların yaşı ($p=0.001$) ve hastalık başlama yaşı ($p=0.013$) ile pozitif yönde, eğitim seviyesiyle negatif yönde bir ilişki saptanmıştır ($p=0.007$). Patten ve ark'ı ise depresyon ile hastaların yaşı arasında ters yönde bir ilişki bildirmiştir (Patten ve ark 2003). Kneebone ve ark'ı tarafından da genç hastalarda depresyon sıklığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Kneebone ve ark 2003). Diğer taraftan Galeazzi ve ark'ı yaştan depresyonla ilişkili olmadığını bildirmiştir (Galeazzi ve ark 2005). Patten ve ark'ı hastaların yaşı ile MS süresi arasında beklediği gibi yüksek bir korelasyonun olması nedeniyle depresyon ile hastaların yaşı arasındaki ilişkinin kesitsel çalışmalarla değerlendirilmesinin zor olduğunu ifade etmiştir (Patten ve 2003). Sonuçların çelişkili olmasının yanında, çalışmamız depresyon ve MS arasındaki ilişkiye aracılık eden faktörlerin değerlendirilmesi için tasarlanmamıştır. Çalışmamızda incelenen hasta sayısı da bu ilişkilerin gösterilmesi için yeterli düzeyde değildi.

MS hastalarında depresyon hakkında çok sayıda araştırma olmasına rağmen anksiyete hakkındaki veriler kısıtlıdır. MS gibi kronik hastalıklarda bireylerin sağlıklarından endişe etmeleri beklenen bir durumdur. Tahmin edilemez seyir göstermesi ve aynı zamanda kür sağlayacak tedavilerin olmaması anksiyete seviyelerinin artışında önemli bir yer tutmaktadır. Diğer taraftan anksiyete seviyelerini arttıran başka unsurlar tanımlanmıştır. Bunlar içerisinde; kadın cinsiyet, depresyon varlığı, engellilik, hastalık seyri, kronik ağrı ve sosyal destek yer almaktadır (Watson ve ark 2014, Kalia ve O'Connor 2005, Sriramoju ve ark 2015). Bunlara ek olarak tedavide kullanılan interferon beta gibi ajanların enjektabl olması yeni bir anksiyete türü olan enjeksiyon anksiyetesini gündeme getirmiştir (Mohr ve ark 2002). Bulgularımız HAD-A ölçeğiyle değerlendirilen anksiyete seviyelerinin yüksek olduğuna işaret etmekteydi. HAD-A ölçeğine göre hastaların %27'si anksiyete bozuklukları açısından riskliydi. Marrie ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada MS hastalarında anksiyete semptomlarının sıklığı çalışmamızla uyumlu şekilde yaklaşık %21 bildirilmiştir (Marrie ve ark 2015). Yaşam boyu anksiyete bozukluğu sıklığının MS hastalarında genel popülasyondan daha yüksek olduğu diğer çalışmalar tarafından da doğrulanmıştır (Korostil ve ark 2007, Galeazzi ve ark 2005). Honarmand ve ark'ı MS hastalarında ortalama HAD-A skorunu bulgularımıza yakın bir düzeyde (6.6 ± 4.4 vs 7.7 ± 4.0) bildirmiştir (Honarmand ve Feinstein 2009). Bu çalışmada aynı zamanda anksiyetesini yüksek olanların çoğuna depresyonun eşlik ettiği bildirilmiştir. Çalışmamızda depresyon ve anksiyete ölçeklerinin ilişkili bulunması da bunu doğrulamaktadır. Depresyona benzer şekilde anksiyete bozukluklarının da MS tanısından önce görülebildiği bildirilmiştir (Barker-Collo ve ark 2006). HAD ölçeğinin hem depresyon

hem de anksiyete alt ölçeklerinin olması MS hastalarında bu ölçeği daha kullanışlı bir konuma getirmektedir. Her ne kadar altın standart olan psikiyatrik değerlendirmeye kıyasla düşük sensitivite ve spesifitede olmasına rağmen kolay ve hızlı uygulanabilir ölçekler MS hastalarında sık karşılaşılan depresyon, anksiyete ve yaşam kaliteleri hakkında ön bilgi edinilmesini sağlayacak, gerekli hastaların konsültasyonlarında yardımcı olacaktır. Sıklığının yüksek olmasına rağmen anksiyete bozukluklarına yeterli önem verilmediği ve sıklıkla atlandığı, hastaların büyük bir kısmının tedavi altında olmadığı bildirilmiştir (Marrie ve ark 2015, Korostil ve Feinstein 2007).

Hastalığın seyri ve doğası bireyler üzerinde fiziksel bağımlılık, psikiyatrik komorbiditeler, sosyal katılımın azalması gibi önemli sonuçlara neden olarak hastaların yanında ailelerine ve sosyal çevrelerine de önemli bir yük getirmektedir. Hastalığın progresif seyirli oluşu, aktif yaş grubunu daha çok etkilemesi, kognitif bozukluk, yorgunluk, fiziksel bağımlılık yaratması, eşlik eden depresyon anksiyete bozuklukları gibi diğer hastalıklar, kür sağlayacak tedavinin olmaması ve tahmin edilemez seyir göstermesi hastaların yaşam kalitesinde önemli miktarda azalmaya sebep olmaktadır (Kargiotis ve ark 2010). Çalışmamızda MS hastalarının sadece %8.3'ü yaşam kalitelerinin çok iyi olduğunu ve genel sağlıklarından çok hoşnut olduklarını belirtmiştir. Diğer taraftan yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan WHOQOL ölçeğinin fiziksel, ruhsal, sosyal ve çevresel alt ölçeklerinde yaşam kalite skorları 0-100 aralığında yaklaşık 60-65 civarında, 4-20 aralığında ise yaklaşık 13-14 bulunmuştur. Wollin ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada bulgularımızı destekler nitelikte WHOQOL 4 alanında da skorlar yaklaşık 12-16 bulunmuştur (4-20 aralığında) (Wollin ve ark 2013).

Yaşam kalitesinde depresyonun etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (Sadovnick ve ark 1996, Simmons 2010). Bu ilişkinin MS semptomlarından bağımsız olduğu da gösterilmiştir (Mohr ve ark 2007). Bu ilişki depresyon hastaların kendine yeterliliğinin, kendilerine bakım ve tedavilerine ilgilerinin azalmasına bağlanmıştır.

Çalışmamızın diğer dikkat çeken bulgusu ise RRMS hastalarında, interferon beta ve fingolimod tedavisi kullananlar arasında depresyon, anksiyete seviyeleri ve yaşam kaliteleri açısından farklılık olmamasıydı. 2010 yılında FDA tarafından onaylanan fingolimod MS tedavisindeki oral tedavilerden ilk bulunanıdır. Ayrıca beta interferona ve plaseboya göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (Khatri ve ark 2010). Fingolimod relapsları azaltmada beta interferona üstün bulunmasına rağmen, fiziksel yetersizlik açısından beta interferona benzer

bulunmuştur (Del Santo ve ark 2012). Bununla birlikte ülkemizin de içerisinde bulunduğu Avrupa ülkelerinde hastalık modifiye edici ilaçlardan interferon beta RRMS tedavisinin birinci basamağını oluştururken, fingolimod ikinci basamak tedavi grubunu oluşturmaktadır. Diğer bir deyişle, fingolimod tedavisi altındaki hastalar, interferon beta tedavisiyle yeterli başarı sağlanamamış hastalardı. Çalışmamızda fingolimod tedavisi alanların toplam atak sayısının fazla olması ($p=0.001$), tedavi süresinin daha kısa olması ($p=0.035$) ikinci basamak tedavi olduğunu doğrulamaktaydı. Bu açıdan fingolimod tedavisi altındaki hastalarda depresyon, anksiyete ve yaşam kalitelerinin daha kötü olacağı düşünülebilir. Ancak bu hastalar daha şiddetli bir hastalık seyrinin yanında daha etkin bir ilaç kullanmaktaydı. Diğer taraftan beta interferonların depresyon sıklığını arttırabileceğinden bahsedilmiştir (Feinstein 2000). Hepatit C, malign melanom veya diğer malinitelerde kullanıldığında interferon alfanın duygu-durumu etkilediği iyi bilinmektedir (Loftis ve Hauser 2004). Bu nedenle interferon betanın MS’de kullanıldığında da benzer sonuçlar doğuracağı düşünülmüştür ve ilk yapılan vaka derlemelerinde böyle bir ilişki gösterilmiştir. Ancak sonrasında yapılan daha kapsamlı bir çok çalışmada interferon beta ile depresyon arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (Patten ve ark 2003, Mohr ve ark 1999, Feinstein ve ark 2002). Feinstein ve ark’ı ise MS hastalarında tedavi öncesi depresyonun interferon beta tedavisiyle alevlenebileceğini, tedavi öncesinde depresyonu olmayanların risk altında olmadığını, ilacın kesilmesinden ziyade depresyonun tedavi edilmesi gerektiğini vurgulamıştır (Feinstein ve ark 2002). Çalışmamızda başlangıç depresyon düzeyleri (tedavi öncesi) değerlendirilmemiştir ancak diğer çalışmaların bulgularıyla uyumlu şekilde, interferon beta ve fingolimod tedavileri arasında depresyon sıklığı açısından farklılık görülmemiştir.

Fingolimod ve interferon beta tedavileri etkinlik, yan etki ve fiyat/etkinlik açısından sıkça karşılaştırılmıştır ancak bu iki tedaviyi depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesi açısından karşılaştıran çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Fingolimod tedavisi relaps sıklığı, EDSS skoru ve MR ile gösterilen beyin lezyonlarında beta interferona kıyasla daha üstün bulunmuştur (Gajofatto ve ark 2015). Nörolojik semptomlardaki başarısına rağmen çalışmamızda fingolimod ve beta interferon tedavileri arasında anksiyete seviyeleri açısından farklılık görülmemiştir. Fingolimod kullanan hastaların daha önce interferon beta kullandığı dikkate alınır, tedavi öncesindeki anksiyete düzeyleri ile sonrasındaki seviyelerin karşılaştırılması daha anlamlı sonuçlar verebilir. Moreu ve ark’ı tarafından yakın bir zamanda yapılan çalışmada beta interferondan fingolimoda geçilen RRMS hastaları HAD-A ölçeğiyle takip edilmiş ve fingolimod tedavisi altındaki hastaların anksiyete seviyelerinde azalma olduğu

görülmüştür (Moreau ve ark 2016). Diğer taraftan daha etkin olmasına rağmen daha ağır hastalarda tercih edilmesi de bulgularımızı kısmen açıklamaktadır. Fingolimod ve beta interferonun anksiyete seviyeleri açısından benzer bulunması aslında fingolimodun daha yüksek olan anksiyete seviyelerini aşağıya çekmesi şeklinde de yorumlanabilir. Çalışmamız bu sorulara yanıt vermemektedir, bu sorulara yanıt arayacak çalışmalarda anksiyetenin depresyonda olduğu gibi çok fazla değişkenden etkilendiği göz önüne alınmalıdır.

Çalışmamızda her iki tedavi altındaki hastaların depresyon ve anksiyetede olduğu gibi yaşam kaliteleri açısından da benzer düzeyde olduğu görüldü. Yaşam kalitesi açısından çalışmaların sonuçları birbiriyle çelişkiliydi. Fox ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada fingolimod tedavisi başlananlarda SF36 ile değerlendirilen yaşam kalitesindeki artışın 6. ayda enjektabl DMARD'lardan daha belirgin olduğunu bildirmiştir (Fox ve ark (2014). Bununla birlikte fingolimodun plaseboya karşı üstün olmadığı hakkında da kanıtlar mevcuttur. Kappos ve ark'ı (Kappos ve 2014), Calabresi ve ark'ı (Calabresi ve ark 2014), Mantia ve ark'ı (La Mantia ve ark 2016) fingolimod ile plasebo arasında yaşam kalitesi açısından anlamlı farklılık bulamamıştır. Çalışmalar arasındaki bu farklılığın nedeni yaşam kalitesinin farklı enstrümanlarla değerlendirilmesi olabilir. Diğer taraftan oral medikasyonlara hasta uyumunun daha kötü olduğu ve ilaç uyumunun sonuçlar üzerinde etkili olduğu düşünülebilir. Ancak çalışmamızda ilaç uyumu sorgulanmamıştır. Elde edilen bulgular birlikte düşünüldüğünde MS hastalarında depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesinin bir çok değişkenden etkilendiği, fingolimod ve interferon beta tedavilerinin birbirine bu açıdan üstün olmadıkları söylenebilir. Yapılacak olan prospektif dizayndaki çalışmalarla fingolimod veya interferon beta başlanan hastalarda depresyon, anksiyete ve yaşam kalitelerinin zamansal olarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasıyla bu ilişki daha iyi aydınlatılabilir.

Çalışmamızda HAD-D ölçeği için 8 eşik değeri kullanılmıştır. Honarmand ve Feinstein tarafından yapılan çalışmada benzer şekilde MS hastalarında HAD-D kullanılmış ve 8 eşik değerinin depresyon tanısında %90 sensitivite, %87 spesifiteye sahip olduğunu belirtmiştir (Honarmand ve Feinstein 2009). Daha yakın bir zamanda Watson ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada anksiyete alt ölçeği için en uygun eşik değerin 11 olduğu belirlenmiştir (Watson ve ark 2014). CES-D ölçeği için ise 16 eşik değeri tercih edilmiştir. Genel popülasyonda depresyon taraması için sıklıkla 16 eşik değeri kullanılmıştır (McDowell 1996). Pandya ve ark'ı tarafından da MS hastalarında 16 eşik değerinin kullanılabileceği, depresyon tanısı olanların %75'ini saptadığını belirtmiştir (Pandya ve ark 2005).

Depresyon ve anksiyetenin MS hastalarında ciddi olumsuz sonuçlara neden olduğu, prognozu etkilediği ifade edilmektedir (Watson ve ark 2014). Hastalığın kendisinin yanında eşlik eden depresyon hastaların aktivasyonunu azaltmakta, tedaviye katılımlarını engellemekte ve hastaları sınırlandırmaktadır. Kür olmayan bir hastalıkta hastaların daha konforlu seyir göstermesine dikkat edilmelidir. Bu nedenle oldukça sık görülen depresyon ve anksiyete MS hastalarında atlanmamalıdır. Tedavi edildiğinde hastaların yaşam kalitesine ve hatta hastalık prognozuna önemli katkısı olacaktır. Günümüz hekimliği artık hastalara bütüncül yaklaşımı gerektirmektedir. Bu nedenle MS sadece nörolojik semptomlarla karakterize bir hastalık değil aynı zamanda psikiyatrik komorbiditelerin sık görüldüğü bir hastalık olarak da tanınmalıdır. MS tedavisiyle ilişkili hekimlik branşlarının bu nedenle depresyon ve anksiyete hakkında da bilgi ve tecrübeleri olmalıdır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi çalışmaya dahil edilen hasta sayısı kısmen azdı. İki tedavi grubunun toplam atak sayısı ve tedavi süresi açısından farklı olması grupların heterojenliğine katkıda bulunmuş, ilişkilerin maskelenmesine neden olmuş olabilir. Çalışmamız prospektif dizaynda değildi. Tedaviler arasında depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amacıyla, birden çok noktada değerlendirme yapan, tedavi öncesi ve sonrası seviyeleri değerlendiren prospektif, kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Depresyon ve anksiyete MS hastalarında sık görülen ve yaşam kalitesinin daha da azalmasına yol açan faktörlerdir. Sık görülmesi nedeniyle atlanmamalı, hastaların kontrol muayenelerinde rutin olarak değerlendirilmelidir. Değerlendirmeler sırasında klinisyenlerin iş yükünü hafifletmek için hastalar tarafından derecelendirilen ölçeklerden yardım alınabilir. Depresyon ve anksiyetenin tanı alması ve sonrasında tedavi edilmesi hastaların yaşam kalitelerini iyileştirecektir. Hastalık modifiye edici ajanlar içerisinde, fingolimod ve beta interferon tedavilerinin depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesi açısından birbirinden farklı olmadığı görülmüştür. Nörolojik semptomlar üzerinde etkinliği daha fazla olan fingolimodun psikiyatrik komorbiditeler üzerinde de daha etkin olacağı düşünülse de elde edilen bulgular depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesinin altında kompleks bir mekanizma olduğuna, hastalığa ve hastaya bağlı bir çok değişkenden etkilenebildiğine işaret etmektedir.

7- KAYNAKLAR

Al-Hashel J, Besterman AD, Wolfson C. (2008). The prevalence of multiple sclerosis in the Middle East. *Neuroepidemiology*, 31:129–37.

Alp, R., Alp, S. I., Planci, Y., Yapici, Z., & Boru, U. T. (2012). The Prevalence of Multiple Sclerosis in the North Caucasus Region of Turkey: Door-to-Door Epidemiological Field Study. *Noropsikiyatri Arsivi-Archives of Neuropsychiatry*, 49(4), 272-275.

Alshubaili AF, Awadalla AW, Ohaeri JU, Mabrouk AA. (2007). Relationship of depression, disability, and family caregiver attitudes to the quality of life of Kuwaiti persons with multiple sclerosis: a controlled study. *BMC Neurology*, 7(1):31.

Andrews G, Henderson S, Hall W. (2001). Prevalence, comorbidity, disability and service utilisation: Overview of the Australian National Mental Health Survey. *Br J Psychiatry*, 178:145–53.

Antoniou SA. (2010). Effects of inhaled therapies on health-related quality of life in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 10:155–62.

Arreola S, Neilands T, Pollack L, Paul J, Catania J. (2008). Childhood Sexual Experiences and Adult Health Sequelae Among Gay and Bisexual Men: Defining Childhood Sexual Abuse. *J Sex Res*;45(3): 246-252.

Ascherio A. (2013). Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*;13(12 Suppl.):3–9.

Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. (1997). Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg*; 8:280-287.

Aydemir Ö, Köroğlu E. (2007). *Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler*. Ankara:Hekimler Yayın Birliği.

- Azarbad L, Gonder-Frederick L. (2010). Obesity in women. *Psychiatr Clin North Am*, 33:423–40.
- Badger T, Segrin C, Meek P, Lopez AM, Bonham E, Sieger A. (2005). Telephone interpersonal counseling for women with breast cancer: Symptom management and quality of life. *Oncol Nurs Forum*, 32: 273-279.
- Bakshi R, Czarnecki D, Shaikh ZA, Priore RL, Janardhan V, Kaliszky Z. (2000). Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *NeuroReport*, 11: 1153–1158.
- Balcer LJ (2006). Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* 354: 1273–1280.
- Barbellion WNP (1919): *The Journal of a Disappointed Man*. London, UK, Chatto and Windus.
- Barcellos LF, Oksenberg JR, Begovich AB, Martin ER, Schmidt S, Vittinghoff E, Goodin DS, Pelletier D, Lincoln RR, Bucher P, Swerdlin A, Pericak-Vance MA, Haines JL, Hauser SL. (2003). HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *Am. J. Hum. Genet*, 72:710–716. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *Am. J. Hum. Genet*, 72:710–716.
- Barker-Collo S, Cartwright C, Read J. (2006). Into the unknown: the experiences of individuals living with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs*, 38(6):435–441. 46.
- Barth J, Martin C. (2005). Factor structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in German coronary heart disease patients. *Health Qual Life Outcomes*, 3:15.
- Beal C, Stuijbergen AK, Sands DV, Brown A. (2007). Depression in Multiple Sclerosis: A Longitudinal Analysis. *Archives of psychiatric nursing*, 21(4):181-191.
- Beiske AG, Naess H, Aarseth JH, et al. (2007). Health-related quality of life in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*, 13(3):386–392.
- Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. (2015). Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*, 14(3):263–73.

- Benedict RH, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. (2003). Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 9: 393–396.
- Benito-Leon J, Morales JM, Rivera-Navarro J, Mitchell A. (2003). A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disabil Rehabil*, 25(23):1291–1303.
- Bertolotto A, Malucchi S, Sala A, et al. (2002). Differential effects of three interferon betas on neutralizing antibodies in patients with multiple sclerosis: A follow-up study in an independent laboratory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73:148–153.
- Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: An updated literature review. *Journal of Psychosomatic Research*, 52(2):69-77.
- Blanco Y, Compta Y, Graus F et al. (2008). Midbrain lesions and paroxysmal dysarthria in multiple sclerosis. *Mult Scler* 14: 694–697.
- Blight AR (2011). Treatment of walking impairment in multiple sclerosis with dalfampridine. *Ther Adv Neurol Disord*, 4:99–109.
- Bohlega S, Inshasi J, Al Tahan AR, Madani AB, Qahtani H, Rieckmann P. (2013). Multiple sclerosis in the Arabian Gulf countries:a consensus statement. *J Neurol*, 260:2959–63.
- Bond J, Gregson B, Lecouturier J, Rodgers H, Rousseau N, Smith M. (1998). Outcomes following acute hospital care for stroke or hip fracture: how useful is an assessment of anxiety or depression for older people? *Int J Geriatr Psychiatry*, 13:601–610.
- Bonilla J, Bernal G, Santos A, Santos D. (2004). A Revised Spanish Version of the Beck Depression Inventory: Psychometric Properties with a Puerto Rican Sample of College Students. *J Clin Psychol*, 60:119-30.
- Boru, U. T., Alp, R., Sur, H., & Gul, L. (2006). Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*, 27(1), 17-21.
- Bourre B, Zephir H, Ongagna JC et al. (2012). Long-term follow-up of acute partial transverse myelitis. *Arch Neurol* 69: 357–362.
- Bruce JM, Lynch SG. (2011). Personality traits in multiple sclerosis: association with mood and anxiety disorders. *JPsychosom Res*, 70:479–85.

- Brunton LL. (2005). Immunomodulators. In: Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill Medical, pp. 1424–1427.
- Butler MA, Bennett TL. (2003). In search of a conceptualization of multiple sclerosis: a historical perspective. *Neuropsychology Review*, 13(2):93–112.
- Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F et al. (2009). Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 66: 1144–1150.
- Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. (2014). Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 2014;13:545–56. *The Lancet Neurology*, 13:545–56.
- Cambridge, Mass: Biogen Idec; Sep, 2011. Tysabri® (natalizumab), prescribing information. Available at: www.tysabri.com/en_us/tysb/site/pdfs/tysabri-pi.pdf. Accessed October 3, 2011.
- Charcot, J. M. (1868). Histologie de la sclerose en plaques. *Gazette des Hopitaux* 41: 554–566.
- Chaturvedi SK. (1990). Asian patients and the HAD scale. *Br J Psychiatry*, 156, p. 133.
- Chaudhuri A, Behan PO. (2004). Multiple sclerosis is not an autoimmune disease. *Arch Neurol*, 61:1610.
- Chen JJ. (2010). Parkinson's disease: Health-related quality of life, economic cost, and implications of early treatment. *Am J Manag Care*, 16(Suppl Implications):s87–93.
- Chiaravalloti ND, DeLuca J (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 7: 1139–1151.
- Chwastiak L , Ehde DM , Gibbons LE , et al. (2002). Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry*, 159:1862–1868.
- Leung CM, Ho S, Kan CS, Hung CH, Chen CN. (1993). Evaluation of the Chinese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. A cross-cultural perspective. *Int J Psychosom*, 40, pp. 29–34.

Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. (2010). Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 362:402–415.

Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. (2012). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 380:1819–1828.

Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. (2001). European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging: . Measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;49:290–297. Measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;49:290–297.

Compston A, Coles A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet*, 372:1502.

Confavreux C, Vukusic S (2006). Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 129: 606–616.

Confavreux C, Vukusic S, Moreau T et al. (2000). Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 343: 1430–1438.

Costello F, Coupland S, Hodge W et al. (2006). Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 59: 963–969.

Cree BAC. (2007). Multiple sclerosis. In: Brust JCM, editor. *Current Diagnosis and Treatment in Neurology*. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical.

Crockett LJ, Randall BA, Shen Y, Russell ST, Driscoll AK. (2005). Measurement equivalence of the Center for Epidemiological Studies Depression scale for Latino and Anglo adolescents: A national study. *J Consult Clin Psych*, 73: 47-58.

Cruveilhier, J. (1829–1842). *Anatomie pathologique du corps humain ou descriptions avec figures lithographiées morbides dont le corps humain est susceptible*, J.B. Bailliere, Paris (two volume folio).

Çelik et al. (2011). Prevalence of Multiple Sclerosis in the Metropolitan Area of Edirne City, Turkey. *Balkan Med J*, 28: 193-196.

Çelik Y, Birgili O, Kıyat A, Guldiken B, Ozkan H, Yılmaz H, Saip S, Kuscu DY, Sutlas N, Agaoglu J, Utku U, Hayran O, Siva A ve Türk Multipl Skleroz çalışma Grubu. (2003). Edirne şehir merkezinde multiple skleroz prevalansı çalışması.(Abstract). 39. Ulusal Noroloji Kongresi 22– 26 Ekim 2003 Antalya; 2003; s. 80. 39. Ulusal Noroloji Kongresi 22– 26 Ekim 2003 Antalya; 2003; s. 80.

Danquah FV, Wasserman J, Meininger J, Bergstrom N. (2010). Quality of life measures for patients on hemodialysis: A review of psychometric properties. *Nephrol Nurs J*, 37:255–69.

De Ridder D, Van Der Aa F, Debruyne J et al. (2013). Consensus guidelines on the neurologist's role in the management of neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 115: 2033–2040.

de Seze M, Ruffion A, Denys P et al. (2007). The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler* 13:915–928.

Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F. (2007). Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler*, 13(8):962–7.

Debouverie M, Vukusic S, Ritleng C, Leforest L, Van Ganse E, Confavreux C. (2008). Change of demographic data over time in Multiple Sclerosis. The Lyon multiple sclerosis cohort experience: Part I: sex ratio. *Mult Scler*, 14(Suppl.1):P116.

Del Santo F, Maratea D, Fadda V, et al. (2012). Treatments for relapsing–remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 68:441-8.

Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S et al. (2006). Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler* 12: 209–214.

Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*, 15:545.

Dilokthornsakul, P., Valuck, R. J., Nair, K. V., Corboy, J. R., Allen, R. R., & Campbell, J. D. (2016). Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population. *Neurology*, 86(11), 1014-1021.

East Hanover, N.J: Novartis; Aug, 2011. Gilenya® (fingolimod), prescribing information. Available at: www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/gilenya.pdf. Accessed October 4, 2011.

Edelen MO, Reeve BB. (2007). Applying item response theory (IRT) modeling to questionnaire development, evaluation, and refinement. *Qual Life Res*, 16: 5-18.

Ekstein D, Linetsky E, Abramsky O, et al. (2005). Polyneuropathy associated with interferon beta treatment in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 65:456–458.

El-Salem K, Al-Shimmery E, Horany K, Al-Refai A, Al-Hayk K, Khader Y. (2006). Multiple sclerosis in Jordan: A clinical and epidemiological study. *J Neurol*, 253:1210–6.

Engell T (1989). A clinical patho-anatomical study of clinically silent multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 79: 428–430.

Eser SY, Fidaner H, Fidaner C, Elbi H ve ark. (1999). Measure of quality of life WHOQOL-100 and WHOQOL-Bref. *3P Dergisi*, 7(2 Suppl.):5-13.

Etemadifar M, Kazemi M, Chitsaz A, et al. (2011). Mycophenolate mofetil in combination with interferon beta-1a in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: A preliminary study. *J Res Med Sci*, 16:1–5.

FDA approves first oral drug to reduce MS relapses; September 22, 2010. Available at: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm226755.htm. Accessed October 5, 2011.

Feinstein A , O'Connor P , Feinstein K. (2002). Multiple sclerosis, interferon β -1b, and depression: a prospective investigation. *J Neurol*, 249:815–820.

Feinstein A, O'Connor P, Gray T, Feinstein K. (1999). The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 5: 32326.

Feinstein A. (2000). Multiple sclerosis, disease modifying treatments and depression: a critical methodological review. *Mult Scler*, 6:343–8.

Feinstein, A. (2011). Multiple sclerosis and depression. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(11), 1276-1281.

Firth, D. (1948). *The case of Auguste d'Este*, Cambridge University Press, Cambridge.

Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR et al. (2008). Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 131: 808–817.

Ford CC, Goodman AD, Johnson K, et al. (2010). Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: Results from the 15-year analysis of the U.S. prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler*, 16:342–350.

Fountoulakis K, Iacovides A, Kleanthous S, Samolis S, Kaprinis SG, Sitzoglou K, Kaprinis GS, Bech P. (2001). Reliability, validity, and psychometric properties of the Greek translation of the Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) Scale. *BMC Psychiatry* 2001; 1: 1-20. *BMC Psychiatry*, 1: 1-20.

Fox EJ. (2006). Management of worsening multiple sclerosis with mitoxantrone: A review. *Clin Ther*, 28:461–474.

Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. (2012). Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 367:1087–1097.

Fox, E., Edwards, K., Burch, G., Wynn, D. R., LaGanke, C., Crayton, H., Barbato, L. (2014). Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes . (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 3(5), 607-619. (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 3(5), 607-619.

Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F et al. (2005). Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 62: 865–870.

Fujinami RS, von Herath MG, Christen U, Whitton JL. (2006). Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin. Microbiol. Rev*, 19:80–94.

G.A. Schumacher, G. Beebe, R.F. Kibler, L. Kurland, J.F. Kurtzke, F. McDowell, et al. (1965). Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation experimental trials in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci*, 122, pp. 552–568.

- Gajofatto A, Turatti M, Monaco S, Benedetti MD. (2015). Clinical efficacy, safety, and tolerability of fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 7:157-167.
- Galeazzi GM, Ferrari S, Giaroli G, et al. (2005). Psychiatric disorders and depression in multiple sclerosis outpatients: impact of disability and interferon beta therapy. *Neurol Sci*, 26: 255–262.
- Gallou M, Madigand M, Masse L, Morel G, Oger J, Sabouraud O. (1983). Epidemiology of multiple sclerosis in Brittany. *Presse Med*, 12(16):995–9.
- Gelfand A, Gelfand J, Goadsby P (2013). Migraine and multiple sclerosis: Epidemiology and approach to treatment. *Multiple Sclerosis Relat Disord* 2: 73–79.
- Gelfand JM, Goodin DS, Boscardin WJ et al. (2012). Retinal axonal loss begins early in the course of multiple sclerosis and is similar between progressive phenotypes. *PLoS One* 7: e36847.
- Gelfand, J. M. (2014). Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handb Clin Neurol*, 122, 269-290.
- Georgi W (1961). Multiple sclerosis. Anatomopathological findings of multiple sclerosis in diseases not clinically diagnosed. *Schweiz Med Wochenschr* 91: 605–607.
- Gharagozli, K., Poorsaadat, L., Harandi, A. A., Pakdaman, H., & Kalanie, H. (2012). Frequency distribution of the first clinical symptoms in the Iranian population with multiple sclerosis. *Iranian Journal of Neurology*, 11(3), 118–120.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. (2012). Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 367:1098–1107.
- Goldenberg, M. M. (2012). Multiple Sclerosis Review. *Pharmacy and Therapeutics*, 37(3), 175–184.
- Golding JM, Aneshensel CS. (1989). Factor Structure of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale Among Mexican Americans and Non-Hispanic Whites. *Psychological Assessment: JConsult Clin Psych.* 1: 163-168 .

- Gonçalves B, Fagulha T. (2004). The Portuguese Version of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). *Eur J Psychol Assess* 2004; 20: 339-348.
- Goulden R, Ibrahim T, Wolfson C. (2014). Is high socioeconomic status a risk factor for multiple sclerosis? A systematic review. *Eur J Neurol*, 22(6):899–911.
- Hartung HP, Gonsette R, König, et al. (2002). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*, 360:2018–2025.
- Hauser SL, Goodwin DS. (2008). Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. II. New York: McGraw-Hill Medical, pp. 2611–2621.
- Hawkins SA, McDonald GV. (1999). Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow-up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67:148–52.
- Hawthorne, N.Y. (2010). Acorda Therapeutics, Inc; Jan, Ampyra™ (dalfampridine), prescribing information. Available at: <http://ampyra.com/local/files/PI.pdf>. Accessed October 4, 2011.
- Hennessey A, Robertson NP, Swingler R et al. (1999). Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 246: 1027–1032.
- Herschorn S, Gajewski J, Ethans K et al. (2011). Efficacy of botulinum toxin A injection for neurogenic detrusor overactivity and urinary incontinence: a randomized, doubleblind trial. *J Urol* 185: 2229–2235.
- Honarmand K, Feinstein A. (2009). Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 15: 1518–1524.
- Hufschmidt A, Shabarin V, Rauer S et al. (2010). Neurological symptoms accompanying urinary tract infections. *Eur Neurol* 63: 180–183.
- Huysmans, J. K. (1923). *St. Lidwine of Schiedam*, Edgan, Trench, Trubner & Co., Ltd., London.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. (1998). Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology*, 50:701–708.

Kalia LV, O'Connor PW. (2005). Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11: 322–327.

Kappos L, Zhang L, Francis AG, Cohen J. (2014). Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 3:494–504.

Kargiotis, O., Paschali, A., Messinis, L., & Papathanasopoulos, P. (2010). Quality of life in multiple sclerosis: Effects of current treatment options. *International Review of Psychiatry*, 22(1), 67-82.

Kendler KS, Kuhn J, Prescott CA. (2004). The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. *Am J Psychiatry*, 161:631–6.

Kern S, Schrempf W, Schneider H, et al. (2009). Neurological disability, psychological distress, and health-related quality of life in MS patients within the first three years after diagnosis. *Mult Scler*, 15(6):752–758.

Kessler RC, McGonagle KA, Shanyang Z, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S. (1994). Lifetime and 12 month prevalence of DSM-111-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Co-morbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8–19. *Arch Gen Psychiatry*, 51: 8–19.

Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, et al. (2010). Oral Fingolimod (FTY720) Reduces the Rate of Relapses That Require Steroid Intervention or Hospitalization Compared with Intramuscular Interferon beta-1a. Results from a Phase III Study (TRANSFORMS) in Multiple Sclerosis. *Neurology* 2010;74:A552. Results from a Phase III Study (TRANSFORMS) in Multiple Sclerosis. *Neurology* 2010;74:A552.

Kister I, Caminero AB, Monteith TS et al. (2010). Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain* 11: 417–425.

Kister I, Munger KL, Herbert J et al. (2012). Increased risk of multiple sclerosis among women with migraine in the Nurses' Health Study II. *Mult Scler* 18: 90–97.

- Kneebone II, Dunmore EC, Evans E. (2003). Symptoms of depression in older adults with multiple sclerosis (MS): Comparison with a matched sample of younger adults. *Aging & Mental Health*, 7(3):182–185.
- Korostil M, Feinstein A. (2007). Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 13: 67–72.
- Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. (2010). Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *International Review of Psychiatry*, 22(1):2–13.
- Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG et al. (1988). Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 45: 435–437.
- Küey L, Güleç C. (1993). Depresyonun Epidemiyolojisi. Depresyon Monografarı Serisi, Hekimler Yayın Birliği, Ankara.
- La Mantia, L., Tramacere, I., Firwana, B., Pacchetti, I., Palumbo, R., & Filippini, G. (2016). Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* .
- Lawrence F, Glasgow RE, Mullan JT, Skaff MM, Polonsky WH. (2008). Development of a brief diabetes distress screening instrument. *Annals of Family Medicine*, 6: 246-252.
- Lebrun C, Bensa C, Debouverie M et al. (2009). Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol* 66: 841–846. *Arch Neurol* 66: 841–846.
- Leray, E., Moreau, T., Fromont, A., & Edan, G. (2016). Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*, 172(1), 3-13.
- Leventhal AM, Chasson GS, Tapia E, Miller EK, Pettit JW. (2006). Measuring Hedonic Capacity in Depression: A Psychometric Analysis of Three Anhedonia Scales. *J Clin Psychol*, 62:1545–1558.
- Lily O, McFadden E, Hensor E, et al. (2006). Disease-specific quality of life in multiple sclerosis: the effect of disease modifying treatment. *Mult Scler*, 12(6):808–813.

Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE (1999). Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol* 161: 743–757.

Loftis JM , Hauser P. (2004). The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *J Affect Disord*, 82:175–190.

Loma I, Heyman R. (2011). Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Treatment. *Current Neuropharmacology*, 9(3):409-416.

Lotrich FE, El-Gabalawy H, Guenther LC, et al. (2011). The role of inflammation in the pathophysiology of depression: Different treatments and their effects. *J Rheumatol*, 88: 48–54.

Lublin F. (2005). History of modern multiple sclerosis therapy. *J Neurol*, 252 [Suppl 3]: III/3–III/9.

Lublin FD, Baier M, Cutter G. (2003). Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*, 61:1528–32.

Lublin FD, Reingold SC (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 46: 907–911. *Neurology* 46: 907–911.

Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*, 47:707.

Marrie RA, Reingold S, Cohen J et al. (2015). The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*, 21:305–17.

Marrie, R. A., Reingold, S., Cohen, J., Stuve, O., Trojano, M., Sorensen, P. S., Reider, N. (2015). The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. . *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 21(3), 305–317. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 21(3), 305–317.

Martin CR, Thompson DR. (1999). Utility of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Psychol Health Med*, 4:369 –3376.

Mathet F, Martin-Guehl C, Maurice-Tison S, Bouvard MP. (2003). Prevalence of depressive disorders in children and adolescents attending primary care. A survey with the Aquitaine Sentinelle Network. *Encephale*, 29: 391-400.

McDonald WI, Compston A, Edan G et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50: 121–127.

McDowell, C. Newell. (1996). *Measuring Health, a Guide to Rating Scales and Questionnaires*. (2nd ed.)Oxford University Press, New York.

McGuigan C, Hutchinson M. (2006). Unrecognised symptoms of depression in a community-based population with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253(2):219–223.

Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M et al. (2008). Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 14: 1157–1174.

Miller, D.M. & Allen, R. (2010). *Quality of Life in Multiple Sclerosis: Determinants, Measurement, and Use in Clinical Practice*. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 10: 397.

Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. (1987). A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50:511–516.

Minden SL, Frankel D, Hadden L et al. (2006). The Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study: methods and sample characteristics. *Mult Scler* 12: 24–38.

Minden SL, Schiffer RB. (1990). Affective disorders in multiple sclerosis: review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol*, 47: 98–104.

Minderhoud JM, van der Hoeven JH, Prange AJ (1988). Course and prognosis of chronic progressive multiple sclerosis. Results of an epidemiological study. *Acta Neurol Scand* 78: 10–15.

Mohr DC , Likosky W , Dwyer P , et al. (1999). Course of depression during the initiation of interferon β -1a treatment for multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 56:1263–1265.

Mohr DC, Cox D, Epstein L, Boudewyn A. (2002). Teaching patients to self-inject: pilot study of a treatment for injection anxiety and phobia in multiple sclerosis patients prescribed injectable medications. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, Mar;33(1):39-47.

Mohr DC, Hart SL, Julian L, Tasch ES. (2007). Screening for depression among patients with multiple sclerosis: two questions may be enough. *Mult Scler*, ;13:215–219.

Moreau T, Bungener C, Heinzlef O, Suchet L, Borgel F, Bourdeix I, Meite M, Rerat K, Chouette I; GRACE Study Group. (2016). Anxiety and Coping Strategy Changes in Multiple Sclerosis Patients Initiating Fingolimod: The GRACE Prospective Study. *Eur Neurol*. 2016 Dec 2;77(1-2):47-55. *Eur Neurol*. Dec 2;77(1-2):47-55.

Nakipoglu GF, Kaya AZ, Orhan G et al. (2009). Urinary dysfunction in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 16: 1321–1324.

National Multiple Sclerosis Society Update: Ampyra,TM symptomatic medicine approved by FDA to improve walking for people with all types of MS, now available by prescription. Aug 30, 2010. Available at: www.nationalmssociety.org/news/news-detail/index.aspx?nid=2586. Accessed May 31, 2011. Available at: www.nationalmssociety.org/news/news-detail/index.aspx?nid=2586. Accessed May 31, 2011.

Noh S, Avison WR, Kaspar V. (1992). Depressive symptoms among Korean immigrants: Assessment of a translation of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale. *Psychol Assessment*, 4: 84-91.

Nortvedt MW, Riise T, Frugard J, et al. (2007). Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Mult Scler*, 13(1):106–112.

Nortvedt MW, Riise T. (2003). The use of quality of life measures in multiple sclerosis research. *Mult Scler*, 9(1):63–72.

North Wales, Pa: Teva; Feb, 2009. Copaxone® (glatiramer acetate injection), prescribing information. Available at: www.shared-solutions.com/pdfs/PrescribingInformation.aspx. Accessed October 3, 2011.

- O' Malley PP. (1966). Severe mental symptoms in disseminated sclerosis: a neuropathological study. *J Irish Med Ass*, 55:115–127.
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. (2011). Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.*, 365:1293–1303.
- Oksenberg JR, Panzara MA, Begovich AB, et al. (1993). Selection for T-cell receptor V beta-D beta-J beta gene rearrangements with specificity for a myelin basic protein peptide in brain lesions of multiple sclerosis. *Nature*, 362:68.
- Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A et al. (2009). Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 72: 800–805.
- Okuda DT, Mowry EM, Cree BA et al. (2011). Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology* 76: 686–692.
- Opara, J., Jaracz, K., & Broła, W. (2010). Quality of life in multiple sclerosis. *Journal of Medicine and Life*, 3(4), 352–358.
- Orme JG, Reis J, Herz E. (1986). Factorial and discriminant validity of the Center for Epidemiological Studies Depression (CESD) Scale. *J Clin Psychol*, 42: 28-33.
- Pallant, J. F., & Bailey, C. M. (2005). Assessment of the structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale in musculoskeletal patients. *Health and Quality of Life Outcomes*, 3, 82.
- Pandit L (2009). Differential diagnosis of white matter diseases in the tropics: An overview. *Ann Indian Acad Neurol* 12: 12–21.
- Pandya, R., Metz, L., & Patten, S. B. (2005). Predictive Value of the CES-D in Detecting Depression Among Candidates for Disease-Modifying Multiple Sclerosis Treatment. *Psychosomatics*, 46(2), 131-134.
- Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. (2002). Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE trial. *Neurology*, 59:1496–1506.
- Patten SB, Beck CA, Williams JV, Barbui C, Metz LM. (2003). Major depression in multiple sclerosis: A population-based perspective. *Neurology.*, 61:1524–1527.

- Patten SB, Metz LM. (2001). Interferon beta-1 a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *Mult Scler*, Aug;7(4):243-8.
- Patti F, Reggio E, Palermo F, et al. (2004). Stabilization of rapidly worsening multiple sclerosis for 36 months in patients treated with interferon beta plus cyclophosphamide followed by interferon beta. *J Neurol*, 251:1502–1506.
- Petry KG, Boullerne AI, Pousset F, et al. (2000). Experimental allergic encephalomyelitis animal models for analyzing features of multiple sclerosis. *Pathol Biol (Paris)*, 48:47.
- Phillips LH, Saldias A, McCarrey A, et al. (2009). Attentional lapses, emotional regulation and quality of life in multiple sclerosis. *Br J Clin Psychol*, 48(Pt 1):101-106.
- Pizzo E, Pezzoli A, Stockbrugger R, Bracci E, Vagnoni E, Gullini S. (2011). Screenee perception and health-related quality of life in colorectal cancer screening: A review. *Value Health*, 14:152–9.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69: 292–302.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald criteria”. *Ann Neurol* 58: 840–846.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 58:840.
- Pommé B , Girard J , Planche R. (1963). Forme depressive de début d'une sclerose en plaques. *Ann Med Psychol*, 121:133.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13: 227–231.
- Poser, C. (1995). Viking voyages: The origin of multiple sclerosis? *Acta Neurol. Scand.* 161: 11–22.
- PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group PRISMS-4. (2001). Long-term efficacy of interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology*, 56:1628–1636.

- Przybek, J., Gniatkowska, I., Mirowska-Guzel, D., & Członkowska, A. (2015). Evolution of diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 49(5), 313-321.
- Pujol J, Bello J, Deus J, Marti-Vilalta JL, Capdevila A. (1997). Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology*, 49: 1105–1110.
- Radloff LS. (1977). The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psych Meas*, 1: 385-401.
- Rakusa M, Murphy O, McIntyre L et al. (2013). Testing for urinary tract colonization before high-dose corticosteroid treatment in acute multiple sclerosis relapses: prospective algorithm validation. *Eur J Neurol* 20: 448–452.
- Riley CS, Tullman MJ. (2010). Multiple sclerosis. In: Rowland LP, Pedley TA, editors. *Merritt's Neurology*. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, pp. 903–918.
- Roach ES. (2004). Is multiple sclerosis an autoimmune disorder? *Arch Neurol*, 61:1615.
- Rockland, Mass: EMD Serono, Inc; Aug, 2008. Novantrone® (mitoxantrone for injection concentrate), prescribing information. Available at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/019297s030s0311bl.pdf. Accessed October 3, 2011.
- Rolak LA, Fleming JO (2007). The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologist* 13: 57–72.
- Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. (2015). PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *N Engl J Med*, 372:1476–1478.
- Rovaris M, Confavreux C, Furlan R et al. (2006). Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol* 5: 343–354.
- Runmarker B, Andersen O (1993). Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 116: 117–134.
- Sadiq SS, Puccio LM, Brydon EWA. (2010). JCV detection in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neurol*, 257:954–958.

Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, et al. (1996). Depression and multiple sclerosis. *Neurology*, 46: 628–632. : s.n.

Santangelo, G., Sacco, R., Siciliano, M., Bisecco, A., Muzzo, G., Docimo, R., Gallo, A. (2016). Anxiety in Multiple Sclerosis: psychometric properties of the State-Trait Anxiety Inventory. *Acta Neurologica Scandinavica*, 134(6), 458-466.

Santor DA, Zuroff DC, Ramsay JO, Cervantes P, Palacios J. (1995). Examining scale discriminability in the BDI and CES-D as a function of depressive severity. *Psychol Assessment*, 7: 131-139.

Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H. (2007). Longitudinal follow-up of “benign” multiple sclerosis at 20 years. *Neurology*, 68:496–500.

Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M et al. (2013). Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 Mar 13.

Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M et al. (2013). Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 Mar 13. [Epub ahead of print]. PMID: 23486991.

Schiffer RB. (1990). Disturbances of affect. In: Rao SM, ed. *Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis*. New York: Oxford University Press.

Sheehan TJ, Fifeield J, Reisine S, Tennen H. (1995). The measurement structure of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale. *J Pers Assess*, 64(3): 507-521.

Siegert, R., & Abernethy, D. (2005). Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(4), 469–475.

Simmons RD. (2010). Life issues in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 6:603–610.

Simon JH, Jacobs LD, Campion M, et al. (1998). Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 43:79–87.

Siva A, Uyanik O, Saip S, Tanik O, Agaoglu J, Isik N, et al. (2005). Prevalence rate of multiple sclerosis in the Jewish community in Istanbul. *J Neurologic Sciences*, 238:S249.

Smith SJ, Young CA. (2000). The role of affect on the perception of disability in multiple sclerosis. *Clin Rehabil*, 14:50–4.

Sorensen, Per Soelberg, and Morten Blinkenberg. (2016). The Potential Role for Ocrelizumab in the Treatment of Multiple Sclerosis: Current Evidence and Future Prospects. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 9.1, 44–52. PMC. Web. 2 Mar. 2017.

Sriramoju B, Kanwar RK, Kanwar JR. (2015). Neurobehavioral burden of multiple sclerosis with nanotheranostics. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11:2675-2689.

Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, et al. (2012). Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 367:115.

Stankiewicz, James M. et al. (2013). Role of Immunosuppressive Therapy for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 10.1, 77–88. PMC. Web. 2 Mar. 2017.

Sullivan MJL , Weinshenker B , Mikail S , et al. (1995). Depression before and after diagnosis of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 1:104–108.

Svendsen KB, Jensen TS, Hansen HJ, Bach FW. (2005). Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain*, 114(3):473–481.

Swingler RJ, Compston DA (1992). The morbidity of multiple sclerosis. *Q J Med* 83: 325–337.

T Sham, S Farooq, M Gahir, E Okyere, J Sheikh, F Oyeboode. (1996). Patterns of somatisation: a cross-cultural study. *Eur J Psychiatry*, 10, pp. 69–75.

Taithe F, Tilignac C, Rieu L, Murat C, Clavelou P. (2006). Incidence of Multiple Sclerosis in Auvergne (French Country): a population-based study. *Mult Scler*, 12(Suppl. 1):S132.

Tatar A., Saltukoglu G. (2010). The Adaptation of the CES-Depression Scale into Turkish through the use of Confirmatory Factor Analysis and Item Response Theory and the Examination of Psychometric Characteristics. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 20:2.

The WHOQOL Group. (1995). The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc. Sci. Med.*, 41, 1403.

Tintore M, Rovira A, Rio J et al. (2008). Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 70: 1079–1083.

- Torkildsen, Ø., Myhr, K.-M., & Bø, L. (2016). Disease-modifying treatments for multiple sclerosis – a review of approved medications. *European Journal of Neurology*, 23(Suppl 1), 18–27.
- Treadaway K, Cutter G, Salter A, et al. (2009). Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *J Neurol*, 256(4):568–576.
- Tremlett H, Yinshan Z, Devonshire V (2008). Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 14: 314–324.
- Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V (2009). Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities. *J Neurol* 256: 374–381.
- Turk Boru U, Alp R, Sur H, Gul L. (2006). Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*, 27:17-21.
- Tutuncu M, Tang J, Zeid NA et al. (2013). Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Mult Scler* 19: 188–198.
- Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, et al. (2008). Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol*, 172:146.
- Vattakatchery, J. J., Rickards, H., & Cavanna, A. E. (2011). Pathogenic Mechanisms of Depression in Multiple Sclerosis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23(3), 261-276.
- Verdier-Taillefer MH, Gourlet V, Fuhrer R, Alperovitch A. (2001). Psychometric Properties of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale in Multiple Sclerosis. *Neuroepidemiology*, 20(4):262-267.
- Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. (2014). Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*, 20:705–716.
- Volpe, N. J. (2008). The optic neuritis treatment trial: A definitive answer and profound impact with unexpected results. *Archives of Ophthalmology*, 126(7), 996-999.

- Vost A, Wolochow DA, Howell DA (1964). Incidence of infarcts of the brain in heart diseases. *J Pathol Bacteriol* 88: 463–470.
- Watson, T. M., Ford, E., Worthington, E., & Lincoln, N. B. (2014). Validation of mood measures for people with multiple sclerosis. *Int J MS Care*, 16(2), 105-109.
- Watson, T. M., Ford, E., Worthington, E., & Lincoln, N. B. (2014). Validation of Mood Measures for People with Multiple Sclerosis. *International Journal of MS Care*, 16(2), 105–109.
- Weiner HL. (2004). Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neuro*, ; 61:1613.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP et al. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 112: 133–146.
- Whitlock FA , Siskind MM. (1980). Depression as a major symptom of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 43:861–865.
- Withers NJ, Rudkin ST, White RJ. (1999). Anxiety and depression in severe chronic obstructive pulmonary disease: The effects of pulmonary rehabilitation. *J Cardiopul Rehabil*, 19:362–365.
- Wollin, J. A., Spencer, N., McDonald, E., Fulcher, G., Bourne, M., & Simmons, R. D. (2013). Longitudinal Changes in Quality of Life and Related Psychosocial Variables in Australians with Multiple Sclerosis. *International Journal of MS Care*, 15(2), 90–97.
- World Health Organization. (1996). Division of Mental Health. WHOQOL-BREF : introduction, administration, scoring and generic version of the assessment : field trial version, December.
- Young AC , Saunders J , Ponford JR. (1976). Mental change as an early feature of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 39:1008–1013.
- Zarei M. (2006). Clinical characteristics of cortical multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 245:53–58.
- Zhang J, Markovic-Plese S, Lacet B, et al. (1994). Increased frequency of interleukin 2-responsive T cells specific for myelin basic protein and proteolipid protein in peripheral blood

and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Exp Med*, 179:973. *J Exp Med* 1994; 179:973.

Zigmond AS, Snaith RP. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, Jun;67(6):361-70.



8- EKLER

EK 1. Etik kurul onayı



EK 2. Kullanılan ölçekler ve hasta veri kayıt formu

WHOQOL-BREF

(Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalite Ölçeği-Kısa Formu)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Başlamadan önce kendinizle ilgili genel bir kaç soruyu cevaplamanızı istiyoruz. Lütfen doğru yanıtlara işaret koyun ya da verilen boş yerleri doldurunuz.

| | | | | |
|---|---|---|--|--|
| Cinsiyetiniz nedir? | <input type="checkbox"/> Erkek | <input type="checkbox"/> Kadın | Doğum tarihiniz nedir? | |
| Gördüğünüz en yüksek eğitim derecesi nedir? | Medeni durumunuz nedir? | | | |
| <input type="checkbox"/> Hiç Eğitim Almadım | <input type="checkbox"/> İlkokul-Ortaokul | <input type="checkbox"/> Hiç Evlenmemiş | <input type="checkbox"/> Evli Gibi Yaşiyor | <input type="checkbox"/> Evli |
| <input type="checkbox"/> Lise Veya Eşdeğeri | <input type="checkbox"/> Üniversite | <input type="checkbox"/> Boşanmış | <input type="checkbox"/> Ayrılmış | <input type="checkbox"/> Eşi Yaşamıyor |
| Şu anda bir hastalığınız var mı? | <input type="checkbox"/> Evet | <input type="checkbox"/> Hayır | Eğer şu anda sağlığınıza ilgili yolunda gitmeyen bir durum varsa; Sizde bu nedir? _____ (hastalık/sorun) | |

Bu anket sizin yaşamınızın kalitesi, sağlığınız ve yaşamınızın öteki yönleri hakkında neler düşündüğünüzü sorgulamaktadır. Lütfen bütün soruları son 2 haftayı göz önünde bulundurarak ve size en uygun olanı seçerek cevaplayınız.

| | | | | | | |
|-------------|---|--|---|--|---|--|
| 1 G1 | Yaşam kalitenizi nasıl buluyorsunuz? | Çok kötü <input type="checkbox"/> 1 | Biraz kötü <input type="checkbox"/> 2 | Ne iyi, ne kötü <input type="checkbox"/> 3 | Oldukça iyi <input type="checkbox"/> 4 | Çok iyi <input type="checkbox"/> 5 |
| 2 G4 | Sağlığınızdandan ne kadar hoşnutsunuz? | Hiç hoşnut değil <input type="checkbox"/> 1 | Çok az hoşnut <input type="checkbox"/> 2 | Ne hoşnut, ne de değil <input type="checkbox"/> 3 | Epeyce hoşnut <input type="checkbox"/> 4 | Çok hoşnut <input type="checkbox"/> 5 |
| 3 F1.4 | Ağrıların yapmanız gerekenleri ne kadar engellediğini düşünüyorsunuz? | Hiç <input type="checkbox"/> 5 | Çok az <input type="checkbox"/> 4 | Orta derecede <input type="checkbox"/> 3 | Çokça <input type="checkbox"/> 2 | Aşırı derecede <input type="checkbox"/> 1 |
| 4 F11.3 | Günlük uğraşlarınızı yürütmek için herhangi bir tıbbi tedaviye ne kadar ihtiyaç duyuyorsunuz? | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 1 |
| 5 F4.1 | Yaşamaktan ne kadar keyif alırsınız? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 6 F24.2 | Yaşamınızı ne ölçüde anlamlı buluyorsunuz? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 7 F5.3 | Dikkatinizi toplamada ne kadar başarılısınız? | Hiç <input type="checkbox"/> 1 | Çok az <input type="checkbox"/> 2 | Orta derecede <input type="checkbox"/> 3 | Çokça <input type="checkbox"/> 4 | Son derecede <input type="checkbox"/> 5 |
| 8 F16.1 | Günlük yaşamınızda kendinizi ne kadar güvende hissediyorsunuz? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 9 F22.1 | Fiziksel çevreniz ne ölçüde sağlıklıdır? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 10 F2.1 | Günlük yaşamı sürdürmek için yeterli gücünüz kuvvetiniz var mı? | Hiç <input type="checkbox"/> 1 | Çok az <input type="checkbox"/> 2 | Orta derecede <input type="checkbox"/> 3 | Çokça <input type="checkbox"/> 4 | Tamamen <input type="checkbox"/> 5 |
| 11 F7.1 | Bedensel görünüşünüzü kabullenir misiniz? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 12 F18.1 | İhtiyaçlarınızı karşılamaya yeterli paranız var mı? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 13 F20.1 | Günlük yaşamınızda size gerekli bilgi ve haberlere ne ölçüde ulaşabiliyorsunuz? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| 14 F21.1 | Boş zamanları değerlendirme uğraşları için ne ölçüde fırsatınız olur? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

WHOQOL-BREF Sayfa-2

| | | | | | | |
|--|--|---|---|--|--|---|
| 15 F9.1 | Bedensel hareketlilik (etrafta dolaşabilme, bir yerlere gidebilme) beceriniz nasıldır? | Çok kötü <input type="checkbox"/> ₁ | Biraz kötü <input type="checkbox"/> ₂ | Ne iyi, ne kötü <input type="checkbox"/> ₃ | Oldukça iyi <input type="checkbox"/> ₄ | Çok iyi <input type="checkbox"/> ₅ |
| | | Hiç hoşnut değil | Çok az hoşnut | Ne hoşnut, ne de değil | Epeyce hoşnut | Çok hoşnut |
| 16 F13.3 | Uygunuzdan ne kadar hoşnutsunuz? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ |
| 17 F10.3 | Günlük uğraşlarınızı yürütebilme becerinizden ne kadar hoşnutsunuz? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ |
| 18 F12.4 | İş görme kapasitenizden ne kadar hoşnutsunuz? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ |
| 19 F6.3 | Kendinizden ne kadar hoşnutsunuz? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ |
| 20 F13.3 | Aile dışı kişilerle ilişkilerinizden ne kadar hoşnutsunuz? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ |
| 21 F15.3 | Cinsel yaşamınızdan ne kadar hoşnutsunuz? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ |
| 22 F14.4 | Arkadaşlarınızın desteğinden ne kadar hoşnutsunuz? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ |
| 23 F17.3 | Yaşadığınız evin koşullarından ne kadar hoşnutsunuz? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ |
| 24 F19.3 | Sağlık hizmetlerine ulaşma koşullarınızdan ne kadar hoşnutsunuz? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ |
| 25 F23.3 | Ulaşım olanaklarınızdan ne kadar hoşnutsunuz? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ |
| 26 F8.1 | Ne sıklıkta hüznün, ümitsizlik, bunaltı, çökkünlük gibi duygulara kapılırsınız? | Hiçbir zaman <input type="checkbox"/> ₅ | Nadiren <input type="checkbox"/> ₄ | Ara sıra <input type="checkbox"/> ₃ | Çoğunlukla <input type="checkbox"/> ₂ | Her zaman <input type="checkbox"/> ₁ |
| 27 U | Yaşamınızda size yakın kişilerle (eş, iş arkadaşı, akraba) ilişkilerinizde baskı ve kontrolle ilgili zorluklarınız ne ölçüdedir? | Hiç <input type="checkbox"/> ₁ | Çok az <input type="checkbox"/> ₂ | Orta derecede <input type="checkbox"/> ₃ | Çokça <input type="checkbox"/> ₄ | Aşırı derecede <input type="checkbox"/> ₅ |
| Bu formun doldurulmasında size yardım eden oldu mu? <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır | | | | Bu formun doldurulması ne kadar sürdü? | | |

THE WHOQOL Group Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF Quality of Life Assessment (1998) Psychological Medicine, 1998, 28, 551-558

HAD ÖLÇEĞİ

Hasta Adı Soyadı _____

Tarih _____

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklımıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

• **Kendimi gergin “patlayacak gibi” hissediyorum.**

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman zaman,
- Hiçbir zaman

- **Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.**

- Aynı eskisi kadar
- Pek eskisi kadar değil
- Yalnızca biraz eskisi kadar
- Neredeyse hiç eskisi kadar değil

- **Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.**

- Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
- Evet, ama çok da şiddetli değil
- Biraz, ama beni endişelendiriyor
- Hayır, hiç de öyle değil

- **Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.**

- Her zaman olduğu kadar
- Şimdi pek o kadar değil
- Şimdi kesinlikle o kadar değil
- Artık hiç değil

- **Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.**

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman zaman, ama çok sık değil
- Yalnızca bazen

- **Kendimi neşeli hissediyorum.**

- Hiçbir zaman
- Sık değil
- Bazen
- Çoğu zaman

- **Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.**

- Kesinlikle
- Genellikle
- Sık değil
- Hiçbir zaman

- **Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.**

- Hemen hemen her zaman
- Çok sık
- Bazen
- Hiçbir zaman

- **Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.**

- Hiçbir zaman
- Bazen
- Oldukça sık
- Çok sık

- **Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.**

- Kesinlikle
- Gerektiği kadar özen göstermiyorum
- Pek o kadar özen göstermeyebilirim
- Her zamanki kadar özen gösteriyorum

- **Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.**

- Gerçekten de çok fazla
- Oldukça fazla
- Çok fazla değil
- Hiç değil

- **Olacakları zevkle bekliyorum.**

- Her zaman olduğu kadar
- Her zamankinden biraz daha az
- Her zamankinden kesinlikle daha az
- Hemen hemen hiç

- **Aniden panik duygusuna kapılıyorum.**

- Gerçekten de çok sık
- Oldukça sık
- Çok sık değil
- Hiçbir zaman

- **İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.**

- Sıklıkla
- Bazen

- Pek sık değil
- Çok seyrek

CENTER FOR EPIDEMIOLOGIC STUDIES DEPRESSION ÖLÇEĞİ

Appendix.

Center for Epidemiological Studies Depression Scale (Turkish Form)

Aşağıda duygu ve davranışlarınızla ilgili ifadeler yer almaktadır. Lütfen geçen hafta boyunca aşağıdakileri ne sıklıkla hissettiğinizi veya yaşadığınızı belirtin.

| | Hiç bir Zaman - Nadiren (1 günden daha az) | Birazcik - Birkaç Kez (1-2 gün) | Arada Sırada - Bazen (3-4 gün) | Çokça - Çoğu Zaman (5-7 gün) |
|---|---|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1. Genellikle canımı sıkmayan şeyler canımı sıkı. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Açlık hissetmedim, iştahım yerinde değildi. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Arkadaşlarım veya ailemin yardımına rağmen kötü ruh halinden kurtulamadım. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Ruh halimin diğer insanlar kadar iyi olduğunu hissettim. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Yaptığım işe odaklanmakta zorlandım. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Kendimi depresyonda hissettim. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Her şeye çaba harcamam gerektiğini hissettim. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Gelecek için umutlu hissettim. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Hayatımın bir başarısızlık olduğunu düşündüm. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Korktuğumu hissettim. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Huzursuz uyudum. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Mutluydum. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Her zamankinden az konuştum. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Kendimi yalnız hissettim. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. İnsanlar arkadaş canlısı değildi. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. Yaşamdan zevk aldım. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Ağlama nöbetleri geçirdim. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Kendimi üzgün hissettim. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. İnsanların benden hoşlanmadığını hissettim. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. İşler yolunda gitmedi. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

PUANLAMA: "Hiçbir Zaman-Nadiren (1 günden daha az)" cevabı 0, "Birazcik-Birkaç Kez (1-2 gün)" cevabı 1, "Arada Sırada-Bazen (3-4 gün)" cevabı 2 ve "Çokça-Çoğu Zaman (5-7 gün)" cevabı 3 olarak puanlanmaktadır. 4, 8, 12 ve 16 numaralı maddeler ters yönlü olarak puanlanmaktadır. Toplam puan aralığı 0 ile 60 arasındadır.

HASTA VERİ KAYIT FORMU

Adı Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet: 1. Kadın 2. Erkek

Medeni durum: 1. Bekar 2. Evli 3. Dul-ayrı

Alışkanlıklar ve bağımlılık: 1-Sigara 2-Alkol 3-Uyuşturucu 4-ilaç

Eğitim: 1. İlköğretim 2. Ortaöğretim 3. Üniversite

Çalışma durumu: 1- Çalışmıyor 2- Çalışıyor

Meslek:.....

Hastalık süresi (yıl):.....

Hastalık başlama yaşı:.....

Tedavi/kullanım süresi: İNTERFERON (BETAFERON/REBİF) / (.....)

FİNGOLİMOD / (.....)

Ek Tıbbi hastalık-tedavisi: 0-yok 1-var (.....)

Atak sayısı (total/son 1 yıl):

Son geçirilen atak zamanı:

EDSS: