

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI



MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ SPASTİSİTE DERESESİNİN UYKU VE
YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ
(NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ)

DR. ÇAĞDAŞ BALCI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HANDAN IŞIN ÖZİŞİK KARAMAN

ÇANAKKALE-2016

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ SPASTİSİTE DERESESİNİN UYKU VE
YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ
(NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ)

DR. ÇAĞDAŞ BALCI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HANDAN İŞİN ÖZİŞİK KARAMAN

ÇANAKKALE-2016

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

.....Nöroloji..... uzmanlık/yan dal uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
DR. Casim Balci.....'un **Uzmanlık/Yan Dal Uzmanlık Tezi** olarak kabul
edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15.07.2016.....

TEZ KONU BAŞLIĞI

Multifokal Skleroz Hastalarının Spastik İnceceğirgin Uyku ve Yorgun Kalkışı ile İlgili

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Handan İsm. Özlük Karaman

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

İmzası

Handan İsm. Özlük Karaman.....

İsmail Cebeci Keleş.....

Halil Murat ŞEN.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim
Kurulunun 28.07.2016 tarih ve 1.30/16... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

.....
Dekan

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerini ve bilgilerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Handan IŞın ÖziŐık Karaman, Yrd. Doç. Dr. Halil Güllüoğlu, Yrd. Doç. Dr. Halil Murat Şen ve Yrd. Doç. Dr. Adile Özman'a teŐekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez döneminde yaptığı tüm katkılarından dolayı danıŐman hocam Prof. Dr. Handan IŞın ÖziŐık Karaman'a ve tezimle ilgili yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. CoŐkun Bakar ve Dr. Onur Erden'e, asistanlığım süresince uyum içerisinde çalıŐtıđımız tüm Nöroloji Servisi çalıŐanlarına ayrıca teŐekkür ederim.

Yalnızca nöroloji pratiğinde değil; hayatın her alanında yanımda olan ailem, minnet duygusunun en büyüğünü hak ediyor.

Dr. Çağdaş Balcı
Çanakkale-2016

ÖZET

MULTİPL SKLEROZ HASTALARININ SPASTİSİTE DERESESİNİN UYKU VE YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Multipl Skleroz (MS) hastalığı otoimmün, ataklarla seyreden, genç nüfusu etkileyen ve özürllülük ile seyreden nörodejeratif bir hastalıktır. Her kronik hastalık gibi, MS de yaşam kalitesini etkilemektedir. Yalnızca santral sinir sistemindeki lezyonlar nedeniyle oluşan motor ve duyuşal semptomlar değil; uyku sorunları, mesane problemleri, cinsel sorunlar, ağrı, yorgunluk ve spastisite de gündelik yakınmaların başlıca nedenleri arasındadır.

Amaç: Bu çalışmada klinik, radyolojik ve elektrofizyolojik çalışmalarla Multipl Skleroz tanısı almış ve Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Kliniği tarafından takipte olan hastaların uyku kalitesinin ve yaşam kalitesinin spastisite derecesiyle arasındaki ilişkinin saptanması planlandı.

Yöntem ve Bulgular: Çalışmaya Multipl Skleroz tanısı olan, yazılı onamları alınmış gönüllüler dahil edilmiştir. Çalışma 102 kişilik bir gruptan oluşmuştur. Çalışmaya 18 yaşından büyük ve McDonald kriterlerine göre MS tanısı alanlar dahil edilmiştir. Çalışma için ret kriterleri arasında ise, Multipl Skleroz dışında spastisiteye sebep olma ihtimali olan başka bir kronik hastalığa sahip olmak ve mental retardasyon yer almaktadır. Öncelikle Modifiye Ashworth Skalasına göre spastisite derecesi saptanmıştır. Ardından anket yoluyla sosyodemografik veriler öğrenilmiştir. PittsburghUyku Kalitesi Ölçeği (PUKÖ) ile uyku kalitesi sorgulanmış, yaşam kalitesi değerlendirmesi için ise WHOQOL-BREF(TR) kullanılmıştır. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi bilgi yönetim sisteminde yer alan multipl skleroz hastalarına ait sosyodemografik veriler, MS tipi, EDSS skoru, BOS'ta Oligoklonal Bant varlığı, Uyarılmış Potansiyellerin sonuçları(VEP-SEP-BAEP) ile demiyelinizan plakların sayısı/lokalizasyonu verileri de incelenmiştir.Elde edilen data elektronik ortamda SPSS 21.0 istatistik programına aktarılmıştır ve analizler bu programda yapılmıştır. Araştırma alanındaki verilerin bileşenleri arasındaki

İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi, Ki-kare testi, Kendall's Tau sıra korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

102 katılımcının %75,4'ü kadın cinsiyettedir ve yaş ortalaması $40,8 \pm 10,5$ olarak gözlenmiştir. EDSS puanı $2,7 \pm 2,1$ iken, PUKÖ puanları $6,1 \pm 3,6$ olarak saptanmıştır. Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği Puanı normal (≤ 5 puan) olanlar ile anormal (> 5 puan) olan grupların spastisite derecesiyle karşılaştırması incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir. Multipl Skleroz hastalarında spastisite derecesi arttıkça uyku kalitesi kötüleşmektedir ($p = 0,005$). EDSS ile uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır ($p = 0,121$). Multipl skleroz Hastalarının yaşam kalitesini inceleyen WHOQOL-Bref(TR) ölçekleri incelendiğinde, her bir alt tipi için geçerli olmak üzere spastisite değeri, EDSS puanı ve uyku kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif zayıf korelasyon saptanmış olup MAS derecesi arttıkça yaşam kalitesi tüm ölçeklerde düşmektedir. Aynı şekilde, EDSS skoru arttıkça ve uyku kalitesi bozuldukça da benzer biçimde daha düşük yaşam kalitesi saptanmıştır.

Sonuç: Gerek EDSS gerekse de MAS ile saptanan spastisite derecesi arttıkça yaşam kalitesi düşmektedir. Ancak EDSS'nin uyku kalitesine doğrudan etkisi yoktur. Multipl Skleroz hastalığında sık rastlanan ve çeşitli klinik testlerle kolaylıkla açığa çıkarılabilen en büyük sorunlardan biri uyku bozukluklarıdır. Uyku problemlerinin etiolojisinde spastisite anlamlı bir rol oynamaktadır ve hastalarda tedavi stratejisi belirlerken spastisitenin ve uyku bozukluklarının üzerinde durulması önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: Multipl Skleroz, Spastisite, Yaşam kalitesi

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SPASTICITY DEGREE AND SLEEP AND LIFE QUALITY IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

Multiple sclerosis is an autoimmune and neurodegenerative disease characterized by recurrent attacks. It is associated with high disability score and affect young population. MS has influence on life quality like other chronic diseases. The most important causes of daily problems are not only motor and sensory findings because of central nervous system demyelinating lesions but also sleep disorders, bladder problems, sexual problems, pain, fatigue and spasticity.

Objective: In this study we aimed to learn about the relationship between spasticity and sleep and life quality in multiple sclerosis patient who diagnosed as MS with clinical, radiological and electrophysiologic findings and holding on Canakkale Onsekiz Mart University, Neurology department.

Methods-Results: Patients already diagnosed with Multiple Sclerosis volunteers written consent has been obtained included in this study. Study consisted of a group of 102 patients. Inclusion criterias of this study are aging older than 18 years old and diagnosed with MS according to McDonald Criterias. Exclusion criterias are having other chronic diseases which causes spasticity rather than MS and mental retardation. Firstly we determined degree of spasticity according to Modified Ashworth Scala. Then we learned sociodemographic findings via questionnaire. Pittsburgh Sleep Quality Index was used to determine sleep quality and WHOQOL BREF(TR) was used to determine life quality. In this study type of disease, EDSS, oligoclonal band in CSF, VEP, SEP, BAEP results are analyzed. The obtained data were electronically transferred to SPSS 21.0 statistical software. Mann-Whitney U test, Ki-square test, Kendall's Tau correlation analyzing methods were used for statistical investigating. It was accepted as $p < 0,05$ for statistical significance.

%75,5 of 102 participants are female sex. Median age is $40,8 \pm 10,5$. EDSS score is $2,7 \pm 2,1$ and PSQI score is $6,1 \pm 3,6$. There is statistically significance between spasticity degree and Pittsburg groups (normal: ≤ 5 score and anormal: > 5 score). If degree of spasticity increases in multiple sclerosis patients sleep quality deteriorated ($p=0,005$). There are no correlation between EDSS and sleep quality ($p=0,121$). In all parts of Whoqol Bref test, there are statistically significant findings (negative weak correlation) between EDSS and sleep quality. If MAS and EDSS score increases, or decrease in sleep quality, life quality becomes worse.

Conclusion: MAS and EDSS score have negative effect on life quality. But there are no relationship between sleep quality and EDSS. Sleep disorders are frequent in multiple sclerosis and spasticity have an significant role in sleep. Clinicians must pay attention to sleep problems and spasticity when planning individual MS treatment.

Key words: Multiple Sclerosis, Spasticity, Life quality

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ.....	58
7. KAYNAKLAR.....	60
8. EKLER.....	65

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

MS :	Multipl Skleroz
MRG :	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OG :	Oligodendroglia
SSS :	Santral Sinir Sistemi
MBP :	Miyelin basic protein
TNF :	Tümör/ doku nekroz faktör
BOS :	Beyin Omurilik Sıvısı
UP :	Uyarılmış Potansiyeller
VEP:	Vizüel Uyarılmış Potansiyel
SEP:	Somatosensorial Uyarılmış Potansiyel
BAEP:	Beyinsapı Uyarılmış Potansiyel
NMO :	Nöromiyelitis Optika
ADEM:	Akut Dissemine Ensefalomyelit
SSPE :	Subakut Sklerozan Panensefalit
RRMS :	Relapsing Remitting Multipl Skleroz
PPMS :	Primer Progresif Multipl Skleroz
SPMS :	Sekonder Progresif Multipl Skleroz
RPMS :	Relapsing Progresif Multipl Skleroz
KİS :	Klinik İzole Sendrom
ON :	Optik Nörit
EDSS :	Expanded Disability Status Scale
SVO :	Serebrovasküler Olay
SSS:	Santral Sinir Sistemi
SSRI :	Serotonin Selektif Reuptake İnhibitörleri
TSA :	Trisiklik Antidepresanlar
OKB :	OligoklonalBant

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1:	MS lezyonlarında patolojik paternler
Tablo 2.2:	McDonald 2010 Kriterleri
Tablo 2.3:	Modifiye Ashworth Skalası
Tablo 4.1:	Katılımcıların cinsiyet dağılımı
Tablo 4.2:	Katılımcıların medeni durumu
Tablo 4.3:	Katılımcıların mesleklere göre dağılımı
Tablo 4.4:	Katılımcıların eğitim durumu
Tablo 4.5:	Katılımcıların ikametgah yerleri
Tablo 4.6:	Katılımcıların aylık gelir düzeyi
Tablo 4.7:	Katılımcıların hastalık takip süresi
Tablo 4.8:	Katılımcıların kronik hastalık durumu
Tablo 4.9:	Katılımcıların kronik hastalık tipi
Tablo 4.10:	Katılımcıların MS Tipi
Tablo 4.11:	Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar
Tablo 4.12:	BOS Parametreleri
Tablo 4.13:	Hastaların VEP sonuçları
Tablo 4.14:	Hastaların SEP sonuçları
Tablo 4.15:	Hastaların BAEP sonuçları
Tablo 4.16:	Hastaların demiyelinizan lezyonlarının yerleşim yerleri
Tablo 4.17:	Katılımcıların demiyelinizan lezyonlarının sayısı
Tablo 4.18:	Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği Puanı normal(≤ 5 puan) olanlar ile anormal(> 5 puan) olan grupların spastisite derecesiyle karşılaştırması
Tablo 4.19:	Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği Puanı normal(≤ 5 puan) olanlar ile anormal(> 5 puan) olan grupların EDSS skoruyla karşılaştırması

- Tablo 4.20:** Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği Puanı normal(≤ 5 puan) olanlar ile anormal(> 5 puan) olan grupların MS tipleriyle karşılaştırması
- Tablo 4.21:** Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği Puanınının MS tipleriyle karşılaştırması
- Tablo 4.22:** Whoqol Bref(TR) yaşam kalitesi ölçeğinin MAS, EDSS ve PUKÖ puanı ile karşılaştırması
- Tablo 4.23:** Whoqol Bref(TR) yaşam kalitesi ölçeğinin MS tipleriyle karşılaştırması



GRAFİKLER DİZİNİ

- Grafik 4.1:** Hastaların yaş dağılımları
Grafik 4.2: Hastaların EDSS değerleri
Grafik 4.3: Hastaların PUKÖ puanı değeri
Grafik 4.4: Hastaların Modifiye Ashworth Skalası değerleri
Grafik 4.5: Hastaların Whoqol Bref(TR) Ölçek Sonuçları

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl Skleroz hastalığı otoimmün, ataklarla seyreden, genç nüfusu etkileyen ve özürnlülük ile seyreden nörodejeratif bir hastalıktır. Etiyolojideki faktörler tam olarak bilinmemekle birlikte otoimmünite, çevresel ve genetik faktörler suçlanmaktadır. Multipl Skleroz hastalığının temel patolojik özelliği demiyelinizasyondur. Çeşitli nöroimmunolojik mekanizmalarla kranial ve spinal dokuda oluşan demiyelinizasyon sonucu heterojen bir klinik tablo meydana gelmektedir. Klinik prezentasyon, seyir, tedavi cevabı ve patoloji bulguları başta olmak üzere, birçok açıdan hastalar arasında büyük farklılıklar vardır. Bu farklılıklar, MS'in tek bir hastalık olmayıp bir sendrom olarak görülme eğiliminin oluşmasına neden olmuştur.

Multipl Skleroz hastalığında görülen demiyelinizan plaklar piramidal, duyusal, serebellar, nadiren de otonomik ve ekstrapiramidal sistem bozukluklarına yol açmaktadır. Piramidal traktus hasarı olarak spastisite, MS hastalarında yaşam kalitesini etkileyen ciddi bir klinik bulgudur. Lance spastisiteyi *“Üst motor nöron sendromunun bir komponenti olan germe reflekslerinin hipereksitabilitesi sonucu ortaya çıkan artmış tendon sıçramaları ile birlikte, hıza bağımlı tonik germe reflekslerindeki artış ile karakterize motor bozukluk”* şeklinde tanımlamıştır.[1]Robert Young ise bu tanımlamayı oldukça dar bulup, üst motor nöron sendromunun diğer karakteristik bulgularını da bu tanımlamaya eklemiştir.[2]

Spastisite MS'te sık görülen bir bozukluktur, klinik seyir süresince hastaların birçoğunda (%75-90) spastisiteye ilişkin bazı bulgular ortaya çıkmaktadır. Spastisite kas güçsüzlüğü ile birlikte görülebilir veya göreceli olarak normal kas gücü olmasına rağmen ciddi fonksiyonel bozukluklara neden olabilir. Spastisite çoğunlukla alt ekstremiteleri etkilemektedir ve adduktör kasları tutma eğilimindedir. Özellikle progresif aşamada ekstansör ve fleksör spazmlar görülebilir ve bu spazmlar şiddetli olduğunda ise hastanın günlük yaşam aktivitesini ve hijyenini kısıtlayabilir.[3]

Svensson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Multipl Skleroz hastaları için harcanan maliyetin çoğunu non-medikal ürünlerinin oluşturduğu ve bu maliyetin spastisite derecesiyle doğrudan ilişkili olduğu belirtilmiştir.[4] Spastisiteye yönelik farmakolojik ve non-farmakolojik çeşitli tedavi şemaları mevcuttur.

Benzer şekilde, Multipl Skleroz hastalığının klinik bulgularında uyku bozuklukları da önemli yer işgal etmektedir. Multipl Skleroz hastalarında görülen uyku problemleri hiç de azımsanmayacak oranlardadır. Bu hastaların %47,5'inde PUKÖ ile kötü uyku kalitesi belirlenmiştir.[5] Hatta ciddiyetinin de değerlendirildiği çalışmalarda %13.3'ünde hafif, %21.5'inde orta, %30.0'da ciddi derecede uyku problemleri olduğu gösterilmiştir.[6] Uyku problemlerinin etiyolojisi incelendiğinde spastisite, immobilité, sfinkter anormallikleri, nörojenik mesane, bulber kasların ve diyafragmanın etkilenmesi, hastalık için kullanılan farmakoterapi (steroidler, IMT, SSRI vb.) sorumlu tutulmaktadır.[7] Bamer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, MS hastalarında karşılaşılan uyku bozuklukları; uykuya başlama latansı ve idamesi, horlama, nefes alıp verme zorluğu, uyku miktarı ve yeterliliği, gündüz uyuklamaları olarak sınıflandırılmıştır.[8] Marrie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, MS'li hastalarda karşılaşılan uyku sorunları arasında narkolepsi, periyodik bacak hareketleri, huzursuz bacaklar sendromu, REM uyku davranış bozuklukları ve uyku apnesinden bahsedilmiştir.[9]

Spastisite ve uyku kalitesi arasındaki bağı sorgulayan çalışmalar sınırlıdır. Var olan çalışmaların çoğu tedavi amacıyla kullanılan farmakolojik ajanların spastisite ve uyku kalitesine etkisini sorgulamaktadır. İnme, vasküler malformasyon ve neoplazm gibi birinci motor nöron hasarına yol açan hastalıklar sonucu oluşan spastisite tedavisinde kullanılan botulinium toksini, santral miyorelaksan ajanlar ve kannabioid moleküllerinin spastisite yanında uyku kalitesinde de düzelmeye yol açtığını bildiren yayınlar mevcuttur.[10]

Multipl skleroz sonucu oluşan spastisite nedeniyle ortaya çıkan uyku bozukluğuna, Brass ve arkadaşları dikkati çekmiştir. Multipl skleroz hastalarında spastisite, immobilité ve sfinkter bozuklukları uykunun bölünmesine neden olabilmektedir.[11]Hastalığın seyrinde %40-70 oranlarında görülen özellikle bacakları etkileyen ve ağrılı olabilen spastisite insomnia oluşumunda önemli bir faktördür.[12] Ancak spastisite derecesi ile uyku kalitesi arasındaki bağı doğrudan araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Multipl Skleroz hastalığında yaşam kalitesi çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Yorgunluk, hastalık süresi, demiyelizan lezyon yükü, EDSS skoru ve hastalığa eşlik eden psikiyatrik bulgular yaşam kalitesini etkilemektedir.[13]Aynı zamanda yaşam kalitesi de fonksiyonel durum üzerinde etkide bulunmaktadır. Yaşam kalitesi (YK) ölçekleri, hastalık etkilerinin diğer belirtilerini daha fazla değerlendirebilmemizi sağlayabilmektedir; çünkü ölçümler MS hastaları üzerinde bir bütün olarak daha fazla odaklanmaktadır ve bozulmuş fiziksel işlevlerinden çok genel durumlarının daha önemli belirteçlerine odaklanır.[14]

Bu çalışmada klinik, radyolojik ve elektrofizyolojik çalışmalarla Multipl Skleroz tanısı almış ve ÇOMÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Kliniği tarafından takipte olan hastaların uyku kalitesinin ve yaşam kalitesinin spastisite derecesiyle arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Multipl Skleroz, santral sinir sistemini etkileyen, kronik, progresif ve otoimmün bir hastalıktır. Patolojik bulguların temel nöroimmunolojik özelliği demiyelinizasyondur. İnflamasyon ve akson harabiyeti, eşlik eden en önemli hasarlayıcı mekanizmaların başında gelmektedir. Multipl Skleroz genç erişkin yaş grubunun hastalığı olmakla birlikte, yaşam kalitesini ve işgücünü kısıtlama ihtimali dikkate alındığında tüm yaş gruplarını etkileme potansiyeline sahip bir hastalıktır. Genç erişkinlerin travmadan sonraki en önemli özürülük nedeni Multipl Sklerozdur.[15]

Multipl Skleroz, tanı ve tedavi yöntemlerinin değişmesiyle birlikte artık bir hastalık olarak değil de sendrom olarak tanımlanmaya başlanmıştır. Çünkü hastalığın en büyük özelliklerinden biri heterojen olmasıdır. Klinik prezentasyon, seyir, patolojik bulgular ve tedaviye cevap arasında her hastada büyük farklılıklar göze çarpmaktadır.[16]

Multipl Skleroz hastalığını akla getirecek bilgilere 15. yy'dan itibaren rastlanmaktadır. St. Lidwina of SCHiedam'da(1380-1433) 18 yaşında yineleyici fokal nörolojik defisitlerin eşlik ettiği bir tabloda söz edilmektedir. Yine 1824'te Oliver'in bildirisi bu konu üzerinedir. İlerleyen yıllarda Carswell ve Cruveilhier klinik olgu sunumlarıyla birlikte Multipl Skleroz hastalığına dair patolojik kanıtlar sunmuştur. Nihayet Charcot hastalığın kendine has özelliklerini açıklamakta en özgün yere sahip bilim insanıdır. Yalnızca hastalığın klinik spektrumunu tanımlamakla kalmamış; aynı zamanda histopatolojik görünümünü inceleyerek temel inflamasyon ve miyelin kaybını göstermiştir. Charcot sonrasında, 19. Yüzyılda enfeksiyöz etmenlere dair hipotez üzerinde çalışmalar yapan Pierre Marie'in ismini anmakta da fayda bulunmaktadır. [15, 17, 18]

2.1. Epidemiyoloji

Multipl Skleroz genç erişkin yaş aralığında özellikle kadın cinsiyeti etkileyen bir hastalıktır. Ölümcül bir hastalık değildir ve mortalite çoğunlukla MS dışı sebeplerden kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla yaşam beklentisi normal

populasyondan biraz daha kısadır. Beyazlarda ve Avrupa'lılarda daha sık görülen MS'e kadınlarda erkeklere göre yaklaşık iki kat daha fazla rastlanmaktadır. Hastalığın prevalansı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermekle beraber Kuzey Amerika ve Avrupa'da en yüksek oranda (100/100000), Asya'nın doğusunda ve Güney Afrika'da en düşük oranda (2/100000) bulunmaktadır. Ekvator ve Kutup bölgelerinde değer 1/100000 dolayına kadar düşmektedir. Bir yılda yeni çıkan oldu sayısı ise 7/100000 dolayındadır. Coğrafi dağılımın farklılığı, hastalığın doğasını ve nöroimmunolojik mekanizmayı, endojen ve egzogen faktörleri çözümü noktasında işe yarar bilgiler sunmaktadır.[19] Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı MS Atlasına göre dünyada hastalığın prevalansı 5-20/100000 olarak bildirilmiştir. Literatürde günümüze kadar olan prevalans çalışmalarında yüksek sosyoekonomik seviyeye sahip bölgelerde prevalans değerinin daha fazla saptanmasının nedeninin ileri görüntüleme yöntemleri ve sağlık hizmeti sunumunun gelişkinliğine bağlı olduğu yorumu yapılabilir. Örneğin Hindistan'da 1980'lerde 1/100000 prevalans değeri bildirilirken, son çalışmalarda oran WHO tespitlerine yaklaşmıştır.[20]

Göç çalışmalarında ise, 15 yaşından önce yapılan göçlerde, bireyin yeni yerleştiği bölgenin özelliğini gösterdiği, tersinde ise göçten önce yaşadığı bölgenin özelliğini taşıdığı bildirilmiştir. Bu durum MS'in etyopatogenezinde çevresel faktörlerin önemine işaret etmektedir.[18]

Türkiye'de yapılmış resmi bir epidemiyoloji çalışması yoktur. Maltepe'de yapılmış bir çalışmada prevalans 101,4/100000 olarak saptanmıştır. Yaş ortalaması ise 41 olarak belirtilmiştir.[21] Kapı-Kapı araştırmasına dayanan bir başka çalışmada ise Karadeniz sahil kıyılarında MS prevalansı 51/100000 olarak bulunmuştur.[22] Edirne'de yapılan saha araştırmasında ise rakam 33,9/100000 şeklinde açıklanmıştır. Bu çalışmada hastaların yaş ortalaması 36,5 hastalık başlangıç yaşı 29,2 hastalığın ortalama süresi 6,9 ve EDSS ortalaması 3,9 olarak saptanmıştır.[23] Kapı-kapı araştırma metoduna dayanan son çalışma ise Kars'ta yapılmıştır. Bu çalışmada prevalans değeri 68,97/100000 olarak bulunmuştur.[24] Tüm bu çalışmalar Avrupa değerleriyle

benzerlik göstermekte olup; Türkiye'de prevalansın tahmin edilenden daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

2.2. Etiyoloji ve Patogenez

Birçok klinik çalışmaya rağmen Multipl Skleroz patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır ve etiyolojik faktörler de halen belirsizliğini korumaktadır. Yakın zamanlı hayvan deneylerinin sonuçları kan-beyin bariyer bozukluğuna, lökositlerin SSS'ne invazyonuna ve çevresel faktörlerin önemine işaret etmektedir. Kabaca belirtmek gerekirse, MS çevresel ve genetik etmenlerin birlikte sürece dahil olduğu kronik, inflamatuvar, otoimmün ve nörodejeneratif bir hastalıktır. Heterojen bir hastalık olmasından dolayı da birbirinden farklı nöroimmünolojik mekanizmalar vardır.[25]

Multipl Skleroz T hücre aracılı otoimmün bir hastalıktır. Bu otoimmün süreç periferde aktive olan kan beyin bariyerini geçen ve SSS'nde inflamuar kaskadı başlatan miyelin reaktif T hücrelerle başlatılmaktadır. Hastalığın başlangıç fazında adaptif immünite ve CD4+ TH-1, TH-17 ve CD8+ hücreler rol oynamaktadır. Bu hücreler regülatör T hücreler, B hücreler ve doğal öldürücü hücreler(NK) tarafından modüle edilmektedir. Progresyonda ise adaptif immünitenin yerini doğal immünite almaktadır. Kompleks immünolojik kaskadın açılması ve sürdürülmesi epitop yayılması ile meydana gelmektedir. Bu aşamada B hücre aktivasyonu gerçekleşmektedir.[26]

2.2.1. Çevresel Faktörler

Multipl Skleroz'a olan yatkınlığı, genetik ve çevresel faktörler birlikte belirlemektedir. Çevresel koşullar incelenecek olursa, hastalığın başlangıçta Viking saldırıları ile Avrupa'ya yayıldığı; ardından İskandinav göçü ile ikinci dalganın gerçekleştiği ifade edilmektedir.[27] Virüsler, güneş ışınları, D vitamini ve sigara da diğer nedenler kapsamında ele alınabilir.[28]

MS patogenezinde çevresel faktörler arasında virüslerin önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. Virüsler oligodendrositleri enfekte ederek

oluşturdukları demiyelinizasyonla hücre ölümüne neden olabilirler. Viral antijenler nöral antijenlerle çapraz reaksiyon verebilir ve her iki antijende moleküler taklitçilik ve benzerlik yoluyla immün sensitizasyon yaratabilir. Bu şekilde immün sistemin miyeline saldırmasına neden olabilirler. Multipl skleroz etyopatogenezinde yer aldığı düşünülen virüsler Herpes, T hücreli lenfotrofik virus, Epstein-Barr, sitomegalovirus, adenovirus, kızamık, kızamıkçık, suçiçeği virüsleridir.[29]Virüslerin otoimmün hastalıkların etyopatogenezinde rolü olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Multipl skleroz ile en çok Epstein-Barr virüsü, Varisella Zoster Virüsü ve Human Herpes Virüs 6 ilişkilendirilmiştir.[30] Bu virüslerin antijenleri moleküler olarak miyelin ile benzerlik gösterir. Bunun sonucunda miyelin proteinlerine karşı olan immün toleransın bozulmasıyla otoimmün reaksiyonları başlattıkları öne sürülmektedir.[31]

2.2.2. Genetik Faktörler

Multipl skleroz'da genetik faktörlerin rolü olabileceği fikri ilk kez 19. yüzyılın ikinci yarısında ailevi olguların fark edilmesiyle gündeme gelmiştir. İlk genetik birliktelik insan lökosit antijenleri için 1972 de bildirilmiştir. Aradan 30 yılı aşan bir süre geçmesine karşın MS'in kesin etiyolojisini, genlerin ve çevrenin nispi rollerini hala bilmiyoruz. Bunun yanı sıra sistematik genetik, epidemiyolojik ve moleküler genetik çalışmaları önemli bilgiler sağlamıştır. Multipl sklerozlu bireylerin akrabaları için sistematik yaş ile uyumlu diğer aile bireylerinde yineleme riskleri hesaplanmıştır. Değişik çalışmalarda yakınlık oranı %15-20 olarak bildirilmiştir. Standart genetik epidemiyolojik metodoloji ve yaş düzeltilmesi yapılmasıyla, MS'li bireylerin birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarının genel nüfusa göre daha fazla MS geliştirme riski taşıdığı gösterilmiştir. Bu yineleme riskleri akrabalık derecesiyle ilişkili görünmektedir. Genetik, enfeksiyöz ve çevresel faktörlerin MS oluşumundaki önceliği konusundaki tartışmalar sürmektedir. Hemen bütün kompleks geçişli hastalıklarda olduğu gibi genler, çevre ve şans muhtemelen birlikte etkileşerek MS'e yakınlığı ve sürecin akıbetini belirlemektedir.

Son yıllarda yapılan geniş çaplı genetik analizlerde ise MS'e yatkınlık yaratan genler arasında diğer otoimmün hastalıklarla benzerlik göstermesine 6p21 HLA Sınıf 2 içerisinde yer alan HLA-DR ve HLA-DQ genlerinden söz edilmektedir.

Multipl skleroz ile ilgili genetik araştırmalarda başlangıçta güçlü aday olarak sunulan birçok genin, izleyen çalışmalarda negatif sonuç verdiği görülmüştür. Başlangıçta %95 oranında hastalıkla birlikte olduğu öne sürülen aday genlerin, izleyen çalışmalarda doğrulanamadığı görülmektedir. Aday gen yaklaşımı için bu negatif bakışa karşın birçok gen birçok MS araştırmasında pozitif bulgu göstermiştir. Pozitif sonuçlar kadar negatif sonuçların da önemi vardır. Bu negatif sonuçlar içerisinde T hücre reseptör- α ; interlokin-1reseptör agonisti; interferon α , β , γ ve CCR5; ve çeşitli kompleman ve sitokin genleri sayılabilir. Multipl Skleroz aday genlerinin bir listesi yapılmıştır. HLA sınıf I ve sınıf II, T hücre reseptör- α ve CTLA4 birçok pozitif sonuç almıştır.[32]

Kompleks geçişli bozukluklarla ilgilenen araştırmacılar, TipII hataları konusundaki ortak çekinceler ve intrajenik markerlarla bazı negatif asosiyasyon çalışmalarına karşın Crohn hastalığı, Diabetes Mellitus ve astımda özgül genler ayırt edilmiştir. Multipl Skleroz'da genom taramaları hipotezine göre bütün ailelerin aynı genlerle belirlenen yatkınlığa sahip olduğu düşünülür (homojenliğin bulunması gibi). Bununla birlikte, heterojenite lehine artan kanıtlar vardır. Bu durumdan genetik karmaşıklık (genetic complexity) olarak söz etmek uygundur. Örneğin, MHC de dirençli alleller ve lokusların MS riskini arttırmak için lokus ve allelik heterojenitenin etkileri olarak epistatik olarak çalıştığı düşünülür. Eğer bu etkileşimler ve klinik tablolar, tek bir lokusla hastalığın birlikteliğini gösterse, bütün genomda yatkınlık lokuslarıyla meydana getirilen genetik kompleksitenin miktarı düzensiz olabilirdi. Daha önemli olarak, bu lokusların aileler arasında benzer olması gerekmemektedir. HLADRB1*15 antijeni MS'li hastaların %55-60'ında bulunur.[20] Bu karmaşıklığın azaltılmasına yönelik yöntemler başlangıç yaşı, HLA tipi, çok sayıda etkilenmiş aile bireyini içeren tek ailelerin, "inbred" ailelerin, homojen popülasyonların incelenmesi gibi değişkenlerle kardeş çiftlerin

gruplandırılmasını kapsar. %20'lik akraba evliliği oranıyla, "inbred" ailelerin bulunduğu, homojen bir toplum olan ve hastalığın yüksek sıklıkta bulunduğu Avrupa ile düşük sıklıkta bulunduğu Ortadoğu ve Asya arasındaki "ara" bölgede yer alan Türk MS'lileri genetik olarak homojen bir topluluk olarak incelenmeye değer görünür.[33]

2.3. Patofizyoloji

İleri MRI görüntülerinden elde edilen verilere göre MS hastalığında görülen bulgular, demiyelinizasyon olarak adlandırılan ve kısmi bir akson kaybının da görüldüğü bir aşamanın eseridir. Miyelin yapısını çözümlmek, MS'in karakteristik özelliklerini anlamak bakımından yüksek önem taşımaktadır.

Oligodentrositlerin lipitten zengin plazma membranı olarak da adlandırılabilir miyelin, akson boyunca elektriksel iletimin kolaylığını sağlamaktadır. Miyelinli aksonlar sinir iletimini saltatuar modelde hızlıca sağlamaktadır. Sinir iletiminin ilk aşaması Ranvier nodlarında bulunan voltaj kapılı Na kanallarının açılmasıyla başlamaktadır. Miyelinli bölgelerden Na akışı sağlanmadığı için de, Ranvier nodundaki bu akış bir sonraki Ranvier noduna sıçramaktadır. K kanallarının açılması, mevcut akımı durdurmakta ve repolarizasyonu sağlamaktadır.

Aksonda birkaç tip K kanal tipi bulunmaktadır.Hızlı K kanalları, 4-aminopiridine duyarlıdır ve demiyelinize aksonların repolarizasyonunu sağlamak amacıyla aksonal membranın internodal bölgesinde yer almaktadır. Yavaş K kanalları ise ranvier nodunda yer alarak repetitif ateşlemeyi sağlamaktadır. Yüksek frekanstaki ateşlemeden sonra iyon dengesini ise N/K- ATPase sağlamaktadır. [34]

Demiyelinizan hasar, internodal bölgedeki insulatuvar akımı engelleyerek mevcut akımı sekteye uğratmaktadır. Demiyelinizasyonun erken evrelerinde internodal Na kanallarının düşük yoğunluğu impuls iletimini inhibe etmektedir. Bu duruma rağmen iletim gerçekleşse bile normalin %5-10'u hızında bir akım söz

konusu hale gelmektedir. Demiyelinize aksonların refraktör periyodları uzundur ve repetitif akımlar bloke haldedir. MS'teki persistan nörolojik defisitlerin ve negatif semptomların nedeni, geniş plaklardaki iletim bloklarıdır. Mekanik faktörlerin de novo iletiyi sağlaması, Lhermitte fenomeninde boyun fleksiyonunda gerçekleşen ağrıyı açıklayabilir.[35]

2.4. İmmünpatogenez

Multipl sklerozda en fazla kabul gören varsayım, yatkın bireyin viral ya da bakteriyel bir enfektif ajanla karşılaşması sonucu başlıca miyelin proteinleri olmak üzere tüm SSS elemanlarına karşı gelişen otoimmün bir olayın ortaya çıkmasıdır. MS'in patogenezinde rol alan immün mekanizmalar, Th1 yönündeki farklılaşmanın yanında Th17, regülatör T ve B lenfositleri gibi hücreleri ve sitokinleri de kapsamaktadır (29). T helper hücreleri antijen spesifik immün cevapta merkezi bir role sahiptir ve iki alt tipi mevcuttur. Th1 hücreleri hücreSEL immün yanıtta esastır ve tümör ve intrasellüler patojenlere karşı (virüsler) yanıtta rol alırlar. İnterlökin (IL)-1, IL-2, IL-12, IL-23, interferon (IFN) gama ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi proinflatuar sitokinler sekrete ederler. MS gibi otoimmün hastalıklarda Th1 hücreleri, vücudun kendi proteinlerine karşı immün reaksiyon gösterirler. Th2 hücreleri ise antikor aracılıklı immün yanıtta rol alırlar. Transforming growth faktör (TGF), IL-4, IL-6, IL-10 gibi antiinflatuar sitokinleri üretir. Ekstrasellüler patojenlere karşı otoimmün sürece co-stimülatör moleküller, inflamatuvar sitokinler, B hücreleri ve mononükleer hücreler katılır ve periferdeki bu inflamatuvar elemanlar kan beyin bariyerini aşarak merkezi sinir sistemine taşınır. Sonuç olarak astrosit ve mikrogliaların da katıldığı kompleks bir immün yanıt ortaya çıkar. İnflamasyon oligodendrosit, miyelin ve aksonlarda hasara neden olur.[36] Antijen sunan hücrelerin aktive olarak Th1 hücrelerine antijeni sunmalarıyla akut lezyonlardaki inflamatuvar süreç başlar. Sitotoksik özellikleri olan Th2 hücreleri, akson kaybı, oligodendrosit ölümü ve vasküler geçirgenlikte artışa sebep olarak nöronal dejenerasyona neden olur.[37] B hücreleri, beyin omurilik sıvısında (BOS) IgG (immunoglobulin G) sentezinde artıştan ve oligoklonal bant oluşumundan, T hücrelerine antijen sunumu ve sentezlenen

sitokinler ile hastalığın akut safhasındaki inflamatuvar yanıtların oluşmasından da sorumlu tutulmaktadır.[38]

Deneyimli nöropatologlar tarafından aktif MS lezyonlarının ayrıntılı ve dikkatli incelenmesi bu hastalıkta lezyon paterni ve lezyon formasyon mekanizmaları arasında büyük farklılıklar olduğunu göstermiştir. Hastalığın erken döneminde elde edilen beyin biyopsileri kadar fulmin anakut MS, Devic Hastalığı, Balo'nun Konsantrik Sklerozu ya da klinik ve patolojik olarak aktif MS beyin otopsi örnekleri bu konuda çok önemli ipuçları vermiştir. Her ne kadar aktif MS lezyonları, T hücre ve makrofaj egemenlikli inflamatuvar reaksiyon gösteriyorsa da demiyelinizasyon miyelin protein ekspresyonu, yayılım ve plak büyüklüğü, OG zedelenme örneği ve aktif kompleman depolanması açısından farklılıklar göstermektedir. Bu temel özellikler açısından dört farklı paternde MS patolojisi olduğu saptanmıştır. Bu çok ayrıntılı çalışmalar MS' in düşünüldüğünden de karmaşık bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır.

<i>Patern 1:</i>
- Bir ven ya da venül çevresinde keskin sınırlı demiyelinizasyon
- Myelin kılıf harabiyeti
- Oligodendrositler canlı
- T hücre ve makroflaj infiltrasyonu
- IgG ve kompleman depolanması yok
- Hızlı ve hemen hemen tam remiyelinizasyon (Shadow plak)
<i>Patern 2:</i>
- Bir ven ya da venül çevresinde keskin sınırlı demiyelinizasyon
- T hücre ve makroflaj aktivasyonu
- Lezyon içinde plazma hücreleri
- IgG ve / ya da kompleman depolanması
- Olasılıkla lizis ile oligodendrosit kaybı
- PLP mRNA ekspresye eden progenitor hücrelerin hızla lezyon bölgesinde toplanması
- Shadow plak
<i>Patern 3:</i>
- Lezyon merkezinde damar yok, periplak beyaz cevherden ayrımı net değil.
- Myelin kılıf ve oligodendrositlerde distrofi belirtisi.
- Çok az T hücre infiltrasyonu
- Mikroglial aktivasyon
- IgG ve kompleman depolanması yok
- Apoptotik hücre ölümü(OG'de nukleer kondansasyon ve fragmantasyon)
- Ağır MAG ve siklik nukleotid fosfodiesterazın kaybı, MBP ve PLP normal.
-Ağır vasküler endotel zedelenmesi, tromboze damarlar.
- Akson zedelenmesi
-OG demiyelinizan sürecin birincil hedefi "Dying baek oligodendrogliopathy"
<i>Patern 4:</i>
- Lezyonlar perivenöz dağılımlı
- Periplak beyaz cevherde primer oligodendrosit dejenerasyonu
- Makroflaj ve T hücre infiltrasyonu
- Lezyon içinde oligodendrositlerin total kaybı
- Apoptotik hücre ölümü
- Shadow plak yok
- Bazı gen defektleri?

Tablo2.1: MS lezyonlarında patolojik paternler

İmmünopatolojik incelemeler aktif MS lezyonlarında 4 patolojik patern varlığını göstermiştir.

Patern 1 (Makroflaj aracılı): Burada T hücre aracılı inflamasyon, makroflaj, mikroglia aktivasyonu, makroflaj toksinlerine bağlı demiyelinizasyon görülür. Lezyonlar, merkezinde küçük ven veya venülün bulunduğu perivenöz dağılımlı, IgG, kompleman depolanmasının olmadığı, OG'lerin canlı, T hücre ve makroflajların hâkim olduğu iltihabi infiltrasyona sahiptir. Keskin sınırlara sahip olan bu lezyonlarda hızlı ve hemen hemen tam remiyelinizasyon görülür. Bu patern akut, erken dönem MS ve MS şüphesi olanların bir kısmında görülür.

Patern II (Antikor Aracılı): Miyeline karşı toksik etkiler ve kompleman aracılı lizis ile demiyelinizasyon meydana gelir. Patern I'e benzer, ilave olarak miyelin yıkım alanlarında Ig ve kompleman birikiminin olduğu lezyonlar görülür.

Patern III (Distal oligodendropati): T hücre aracılı küçük damar vaskülit ve buna ikincil gelişen iskemik beyaz cevher hasarı sonucunda oluşur. Lezyon patolojisinde IgG ve kompleman birikimi yokken, T hücre, makrofaj aracılı inflamasyon, küçük damar vaskülitini düşündüren tromboze damarlar, distal OG uzantılarının dejenerasyonu, akson zedelenmesi, OG apoptozu ve demiyelinizasyon bulunur. ADEM, Balo'nun konsantrik sklerozu, viral nedenli beyaz cevher hastalıklarında bu paternde lezyonlar görülebilir.

Patern IV (Primer OG yıkımı ve ikincil demiyelinizasyon): T hücre aracılı inflamasyon, metabolik olarak hasarlı OG'lerde makrofajların etkisiyle oluşan lezyonlarda; apoptotik hücre ölümü, makrofaj ve T hücre infiltrasyonu, OG'lerin total kaybı ve plak çevresinde primer OG dejenerasyonu görülür. PPMS' de bu tip patern görülür.[39]

2.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Multipl skleroz, SSS'de beyin, spinal kord veya optik sinirin herhangi bir yerini etkileyebildiğinden SSS ile ilişkili hemen her semptomu yol açabilir. Hastalarda tek bir semptom veya semptomların birkaçı birlikte görülebilir. MS semptomlarını etiolojisine göre üçe ayırabiliriz. Birincisi primer semptom olarak anılan, direk olarak etkilenen nöronal yapı ile ilişkili semptomlardır. Örneğin; beyinde duysal liflerle ilgili bir alanda demiyelinizasyon varsa hipoestezi/parestezi gibi duysal semptomlar ortaya çıkarken, motor liflerin tutulumunda kas gücü kaybı oluşur. Meydana gelen bu durumlar ise sekonder semptomlar dediğimiz ve primer nedene bağlı olarak gelişen tablolardır. Örneğin; hareketsizlik neticesinde oluşan kontraktürler ve buna bağlı gelişen atrofi, osteoporoz gibi. Hastalığın kronik ve progresif olması tersiyer semptom dediğimiz depresyon, sosyal çevrede ve evlilikte sorunlar gibi durumlara neden

olabilmektedir. Hastaların çoğunda belirtiler günler, hatta saatler içerisinde artarak ortalama 2–6 hafta gibi bir süre devam etmektedir. Atakların %40 kadarında sekel meydana gelirken, bir kısmında ise tam olarak düzelme izlenmektedir.

2.5.1. Duyusal Semptom ve Bulgular

Multipl skleroz hastalarında hastalık sürecinde ve özellikle başlangıçta en sık görülen semptomlardandır. Dizestezi, allodini gibi pozitif duysal semptomlar görülebileceği gibi, hipoestezi şeklinde negatif duysal semptomlarda izlenebilir. Hastalar; karıncalanma, his kaybı, uyuşukluk, batma, ısıya ya da soğuğa karşı hassasiyet gibi şikâyetlerle gelebilmektedir. Haftalar veya aylar boyunca devam eden yakınmalar lezyonun bulunduğu lokalizasyon ile ilişkili olarak birkaç parmakta uyuşma, monoparestezi, hemihipoestezi şeklinde olabilir. “Lhermitte belirtisi”, hastaların üçte birinde görülmekte olup, boyunun öne doğru eğilmesiyle ortaya çıkan elektrik deşarjlarının boyundan omuriliğe doğru aşağı inen titreşim ya da elektrik çarpma hissi şeklinde hızlı ve kısa süreli ortaya çıkmasıdır.

2.5.2. Motor Semptom ve Bulgular

Multipl skleroz hastalarında motor semptomlar, kortikospinal, kortikobulber traktusların tutulumu, serebellar ve duysal yollardaki patolojilerinde birlikteliğiyle ortaya çıkar. Ekstremitelerdeki güç kaybı en sık görülen belirti olup, monoparezi, hemiparezi, paraparezi, quadriparezi şeklinde ortaya çıkabilir. Muayenede; Babinski pozitifliği, klonus, Hoffman, derin tendon reflekslerinde artma ya da refleks arkını segmental bir seviyede kesintiye uğratan lezyonlar sonucu azalma, spinal kord sakral segment lezyonlarında aşil refleksinde kayıp saptanabilir. Hastalığın ilerleyen yıllarında spastisite gelişebilir. Bu durum spastisitenin izlendiği kaslara göre eşya kavrama, oturma, yürüme, sfinkter ve cinsel fonksiyon bozukluğuna, hatta şiddetli ağrılara neden olabilir.

2.5.3. Görsel Semptom ve Bulgular

Optik nörit; MS da en sık görülen bulgulardan biri olup, tutulan gözde ve baş yarısında şiddetli ağrı hastaların %90'ında mevcuttur ve göz hareketleri ile

artar. Bulanık görme, santral, parasantral veya sentroçekal skotomlardan total görme kaybına kadar çeşitli şekillerde olabilir. İyileşme haftalar veya aylar sürebildiği gibi kalıcı sekeller izlenebilir. Herhangi bir muayene bulgusu olmada da subklinik optik sinir etkilenmesi olabilir. Görsel uyarılmış potansiyel tetkikinde latans uzaması ya da amplitüd kaybı izlenebilir. Diplopi; Beyin sapında III., VI. ve IV. Kranial sinirlerde etkilenme sonucu ortaya çıkar. Nistagmus; En sık bakışla uyarılan horizontal jerk nistagmusu saptanır. Görsel ve serebellar bozukluğu olan hastalarda pandüler nistagmus izlenebilir. İnternükleer oftalmopleji; Pons veya orta beyindeki lezyona bağlı olarak ipsilateral medial longitudinal fasikül lezyonunda gelişen klinik tablodur. Genç yaşlarda ortaya çıkması MS' un kuvvetli bir belirtisidir. Afferent pupil defekti (Marcus Gunn pupillası); Görme keskinliğinin hafif azaldığı optik sinir hastalıklarının saptanmasında önem taşır. Etkilenen gözde direkt ışık reaksiyonu normal olabilir ancak ışık kaynağı sağlam göze tutulduktan sonra tekrar etkilenen gözetutulduğunda pupillanın genişlediği görülür. Bu durum kiazmanın önünde bir iletim defektini gösterir.

2.5.4. Serebellar Semptom ve Bulgular

Hastaların yaklaşık %50'sinde serebellar etkilenme görülebilir. Bu etkilenme sonucunda; tremor, ataksi, nistagmus, dizatri, titübasyon ortaya çıkan bulgulardır.

2.5.5. Kranial Sinirlerin Tutulumu

Multipl skleroz hastalarında tek taraflı fasiyal paralizi %1–4 oranında görülmekle birlikte klasik tablodan farklı olarak tat duyusu hiç etkilenmez ve genelde tam iyileşme izlenir. Hastalarda fasiyal miyokimi, fasiyal paralizi sonrasında veya izole olarak gelişebilir. Trigeminal nevralji (%1), hemifasiyal spazmda izlenebilmektedir. Bilateral trigeminal nevralji MS için patognomonik olarak kabul edilmektedir.[40] Tat duyusu azalması ve işitme kaybı nadiren görülen tutulumlar arasındadır. Yutma fonksiyonlarında azalma tutulum yerine göre atak belirtisi olarak ya da hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilir. Baş dönmesi hastaların %15'inde ilk semptom olarak ortaya çıkabilir. Akut atak sırasında bulantı, kusma ve ambulasyonda bozulma tabloya eklenir.

2.5.6. Mesane Fonksiyonları Miksiyon bozukluğu

Hastalık süresi içinde hastaların % 80'inde görölmekte olup, hastaların % 5'inde ise başlangıç belirtisi olarak ortaya çıkmaktadır. İdrar kaçırma, sık idrara çıkma (detrusor hiperrefleksisi) ya da idrar yapamama (detrusor sfinkter dissinerjisi) şeklinde tutulan alana göre değişik şekillerde ortaya çıkabilir.

2.5.7. Bağırsak Fonksiyonları

Hastaların %50'sinde otonomik disfonksiyon, hareketlilikte azalma ve idrar kaçırma endişesi ile az sıvı tüketme nedenlerine bağlı olarak konstipasyon görölmektedir. Spinal tutulumu olan hastalarda gaita inkontinansıda görölebilir.

2.5.8. Cinsel Fonksiyonlar

Erkeklerde kadınlara göre daha fazla cinsel etkilenme görölür. Sıklıkla ereksiyon sorunu, daha az oranda ejakülasyon sorunları ortaya çıkar. Bu durum hastalığın direk tutulum etkisine bağlı olabildiği gibi, kendine güven eksikliği, yetersizlik duyguları gibi psikososyal faktörlere de bağlı olabilir.

2.5.9. Yorgunluk

Bazı hastalarda tek başına atak belirtisi olabileceği gibi devamlılık da arz edebilir. Değişik tipte yorgunluk paternleri görölebilir. Yorgunluk hastaların kendisine bağlı veya depresyon, uyku düzensizliği, noktüri gibi nedenlere sekonder de gelişebilir. Sıcak ve nemli ortamlarda ve öğleden sonraları artar. Bazı hastalarda dinlenmekle geçer, bazılarında mevsimlik değişkenlik gösterir. Sıcağa karşı aşırı duyarlılık olabilir. Artan vücut ısısının demiyelinize aksonda impuls iletimini bozması sonucu ortaya çıkar ve "Uhthoff Fenomeni" olarak adlandırılır.

2.5.10. Kognitif Bozukluklar

Multipl Skleroz hastalarının %45-60'ında değişik düzeylerde kognitif bozulmalar görölür. Yapılan son çalışmalar hem beyaz hem gri cevher lezyonlarının kognitif bozulamaya yol açtığını göstermektedir. Hastalığın

progresif tiplerinde kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın daha hızlı ilerlediği görülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda ise hastalığın özürülük düzeyi ile kognitif performansın korele olmadığı, kognitif bozulma olan vakalarda görüntülemelerde eş zamanlı SSS lezyonlarının olmayabileceği yönünde görüşler bildirilmektedir.[41]

2.5.11. Depresyon ve Duygudurum Bozuklukları

Multipl Skleroz hastalarında normal popülasyona göre depresyon sıklığı üç kat daha fazla ve yaşam boyu prevalansı %50 civarındadır. Depresyon hastalığın kendisinin yapısal etkisinden, immün disregülasyon ve nöroendokrin anormallikler, beyindeki lezyonların tutulum alanından kaynaklandığı gibi çoğu zaman hastalığın varlığına bağlı evlilik, sosyal, mesleki ilişkilerde bozulma, maddi sorunlar, kendine güven ve uyku sorunları gibi sekonder nedenlere bağlı olarak gelişmektedir. İntihar oranı normal popülasyona göre yedi kat fazla olmakla birlikte, bazı araştırmalarda ölümlerden %15'inin nedeni olarak görülmektedir.[42]Hastalığın ilerleyen aşamalarında psödobulber tutulumlara bağlı olarak anlamsız gülme, konuşma hatta psikotik bozukluk tabloları izlenebilmektedir. Psikotik epizod nadir olmakla birlikte hastalığın başlangıç bulgusu olarak da ortaya çıkabilir.[40]

2.5.12. Ağrı

Multipl Skleroz hastalarının üçte ikisinde görülen ağrı kısa süreli ya da çoğu zaman kroniktir. Spastisitesi olan ileri yaş hastalarda ciddi bir sorun olabilmektedir. Geceleri ve sıcak ortamlarda daha fazla izlenmektedir. Birkaç farklı ağrı tipi gözlenebilir.

2.5.13. Epileptik Nöbetler

Multipl Skleroz hastalarında normal popülasyonun yaklaşık iki katı sıklıkta görülen epileptik nöbetler, kortikal ve subkortikal bölgedeki lezyonları varlığına bağlı olabilmektedir.[43]

2.6. Klinik Seyir

Multipl Skleroz'un varyantları dahil edilmediğinde, tanımlanan yedi alt tipi mevcuttur.[44]

2.6.1 Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS) (Ataklar ve Düzelmelerle Gidişli MS) Hastalık

Hastaların yaklaşık % 85'i bu tip bir başlangıca sahiptir. Ataklar ve iyileşmelerle giden bir seyir vardır. İlk atak genelde tam veya tama yakın iyileşir. Tekrarlayan ataklarla hastalarda nörolojik sekeller belirginleşir. Bu tip daha sonraki dönemlerde sekonder progresif forma dönüşebilme özelliğine sahiptir.

2.6.2. Primer progresif multipl skleroz (PPMS)

Hastaların yaklaşık %15'inin ataklar olmadan sürekli progresyon göstermesi, kırk yaş üzerinde görülmesi ve kedin erkek oranının eşit olması karakteristik bulgularıdır. Bu klinik tipin radyolojik bulguları immünolojik yönü, kognitif yıkım bulguları SPMS tipine göre daha azdır.

2.6.3. Relapsing progresif multipl skleroz (RPMS)

Sürekli progresyon zemininde ataklarla seyreden klinik tiptir.

2.6.4. Sekonder progresif multipl skleroz (SPMS)

Hastalık RRMS tipinde başlayıp, atak sayısı arttıkça sürekli bir progresyon gözlenmesiyle uyumlu bir klinik gidişe sahiptir. Bayanlarda sık gözlenmesi kognitif yıkımın, radyolojik bulgularının ve immünolojik yönünün daha belirgin olması karakteristik özelliklerindedir.[44]

2.6.5. Benign MS

Multipl Skleroz hastalığının ağırlığına göre benign ya da malign olarak da isimlendirilebilmektedir. Hastaların %20'sinde benign gidiş söz konusudur. Benign varyantında az sayıda atak söz konusudur ve ataklar arasında uzun bir yatışma süreci vardır. Bu tabloda ilk belirtiler başladıktan 10 yıl sonra hastalarda tam iş gücü mevcut olup bağımsız hareket edebilmektedirler. Tanımlamalar arasında farklılık olmakla birlikte benign MS ilk 10 yıl içerisinde EDSS skorunun üç ve altında olan hastalar için kullanılmaktadır. Akut ve birçok semptomla

başlangıç gösteren, hızla ilerleyen ve ciddi özürülük meydana getiren kısa sürede ölümlü sonuçlanan olgularda fulminan seyirli malign MS terimi kullanılır. Ortalama ilk beş yılı iyi huylu geçiren hastaların gidişlerinde sonraki yıllar için iyi gidiş beklenti oranı yüksektir.

2.6.7. Spinal tutulumla giden şekli

Bu formda başlangıçtan beri spinal kord tutulumuna ait belirtiler mevcut olup daha çok ilerleyici gidiş söz konusudur. Medulla spinalis lezyonlarının varlığı prognostik açıdan olumsuz kriter sayılmaktadır.[45]

2.6.8. Klinik izole sendrom

Zaman içinde MS gelişen hastaların %85'inde klinik başlangıç tek bir beyaz cevher lezyonuna bağlı akut veya subakut bir nörolojik bozuklukla karakterize bir durumdur, bu durum klinik izole sendrom (KİS) olarak tanımlanır. Bu hastalarda yapılan geniş bir veri tabanlı çalışmada %21'inin optik nörit ile %46'sının uzun traktus belirti ve bulguları ile %10'nun beyin sapı sendromu ile %23'ünün de multifokal bozukluklarla ilk değerlendirmesi yapıldığı gözlenmiştir. Monosemptomatik veya klinik izole sendromda MRG bulgularına bakılır. Burada kriter olarak Barkoff ve Tintore'nin önermiş olduğu kriterleri esas alınır. MRG bulguları yeterli olmadığı durumlarda BOS'da oligoklonal bant değerine bakılır ve MRG takipleri yapılır. Burada da sonuca ulaşamadığında ikinci atak beklenir. KİS'den kaynaklanan akut işlev kaybı, izleyen düzelme ve kalıcı defisitlerin mekanizması zamanla daha iyi anlaşılmaktadır. KİS ve MS arasındaki ilişki, patogenezi mekanizmanın daha iyi anlaşılabilmesi hastalık seyrini etkileyen etkin tedavilerin gelişmesini de sağlayabileceği belirtilmektedir.

2.7. Hastalığın Tanısı

Tanı için öncelikle MS'i düşündüren, SSS tutulumu ile ilişkili klinik bulguların olması gerekmektedir. Tetkikler tanıyı desteklemek ve ayırıcı tanı için yapılır. Beyin-omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal bant (OKB) ve IgG indeksinin belirlenmesi MS tanısı için oldukça önemlidir.[46]

2.7.1. Tanı Kriterleri

Jean Martin Charcot'un hastalığı 1868 yılında tanımlamasından sonra bu alanda birçok kez tanı kriterleri oluşturulmuştur. İlk kez 1965 yılında Schumacker tanı kriterleri tanımlanmıştır.[47] Poser başkanlığında 1983 yılında toplanan komite MRG, BOS incelemesi ve nörofizyolojik testleri de değerlendirerek MS kriterlerini yeniden tanımlanmıştır.[48] McDonald tanı kriterleri ilk kez 2001 yılında toplanan uluslar arası panel tarafından tanımlanmış, 2005 yılında gözden geçirilmiş ve son halini 2010 yılındaki gözden geçirme sonrasında almıştır.[49]



2010 McDonald Tanı Kriterleri	
Klinik Tablo	MS Tanısı İçin Gerekli Ek Bulgular
İki ya da daha fazla atak^a; • Objektif klinik kanıt olan iki ya da daha fazla lezyon • Objektif klinik kanıt olan bir lezyon ile önceki ataka ^b dair kanıt varlığı	Yok ^c
İki ya da daha fazla atak^a; • Objektif klinik kanıt olan bir lezyon	Mekanda yayılım kriterlerinin sağlanması; ✓ MSS'nin MS için tipik dört alanından(periventriküler, jukstakortikal, infratentorial ve spinal kord) ^d en az ikisinde, bir ya da daha fazla T2 lezyon veya ✓ MSS'nin başka bir bölgesini etkileyen ikinci ataka ^a bekle
Bir atak^a; • Objektif klinik kanıt olan iki ya da daha fazla lezyon	Zamanda yayılım kriterlerinin sağlanması; ✓ Herhangi bir zamanda gadolinum tutan ve tutmayan lezyonların birlikte görülmesi veya ✓ Bazal MR görüntülerine göre, herhangi bir zamanda yeni T2 lezyonun ortaya çıkması veya ✓ İkinci ataka ^a bekle
Bir atak^a; • Objektif klinik kanıt olan bir lezyon(Klinik izole sendrom)	Mekanda ve zamanda yayılım kriterlerinin sağlanması: Mekanda yayılım için; ✓ MSS'nin dört alanından(1.periventriküler,2.jukstakortikal, 3.infratentorial,4.spinal kord) ^d en az ikisinde, bir ya da daha fazla T2 lezyon veya ✓ MSS'nin başka bir bölgesini etkileyen ikinci ataka ^a bekle Zamanda yayılım için; ✓ Herhangi bir zamanda gadolinum tutan ve tutmayan lezyonların birlikte görülmesi veya ✓ Bazal MR görüntülerine göre, herhangi bir zamanda yeni T2 lezyonun ortaya çıkması veya ✓ İkinci ataka ^a bekle
Primer progresif MS'i düşündürecek tarzda sinsi nörolojik progresyon	Bir yıl boyunca hastalığın progresyonu ve aşağıdaki üç kriterden ikisi ^e ; 1. Mekanda yayılım için MS için karakteristik beyin bölgelerinde (periventriküler, jukstakortikal veya infratentorial) bir ya da daha fazla T2 lezyon varlığı 2. Mekanda yayılım için spinal kordda iki ya da daha fazla T2 lezyon 3. Pozitif BOS(arıtılmış IgG indeksi ve/veya izoelektrik fokuslama yöntemi ile kanıtlanmış oligoklonal bantların varlığı)
^a : MS ataka; olay sırasında ya da geçmişte olan, MSS'nin akut demiyelinizan olayının, hastanın ifade ettiği ya da objektif kanıt olduğu, en az 24 saat süren ve enfeksiyon ya da ateşin olmadığı durumda tanımlanmıştır. Bu durum, eş zamanlı yapılan nörolojik muayene ile tespit edilmelidir.	
^b : İki atak için objektif klinik bulgulara dayanan tanı en güvenilirdir. Dokümente edilmiş objektif nörolojik bulguların yokluğunda geçmiş bir atakla uyumlu kanıt oluşturabilecek iki durum olabilir; eski semptomlara ait geçmiş klinik olay ya da önceki bir enflamatuvar demiyelinizan olaya ait karakteristik bulgular olmalı, ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir.	
^c : Ek teste gerek yoktur. Ancak MS tanısı bu kriterlere dayanan görüntüleme ile desteklenmelidir. Ancak görüntüleme ya da diğer testler (BOS) negatif ise MS tanısı koymada dikkatli olmak gerekir ve diğer alternatif tanımlar gözden geçirilmelidir. Klinik olayın daha iyi bir açıklaması olmamalı ve objektif kanıtlar MS tanısını destekler özellikte olmalı.	
^d :Gadolinyum tutması şart değildir.	
^e : Semptomatik spinal kord veya beyin sapı lezyonu dahil edilmez ve lezyon sayısına katkıda bulunmaz.	

Tablo 2.2. McDonald 2010 Kriterleri

2.7.2. BOS Bulguları

BOS incelemesi tek başına MS tanısı koydurmaz ya da tanıyı dışlatmaz ancak klinik kriterlere yardımcı olabilir. MS'de BOS'un makroskopik görünümü renksiz, berrak ve basıncı normaldir. Hastaların 2/3'ünde toplam lökosit sayısı normaldir, %5'inden azında 15/µl iken 50/µl'den fazlaysa ayırıcı tanıda başka

hastalıklar düşünölmelidir. BOS IgG değöerlerindeki tipik değışiklikler en faydalı bilgileri sağlar. Plazma hücre klonları SSS içinde çoğalarak antikor üretirler. Bu antikorlar BOS'un elektroforetik analizinde OKB olarak görölürler. SSS'de IgG üretimini yansıtan IgG indeksi anormalliği kesin MS tanısı konan hastaların %90'ında saptanır, indeksin 0,7'nin üzerinde olması anlamlıdır.[50]Son zamanlarda yapılan çalışmalarda KİS'den MS'e dönüşüm riski, pozitif BOS bulguları (intratekal OKB ya da kızamık, kızamıkçık ve rubella viruslerine karşı intratekal antikor üretimi [MRZ reaksiyonu]) olan hastalarda MRG bulgularından bağımsız olarak artmış bulunmuştur. Ayrıca KİS'den MS'e dönüşüm için en yüksek pozitif öngörücü değöer MRG ve BOS bulgularının birlikte değöerlendirilmesiyle elde edilmiştir.[51]

2.7.3. Uyarılmış Potansiyeller

Elektrofizyolojik yöntemler MS hastalığının tanısı, prognozun tayini ve tedaviye yanıtın izlenmesi gibi konularda günümüze kadar yoğun olarak çalışılmıştır. Görsel, işitsel, somatosensorial ve motor uyarılmış potansiyel çalışmalarında, uyaran sonrasında oluşan kortikal ya da periferik uyarımlar değöerlendirilir.[52]

2.7.3.1. Vizüel Uyarılmış Potansiyeller (VUP): Bir göze flaş ya da dama taşı şeklinde değışen uyarılar verilerek oksipital korteks üzerinden uyarılmış potansiyel (UP) yanıtları elde edilir. VUP kayıtlarında elde edilen en önemli değöer P100 dalgasıdır. Optik sinir ve maküler lifler MS hastalarında görme yollarının en sık etkilenen kısımlarıdır. Bu kilinik ya da subkilinik etkilenme P dalgasının latansı, amlitüdü ve şekli ile değöerlendirilir. Demiyelinizasyonun en önemli elektrofizyolojik yansıması olan iletim gecikmesinin göstergesi, latans uzamasıdır.[53]

2.7.3.2. Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller (BSUP): İşitsel uyarılmış potansiyel incelemesi sırasında kulağa verilen klik uyarısının ardından, korteks üzerinden elde edilen yanıt; periferik organı, subkortikal ve kortikal

yapıları değerlendirmeyi m¼mk¼n kılar. UP incelemeleri arasında patolojiyi ortaya koyma konusunda duyarlılığı en az olan incelemedir.[46]

2.7.3.3. Somatosensorial Uyarılmış Potansiyeller (SUP): Duyusal sinir ya da miks sinirin periferde uyarılması ve yanıtların primer duysal kortekse kadar olan yol ¼zerinden kayıtlanması esasına dayanır. SEP'ler MS'li hastaların %65-80'inde anormaldir.[53]

2.7.3.4. Motor Uyarılmış Potansiyeller (MUP): Korteks-kortikospinal yol-periferik sinir yapılarındaki işlevsel b¼t¼nl¼ę¼ değerlendirmenin yanı sıra korteksin eksitabilite durumu, kortikal alanların haritalanması ve plastisite gelişimini izlemeye imkan veren bir yöntemdir. Elektrik ya da elektromanyetik alan yardımıyla beynin uyarılması ve yanıtın periferden kayıtlanması esasına dayanır. Kesin MS tanılı olguların %68'i anormal bulgular verirken, klinikle ilişkili bir bulgu olmadan da %20 oranında anormallik varlığı g¼sterilmiřtir.[54]

2.7.4. G¼r¼nt¼leme alışmaları

2.7.4.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT) Bulguları

MS hastalarının değerlendirilmesinde BT, tedavi edilebilir, aynı semptomları yapabilen başka hastalıkların dışlanmasında kullanılmaktadır. MS lezyonlarında BT'nin sensitivitesi d¼ř¼kt¼r.[34]

2.7.4.2. Manyetik RezonansG¼r¼nt¼leme Bulguları:

Manyetik Rezonans G¼r¼nt¼leme (MRG), MS için ilk kez 1981 yılında kullanılmaya başlanmıştır. G¼n¼m¼zde hastalığın tanısında ve tedavinin etkinliğini belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır. Manyetik Rezonans G¼r¼nt¼leme ile erken d¼nemde tanı konan hasta sayısı artış g¼stermiřtir. Hastaların %90'ında MRG'de anormal bulgular g¼r¼lmektedir.[55]Multipl Skleroz alanında MRG ¼ temel bilgiyi ortaya koymaktadır. İlk olarak demiyelinizan lezyonların santral sinir sistemi boyunca yerleştiği alanlarda yayılım kriterini açıklığa kavuşturmaktadır. İkinci olarak tekrarlayan zamanlarda MRG

tetkiklerinde lezyonların zamansal dağılımını ortaya koymaktadır. Son olarak, klinik görünümü taklit eden olası farklı nedenlerin ayırıcı tanısına katkıda bulunmaktadır. [46] Manyetik Rezonans Görüntüleme, tedavinin izlenmesinde en güvenilir parametrelerden biridir. Multipl Skleroz'un tipik MRG bulguları olduğunda tanıda yüksek spesifitesi vardır, ancak MRG bulgularının olmaması, MS tanısını kesin olarak ekarte ettirmez.[56]Manyetik Rezonans Görüntüleme'de çoğu plak T1 ağırlıklı görüntülemelerde izo-hipointens, T2 ağırlıklı görüntülemelerde ise hiperintensdir. Multipl Skleroz lezyonları, yuvarlak veya oval olma eğilimindedirler ve büyüklükleri genellikle bir kaç mm ile bir kaç cm arasında değişmektedir.[51] Multipl skleroz olgularının %85'den fazlasında periventriküler, lateral ventrikül uzun aksına dik, ovoid yapıda ve çapı 0,5-3 cm arasında değişen lezyonlar görülür. İkinci sıklıktaki yerleşim alanı korpus kallozumdur. Klinik olarak kesin MS tanısı alan olguların %50-90'ında bu yerleşim görülür. Plaklar sentrum semiovale, beyin sapı ve serebellumda da yerleşim gösterebilirler. İlerlemiş olgularda, T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens olarak görünen, kara delik deneni lezyonlar görülebilir. Bunlar, belirgin nörolojik hasarı ve klinik progresyonu gösterir. Ayrıca kronik olgularda kortikal atrofi görülebilmektedir.[56]Multipl Skleroz lezyonlarının akut dönemde kontrast tutmasının nedeni kan beyin bariyerinin bozulmasıdır. Bunu vazojenik ödem ve demiyelinizasyon izler. Kan beyin bariyerinin düzelmesi için yaklaşık olarak 8 hafta gerekmektedir. Daha sonra 4-8 hafta içinde ödem çözülür, astrositik proliferasyon gelişir. Lezyonların kontrast tutması 6-12 hafta içinde giderek azalarak kaybolur.[34]Manyetik Resonans Görüntüleme'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması bu lezyonların daha çok MS ile uyumlu olduğunun bir göstergesidir. Manyetik Rezonans Görüntüleme bulguları ile hastaların özürülük durumu ve hastalığın klinik gidişi arasında zayıf bir ilişki vardır. Ancak T1 ağırlıklı görüntülerdeki kara deliklerin veya serebral ve spinal atrofinin ölçülebildiği, klinik ile daha korele yeni teknikler araştırılmaktadır.[57]

2.8. Multipl Skleroz'da Tedavi Seçenekleri

Multipl Skleroz'da hastalık süreci oldukça karışık olduğu için tedavisi zordur. Son yıllarda MS tedavisine çok sayıda seçenek eklenmiş ve yeni

tedaviler eklenmeye devam etmektedir. Bu bölümde çoğunlukla ülkemizde mevcut kullanımda olan ilaç tedavilerinden bahsedilecektir.

2.8.1. Atak Tedavisi

Atak belirtileri genellikle yeni gelişen semptomları içerir. 24 saat veya daha uzun süren nörolojik defisit olması gerekmektedir. Vücut sıcaklığında artışa sebep olarak klinik kötüleşmeye sebep olabilecek yani yalancı bir atak tablosuna yol açma ihtimali olan enfeksiyon gibi nedenler dışlanmalıdır. Enflamatuvar sürece ve bağışıklık sistemine etkileri nedeniyle kortikosteroidler kullanılır. Burada tedavideki başlıca hedef atakların ciddiyetini azaltmak ve kalıcı olabilecek defisitleri hafifletmektir. [64] Ataklarda kullanılan glukokortikoid tedavisi Kuzey Amerika ve Avrupa Nöroloji Federasyonu tarafından ilk seçenek tedavi olarak bildirilmiştir.[58] Ülkemizde MS atak tedavisi olarak 5, 7 veya 10 gün süreyle ardışık steroid tedavisi tercih edilmektedir.[59] Steroidleri tolere edemeyenler ya da tedaviye yanıtız olanlarda diğer seçenekler arasında ACTH veya ilk 60 günde plazmaferez yer almaktadır.[60]

2.8.2. Hastalık seyrini değiştirmeye yönelik tedaviler

Multipl Skleroz'da hastalık sıklığı özürülüğü belirleyen en önemli faktörlerden biri olduğundan atakları geciktirmek ya da atak sıklığını ve atağın şiddetini azaltmak büyük öneme sahiptir.

2.8.2.1. Birinci basamak tedaviler İnterferonlar

RRMS formları için onaylanmış ilk ilaç kategorisidir. Kullanılma yollarında ve etki sürelerindeki farklılıklar ile tam anlaşılammış bir etki mekanizmasına sahiptirler ancak enflamatuvar hücrelerin kan-beyin bariyerine geçmesine engel oldukları düşünülmektedir.[61] Hastalığın nüksetme oranlarını düşürdüğü ve görüntülemelerde hastalığın şiddetini azalttığı gösterilmiş olmasına rağmen hastalık ilerlemesini engelleyememektedir. En önemli yan etkileri grip benzeri semptomlar (tedavi öncesi ve sonrası antienflamatuvar ilaçlar ile yatıştırılabilir), depresyon, lokal cilt reaksiyonları, alerjik reaksiyonlar ve karaciğer anormallikleridir. Günümüzde İnterferon Beta-1b (Betaferon®), İnterferon Beta-

1a (Avonex®), İnterferon Beta-1a (Rebif®) yaygın olarak kullanılan interferonlardır. Glatiramer asetat (Copaxone®) da ilk basamak tedaviler arasındadır. Çalışmalar RRMS tipinde atakların sayısını azaltmada etkin olduğunu göstermiştir.[61]

2.8.2.2. İkinci basamak tedaviler(Oral tedaviler)

Fingolimod (Gilenya®), lenfosit üzerine SP1 reseptörlerini bloke ederek lenf organlarından ayrılışını engeller.[62] Alternatif hastalık seyrini değiştirmeye yönelik ilaçlar etkisiz olduğunda ya da iyi tolere edilemediği kanıtına ek olarak son bir yılda relaps görülen RRMS formunun tedavisinde onaylanmış ilk oral ilaçtır.[62] İlk doz bradikardisi, karaciğer enzimlerinde yükselme, maküler ödem, lenfopeni ve pnömoni yan etkileri arasındadır [69].Dimetil fumarat (Tecfidera®), nfr2 yolağını kullanarak antienflamatuar ve sitoprotektif etki gösterir.[63] Radyolojik bulguları düzelttiği ve relaps sıklığını azalttığı gösterilmiştir.Yan etkileri arasında “flushing”, proteinüri, lenfopeni, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve gastrointestinal huzursuzluk yer almaktadır. Teriflunamid (Aubagio®), otoantijenlere karşı gelişen B ve T hücre aktivasyonunu, proliferasyonunu ve fonksiyonlarını azaltır.[64] Yan etkileri karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, saç dökülmesi, GİS bulguları ve immünsüpresyondur.

2.8.2.3. Üçüncü basamak tedaviler

Natalizumab (Tysabri®; Anti-VLA-4 AB), etkisini T hücrelerinin kan beyin bariyerinden MSS'ye geçişini engelleyerek gösterir. Tekrarlayan MS'in tedavisi için 4 haftada bir monoterapi amaçlı intravenöz infüzyonu gerekmektedir. Engelliliğin kalıcı ilerlemesi riski ve klinik relaps oranını azalttığı gösterilmiş olsa da[65] önceki immünsüpresif kullanımı ve veya tedavi süresinin uzaması, hastada anti-JC antikörlerinin bulunduğu zaman Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML) ortaya çıkmasına sebep olmaktadır.[66] Bu nedenle hasta tedaviye başlanmadan önce hastada JC antikörleri aranmalıdır ve sadece önceki alternatif ilk basamak tedavilere tahammülsüzlük veya yanıtızsızlık gelişen ve son bir yılda 1 veya daha fazla atak geçirenlerde kullanılmalıdır.[67] Diğer sık yan etkileri arasında baş ağrısı, yorgunluk, idrar yolları enfeksiyonu, eklem ve

göğüs ağrısı yer almaktadır.[68] Alemtuzumab (Lemtrada®; anti-CD52), lenfositlerin büyük çoğunluğunu hedef alan monoklonal bir antikordur. Yılda bir kez damardan uygulanır. İlk uygulama 5 gün üst üste, ikinci uygulama 3 gün üst üste verilir. Arada başka bir tedavi verilmez. Otoimmün reaksiyon ciddi yan etkisidir.[69]

2.8.2.4. Dördüncü basamak tedaviler

İmmünsupresif ilaçlar olarak kullanılan azatiyopurin, siklofosamid, metotreksat, mitoksantron immün sistemin önemli komponentleri üzerinde yarattıkları inhibitör etki nedeni ile immün disfonksiyona neden olurlar. Özellikle progresif seyir gösteren MS alt tiplerinde ve immunmodulator tedaviye dirençli olgularda yaygın olarak kullanılmaktadırlar.[70] Mitoksantron (Novatron®), nörolojik engelliliği azaltan bir immünsüpresandır. Yılda 4 kez IV olarak kullanılır (en fazla 8-12 doz) ve MS'in progresif ve RRMS tiplerinde endikedir. Günümüzde MS'in progresif tipleri için onaylanmış tek ilaçtır. Bununla birlikte, lökopeni, alopesi ve karaciğer fonksiyon anormalliği yanında doza bağımlı kardiyotoksisite nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Siklofosamid (Endoksan®), alkileyici bir ajan olup lenfositler dahil hızla bölünen hücrelere sitotoksik etkiyle bağışıklık sistemini baskılar. Hem relapslarla giden hem de progresif seyreden MS tiplerinde faydalı olduğu bildirilmiştir. ACTH ve metilprednizolon ile birlikte kullanımın yararlı olduğu öne sürülmüştür. Hemorajik sistit ve malignite gelişimi ciddi yan etkileridir.

2.8.3. Destekleyici yaklaşım ve tedaviler

Yaşamının en verimli döneminde "MS" tanısı ile karşılaşan genç insanların bu tanıyı kabullenmeleri kimi zaman kolay olmamaktadır. MS tanısı konulan kişileri bilgilendirmek ve hastalığın bilinen olumsuzlukları kadar, iyi huylu seyretme olasılığı da vurgulanmalıdır. Gerektiği takdirde psikiyatrik destek veya psikolojik danışma hizmetleri de devreye sokulmalıdır. [71]

2.8.3.1. Semptomatik tedavi:

Spastisite: Bazı hastalarda özellikle alt ekstremitelerde spastisite gelişmekte ve hastanın yaşamını ciddi şekilde kısıtlayan nedenlerden biri olabilmektedir. Bu hastalarda medikal tedavi olarak öncelikle baklofen ve/veya tizanidine kullanılmakta, ayrıca fizyoterapi ve diğer tedavilere yanıt alınamayan ağır spastisite olgularında intratekal baklofen pompası kullanılmaktadır. Fokal spastisite durumunda botulinum toksin uygulamaları denenebilmektedir.[72]

Üriner sfinkter disfonksiyonu: Nadir olmayarak ürolojik konsültasyon, idrar kültür ve antibiyogramı ve ürodinamik incelemeler esas sorunu açığa çıkartmak açısından gereklidir. Nitekim mesanenin hiperaktif ya da hipoaktif olması veya sfinkterdetrussor dissinerjisinin saptanması uygun tedavi seçimini sağlayacaktır. Böylece sık idrara giden veya yetiştiremeyenlerde periferik etkili anti-kolinergik etkili ilaçların (oxybutynin, probantine, imipramin, vb) kullanımı gündeme gelirken, retansiyonu olanlarda bethanecol gibi kolinerjik ajanlar ve/veya dissinerjik mesanesi olanlarda olduğu gibi aralıklı kendiliğinden temiz-kateter (TAK) uygulamaları söz konusu olacaktır. Genellikle bu hastalarda bir idrar antiseptiği de seçilmektedir. Son zamanlarda hiperaktif mesanenin tedavisinde mesaneye botulinum toksin enjeksiyonları da kullanılmaktadır.

Cinsel sorunlar: Multipl Skleroz'lu kişilerin bir bölümünde cinsel disfonksiyon gelişmektedir. Erkeklerde erektil disfonksiyon, kadınlarda kuruluk önde gelen sorunlar olarak sayılmaktadır. Semptomatik tedavide sildenafil ve benzerleri, kadınlarda lubrikanlar yararlı sonuçlar verebilmektedir.

Paroksizmal ağrılar, kasılmalar ve epileptik nöbetler: Son zamanlarda nöro-protektif olarak gündeme gelen lamotrijin ve topiramet, ayrıca gabapentin, sodium valproate veya levatirasetam MS'te ortaya çıkan paroksizmal durumların tedavisinde yararlı sonuç sağlayabilir.

Fatigue: MS'lilerin önemli bir kısmında depresyon veya güç kaybı ile ilişkisiz ve gün içinde dalgalanmalar gösteren aşırı bir halsizlik hissi ya da fiziksel aktiviteyi takiben hemen ortaya çıkan aşırı bir yorgunluk halidir. "Fatigue" olarak adlandırılan bu semptomun tedavisinde hastaların yaklaşık % 60-70'inde kısmen de olsa iyi sonuç alınabilen Amantadin, ayrıca diğer seçenekler olarak narkolepsi ilacı olarak bilinen modafinil, düşük doz aspirin ve SSRI'lar da sayılabilir. [73]

Tremor: MS tremoru tedaviye en dirençli semptomlardan biri olup, gabapentin, klonazepam, karbamazepin, INH, pirasetam, propranolol gibi ilaçlar denenebilir, ancak yararlı ve kalıcı bir sonuç alınabilmesi nadirdir. Buna karşılık stereotaksik talamotomi ve daha yeni olarak talamik elektrostimulasyon (DBS) ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir.

Depresyon: Depresyon varlığında SSRI/SNRI gruplarındaki antidepresanlar öncelikli olarak seçilmektedir. Özellikle kognitif veya motor defisiti olan hastalarda antikolinerjik yan etkili antidepresanlar bu belirtileri ağırlaştırabileceklerinden dolayı öncelik taşımazlar. Patolojik ağlama/gülme durumlarında da SSRI'lar ilk düşünülmelidir.[74]

2.9. Multipl Sklerozda Kullanılan Ölçekler

2.9.1. Genişletilmiş Özürülük Durumu Derecesi (EDSS)

Klinik disabilitayı değerlendirmek için kullanılan araçlar arasında en sık Kurtzke Disabilite Status Skalası (DSS) ya da genişletilmiş formu (EDSS) kullanılmaktadır. İlk kez 1955 yılında Kurtzke tarafından Disability status scale (DSS) olarak sunulmuş, daha sonra 1983 yılında tekrar düzenlenerek EDSS olarak kullanıma geçmiştir. Bu skalada MS'te görülen nörolojik bozukluklarla özürülük birlikte değerlendirilebilmektedir. EDSS ordinal (sıralı) bir skaladır. 0 normal muayenede elde edilen nörolojik değerlendirme sonucu iken, 10 MS'e bağlı ölüm olarak değerlendirilmektedir. Bu skala ile özellikle 4 puanın üzerinde

değerlendirilen durumlarda hastanın ambulasyon kapasitesi hakkında değerli bilgiler verir.[75] EDSS skorlaması, sekiz adet fonksiyonel sistemin (FS) nörolojik muayenesine ve hastanın ambulasyon durumuna göre yapılmaktadır. Fonksiyonel sistemler piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, mesane ve bağırsak, görsel, serebral ve diğerleri olarak sıralanmıştır. Multipl Skleroz hastalarında yapılan değerlendirmelerde EDSS skorlarının bimodal dağılımı olduğu gözlenmiştir. Yapılan değerlendirmelerde, 1 ile 6. (unilateral destekle ambule hasta) skorlarda pik (tepe) saptanmaktadır. Bu bilgilerin ışığında, MS hastalarının takibinde, hastalığın klinik gidişi ve progresyonun değerlendirilmesinde EDSS kullanımı hekime kolaylık sağlamakta ve çok kıymetli bilgiler sunmaktadır.[76]

EDSS Hesaplaması:

- 0.0** Normal nörolojik muayene fonksiyonel sistemlerin(FS) tümünde 0 derece
- 0.5** Özürlülük yok, bir FS' de minimal bulgu
- 1.0** Özürlülük durumu yok birden fazla FS' de minimal bulgu (birden fazla FS'de 1.derece)
- 2.0** Bir FS' de minimal özürlülük (Bir FS de 2, diğerleri 0 veya 1. derece)
- 2.5** İki FS' de minimal özürlülük (İki FS 2 diğerleri 0 veya 1. derece)
- 3.0** Bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece diğerleri 0 veya 1) ya da üçveyadört FS' de hafif özürlülük (üç/dört FS 2. derece, diğerleri 0 veya 1) hasta tamamenambulatuar
- 3.5** Tam ambulatuar hasta, ancak bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS'de 3. derece)ve bir veya iki FS'de 2. derece veya beş FS'de 2. Derece (diğerleri 0 veya 1)
- 4.0** Yardımsız tam ambulatuar hasta. Bir FS'de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya1) günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamaklarınsınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden500 metre civarında yürüyebilir.
- 4.5** Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuar hasta, tam

günçalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veyaminimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS' de 4. derece görece olarak ağır özürülük (diğerleri O veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

5.0 Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak bir FS' de 5. derece, diğerleri O veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)

5.5 Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak bir FS' de 5. derece, diğerleri O veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)

6.0 Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tektarafli sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

6.5 Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki tarafli destek (koltuk değneği.

Baston v.b.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

7.0 Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir: yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)

7.5 Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm gününü geçiremez, motor tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS ve eşdeğerleri 4. derece bozukluk veren birden fazla FS)

8.0 Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalye hareket edebilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi

görebilir. (FSEşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

8.5 Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir. Bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde ve üstü dereceleri içerir)

9.0 Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir (genel FSEşdeğerlerinin çoğu grade 4+ kombinasyonları).

9.5 Tamamen çaresiz yatalak; etkin iletişim kurulamaz ya da yiyemez, yutamaz (genel FS eşdeğerleri hemen hepsi grade 4+ kombinasyonları).

10.0 MS' e bağlı ölüm.

2.9.2. Modifiye Asworth Skalası

Modifiye Ashworth Skalası spastisitenin şiddetinin belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Hekimin muayene sırasında hissettiği direncin subjektif olarak derecelendirmesi esasına dayanır. Ashworth skalası muayene eden kişinin ekstremiteyi tam hareket açıklığında hareket ettirirken karşılaştığı direncin değerlendirilmesine dayanır. Bohannon ve Smith 1+ derecesini ekleyerek ve bazı tanımları değiştirerek Modifiye Ashworth Skalası (MAS) geliştirmiştir.

MAS evrelemesi aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.[77]

EVRE	ÖZELLİKLER
0 (0)	Kas tonusunda artış yok
1 (1)	Etkilenen kısımlar fleksiyona veya ekstansiyona getirildiğinde, eklem hareket açıklığı (EHA) sonunda minimal direncin hissedilmesi veya yakalama-bırakma hissini varlığı
1+(2)	Hareket sırasında çekme hissi, EHA'nın yarısından azında hissedilen direnç
2 (3)	EHA'nın çoğunda hissedilir, ancak etkilenen kısım kolayca hareket ettirilir
3 (4)	EHA boyunca pasif hareket zordur
4 (5)	Etkilenen kısım fleksiyon veya ekstansiyonda rijid durumdadır

Tablo 2.3. Modifiye Ashworth Skalası

Pandyan ve ark. skalanın 1, 1+ ve 2 dereceleri arasında anlamlı fark saptanmadığını ve düşük derecedeki spastisiteyi değerlendirmek için geçerli bir ölçüt olamayacağını öne sürmüşlerdir.[78] Ansari ve ark. 2006'da MAS'dan 1+

değerini çıkarmış ve 2 değerini tekrar tanımlayarak (kas tonusunda belirgin artofi ve eklem hareket açıklığının ortasında yakalama ve kalan hareket açıklığında direnç ile karakterizedir, ancak etkilenen kısım kolaylıkla hareket ettirilir) Modifiye Modifiye Ashworth Skalasını (MMAS) oluşturmuşlar ve güvenilirliğinin çok iyi olduğunu ileri sürmüşlerdir.[79] Skorlamadaki farklılıklar kadar, pozisyonlama ve testin gerçekleştirilmesi ile ilgili standart kılavuzların eksikliğinin de sonuçların değişkenliğini etkilediği belirtilmiştir.[80]

2.9.3. Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği

Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği(PUKÖ), son bir ay içerisindeki uyku kalitesi ve uyku bozukluğunun tipi ve şiddeti konusunda ayrıntılı bilgi sağlayan öz bildirime dayalı bir tarama ve değerlendirme testidir. Toplam 19 sorudan oluşan formda 7 bileşene ait skorlar elde edilir. Bunlar, öznel uyku kalitesi, uykuya dalma süresi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğudur. Her bir madde 0-3 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Yedi bileşene ait skorların toplamı ise toplam PUKÖ skorunu vermektedir. Toplam PUKÖ skoru 0-21 arasında bir değer alabilir. Toplam skoru 5 ve altında olanların uyku kalitesi "iyi", 5'in üzerinde olanların ise uyku kalitesi "kötü" olarak değerlendirilir. Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeğinin iyi ve kötü uyuyanları ayırt edebilmede tanı duyarlılığı ve özgünlüğü (sırasıyla %89.6 ve %86.5) oldukça yüksek bulunmuştur. Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği skorunun 5'in üzerinde olması o kişinin uykusu ile ilgili en az iki alanda ciddi sıkıntı çektiğini ya da üç alandan daha fazla alanda hafif ya da orta şiddette sıkıntı çektiğini göstermektedir. Bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, Türkiye için uygun olduğu belirlenmiştir.[81]

2.9.4. WHOQOL-Bref(TR) Yaşam Kalitesi Ölçeği

WHOQOL yaşam kalitesi ölçeği WHOQOL grubu tarafından geliştirilmiştir. 100 maddeden oluşan bu testin aynı grup tarafından kısa formu olan WHOQOL-BREF geliştirilmiştir (The WHOQOL group 1998). Orjinal versiyonu 26 maddeden oluşan ölçeğin, Türkçe versiyonu 27 maddeden oluşmaktadır.

Fidaner ve arkadaşları (1999) tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır. Sorulara verilen cevaplar 5 şıklıdır. Yaşam kalitesi toplam puanı minimum 27, maksimum 135 arasında değişebilir. Ölçek bedensel (7 madde), ruhsal (6 madde), sosyal (3 madde), çevre (8 madde) alanlarını içermektedir. Türkçe versiyonunda WHOQOL-100'de ulusal soru olan 102. soru çevre alanına eklenerek çevre (TR) (9 madde) alanı oluşturulmuştur. Türkçe versiyon bu şekilde 5 alandan oluşmaktadır. Ölçek yaşam kalitesi ve genel sağlık maddelerinden oluşan iki genel maddeyi de içermektedir. Alan puanları, o alanı oluşturan maddelerin ortalamasının 4 ile çarpılması ile elde edilmektedir. Alan puanları 4-20 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmada ölçeğin Türkçe versiyonunun iç tutarlılığı oldukça yüksek düzeyde bulunmuştur.[82]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

“Multipl Skleroz Hastalarının Spastisite Derecesinin Uyku ve Yaşam Kalitesi ile İlişkisi” isimli çalışma 05.08.2015 tarih ve 13 karar no ile etik kurul tarafından uygun görülmüştür. Bu araştırma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz Dalı Polikliniği'nde ve Nöroloji Servisi'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya kliniğimiz takibinde olan Multipl Skleroz hastalarından kendi isteğiyle katılım esas alınmıştır.

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma; retrospektif, tanımlayıcı ve girişimsel olmayan bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Evrenin Tanıtılması

Çalışmaya halihazırda Multipl Skleroz tanısı olan yazılı onamları alınmış gönüllüler dahil edilmiştir. Çalışma 102 kişilik bir gruptan oluşmuştur.

3.3. Araştırmaya Kabul ve Ret Kriterleri

Çalışmaya 18 yaşından büyük ve McDonald Kriterlerine göre MS tanısı alanlar dahil edilmiştir. Çalışma için ret kriterleri arasında ise, Multipl Skleroz dışında spastisiteye sebep olma ihtimali olan başka bir kronik hastalığa sahip olmak mental retardasyon yer almaktadır.

3.4. Araştırmanın Veri Kaynakları ve Uygulama Şekli

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji Kliniğinde takip edilen 102 MS hastasının aydınlatılmış onamlarının alınması ardından Modifiye Ashworth Skalasına göre spastisite derecesi saptanmıştır. Ardından anket yoluyla sosyodemografik veriler öğrenilmiştir. Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği ile uyku kalitesi sorgulanmış, yaşam kalitesi değerlendirmesi için ise WHOQOL-BREF kullanılmıştır.

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezibilgi yönetim sisteminde yer alan Multipl Skleroz hastalarına ait sosyodemografik veriler, MS tipi, EDSS skoru, BOS'ta Oligoklonal Bant varlığı,

Uyarılmış Potansiyellerin sonuçları(VEP-SEP-BAEP) ile demiyelinizan plakların sayısı/lokalisasyonu verileri de incelenmiştir.

3.5. İstatistiksel İncelemeler

Elde edilen veriler elektronik ortamda SPSS 21.0 istatistik programına aktarılmıştır ve analizler bu programda yapılmıştır. Araştırma alanındaki verilerin bileşenleri arasındaki İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi, Ki-kare testi, Kendall's Tau sıra korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Multipl Skleroz hastalarında spatiste derecesinin uyku kalitesi ve yaşam kalitesi üzerine olan etkisini incelediğimiz çalışmamıza 102 gönüllü hasta dahil edildi.

Katılımcıların cinsiyet dağılımına baktığımızda %75,4 oranında kadın ağırlığı izlenmektedir.(Tablo-4.1)

Cinsiyet	Sayı	Yüzde
Erkek	26	25,5
Kadın	76	75,4
Toplam	102	100

Tablo 4.1: Katılımcıların cinsiyet dağılımı

Tablo 4.2'de belirtildiği üzere, katılımcıların %10,8'i bekâr, %80,4'ü evli, %9'u boşanmıştır.

Medeni Durum	Sayı	Yüzde
Bekâr	11	10,8
Evli	82	80,4
Boşanmış	9	8,8
Toplam	102	100

Tablo 4.2: Katılımcıların medeni durumu

Katılımcılara ait diğer sosyodemografik veriler aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.

Meslek	Sayı	Yüzde
İşçi	6	5,9
Memur	19	18,6
Serbest Meslek	14	13,7
Öğrenci	4	3,9
İşsiz	51	50,0
Emekli	3	2,9
Çiftçi	5	4,9
Toplam	102	100

Tablo 4.3: Katılımcıların mesleklere göre dağılımı

Eğitim Durumu	Sayı	Yüzde
Okur-Yazar Değil	6	5,9
İlköğretim Mezunu	42	41,2
Lise mezunu	28	27,5
Üniversite/Yüksekokul Mezunu	26	25,5
Toplam	102	100

Tablo 4.4: Katılımcıların eğitim durumu

Yaşadığı Yer	Sayı	Yüzde
Köy	18	17,6
Kasaba	32	31,4
Şehir	52	51,0
Toplam	102	100

Tablo 4.5: Katılımcıların ikametgâh yerleri

Aylık Gelir Düzeyi	Sayı	Yüzde
<500 TL	13	12,7
500-1000 TL	21	20,6
1000-2000 TL	29	28,4
2000-3500 TL	28	27,5
>3500 TL	11	10,8
Toplam	102	100

Tablo 4.6: Katılımcıların aylık gelir düzeyi

Hastaların %12,7'si 1 yıldan daha az süredir MS tanısı ile takipteyken, %20,6'sı 1-5 yıldır, %28,4'ü 5-10 yıldır, %27,5'i ise 10 yıldan uzun süredir MS tanısı ile takip altındadır.

Hastalık Takip Süresi	Sayı	Yüzde
<1 yıl	13	12,7
1-5 yıl	21	20,6
5-10 yıl	29	28,4
>10 yıl	28	27,5
Toplam	102	100

Tablo 4.7: Katılımcıların hastalık takip süresi

Hastaların %88,2'sinde MS haricinde başka bir kronik tıbbi rahatsızlık bulunmamaktadır. Başka bir tıbbi hastalığa sahip olanlar arasında ilk sırada %66,6 oranında metabolik sebepler yer almaktadır.(Tablo 8 ve Tablo 9)

Kronik Hastalık Durumu	Sayı	Yüzde
Kronik Hastalığı Olanlar	12	11,8
Kronik Hastalığı Olmayanlar	90	88,2
Toplam	102	100

Tablo 4. 8: Katılımcıların kronik hastalık durumu

Kronik Hastalık Tipi	Sayı	Yüzde
Metabolik	8	66,6
Vasküler	1	8,3
Otoimmün	1	8,3
Diğer	2	16,6
Toplam	12	100

Tablo 4.9: Katılımcıların kronik hastalık tipi

Çalışmaya katılmayı kabul eden MS hastalarının %72,5'i Relapsing Remitting Multipl Skleroz tanısıyla takipteyken, %18,6'sı Sekonder Progresif Multipl Skleroz, %8,8'i ise Primer Progresif Multipl Skleroz tanısıyla takip altındadır.

MS Tipi	Sayı	Yüzde
RRMS	74	72,5
PPMS	9	8,8
SPMS	19	18,6
Toplam	102	100

Tablo 4.10: Katılımcıların MS Tipi

Katılımcıların %79,4'ü profilaksi amacıyla interferon veya glatiramer asetat kullanırken, %10,8'i immünsupresif tedavi, %2,9'u ise oral MS ilacı kullanmaktadır. Hastaların %6,9'u ise ilaçsız takip edilmektedir.

Kullandığı İlaç	Sayı	Yüzde
İlaçsız Takip	7	6,9
İmmünmodulator Tedavi	81	79,4
Oral MS İlaçları	3	2,9
İmmüsupresif Tedavi	11	10,8
Toplam	102	100

Tablo 4.11: Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar

Hastalardan teşhis aşamasında alınan BOS örneklerinde bakılan oligoklonal bant varlığı retrospektif olarak incelendiğinde %76,3'lük kesimin (+) olarak saptandığı görülmüştür.

BOS Parametreleri	Sayı	Yüzde
OKB (+)	29	76,3
OKB (-)	9	23,7
Toplam	38	100

Tablo 4.12: BOS Parametreleri

Hastaların uyarılmış potansiyel sonuçları Tablo 13, Tablo 14 ve Tablo 15'te özetlenmiştir.

VEP Sonucu	Sayı	Yüzde
Bilateral Normal	40	43,9
Bilateral Uzamış	35	38,4
Sağ Gözde Uzamış	6	6,5
Sol Gözde Uzamış	10	10,9
Toplam	91	100

Tablo 4.13: Hastaların VEP sonuçları

SEP Sonucu	Sayı	Yüzde
Normal	64	71,1
Anormal	26	28,9
Toplam	90	100

Tablo 4.14: Hastaların SEP sonuçları

BAEP Sonucu	Sayı	Yüzde
Normal	85	94,4
Anormal	5	5,6
Toplam	90	100

Tablo 4.15: Hastaların BAEP sonuçları

Hastaların demiyelinizan lezyonlarının yerleşim yeri incelendiğinde %96'sında mutlaka supratentorial en az bir adet lezyonun olduğu dikkati çekmektedir.

Demiyelinizan Lezyonların Yerleşimi	Sayı	Yüzde
Supratentorial	21	20,6
Servikal	1	1,0
Supratentorial+İnfratentorial	5	4,9
Supratentorial+Servikal	25	24,5
İnfratentorial+Servikal	1	1,0
Servikal+Torakal	2	2,0
Supratentorial+İnfratentorial+Servikal	9	8,8
Supratentorial+İnfratentorial+Torakal	1	1,0
Supratentorial+Servikal+Torakal	24	23,5
Supratentorial+İnfratentorial+Servikal+Torakal	13	12,7
Toplam	102	100

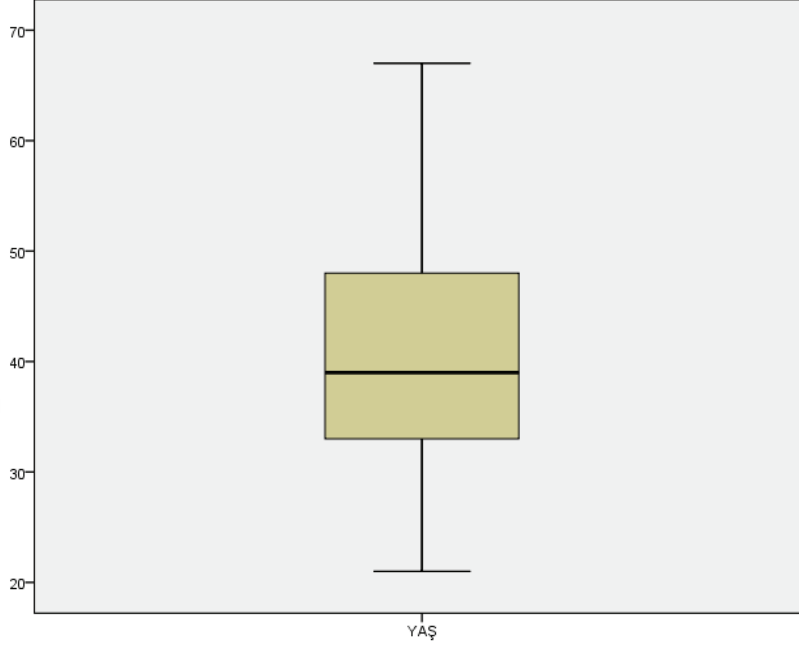
Tablo 4.16: Hastaların demiyelinizan lezyonlarının yerleşim yerleri

Hastaların demiyelinizan lezyonlarının sayısı incelendiğinde 5'ten az lezyona sahip olanların oranı %12,7 iken sayısı 20'den fazla lezyona sahip olanların oranı %10,8 olarak saptanmıştır.

Demiyelinizan Lezyonların Sayısı	Sayı	Yüzde
<5	13	12,7
5-10	21	20,6
10-15	29	28,4
15-20	28	27,5
>20	11	10,8
Toplam	102	100

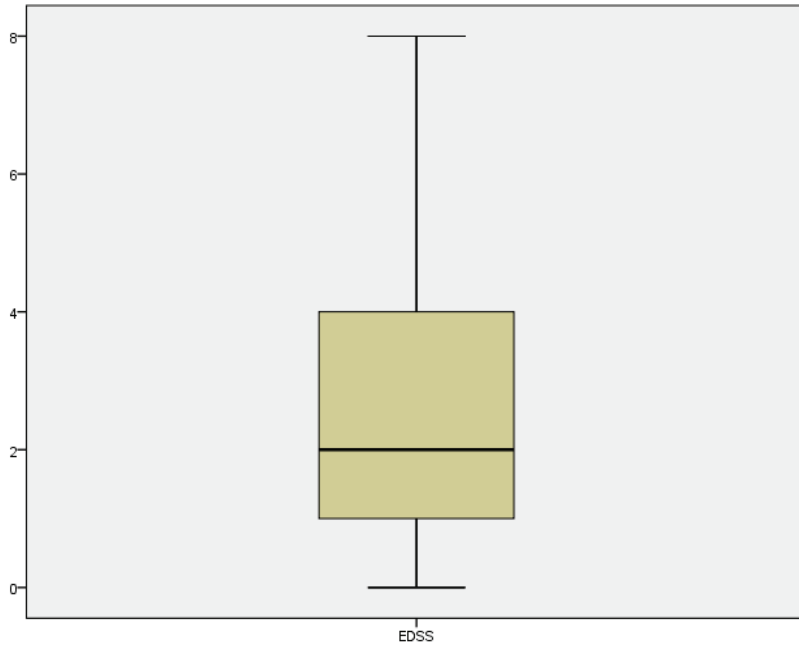
Tablo 4.17: Katılımcıların demiyelinizan lezyonlarının sayısı

Katılımcıların yaş dağılımı incelendiğinde ortalama değer $40,8 \pm 10,5$ olarak saptanırken ortanca değer 39(21-67) olarak hesaplanmıştır.



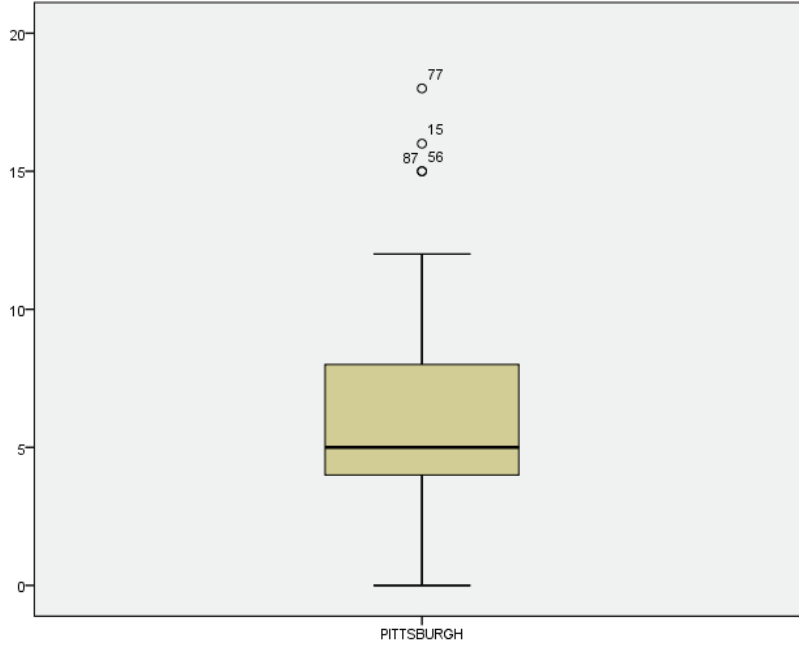
Grafik 4.1: Hastaların yaş dağılımları

Hastaların EDSS skorları incelendiğinde, ortalama değer $2,7 \pm 2,1$ ortanca değer 2(0-8) olduğu saptanmıştır.



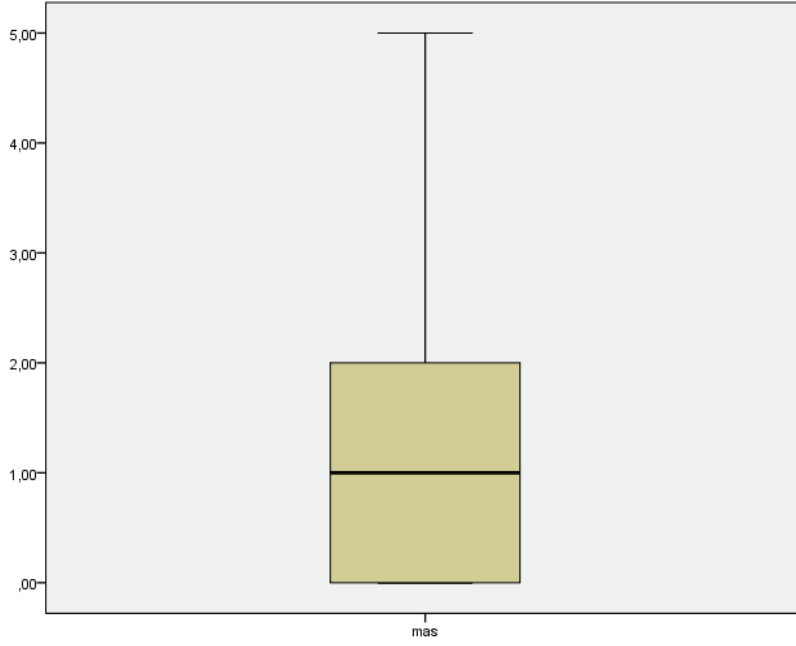
Grafik 4.2: Hastaların EDSS değerleri

Katılımcıların Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeğinden aldıkları puanların ortalaması $6,1 \pm 3,6$ saptanırken, ortanca değer 5(0-18) olarak ölçülmüştür. Hastaların 52'si(%50) 5 ve altında puan alarak normal uyku kalitesi sınıfında yer almıştır. Hastaların 50'si(%50) 6 ve üzerinde puan alarak kötü uyku kalitesine sahip bireyler olarak tasnif edilmiştir.



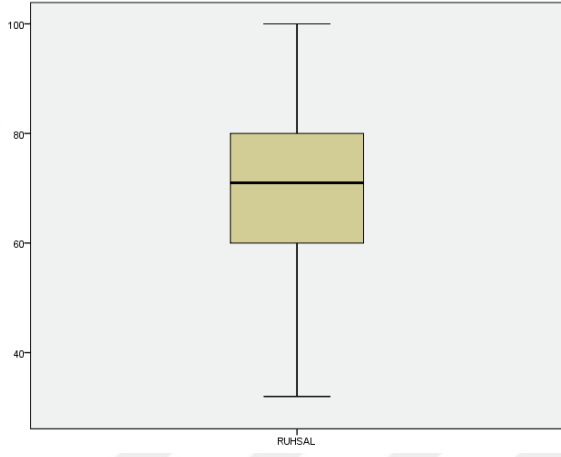
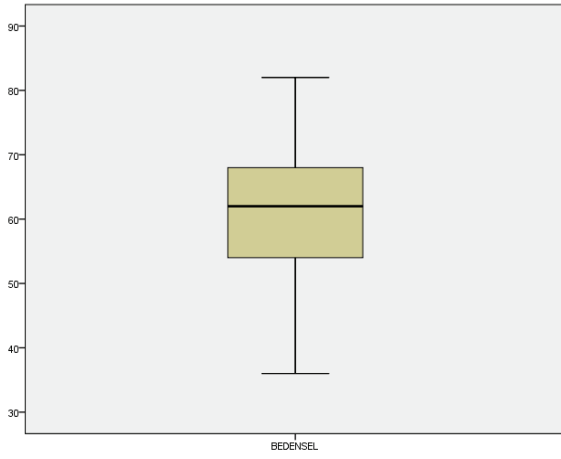
Grafik 4.3: Hastaların PUKİ puanı değeri

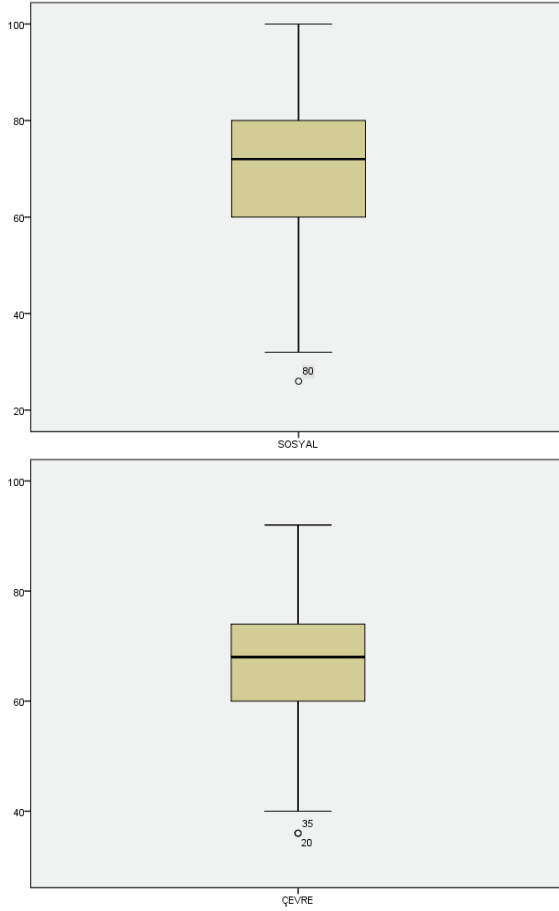
Katılımcıların Modifiye Ashworth Skalasından aldıkları puanların ortalaması $1,3 \pm 1,4$ saptanırken, ortanca değer 1(0-5) olarak ölçülmüştür.



Grafik 4.4: Hastaların Modifiye Ashworth Skalası değerleri

WHOQOL BREF(TR) ile değerlendirilen yaşam kalitesinin bedensel, ruhsal, sosyal ve çevresel alt başlıklar halindeki parametreleri Grafik 4.5'te özetlenmiştir. Bedensel testte ortalama $61,0 \pm 11,0$ ortanca 62(36-82), Ruhsal testte ortalama $69,7 \pm 13,1$ ortanca 71 (32-100), Sosyal testte ortalama $71,0 \pm 18,3$ ortanca 72(26-100), evre testinde ortalama $67,4 \pm 12,4$ ortanca 68(36-92) olarak hesaplanmıştır.





Grafik 4.5: Hastaların Whoqol Bref(TR) Ölçek Sonuçları

Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği Puanı normal(≤ 5 puan) olanlar ile anormal(>5 puan) olan grupların spastisite derecesiyle karşılaştırması incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir. Multipl Skleroz hastalarında spastisite derecesi arttıkça uyku kalitesi kötüleşmektedir. (Tablo 4.18)

	Pittsburgh Normal		Pittsburgh Anormal		P*
	Ort \pm SD	Ortanca (min-max)	Ort \pm SD	Ortanca (min-max)	
Modifiye Ashworth Skalası	0,9 \pm 1,1	1,1(0-4)	1,7 \pm 1,5	1(0-5)	0,005

Tablo 4.18: Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği Puanı normal(≤ 5 puan) olanlar ile anormal(>5 puan) olan grupların spastisite derecesiyle karşılaştırması
P* Mann Whitney –U Testi

Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği sonuçlarına göre sınıflandırılmış grupların EDSS skorları ile karşılaştırmalı analizi yapıldığında anlamlı sonuç elde edilememiştir.(Tablo 4.19)

	Pittsburgh Normal		Pittsburgh Anormal		P*
	Ort±SD	Ortanca (min-max)	Ort±SD	Ortanca (min-max)	
EDSS	2,3±1,8	2,0(0-7,5)	3,1±2,4	2,7(0-8)	0,121

Tablo 4.19: PittsburghUyku Kalitesi Ölçeği Puanı normal(≤ 5 puan) olanlar ile anormal(>5 puan) olan grupların EDSS skoruyla karşılaştırması
P* Mann Whitney –U Testi

Yukarıda belirtildiği üzere hastaların %72,5'i Relapsing Rremitting Multipl Skleroz tanısıyla takipteyken, %18,6'sı Sekonder Progresif Multipl Skleroz, %8,8'i ise Primer Progresif Multipl Skleroz tanısıyla takip altındadır. Bu grupların PUKÖ puan gruplarıyla karşılaştırmalı analizinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir.(Tablo 4.20)

	PUKÖ Değeri		p*
	Normal	Anormal	
RRMS	42	32	0,058
SPMS	5	14	
PPMS	5	4	

Tablo 4.20: Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği Puanı normal(≤ 5 puan) olanlar ile anormal(>5 puan) olan grupların MS tipiyle karşılaştırması
P* Ki-kare testi

Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği değerleri kendi aralarında gruplandırılmadan, yalnızca nümerik olarak, MS tipi ile yapılan karşılaştırmalı analizde de durum değişmemiştir. MS Tipi ve Uyku kalitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.(Tablo 4.21)

	Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği Değeri		p*
	Ort±SD	Ortanca (min-max)	
RRMS	5,8±3,8	5,0(0-18)	0,211
SPMS	7,3±3,5	7,0(3-15)	
PPMS	5,8±3,1	5,0(2-11)	

Tablo 4.21: Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği Puanının MS tipleriyle karşılaştırması
P* Kruskal Wallis Testi

MS Hastalarının yaşam kalitesini inceleyen WHOQOL-Bref(TR) ölçekleri incelendiğinde, her bir alt tipi için geçerli olmak üzere spastisite değeri, EDSS puanı ve uyku kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif zayıf korelasyon saptanmıştır, MAS derecesi arttıkça yaşam kalitesi tüm ölçeklerde düşmektedir. Aynı şekilde, EDSS skoru arttıkça ve uyku kalitesi bozuldukça da benzer biçimde daha düşük yaşam kalitesi saptanmıştır.(Tablo 4.22)

	WHOQOL BREF BEDENSEL	WHOQOL BREF RUHSAL	WHOQOL BREF SOSYAL	WHOQOL BREF ÇEVRE
Modifiye Ashworth Skalası	r= -0,344 p= 0,000	r= -0,326 p= 0,000	r= -0,214 p= 0,006	r= -0,186 p= 0,014
EDSS	r= -0,385 p= 0,000	r= -0,299 p= 0,000	r= -0,206 p= 0,006	r= -0,160 p= 0,029
PUKÖ Puanı	r= -0,224 p= 0,002	r= -0,224 p= 0,002	r= -0,279 p= 0,000	r= -0,331 p= 0,000

Tablo 4.22: Whoqol Bref(TR) yaşam kalitesi ölçeğinin MAS, EDSS ve PUKÖ puanı ile karşılaştırması
P* Kendall'in Tau Sıra Korelasyon Katsayısı

WHOQOL-Bref(TR) ölçeğinin MS tipleriyle yapılan karşılaştırmalı analizinde her alt tipinde geçerli olmak üzere, RRMS formunda, Progresif formlara göre yaşam kalitesi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.(Tablo 4.23)

	WHOQOL BREF BEDENSEL	WHOQOL BREF RUHSAL	WHOQOL BREF SOSYAL	WHOQOL BREF ÇEVRE
RRMS(74 HASTA)	60,51	59,28	57,91	55,82
PPMS (9 HASTA)	32,89	20,94	19,78	31,17
SPMS (19 HASTA)	25,24	35,68	41,55	44,32
P*	0,000	0,000	0,000	0,030

Tablo 4.23: Whoqol Bref(TR) yaşam kalitesi ölçeğinin MS tipleriyle karşılaştırması
P* Kruskal Wallis Testi

Demiyelinizan lezyonların sayısı ise yaşam kalitesi ve uyku kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı yoktur. Yine cinsiyetin uyku ve yaşam kalitesi üzerine etkisi saptanamamıştır.

5. TARTIŞMA

Multipl Sklerozda yaşam kalitesini etkileyen faktörler yalnızca nörodejeneratif sürecin sebep olduğu demiyelinizan lezyonlar, SSS atrofisi ve ataklar değildir. Multipl Skleroz heterojen klinik prezentasyonu itibarıyla da yaşam kalitesini ciddi derecede etkilemektedir.

Esasında hastayı hekime yönlendiren süreç demiyelinizan lezyonların sebep olduğu majör duyuşal veya motor nörolojik semptomların yanında uyku problemleri, mesane disfonksiyonu, seksüel yakınmalar, spastisite, yorgunluk ve depresif duygudurum gibi tıbbi yakınmalardır. Dolayısıyla MS hastalarının tanı ve tedavi süreçlerinde, majör nörolojik problemlerin yanısıra diğer belirtilerin de kendilerine has ölçüm yöntemleriyle değerlendirilmesi ve tedavi sürecinde dikkate alınması önemlidir.

Tedavi rejimlerinin değişmesiyle birlikte tüm hastalıklarda olduğu gibi Multipl Skleroz hastalığında da mortalite ve morbidite oranında belirgin düşüş izlenmektedir. Bu durum geleneksel ölçüm metotlarının geçerliliğın azalmasına yol açmaktadır. Kökleri çok öncelere gitmekle birlikte 1980'lerden başlayarak, bir klinik uygulamanın ya da sağıaltım alternatifinin başarısı veya başarısızlığı, biyolojik ve demografik göstergelere ek olarak, o hastalığın yaşam kalitesine yaptığı olumlu veya olumsuz gelişmelerle de değerlendirilmeye başlanmıştır. Yani sağılık girişiminin başarısı, hastalığın yol açtığı ağrı, halsizlik ve yeti yitimi (disabilite) ve daha geniş olarak da bireyin bedensel, psikolojik ve sosyal iyilik durumu ile değerlendirilmelidir.[83]

Çalışmamıza katılan hastaların demografik özellikleri MS epidemiyolojisi ile uyumludur. [84] Katılımcıların %75,4 ü kadın cinsiyette, %53'ü lise ve üzeri eğitim seviyesinde, %82,4'ü kasaba ve kentlerde yaşamaktadır. Gönüllülerin yaş ortalaması $40,8 \pm 10,5$ şeklinde hesaplanmıştır. Hastaların %12,7'si 1 yıldan daha az süredir MS tanısı ile takipteyken, %20,6'sı 1-5 yıldır, %28,4'ü 5-10 yıldır, %27,5'i ise 10 yıldan uzun süredir MS tanısı ile takip altındadır. Leray ve

arkadaşlarının güncel epidemiyoloji çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir.[19]

Multipl Skleroz hastalığı ve yaşam kalitesi ilişkisi söz konusu olduğunda ise, birbirinden bağımsız birçok özürülük çeşidi mevcut olduğundan genel yaşam kalitesi ölçekleri kullanımı gündeme gelmiştir. Çünkü MS hastalığı görme yetisindeki kayıptan mesane fonksiyon bozukluğuna, spastisiteden uyku problemlerine kadar birçok farklı yakınmaya neden olmaktadır. Dolayısıyla tek bir soruna odaklanan ölçeklerin MS takip sürecinde faydası sınırlıdır.

Uluslar arası kaynakçada WHOQOL'un, yaygın olarak nörolojinin birçok alanında yaşam kalitesini değerlendirme aracı olarak kullanıldığı görülmektedir. Özel olarak MS'te WHOQOL'un kullanımı Avustralya'da Wollin ve arkadaşlarının, İspanya'da ise Carrasco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda güvenilir bulunmuştur. Yine özürülük derecesinin MS'te yaşam kalitesini hangi yönde etkilediğine dair yaptığı bir çalışmada Wynia ve arkadaşları da WHOQOL'u kullanmıştır.[85] Yalnızca Multipl Skleroz hastalığına özgül MSOQL, LMSQOL ve MusiQOL gibi ölçekler de vardır. Bu ölçeklerin avantajı MS'e özgün klinik sorunları ve özürülüğü daha iyi incelemesi, dezavantajı ise çevre ve sosyal durumu hesaba katmayarak genel bir yaklaşım sergileyememesidir.

Özürülüğün yaşam kalitesine olan etkisinin incelendiği bir MS çalışmasında, mental fonksiyonların etkisinin yaşam kalitesindeki temel belirleyen olduğu iddia edilmiştir. Yorgunluğun en sık görülen belirti olduğu ve hastalığın ciddiyet derecesini etkilediği saptanmıştır. Bunun dışında depresyon, kronik ağrı, mesane fonksiyonları ve seksüel disfonksiyonlar da üzerinde durulması gereken başlıklardır.[86] Bu çalışmada WHOOL-BREF bedensel, ruhsal, sosyal ve çevre alanlarının hepsinde özürülük derecesini göstermede başarılı ilan edilirken, SF-36 bu başarıyı yalnızca bedensel alanda gösterebilmiştir.

Kronik hastalıklarda yaşam kalitesinin önemine yerel bir gözle bakmayı deneyen iki çalışma vardır. Yunanistan'ın sağlık hizmeti sunumunun ve ilaç kullanımının bağımsız değişken olup olmadığının sorgulandığı çalışmada[87] ve İspanya'ya bölgesel bir ölçek olan SWLS(Yaşam memnuniyet ölçeğinin İspanyol versiyonu) ile kıyaslama yapılan bir analizde WHOQOL BREF kullanılmıştır.[88]

Çalışmamızda yaşam kalitesini değerlendirmek için WHOQOL'un Türkçe versiyonunu kullandık ve MS hastalarının yaşam kalitelerinin tüm alanlarda düşük olduğunu saptadık. Bedensel testte ortalama $61,0 \pm 11,0$ ortanca 62(36-82), Ruhsal testte ortalama $69,7 \pm 13,1$ ortanca 71(32-100), Sosyal testte ortalama $71,0 \pm 18,3$ ortanca 72(26-100), Çevre testinde ortalama $67,4 \pm 12,4$ ortanca 68(36-92) olarak hesaplandı. Başka bir nörolojik hastalık veya sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubumuz olmadığından karşılaştırmalı analiz yapılmamıştır. Literatürde MS'te WHOQOL çalışılan yayınlarda çalışmamızdan daha düşük puanlar elde edilmiştir. Jovanovic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama değerler Bedensel testte 51,82 Ruhsal testte 56,67 Sosyal testte 63,26 Çevre testinde 52,24 puan olarak hesaplanmıştır.[89] Çalışmamızın ortalama değerleri, Jovanovic'in kontrol grubunun puanları ile yakınlık göstermektedir. Uğuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki sonuçlar da Jovanovic'in çalışmasını destekler niteliktedir. Ortalama değerler Bedensel testte 54,40 Ruhsal testte 51,95 Sosyal testte 62,50 Çevre testinde 65,45 puan olarak hesaplanmıştır.[90] Kaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sonuçlar da benzerdir. Ortalama değerler, Bedensel testte 53,50 Ruhsal testte 54,00 Sosyal testte 62,90 Çevre testinde 63,20 puan olarak hesaplanmıştır. WHOQOL sonuçlarını literatüre göre daha yüksek saptamamızın nedeni, hastaların hemen hemen tamamının sosyoekonomik seviyesinin, Türkiye'nin diğer kentlerine göre, yüksek olması ve sağlık hizmetine ulaşımın kolay olduğu Çanakkale'de yaşamaları olabilir.[91]

Çalışmamızda EDSS skorunun, spastisite derecesinin, uyku kalitesinin ve MS tipinin yaşam kalitesi üzerine etkisi olduğunu saptadık.($p < 0,005$) Uğuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EDSS skorunun yaşam kalitesi üzerine etkisi olmadığı; ancak major depresyon varlığının önemli bir etken olduğu

gösterilmiştir.[90] Soyuer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, EDSS skorları ile FAMS kullanılarak ölçülen yaşam kalitesi arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada yaşam kalitesi üzerine olan anlamlı etkisiyle yorgunluğun önemine dikkat çekilmiştir.[92] Onat ve arkadaşlarının yaptığı 68 hastadan oluşan bir çalışmada yaşam kalitesini ölçmek için SF-36 testi kullanılmış ve uyku kalitesi ile anlamlı bağlantı olduğu iddia edilmiştir.[93]

İran'da Sarraf ve arkadaşlarının MSQOL, PUKÖ ve EDSS skorlarını karşılaştırdığı 140 MS hastasını kapsayan çalışmada EDSS skorunun arttıkça yaşam kalitesi puanının düştüğü gösterilmiştir.($r = -0,48$, $p < 0,001$) [94] Konu ile ilgili en geniş kapsamlı çalışmalardan biri Wynia ve arkadaşlarına aittir. 245 hastayı kapsayan ve 7 yıl süreli izleme dayanan bu çalışmada, EDSS < 4,5 olan hastalarda yaşam kalitesinin ve özürülük derecesinin anlamlı olarak değiştiği, yüksek EDSS hastalarında yaşam kalitesinin daha istikrarlı seyrettiği görülmüştür. EDSS >7 hastalarda mortalite oranları %24 gibi ciddi bir rakama ulaşmaktadır.

Multipl Sklerozun tipi ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen yeterli çalışma yoktur. Çalışmamızda MS tipleriyle yapılan karşılaştırmalı analizinde her alt tipinde geçerli olmak üzere, RRMS formunda, Progresif formlara göre yaşam kalitesi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

Yaşam kalitesi kavramı, hastanın sosyal, bedensel, ruhsal ve çevresel olarak günlük yaşamdaki fonksiyonlarını sağlıklı olarak sürdürebilmesine dayanan bir tanımlamadır. Kişinin öz bildirimine dayanmaktadır ve bir tür memnuniyet saptamasıdır. Literatür incelendiğinde Multipl Skleroz hastalarında ağrı, uyku kalitesi, depresyon, mesane problemleri üzerinde durulmuştur. Çalışmamızda MS tipinin, EDSS'nin, MAS derecesinin ve PUKÖ puanının yaşam kalitesi üzerinde anlamlı etkisi olduğunu saptadık.

Yaşam kalitesini etkileyen önemli faktörlerden biri olan uyku sorunları, Multipl Skleroz hastası bireylerde ayrıca üzerinde durulması gereken konulardan biridir. Uyku bozuklukları toplumda çok yaygın görülen sağlık sorunlarından biridir. Bir kaç örnek vermek gerekirse, orta yaştaki erkeklerin %4'ü ve kadınların %2'si uyku apne sendromunun minimal kriterlerini rahatlıkla karşılamaktadır.

İnsomnia prevalansı %6-18 olarak izlenirken, kadınların %10'una yakın kesimi huzursuz bacaklar sendromuna sahiptir.

Yukarıda bir kısmından bahsettiğimiz ve toplumda sık görülen uyku bozuklukları yanında MS hastaları uyku problemleriyle ko-morbid olarak karşılaşmaktadır. Uyku bozukluklarının MS'teki yerini saptamanın zorluğu da buradan kaynaklanmaktadır. Örneğin, MS hastalarında sık rastlanan bir semptom olan yorgunluğun, MS'ten mi yoksa uyku problemlerine sekonder olarak mı geliştiğini tespit etmek kolay değildir. Ancak MS ile uyku bozuklukları arasında bir bağlantı olduğu kesindir.[95] Huzursuz bacaklar sendromu MS hastalarında dört kat daha sık görülmektedir. Yine bazı MS hastalarında narkolepsi benzeri tabloya sık rastlanmaktadır. Bahsedilen yakınmaların birer bağımsız değişken mi yoksa MS'in doğrudan bir sonucu mu olduğu konusunda kesin karar vermek zordur; ancak polisomnografi çalışmaları MS hastalarında %74'e kadar varan bir oranda uyku bozukluğu prevalansı olduğundan söz etmektedir. [96]

Multipl Sklerozda uyku bozukluklarının prevalansını saptamayı amaçlayan 18 çalışmadan oluşan bir meta-analizde, narkolepsi %0-1,6; huzursuz bacaklar sendromu %14,4-57,5;REM uyku davranış problemleri %2,22-3,2 ve uyku apnesi ise %7,14-58,1 olarak saptanmıştır. Uyku bozukluklarının çeşitliliği göz önünde bulundurulduğunda; miyokardiyal enfarktüs, serebrovasküler hastalık ve gündüz uyuklamalarının altında yatan nedenlerin başında geldiği daha iyi anlaşılmaktadır.[97]

Leonavicius ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da MS hastalarının %9,9'unda hafif derecede, %14,9'unda orta derecede, %29,7'sinde ağır derecede uyku problemi vardı. Kadın cinsiyet, ileri yaş, yüksek özürlülük oranı, yorgunluk, ağrı, mesane problemleri, nokturi, ilaç kullanımı, depresyon ve anksiyete kötü uyku kalitesi sebeplerindendi.[98]

Multipl Sklerozda uyku kalitesinin düşüklüğüne dair görüş birliği hâkimken, etiyoloji noktasında ortak karar yoktur. Leonavicius ve arkadaşları,

kötü uyku kalitesine sahip MS hastalarındaki muhtemel en ciddi sebebin yorgunluk olduğunu iddia etmişlerdir.[98]

Çalışmamızda MS'te yaygın görülen bir semptom olan spastisite derecesinin uyku kalitesine olan etkisi incelendi. Uyku kalitesi, Pittsburgh Uyku kalitesi Ölçeği puanına göre değerlendirildi. Beş ve altındaki puanlar iyi uyku kalitesini gösterirken, 6 ve üzerindeki puanlar uyku kalitesindeki düşüklüğü göstermektedir. Pittsburgh Uyku kalitesi Ölçeği, uyku bozukluklarında sık kullanılan ve güvenilirliği yüksek olan bir testtir. Veauthier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PUKÖ puanlarına göre kötü uyku kalitesine sahip bireylerde, ağrı şiddeti yüksektir ve depresif bulgular istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ancak PUKÖ puanları arasındaki fark polisomnografi testleriyle doğrulanamamıştır.[99]

Spastisite bir veya bir grup kasın dışarıdan verilen ani uyarıya karşı geliştirdiği anormal direnç durumudur. Diğer üst motor nöron hasarıyla oluşan nörolojik bulgulardan, hızlı yanıtı karşı gelişen aşırı direnç hali ile ayırt edilebilir. Üst motor nöron sendromunun komponentlerinden biri olarak spastisite, artmış spinal refleksler, kas hiperreaktivitesi, fleksör spazmlar ve istem dışı hareketler ile karakterizedir. Multipl Skleroz hastalığında spastisitenin nasıl oluştuğu halen gizemini koruyor olsa da spinal, supraspinal ve serebral disfonksiyon muhtemel neden olarak düşünülebilir. İnhibitör görev üstlenen dorsal retükulospinal traktus ile uyarıcı rol oynayan bulbopontin tegmentum bölgesi arasındaki denge kaybı spinal kord boyunca anormal proprioseptif girdiye yol açmaktadır. Klinik prezentasyon, lezyonun lokalizasyonu ile doğrudan ilintilidir

Multipl Skleroz'da spastisite beyin, spinal kord veya her ikisinin birden hasarına bağlı olabilir. Alt ekstremitelerde spastisiteye, üst ekstremitelerdekine göre iki kat daha sıklıkta rastlanmaktadır. İmmobilite ve tekerlekli sandalyeye bağımlılığa kadar geçen süre tahmininde, hastalığın başında saptanan spastisite derecesi önemli bir prediktif değer olarak düşünülmektedir. İmmobilitenin yol açtığı kas atrofisi, kollajen doku kaybı, kemik mineral yoğunluğunda düşme,

artmış kardiyovasküler risk ve pulmoner sorunlar spastisitenin başlıca komplikasyonları arasındadır.[100]

Spastisite ve uyku problemleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Çalışmalarda karşılıklı etkileme potansiyelinden söz edilmektedir. Uyku problemleri, kas tonusu ve rijiditesi üzerindeki olumsuz etkisinden dolayı spastisite derecesini arttırmakla birlikte; spastisitenin kendisi de yol açtığı ağrı ve mesane problemleri nedeniyle uyku kalitesi üzerinde negatif bir etkide bulunmaktadır.[100]

Çalışmamızda 102 MS hastası içerisinde, hastaların 52'si(%50) 5 ve altında puan alarak normal uyku kalitesi sınıfında yer almıştır. Hastaların 50'si(%50) 6 ve üzerinde puan alarak kötü uyku kalitesine sahip bireyler olarak tasnif edilmişti ve spastisite derecesi arttıkça, uyku kalitesinde düşme olduğunu saptadık ($p=0,005$).

Multipl Sklerozun tanı ve tedavi sürecini belirlemede kullanılan EDSS duyuşal, motor ve serebellar birçok parametreyi kapsamaktadır. Ancak çalışmamızda EDSS skoru ile uyku kalitesi arasında anlamlı bir bağlantı saptayamadık ($p=0,121$). Dolayısıyla MS hastası olup uyku probleminden yakınan hastalarda, hastalığın birçok açıdan değerlendirilmesine imkân veren EDSS skoru yerine, spastisite derecesine ağırlık verilmesi anlamlı olabilir. Onat ve arkadaşlarının 68 MS hastası arasında yaptığı çalışmada da EDSS skoru ile uyku kalitesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,151$). Fiziksel rol güçlüğü, ağrı ve vitalite derecesi uyku kalitesini etkileyen bağımsız değişkenler arasındadır. Multipl skleroz hastalarında spastisite, immobilité ve sfinkter bozuklukları uykunun bölünmesine neden olabilmektedir. Hastalığın seyrinde %40-70 oranlarında görülen, özellikle bacakları etkileyen ve ağırlı olabilen spastisite; insomni oluşumunda önemli bir faktördür. Onat ve arkadaşlarının çalışması da, bizim çalışmamız ile uyumlu şekilde spastisitenin uyku bozukluğu olan MS hastalarında daha fazla olduğunu göstermiştir.[93] Aynı çalışmada immobilité açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında

ambulasyon durumunun farklı olmadığı gözlemlenmiş, ağrı, nörojenik mesane semptomlarının ve solunum paterninde değişkenliğe yol açma ihtimali yüksek olan REM uyku davranış problemlerinin önemine dikkat çekilmiştir.

Leonavicius'un çalışması EDSS ve uyku kalitesi arasındaki ilişki konusunda tartışmalı sonuçlar içermektedir. Cinsiyet ve hastalık süresi ile EDSS arasında bağlantı bulunmazken; EDSS skoru <4 ve ≥ 4 olarak sınıflanıp PUKÖ puanı ile arasındaki ilişki analiz edildiğinde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada spastisite faktörler listesine alınmamış ancak spastisitenin en büyük nedenlerinden biri olduğu "ağrı" bağımsız bir değişken olarak gösterilmiştir.[101]

Vitkova ve arkadaşlarının 120 hastadan oluşan serisinde hem EDSS hem de ağrı uyku kalitesini anlamlı derecede etkileyen faktörler olarak öne çıkmıştır. Bu çalışmada hastalığın süresi, uyku kalitesini önemli derecede etkileyen bir değişken olarak saptanmıştır.[102]

Çalışmamızda hastalığın tedavi sürecinde önemli yer kaplayan demiyelizan lezyonların sayısının ve lokalizasyonun uyku kalitesi ile arasında bağlantı saptanamamıştır.($p>0,005$) Onat ve arkadaşlarının çalışmasında beyin sapında plak bulunan hastaların daha kötü uyku kalitesine sahip olduğu yönünde veri elde edilmiştir.[93]

Yaşam kalitesini etkileyen en önemli etmenlerden biri uyku bozukluklarıdır.[97]Multipl Sklerozda uyku problemleri, özel olarak değerlendirilmesi gereken bir konudur. Tedavi sürecinde de üzerinde ciddiyle durulması gereken spastisite derecesi, etiyolojide bağımsız bir değişken olarak önemli etmenler arasında yer almaktadır.

6. SONUÇLAR

Multipl Skleroz hastalarında spastisite derecesinin uyku ve yaşam kalitesine etkisinin araştırıldığı çalışmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

1. Çalışmaya 102 hasta katılmıştır. Katılımcıların cinsiyet dağılımına baktığımızda %75,4 oranında kadın ağırlığı izlenmektedir.
2. Hastaların %12,7'si 1 yıldan daha az süredir MS tanısı ile takipteyken, %20,6'sı 1-5 yıldır, %28,4'ü 5-10 yıldır, %27,5'i ise 10 yıldan uzun süredir MS tanısı ile takip altındadır.
3. Hastaların %88,2'sinde MS haricinde başka bir kronik tıbbi rahatsızlık bulunmamaktadır. Başka bir tıbbi hastalığa sahip olanlar arasında ilk sırada %66,6 oranında metabolik sebepler yer almaktadır.
4. Çalışmaya katılmayı kabul eden MS hastalarının %72,5'i Relapsing Rremitting Multipl Skleroz tanısıyla takipteyken, %18,6'sı Sekonder Progresif Multipl Skleroz, %8,8'i ise Primer Progresif Multipl Skleroz tanısıyla takip altındadır.
5. Katılımcıların yaş dağılımı incelendiğinde ortalama değer $40,8 \pm 10,5$ olarak saptanırken ortanca değer 39(21-67) olarak hesaplanmıştır.
6. Hastaların EDSS skorları incelendiğinde, ortalama değer $2,7 \pm 2,1$ ortanca değer 2(0-8) olduğu saptanmıştır.
7. Katılımcıların Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeğinden aldıkları puanların ortalaması $6,1 \pm 3,6$ saptanırken, ortanca değer 5(0-18) olarak ölçülmüştür. Hastaların 52'si(%50) 5 ve altında puan alarak normal uyku kalitesi sınıfında yer almıştır. Hastaların 50'si(%50) 6 ve üzerinde puan alarak kötü uyku kalitesine sahip bireyler olarak tasnif edilmiştir.
8. Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği Puanı normal(≤ 5 puan) olanlar ile anormal(>5 puan) olan grupların spastisite derecesiyle karşılaştırması incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir. Multipl Skleroz hastalarında spastisite derecesi arttıkça uyku kalitesi kötüleşmektedir.

9. Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği sonuçlarına göre sınıflandırılmış grupların EDSS skorları ile karşılaştırmalı analizi yapıldığında anlamlı sonuç elde edilememiştir.
10. MS tipinin PUKÖ puan gruplarıyla karşılaştırmalı analizinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir.
11. MAS derecesi arttıkça yaşam kalitesi tüm ölçeklerde düşmektedir. Aynı şekilde, EDSS skoru arttıkça ve uyku kalitesi bozuldukça da benzer biçimde daha düşük yaşam kalitesi saptanmıştır.
12. WHOQOL-Bref(TR) ölçeğinin MS tipleriyle yapılan karşılaştırmalı analizinde her alt tipinde geçerli olmak üzere, RRMS formunda, Progresif formlara göre yaşam kalitesi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.
13. Demiyelinizan lezyonların sayısı ise yaşam kalitesi ve uyku kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı yoktur. Yine cinsiyetin uyku ve yaşam kalitesi üzerine etkisi saptanamamıştır.

Multipl Skleroz hastalığının tedavisi planlanırken mutlaka bireysel düzenleme esas alınmalıdır. Bireysel düzenleme ise nörolojik tablonun kendisinden çok sonuçlarıyla ilgilidir. Çevrenin, genetik temelin, ruhsal ve ekonomik tablonun da belirleyici olduğu yaşam kalitesini artırmak primer hedefler arasındadır.

Gerek EDSS gerekse de MAS ile saptanan spastisite derecesi arttıkça yaşam kalitesi düşmektedir. Ancak EDSS'nin uyku kalitesine doğrudan etkisi yoktur. Multipl Skleroz hastalığında sık rastlanan ve çeşitli klinik testlerle kolaylıkla açığa çıkarılabilen en büyük sorunlardan biri uyku bozukluklarıdır. Uyku problemlerinin etiyojisinde spastisite anlamlı bir rol oynamaktadır. MS'li hastalarda tedavi stratejisi belirlerken spastisitenin ve uyku bozukluklarının üzerinde durulması önem taşımaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Feldman RG, Y.R., Koella WP, *Spasticity*. Disordered Motor Control. 1980, Chicago.
2. RR, Y., *Spasticity: A review*. Neurology, 1994. **44**(8): p. 12-23.
3. Mutluay, F.K., *Multipl Skleroz Rehabilitasyonu*. Türk Nöroloji Dergisi 2006. **12**(2): p. 134-143.
4. Svensson J., B.S., Nilsson P., *Costs and quality of life in multiple sclerosis patients with spasticity*. Acta Neurol Scand., 2014. **129**(1): p. 13-20.
5. Merlino G, F.L., Lenchig C, Valente M, CargneluttiD, PicelloM, Serafini A, Dolso P, Gigli GL, *Prevalence of 'poor sleep' among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status*. Sleep Med Journal, 2009. **10**(1): p. 26-34.
6. Bamer AM, J.K., Amtmann D, Kraft GH. , *Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis, 2008. **14**(8): p. 1127-1130.
7. Şule Şahin ONAT, S.Ü.D., Sumru ÖZEL, *Multipl Sklerozda Uyku Bozukluğunun Fonksiyonel Durum ve Yaşam Kalitesi İle İlişkisi* Journal of Neurological Sciences 2014. **31**(3): p. 450-460.
8. AM Bamer, K.J., D Amtmann, GH Kraft, *Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis, 2008. **14**(8): p. 1127-1130.
9. Ruth Ann Marrie, N.R., Jeffrey Cohen, Maria Trojano, Per Soelberg Sorensen, Gary Cutter, Stephen Reingold, Olaf Stuve, *A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2015. **21**(3): p. 342-349.
10. Middel B1, K.-U.H., Bouma J, Staal M, Oenema D, Postma T, Terpstra S, Stewart R, *Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997. **63**(2): p. 204-209.
11. Tachibana N, H.R., Hirsch NP, Miller DH, Moseley IF, Fish D. , *Sleep problems in multiple sclerosis*. Eur Neurol, 1994. **34**(6): p. 320-323.
12. Brass SD, D.P., Proulx-Therrien J, Auerbach S. , *Sleep disorders in patients with multiple sclerosis*. Sleep Med Rev, 2010. **14**(2): p. 121-129.
13. Haliloğlu, S., et al., *Relationship between functional status and quality of life in multiple sclerosis*. Medeniyet Medical Journal, 2009. **24**(3): p. 129-133.
14. Koçer, E., et al., *Quality of life in multiple sclerosis patients: impact of depression and physical limitations?* JMOOD, 2011. **1**(2): p. 63-67.
15. Compston DAS, C.C., Lassman H, McDonald WI, Miller D, Noseworthy J, Smith K, Wekele H. , *Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. 2005: Churchill Livingstone Elsevier.
16. Motaharinezhad, F., et al., *The effect of mood and cognition on relationship between sleep disturbances and fatigue in people with multiple sclerosis*. Koomesh, 2016. **17**(3): p. Pe613-Pe619, En69.
17. Lassmann, H., W. Brück, and C. Lucchinetti, *Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy*. Trends In Molecular Medicine, 2001. **7**(3): p. 115-121.
18. Lublin F, M.A., *Multiple Sclerosis and other inflamatory demyelinating diseases of the central nervous system*, in *Neurology in Clinical Practice* D.R. Bradley WG, Fenichel GM, Lankovic J, Editor. 2008, Elsevier. p. 1583-1621.
19. Leray, E., et al., *Epidemiology of multiple sclerosis*. Revue Neurologique, 2016. **172**(1): p. 3-13.
20. Bhatia, R., P. Bali, and R. Chowdhary, *Epidemiology and genetic aspects of multiple sclerosis in India*. Annals of Indian Academy of Neurology, 2015. **18**: p. S6-S10.

21. Börü, Ü.T., et al., *Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey*. Neuroepidemiology, 2006. **27**(1): p. 17-21.
22. Börü, U.T., et al., *Prevalence of multiple sclerosis: door-to-door survey in three rural areas of coastal Black Sea regions of Turkey*. Neuroepidemiology, 2011. **37**(3-4): p. 231-235.
23. Çelik, Y., et al., *Prevalence of Multiple Sclerosis in the Metropolitan Area of Edirne City, Turkey*. Balkan Medical Journal, 2011. **28**(2): p. 193-196.
24. Alp, R., et al., *The Prevalence of Multiple Sclerosis in the North Caucasus Region of Turkey: Door-to-Door Epidemiological Field Study*. Multipl Skleroz Prevelansı: Türkiye'nin Kuzey Doğusunda Epidemiyolojik Saha Çalışması., 2012. **49**(4): p. 272-275.
25. Stadelmann, C., C. Wegner, and W. Bruck, *Inflammation, demyelination, and degeneration -- Recent insights from MS pathology*. BBA - Molecular Basis of Disease, 2011(2): p. 275.
26. Weiner HL, S.J., *DiseasePathogenesis*, in *Multiple Sclerosis, Diagnosis and Therapy*, S. JM, Editor. 2012, Wiley-Blackwell: UK. p. 3-25.
27. Poser, C.M., *Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history*. Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum, 1995. **161**: p. 11-22.
28. Kakalacheva, K., C. Munz, and J.D. Lunemann, *Viral triggers of multiple sclerosis*. BBA - Molecular Basis of Disease, 2011(2): p. 132.
29. Wilier J.C, E.G.C., *Susceptibility to multiple sclerosis: interplay between genes and environment*. Current Opinion in Neurology, 2000. **13**: p. 241-247.
30. Ascherio, A. and K.L. Munger, *Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection*. Annals of Neurology, 2007. **61**(4): p. 288-299.
31. Sotelo, J., et al., *The participation of varicella zoster virus in relapses of multiple sclerosis*. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2014. **119**: p. 44-48.
32. Tschochner, M., et al., *Identifying patient-specific Epstein-Barr Nuclear Antigen-1 genetic variation and potential autoreactive targets relevant to multiple sclerosis pathogenesis*. PLoS ONE, 2016. **11**(2): p. e0147567-e0147567.
33. Eraksoy, M., *Multipl skleroz'un genetiği*. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi, 2004. **2**: p. 166-170.
34. Bradley, W.G. and R.B. Daroff, *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. Bradley's Neurology in Clinical Practice. Vol. 6th ed. 2012, Philadelphia, PA: Saunders.
35. Ko, H.C., et al., *Lhermitte's Sign following VMAT-Based Head and Neck Radiation- Insights into Mechanism*. PLoS ONE, 2015. **10**(10): p. 1-13.
36. Trapp, B.D., et al., *Pathogenesis of tissue injury in MS lesions*. Journal of Neuroimmunology, 1999. **98**: p. 49-56.
37. Bennett, J.L. and O. Stuve, *Update on Inflammation, Neurodegeneration, and Immunoregulation in Multiple Sclerosis: Therapeutic Implications*. CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY, 2009. **32**(3): p. 121-132.
38. Weber, M.S. and B. Hemmer, *Cooperation of B cells and T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis*. Results And Problems In Cell Differentiation, 2010. **51**: p. 115-126.
39. Akpınar, Z., et al., *Multipl sklerozun immünopatolojisi*. Immunopathology of multiple sclerosis, 2007. **23**(2): p. 99.
40. Boz, C., *Multipl Sklerozda klinik bulgular ve semptomlar*. Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics, 2009. **2**: p. 9-14.
41. Guimarães J, J.S.M., *Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis*. Front Neurol, 2012. **3**: p. 74.
42. Maier, S., et al., *DEPRESSION IN MULTIPLE SCLEROSIS - REVIEW*. Romanian Journal of Neurology, 2015. **14**(1): p. 22-29.

43. Viveiros, C.D. and R.M.P. Alvarenga, *Prevalence of epilepsy in a case series of multiple sclerosis patients*. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 2010. **68**(5): p. 731-736.
44. Oğul, E., *Klinik Nöroloji*, E. Oğul, Editor. 2002, Güneş Tıp Kitapevi: İstanbul.
45. Ropper, A.H., et al., *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Vol. 8th ed. 2005, New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division.
46. Karabudak, R., *Temel ve Klinik Nöroimmünoloji*. 1 ed, ed. R. Karabudak. 2013, Ankara: Ada Yayıncılık.
47. Schumacker GA, B.G., Kibler RF, *Problems Of Experimental Trials Of Therapy In Multiple Sclerosis: Report By The Panel On The Evaluation Of Experimental Trials Of Therapy In Multiple Sclerosis*. Ann N Y Acad Sci, 1965. **122**: p. 552-568.
48. Poser, C.M., D.W. Paty, and L. Scheinberg, *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols*. Annals of Neurology, 1983. **13**(3): p. 227-231.
49. Milo, R. and A. Miller, *Review: Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis*. Autoimmunity Reviews, 2014. **13**: p. 518-524.
50. *Merritt's neurology*, ed. S. AS. 2005, Multiple Sclerosis: Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
51. *Revised McDonald Criteria: The Persisting Importance of Cerebrospinal Fluid Analysis Reply*. 2014, 2014-02-12T09:22:07Z.
52. Schlaeger, R., et al., *Combined visual and motor evoked potentials predict multiple sclerosis disability after 20 years*. Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 2014. **20**(10): p. 1348-1354.
53. Kıyıoğlu, N., *Multipl Skleroz Tanısında Elektrofizyolojik Yöntemler*. Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics, 2009. **2**: p. 58-64.
54. Beer, S., K.M. Rösler, and C.W. Hess, *Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria*. Journal Of Neurology, Neurosurgery, And Psychiatry, 1995. **59**(2): p. 152-159.
55. Grimaud, J., et al., *Correlation of magnetic resonance imaging parameters with clinical disability in multiple sclerosis: a preliminary study*. JOURNAL OF NEUROLOGY, 1999. **246**(10): p. 961-967.
56. Javed, A. and A.T. Reder, Associate editor: M.M. Mouradian: *Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis*. Pharmacology and Therapeutics, 2006. **110**: p. 35-56.
57. Kidd, D.P.C.C., *Mechanisms of disability in multiple sclerosis : clinical, magnetic resonance imaging and electrophysiological observations*. 1995, Queen's University Belfast.
58. Goodin, D.S., et al., *Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology and the MS council for clinical practice guidelines*. Neurology, 2002. **58**(2): p. 169-178.
59. Frohman, E.M., et al., *Review article: Corticosteroids for Multiple Sclerosis: I. Application for Treating Exacerbations*. Neurotherapeutics, 2007. **4**: p. 618-626.
60. Sellebjerg, F., et al., *EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses*. European Journal of Neurology, 2005. **12**(12): p. 939-946.
61. Rudick, R.A., *Contemporary Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis*. Vol. 1st ed. 2004, Newtown, PA: Associates in Medical Marketing Co., Inc.
62. Rubin, S.M., *Management of multiple sclerosis: An overview*. Disease-a-Month, 2013. **59**: p. 253-260.

63. *Effect of Treatment With Fingolimod on the Immune Response Following Seasonal Flu Vaccination and Tetanus Booster Injection in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (MS)*. 2012, Novartis.
64. Fox, R.J., et al., *Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis*. The New England Journal of Medicine, 2012(12): p. 1087.
65. O'Connor, P., et al., *Randomized trial of oral Teriflunomide for relapsing multiple sclerosis*. The New England Journal of Medicine, 2011(14): p. 1293.
66. Polman, C.H., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. The New England Journal of Medicine, 2006(9): p. 899.
67. Bloomgren, G., et al., *Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy*. New England Journal of Medicine, 2012. **366**(20): p. 1870-1880.
68. Mareckova, H., et al., *Natalizumab in the Treatment of Patients with Multiple Sclerosis*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2007. **1110**: p. 465-473.
69. Havrdova, E., D. Horakova, and I. Kovarova, *Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use*.
70. Neuhaus, O., B.C. Kieseier, and H.P. Hartung, *Immunosuppressive Agents in Multiple Sclerosis*. Neurotherapeutics, 2007. **4**(4): p. 654-660.
71. RN, S., *Treatment of symptoms in multiple sclerosis*. Neurological Research, 2006. **28**: p. 306-315.
72. Moeini-Naghani, I., T. Hashemi-Zonouz, and B. Jabbari, *Botulinum Toxin Treatment of Spasticity in Adults and Children*. Semin Neurol, 2016. **36**(1): p. 64-72.
73. Zifko, U.A., *Management of Fatigue in Patients with Multiple Sclerosis*. Drugs, 2004. **64**(12): p. 1295-1304.
74. Kesselring, J. and S. Beer, *Review: Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis*. Lancet Neurology, 2005. **4**: p. 643-652.
75. Notwedt MW , R.T., *The use of quality of life measures in multiple sclerosis research*. Mult sclerol, 2003. **68**: p. 63-72.
76. Willoughby EW, P.D., *Scales for rating impairment in multiple sclerosis: a critique*. Neurology, 1988. **38**: p. 1793-1798.
77. Mishra, C. and G.S. Ganesh, *Inter-Rater Reliability of Modified Modified Ashworth Scale in the Assessment of Plantar Flexor Muscle Spasticity in Patients with Spinal Cord Injury*. Physiotherapy Research International, 2014. **19**(4): p. 231-237.
78. Pandyan, A.D., et al., *A biomechanical investigation into the validity of the modified Ashworth Scale as a measure of elbow spasticity*. Clinical Rehabilitation, 2003. **17**(3): p. 290-293.
79. Ansari, N.N., et al., *Inter- and intrarater reliability of the Modified Modified Ashworth Scale in patients with knee extensor poststroke spasticity*. Physiotherapy Theory & Practice, 2008. **24**(3): p. 205-213.
80. Platz, T., et al., *Clinical scales for the assessment of spasticity, associated phenomena, and function: a systematic review of the literature*. Disability & Rehabilitation, 2005. **27**(1/2): p. 7-18.
81. Ağargün MY, K.H., Anlar Ö, *Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliliği ve Güvenirliği*. Türk Psikiyatri Dergisi 1996. **7**: p. 107-115.
82. Fidaner F, F.C., Eser SY *WHOQOL-100 ve WHOQOL-BREF'in psikometrik özellikleri*. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi, 1999. **7**: p. 23-40.
83. Eser, E., *Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesinin Kavramsal Temelleri ve Ölçümü*. Türk Nöroloji Dergisi, 2014. **1**: p. 2-6.
84. Jick, S.S., et al., *Epidemiology of multiple sclerosis: results from a large observational study in the UK*. Journal of Neurology, 2015(9): p. 2033.

85. Erhan Eser, Ö.A., *Genel Amaçlı Yaşam Kalitesi Ölçekleri*. Türk Nöroloji Dergisi, 2014. **1**: p. 10-15.
86. Wynia, K., et al., *The impact of disabilities on quality of life in people with multiple sclerosis*.
87. Theofilou, P., *Sociodemographic and Clinical Determinants of Quality of Life and Health Representations in Greek Patients With Multiple Sclerosis*. Europe's Journal of Psychology, 2013. **9**(1): p. 33-50.
88. Lucas-Carrasco, R., et al., *Preliminary validation study of the Spanish version of the satisfaction with life scale in persons with multiple sclerosis*. Disability & Rehabilitation, 2014. **36**(12): p. 1001-1005.
89. Jovanovi, M., et al., *Community-based study of health-related quality of life in spinal cord injury, muscular dystrophy, multiple sclerosis, and cerebral palsy*. Disability & Rehabilitation, 2012. **34**(15): p. 1284-1290.
90. UĞUZ, F., et al., *Multipl sklerozlu hastalarda majör depresyon ve yaşam kalitesi ilişkisi*. Association between major depression and quality of life in patients with multiple sclerosis, 2008. **45**(2): p. 28.
91. MÜDÜRLÜĞÜ, B.G.V.Y.U.G., *İLLERİN VE BÖLGELERİN SOSYO-EKONOMİK GELİŞİMİŞLİK SIRALAMASI ARAŞTIRMASI*. SEGE, 2013: p. 50.
92. Soyuer, F., et al., *Multipl skleroz'da yaşam kalitesi üzerine yorgunluk ve yetersizliğin etkisi*. Impact of fatigue and disability on quality of life in multiple sclerosis, 2005. **27**(4): p. 147.
93. Onat, Ş.Ş., S. ÜNSAL DELİALIOĞLU, and S. ÖZEL, *Multipl Sklerozda Uyku Bozukluğunun Fonksiyonel Durum ve Yaşam Kalitesi İle İlişkisi*. Relationship with Functional Status and Quality of Life Associated with Sleep Disorder in Multiple Sclerosis., 2014. **31**(3): p. 450-460.
94. Sarraf, P., et al., *Relationship between Sleep Quality and Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis*. International Journal of Preventive Medicine, 2014. **5**(12): p. 1582-1586.
95. Veauthier, C., *Sleep Disorders in Multiple Sclerosis. Review*. Current Neurology and Neuroscience Reports, 2015(5): p. 1.
96. Braley, T.J. and E.A. Boudreau, *Sleep Disorders in Multiple Sclerosis*. Current Neurology and Neuroscience Reports, 2016(5): p. 1.
97. Marrie, R.A., et al., *A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 2015. **21**(3): p. 342-349.
98. Leonavicius, R., *Peculiarities of sleep problems in multiple sclerosis*. Neurology, Psychiatry and Brain Research, 2015. **21**: p. 148-152.
99. Veauthier, C., et al., *Poor Sleep in Multiple Sclerosis Correlates with Beck Depression Inventory Values, but Not with Polysomnographic Data*. Sleep Disorders, 2016: p. 1-5.
100. Brashear, A. and E. Elovic, *Spasticity : Diagnosis and Management : Diagnosis and Management*. 2010, New York, US: Demos Medical.
101. Leonavicius, R. and V. Adomaitiene, *Features of sleep disturbances in multiple sclerosis patients*. Psychiatria Danubina, 2014. **26**(3): p. 249-255.
102. Vitkova, M., et al., *Factors associated with poor sleep quality in patients with multiple sclerosis differ by disease duration*. Disability And Health Journal, 2014. **7**(4): p. 466-471.

8. EKLER

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Hasta / Gönüllünün Protokol Numarası:

Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- Araştırmanın Adı: Multipl Skleroz Hastalarının Spastisite (kaslarda sertlik ve istemsiz kas kasılması) Derecesinin Uyku Kalitesi İle İlişkisi
- Araştırmanın İçeriği: Multipl Skleroz hastalarında fizik muayene ile saptanan spastisite derecesinin uyku kalitesi üzerine etkisi araştırılacaktır.
- Araştırmanın Amacı: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde takip edilmekte olan Multipl Skleroz hastalarında spastisite derecesinin uyku kalitesine olan etkisinin tespit edilmesidir.
- Araştırmanın Niteliği: Tez Çalışması
- Araştırmanın Öngörülen Süresi: Altı ay
- Araştırmaya Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 100

g. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler ve Tedavi: Araştırmada spastisite derecesi fizik muayene ile saptanacak ve uyku kalitesi ve diğer bileşenler için anket formları kullanılacaktır.

2. Gönüllünün Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

Gönüllüler çalışma anket ve fizik muayene temeline dayandığından, çalışma sırasında herhangi bir riskle karşılaşmayacaklardır.

3. Gönüllüler İçin Araştırmadan Beklenen Tıbbi Yarar:

Multipl Skleroz hastalığı nedeniyle halihazırda takip edilmekte olan gönüllülere spastisite ve uyku bozukluğu yakınmalarına yönelik tıbbi ve/veya psikolojik destek tedavi sağlanacaktır. Bu gönüllülerin yaşam kalitesi üzerine olumlu etki oluşturacaktır. Ayrıca araştırmanın sonuçları başka insanların yararına kullanılabilir.

1. Araştırmaya Seçenek Olan Girişimler ya da Tedaviler Konusunda Bilgilendirilme:

Araştırma anket temeline dayanmakta olduğundan girişim veya tedavi söz konusu değildir.

2. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

- Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda uygulanacak tıbbi tedavi ve işlemler: Araştırma anket temelindedir ve araştırma sırasında herhangi bir tıbbi tedavi ve işlem uygulanmayacaktır.

Araştırma sırasında doldurduğum anketin sonucunu ve bu sonuca göre tedavi almam gerekiyorsa gerekli tedavinin düzenlenmesi ile ilgili olarak aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Dr. Çağdaş BALCI

Telefon: 0 286 263 5950 - 4020

Zararların Karşılanması:

Anket çalışması olduğundan çalışmaya katılma ile ilgili bir zarara uğramak söz konusu değildir.

3. Araştırma Giderleri:

Araştırma için kullanılacak anketlerin basım masrafları araştırmacı tarafından karşılanacaktır.

4. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

- Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

- c. Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.
- d. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

5. Gizlilik:

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler, verilere gereksinimi olan öteki ülkelerin hükümetlerine ve ilgili birimlerine iletilebilir. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

6. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanıdı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacı- Hekimin:

Adı- Soyadı: Çağdaş BALCI

İmzası:

Tarih:

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1. Adınız - Soyadınız:

2. Yaşınız?

3. Cinsiyet

a) Erkek b) Kadın

4. Medeni Haliniz

a) Bekar

b) Evli

c) Boşanmış

5. Mesleğiniz:

6. Eğitim düzeyiniz?

a) İlköğretim

b) Lise

c) Yüksek okul veya üniversite

d) Diğer..

7. Şu an yaşadığınız yer?

a) Köy

b) Kasaba

c) Şehir

d) Diğer.....belirtiniz

8. Gelir düzeyiniz nedir ?

a) 500 TL' nin altında

b) 500 ile 1000 TL arasında

c) 1000-1500 TL arasında

d) 2000-3500 TL arasında

e) 3500 TL ve üzeri

9. Ne kadar zamandır MS Hastalığı tanısıyla takiptesiniz?

a) 1 yıldan az süredir

b) 1-5 yıl arasında

c) 5-10 yıl arasında

d) 10 yıldan uzun süredir

10. MS hastalığından başka bir kronik hastalığınız var mı?

a) Evet ise lütfen belirtiniz.....

b) Hayır

PITTSBURGH UYKU KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Açıklamalar

Aşağıdaki sorular yalnızca son bir haftaki uyku alışkanlığı ile ilgilidir. Yanıtlarınız son bir hafta içinde gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen tüm soruları yanıtlayınız.

- 1- Geceleri genellikle ne zaman yattınız?
- 2- Geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı?
Son bir hafta dakika
- 3- Sabahları genellikle ne zaman kalktınız?
Son bir hafta, saat
- 4- Geceleri gerçekten kaç saat uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)
Son bir haftada dakika

Aşağıdaki soruların her biri için en uygun yanıtı seçiniz. Lütfen tüm soruları yanıtlayınız.

5- Aşağıdaki durumları belirten uyku problemlerini **son bir hafta** içinde hangi sıklıkta yaşadınız?

- a) Otuz dakika içinde uykuya dalamadınız
1. Hiç 2. Haftada 3. Haftada bir 4. Haftada üç
 Birden az veya iki kez veya daha çok
- b) Gece yarısı veya sabah erken uyandınız
1. Hiç 2. Haftada 3. Haftada bir 4. Haftada üç
 Birden az veya iki kez veya daha çok
- c) Herhangi bir işinizden dolayı kalkmak zorunda kaldınız
1. Hiç 2. Haftada 3. Haftada bir 4. Haftada üç
 Birden az veya iki kez veya daha çok
- d) Rahat bir şekilde nefes alıp-veremediniz
1. Hiç 2. Haftada 3. Haftada bir 4. Haftada üç
 Birden az veya iki kez veya daha çok
- e) Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız
1. Hiç 2. Haftada 3. Haftada bir 4. Haftada üç
 Birden az veya iki kez veya daha çok
- f) Aşırı derecede üşüdünüz
1. Hiç 2. Haftada 3. Haftada bir 4. Haftada üç
 Birden az veya iki kez veya daha çok
- g) Aşırı sıcaklık hissettiniz
1. Hiç 2. Haftada 3. Haftada bir 4. Haftada üç
 Birden az veya iki kez veya daha çok
- h) Kötü rüya gördünüz
1. Hiç 2. Haftada 3. Haftada bir 4. Haftada üç
 Birden az veya iki kez veya daha çok

- i) Ağrı duyduunuz
1. Hiç 2. Haftada 3. Haftada bir 4. Haftada üç
Birden az veya iki kez veya daha çok
- j) Başka nedenden dolayı uyku problemi yaşadınız?
(Lütfen belirtiniz.....)
- 6- Uyku kalitenizi bütünüyle nasıl değerlendirirsiniz?
1- Çok iyi 2- Oldukça iyi 3- Oldukça kötü 4- Çok kötü
- 7- Uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı aldınız?
1. Hiç 2. Haftada 3. Haftada bir 4. Haftada üç
Birden az veya iki kez veya daha çok
- 8- Ders çalışmak, yemek yemek veya sosyal aktivite için ne kadar sıklıkta uyanık kalmak için zorlandınız?
1. Hiç 2. Haftada 3. Haftada bir 4. Haftada üç
Birden az veya iki kez veya daha çok
- 9- Bu durum (sekizinci sorudaki durum) işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derece problem oluşturdu?
1. Hiç problem oluşturmadı
2. Yalnızca çok az bir problem oluşturdu
3. Bir dereceye kadar problem oluşturdu
4. Çok büyük problem oluşturdu
- 10- Bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz var mı?
1. Bir oda arkadaşım veya yatak partnerim yok
2. Diğer odada bir partnerim veya oda arkadaşım var
3. Partnerim aynı odada fakat aynı yatakta değil
4. Partnerim aynı yatakta
- 11- Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa, ona aşağıdaki durumları hangi sıklıkta yaşadığınızı sorunuz.
- a) Gürültülü horlama
1. Hiç 2. Haftada 3. Haftada bir 4. Haftada üç
Birden az veya iki kez veya daha çok
- b) Uykuda nefes alma verme sırasında uzun aralıklar
1. Hiç 2. Haftada 3. Haftada bir 4. Haftada üç
Birden az veya iki kez veya daha çok
- c) Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama
1. Hiç 2. Haftada 3. Haftada bir 4. Haftada üç
Birden az veya iki kez veya daha çok
- d) Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık
1. Hiç 2. Haftada 3. Haftada bir 4. Haftada üç
Birden az veya iki kez veya daha çok
- e) Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız
(Lütfen belirtiniz)
1. Hiç 2. Haftada 3. Haftada bir 4. Haftada üç
Birden az veya iki kez veya daha çok

WHOQOL-BREF(TR)

SİZİNLE İLGİLİ

Başlamadan önce kendinizle ilgili genel bir kaç soruyu cevaplamanızı istiyoruz. Lütfen doğru yanıtları yuvarlağa alınız ya da verilen boş yerleri doldurunuz.

Yönerge

Bu anket sizin yaşamınızın kalitesi, sağlığınız ve yaşamınızın öteki yönleri hakkında neler düşündüğünüzü sorgulamaktadır. **Lütfen bütün soruları cevaplayınız.** Eğer bir soruya hangi cevabı vereceğinizden emin olamazsanız, **lütfen size en uygun görünen cevabı** seçiniz. Genellikle ilk verdiğiniz cevap en uygunu olacaktır.

Lütfen kurallarınızı, beklentilerinizi, hoşunuza giden ve sizin için önemli olan şeyleri sürekli olarak gözönüne alınız. Yaşamınızın **son iki haftasını** dikkate almanızı istiyoruz. Örneğin bir soruda son iki hafta kastedilerek şöyle sorulabilir:

	ÖRNEK SORU	Hiç	Çok az	Orta derecede	Çokça	Tamamen
	Gereksiniminiz olan desteği başkalarından alabiliyor musunuz?	1	2	3	4	5

Son iki hafta boyunca başkalarından aldığınız desteğin miktarını en iyi karşılayan rakamı yuvarlağa almalısınız. Buna göre, eğer başkalarından çokça yardım aldıysanız, aşağıdaki gibi 4 rakamını yuvarlağa almanız gerekiyor:

	ÖRNEK SORU	Hiç	Çok az	Orta derecede	Çokça	Tamamen
	Gereksiniminiz olan desteği başkalarından alabiliyor musunuz?	1	2	3	4	5

Son iki hafta içinde, ihtiyacınız olan desteği başkalarından hiç alamadıysanız, 1 rakamını yuvarlağa almalısınız.

ŞİMDİ, Lütfen her soruyu okuyunuz, duygularınızı değerlendiriniz ve her bir sorunun ölçeğinde size en uygun olan yanıtın rakamını yuvarlağa alınız.

		Çok kötü	Biraz kötü	Ne iyi, ne kötü	Oldukça iyi	Çok iyi
1 G1	Yaşam kalitenizi nasıl buluyorsunuz?	1	2	3	4	5

		Hiç hoşnut değil	Çok az hoşnut	Ne hoşnut, ne de değil	Epeyce hoşnut	Çok hoşnut
2 G4	Sağlığınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5

Aşağıdaki sorular son iki hafta içinde kimi şeyleri **ne kadar** yaşadığınızı soruşturmaktadır.

		Hiç	Çok az	Orta derecede	Çokça	Aşırı derecede
3 F1.4	Ağrılarınızın yapmanız gerekenleri ne derece engellediğini düşünüyorsunuz?	1	2	3	4	5
4 F11.3	Günlük uğraşlarınızı yürütemek için herhangi bir tıbbi tedaviye ne kadar ihtiyaç duyuyorsunuz?	1	2	3	4	5
5 F4.1	Yaşamaktan ne kadar keyif alırsınız?	1	2	3	4	5
6 F24.2	Yaşamınızı ne ölçüde anlamlı buluyorsunuz?	1	2	3	4	5

		Hiç	Çok az	Orta derecede	Çokça	Son derecede
7 F5.3	Dikkatinizi toplamada ne kadar başarılısınız?	1	2	3	4	5
8 F16.1	Günlük yaşamınızda kendinizi ne kadar güvende hissediyorsunuz?	1	2	3	4	5
9 F22.1	Fiziksel çevreniz ne ölçüde sağlıklıdır?	1	2	3	4	5

Aşağıdaki sorular son iki haftada kimi şeyleri ne ölçüde **tam olarak** yaşadığınızı ya da yapabildiğinizi soruşturmaktadır.

		Hiç	Çok az	Orta derecede	Çokça	Tamamen
10 F2.1	Günlük yaşamı sürdürmek için yeterli gücünüz kuvvetiniz var mı?	1	2	3	4	5
11 F7.1	Bedensel görünüşünüzü kabullenir misiniz?	1	2	3	4	5
12 F18.1	Gereksinimlerinizi karşılamak için yeterli paranız var mı?	1	2	3	4	5
13 F20.1	Günlük yaşantınızda gerekli bilgilere ne ölçüde ulaşabilir durumdasınız?	1	2	3	4	5
14 F21.1	Boş zamanları değerlendirme uğraşları için ne ölçüde fırsatınız olur?	1	2	3	4	5

Aşağıdaki sorularda, son iki hafta boyunca yaşamınızın çeşitli yönlerini ne ölçüde **iyi ya da doyurucu** bulduğunuzu belirtmeniz istenmektedir.

		Çok kötü	Biraz kötü	Ne iyi, ne kötü	Oldukça iyi	Çok iyi
15 F9.1	Hareketlilik (etrafta dolaşabilme, bir yerlere gidebilme) beceriniz nasıldır?	1	2	3	4	5

		Hiç hoşnut değil	Çok az hoşnut	Ne hoşnut, ne de değil	Epeyce hoşnut	Çok hoşnut
16 F 3.3	Uygunuzdan ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
17 F10. 3	Günlük uğraşlarınızı yürütebilme becerinizden ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
18 F12. 4	İş görme kapasitenizden ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
19 F6.3	Kendinizden ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
20 F13. 3	Diğer kişilerle ilişkilerinizden ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
21 F15. 3	Cinsel yaşamınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
22 F14. 4	Arkadaşlarınızı n desteğinden ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5

		Hiç hoşnut değil	Çok az hoşnut	Ne hoşnut, ne de değil	Epeyce hoşnut	Çok hoşnut
23 F17. 3	Yaşadığınız evin koşullarından ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
24 F19. 3	Sağlık hizmetlerine ulaşma koşullarınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5
25 F23. 3	Ulaşım olanaklarınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	1	2	3	4	5

Aşağıdaki soru son iki hafta içinde bazı şeyleri **ne sıklıkta** hissettiğiniz ya da yaşadığınıza ilişkindir.

		Hiçbir zaman	Nadiren	Arasıra	Çoğunlukla	Her zaman
26 F8.1	Ne sıklıkta hüzün, ümitsizlik, bunaltı, çökkünlük gibi olumsuz duygulara kapılırsınız?	1	2	3	4	5

		Hiç	Çok az	Orta derecede	Çokça	Aşırı derecede
U. 27	Yaşamınızda size yakın kişilerle (eş, iş arkadaşı, akraba) ilişkilerinizde baskı ve kontrole ilgili zorluklarınız ne ölçüdedir?	1	2	3	4	5

HASTALIĞA AIT ÖZELLİKLER

MS TİPİ:

- 1) RRMS
- 2) PPMS
- 3) SPMS
- 4) DİĞER

EDSS SKORU:

DEMİYELİNİZAN LEZYONLARIN YERLEŞİMİ:

1. SUPRATENTORİAL
2. İNFRATENTORİAL
3. SERVİKAL
4. TORAKAL

DEMİYELİNİZAN LEZYONLARIN SAYISI:

UYARILMIŞ POTANSİYELLER

1. VEP:
2. SEP:
3. BAEP:

BOS BULGUSU

1. OKB POZİTİF
2. OKB NEGATİF

KULLANDIĞI İLAÇLAR:

1. İLAÇSIZ TAKİP
2. İMMUNMODÜLATÖR TEDAVİ
3. ORAL MS İLAÇLARI
4. İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ

MODİFİYE ASHWORTH SKALASI

0. (0) Tonus artışı yok
1. (1) Hareket açıklığının sonunda yakalama ve gevşeme veya minimal bir direnç ile karakterize hafif tonus artışı mevcut
- 1+ (2) Eklem hareket açıklığının yarıdan azı boyunca, minimal direncin izlendiği hafif kastonusu artışı mevcut
2. (3) Kas tonusu tüm eklem hareket açıklığı boyunca ve daha fazla artmış, fakat eklemler kolayca hareket ettirilebiliyor
3. (4) Pasif hareketi zorlaştıran belirgin tonus artışı mevcuttur
4. (5) Etkilenen kısımlar fleksiyon ve ekstansiyonda rijittir

YARDIMLARINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER.