



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPLE SKLEROZ YORGUNLUĞUNDA
SİGARA FAKTÖRÜNÜN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr.YASEMİN EKMEKYAPAR FIRAT
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aylin AKÇALI**

Ekim-2016



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MULTİPLE SKLEROZ YORGUNLUĞUNDA
SİGARA FAKTÖRÜNÜN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr.YASEMİN EKMEKYAPAR FIRAT
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aylin AKÇALI

Ekim-2016

Bu tez Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi **11.01.2016 tarihi ve 2016/11 karar numarası** ile etik kurul onayı almıştır.

TEZ ONAY SAYFASI

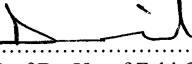
**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

MULTİPLE SKLEROZ YORGUNLUĞUNDA SİGARA FAKTÖRÜNÜN ROLÜ


Dr. Yasemin EKMEKYAPAR FIRAT

21.10.2016

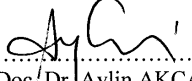
Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza) 
Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

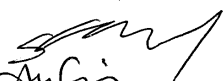


Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza) 
Prof. Dr. Semih GİRAY
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(imza) 
Doç. Dr. Aylin AKÇALI
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Semih GİRAY 
2. Doç. Dr. Aylin AKÇALI 
3. Yrd. Doç. Dr. Özcan KOCATÜRK 

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimini ve bilgilerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Münife NEYAL, Prof. Dr. Semih GİRAY, Doç. Dr. Aylin AKÇALI, Yrd. Doç. Dr. Sırma GEYİK ve Yrd. Doç. Dr. Yusuf İNANÇ'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez döneminde yaptığı tüm katkılarından dolayı danışman hocam Doç. Dr. Aylin AKÇALI'ya ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca güzel günler geçirdiğim asistan arkadaşlarıma, GÜTF Nöroloji Anabilim Dalı hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve her konuda desteklerini esirgemeyen eşime, aileme ve oğluma teşekkür ederim.

Dr. Yasemin EKMEKYAPAR FIRAT
Gaziantep, 2016

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
TABLO LİSTESİ.....	IX
ŞEKİL LİSTESİ.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Multiple Skleroz.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etiyoloji.....	4
2.1.4.1. Güneş ışınları ve D vitamini	4
2.1.4.2. Enfeksiyon Etkenleri	5
2.1.4.3. Sigara.....	5
2.1.4.4. Genetik	6
2.1.4.5. Otoimmünite	6
2.1.5. Patoloji	7
2.1.6. Multipl Skleroz'un Klinik Seyri	10
2.1.7. MS'de Semptomlar	12
2.1.7.1. Duyusal Belirtiler	14
2.1.7.2. Motor Belirtiler	14
2.1.7.3. Kranial sinir bozuklukları	15
2.1.7.4. Serebellar Bulgular.....	16
2.1.7.5. Spinal kord bulguları.....	17
2.1.7.6. Kognitif ve Psikiyatrik bozukluklar	17
2.1.7.7. Genitoüriner ve Gastrointestinal sistem bozuklukları.....	17
2.1.7.8. Diğer bulgular	18
2.1.8. Tanı	18
2.1.9. Ayırıcı Tanı	24

2.1.10. Laboratuvar Bulguları	25
2.1.10.1. MS’de Kranial MRG.....	26
2.1.10.2. MS’de Uyarılmış Potansiyeller	27
2.1.10.3. MS’de BOS Bulguları	28
2.1.11. Prognoz ve Özürlülük Durumu	29
2.1.12. Tedavi.....	31
2.1.12.1. Atak Tedavisi	32
2.1.12.2. Koruyucu Tedavi.....	32
2.1.12.3. Semptomatik Tedavi	38
2.2. Multiple Skleroz ve Yorgunluk.....	39
2.2.1. Yorgunluk Tipleri.....	40
2.2.2. Yorgunluğun Patofizyolojisi	41
2.2.3. MS’te Yorgunluğa Neden Olan Faktörler	422
2.2.4. MS’ te Yorgunluğun Değerlendirilmesi.....	43
2.2.5. MS’te En Sık Kullanılan Ölçekler	43
2.2.6. MS Hastalarında Yorgunluk Tedavisi.....	444
2.3. Multiple Skleroz ve Sigara.....	455
2.4. Multiple Skleroz ve Depresyon.....	47
2.4.1. Multiple Sklerozda Depresyon Etiyolojisi	477
2.4.2. Multiple Sklerozda Depresyon Prevelansı	48
2.4.3. Multiple Sklerozda Depresyonun Patofizyolojisi	48
2.4.4. Multiple Sklerozda Depresyon Tedavisi	49
3. MATERYAL VE METOD.....	500
4. BULGULAR.....	533
5. TARTIŞMA	722
6. SONUÇ.....	79
7. KAYNAKLAR	822
8. EKLER.....	105

ÖZET

MULTİPLE SKLEROZ YORGUNLUĞUNDA SİGARA FAKTÖRÜNÜN ROLÜ

Dr. Yasemin EKMEKYAPAR FIRAT
Uzmanlık Tezi, Nöroloji Anabilim Dalı
Tez danışmanı: Doç.Dr. Aylin AKÇALI
10-2016,116 sayfa

Bu araştırmada, öncelikle MS hastalarında sigara içiminin yorgunluk ve özürllülük üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Araştırma prospektif olarak Gaziantep Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniğinde yapılmıştır. Araştırma kapsamına üç grup alınmıştır. Gruplar, revize Mc Donald tanı kriterlerine göre MS tanısı almış sigara içen 40 MS hastası ve sigara içmeyen 40 MS hastası ile 50 sağlıklı bireyden oluşmaktadır.

Hastaların yorgunluğunun tespitinde MS hastalığı yorgunluğu için kullanılan Nörolojik Yorgunluk İndeksi (NFI-MS) kullanılmıştır. Çalışmaya alınan tüm olguların sosyodemografik özellikleri, yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu, hastalık süresi ve anket sonuçları oluşturulan hasta takip formuna kaydedilmiştir. Hastaların özürllülük durumlarının tespiti Genişletilmiş Özürllülük Durum Ölçeği (EDSS) ile belirlenmiştir. Sigara içen hastaların bağımlılık düzeyleri Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi ile belirlenmiştir. Fagerstrom Nikotin Bağımlılık testi sigaraya olan fiziksel bağımlılık düzeyinin saptaması amacıyla Fagerstrom tarafından geliştirilmiştir. Tüm olguların depresyon durumları BECK Depresyon Ölçeği (BDÖ) ile belirlenmiştir. Araştırma bulguları SPSS'20 istatistik programı ile analiz edilmiştir. İstatiksel değerlendirme, tanımlayıcı istatistik testleri, Independent Sample T Testi, Tek Yönlü Varyans Analizi, Korelasyon testleri ile yapılmıştır.

Araştırma sonucunda, sigara içmenin yorgunluğa neden olmadığı, MS hastalarında yorgunluğun sağlıklı kişilere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Ancak sigara içen ve içmeyen MS hastalarının yorgunluk düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Bunun yanı sıra literatürle uyumlu olarak MS hastalarında orta ve hafif düzeyli depresyon olduğu MS hastalarında sigara içiminin depresyonu olumsuz yönde arttırdığı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Multiple Skleroz, Sigara, Yorgunluk, Depresyon

ABSTRACT

THE ROLE OF SMOKING ON MULTIPLE SCLEROSIS FATIGUE

Dr. Yasemin EKMEKYAPAR FIRAT
Recidency Thesis, Neurology Department
Supervisor: Assoc. Doç. Dr.Aylin AKÇALI
10-2016,116 pages

In this study first of all, the effect of smoking on MS patients' fatigue and disability is aimed to be searched. The study was prospective and performed at Gaziantep University Department of Neurology. Research coverage has been taken into three groups. The groups were consisted of 40 smoker MS patient, 40 nonsmoker MS patients according to the McDonald diagnostic criteria and 50 healthy individuals without MS. Neurological fatigue index (NF-MS) test is used to determine the fatigue of MS patients. Sociodemographic characteristics of all patients in the study, age, gender, marital status, education level, employment status, has been created in the form of patient follow-up duration of the disease and the survey results. The detection of patient disability were determined by the Expanded Disability Status Scale (EDSS). Addictive levels of smoking of patient was determined by Fagerstrom Test for Nicotine Dependence. Depression status of all cases was determined with BECK Depression Inventory (BDI). The research findings were analyzed with software SPSS'20. Statistical analyzed were done with determination Statistic test, Independent Sample T test, ANOVA and corelation tests.

As a result, the fatigue wasnot correlated with smoking in MS but fatigue frequency was higher than in healthy people. However, it was found that there was no significant difference between smoker and non-smoker fatigue levels in MS patients. In addition to, as in coherent with the literature medium and light depression has been determined in MS patients and this finding was getting worse with smoking.

Keywords: Multiple Sclerosis, Smoking, Fatigue, Depression

KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
BDI	: Beck Depresyon Envanteri
BDÖ	: BECK Depresyon Ölçeği
B-MS	: Benign Multipl Skleroz
BOS	: Beyin Omirilik Sıvı
BSIUP	: Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri
CBT	: Cognitive behavioral therapy
CMV	: Cytomegalovirus
EBV	: Epstein-Barr Virus
EDSS	:Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale)
EMA	: The European Medicines Agency
FAI	: Fatigue Assessment Instrument
FDA	: Food and Drug Administration
FDS	: Fatigue Descriptive Scale
FIS	: Fatigue Impact Scale
FLAIR	: Fluid-Attenuated İnversiyon Recovery
FSS	: Yorgunluk Şiddet Ölçeği (Fatigue Severity Scale)
HHV-6	: Human Herpes Simplex Virüs 6
HLA	: Histokompatibilite Antijenler
HPA	: Hipotalamik-Pituiter-Adrenal
HTLV	: Human T-lymphotropic Virüs

IR	: Inversiyon Recovery
IV	: Intravenöz
MAG	: Myelin-associated Glycoprotein
MBP	: Miyelin Bazik Protein
MFS	: Multicomponent Fatigue Scale
MOG	: Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multiple Skleroz
MUP	: Motor Uyarılmış Potansiyeller
N	: Kişi Sayısı
NFI	: Nörolojik Yorgunluk İndeksi
NFI-MS	: Nörolojik Yorgunluk İndeksi –MS (Neurological Fatigue Index-Multiple Sclerosis)
ON	: Optik Norit
PPMS	: Birincil İlerleyici Multipl Skleroz (Primer progresif MS)
PRMS	: İlerleyici-Yineleyici Multipl Skleroz (Progresif relapsing MS)
RFD	: Rochester Fatigue Diary
RRMS	: Yineleyici Multipl Skleroz (Relapsing-remitting MS)
SPMS	: İkincil İlerleyici Multipl Skleroz (Sekonder progresif MS)
SS	: Standart Sapma
SSS	:Santral Sinir Sistemi
SSRI	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
STIR	: Short-Time İnversiyon Recovery
SUP	: Somatosensoriyal Uyarılmış Potansiyeller
UV	:Ultraviyole

YEÖ : Yorgunluk Etki Ölçeği
YŞÖ : Yorgunluk Şiddet Ölçeği



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Multipl Sklerozun Patolojik Sınıflaması (44)	9
Tablo 2. MS’de Başlangıç Dönemine Ait Nörolojik Semptomlar veya Bulgular ve Oranları (58)	13
Tablo 3. MS’de Herhangi Bir Zamanda Görülen Semptomlar Veya Bulgular Ve Oranları (60)	13
Tablo 4. Schumacher Kriterleri (91)	19
Tablo 5. Poser Tanı Kriterleri (92).....	20
Tablo 6. Mc Donald Kriterleri 2001, 2005 ve 2010 (45,46)	21
Tablo 7. Zamanda ve Mekanda Yayılım Saptamak İçin MRG Kriterleri	22
Tablo 8. Ayrıcı Tanıda Yer Alan Hastalıklar (98)	25
Tablo 9. Prognostik Faktörler	29
Tablo 10. Araştırma Gruplarının Frekans ve Dağılımları	533
Tablo 11. Demografik Özelliklere Göre Dağılım	544
Tablo 12. Gruplardaki Kişilerin Yaş Ortalaması	555
Tablo 13. Hastalık Süresi ve Atak Sayısı.....	566
Tablo 14. MS Hastalarının Aldıkları Koruyucu Tedavilere Göre Dağılımı.....	577
Tablo 15. Hastaların EDSS Değerleri	588
Tablo 16. Gruplardaki Kişilerin Nörolojik Yorgunluk İndeks Değerlerinin Ortalaması	59
Tablo 17. Grupların NFI Değerlerinin Karşılaştırması	600
Tablo 18. NFI Değerlerinin Karşılaştırması.....	611
Tablo 19. Nikotin Bağımlılık Durumuna Göre Dağılım	633
Tablo 20. Grupların BECK Depresyon Ölçeği Değerlerinin Ortalaması.....	644
Tablo 21. Grupların BECK Depresyon Değerlerin Karşılaştırması.....	655
Tablo 22. Grupların Yaşa Göre Depresyon, NFI ve Nikotin Bağımlılık Değerlerinin Karşılaştırması	655
Tablo 23. Grupların Cinsiyete Göre Depresyon, NFI ve Nikotin Bağımlılık Değerlerinin Ortalaması	666
Tablo 24. Grupların Cinsiyete Göre BECK Depresyon, NFI ve Nikotin Bağımlılık Değerlerinin Karşılaştırması	677
Tablo 25. Grupların Eğitim Durumuna Göre BECK Depresyon, NFI, Nikotin Bağımlılık, EDSS Değerlerinin Karşılaştırması	688
Tablo 26. Grupların Medeni Durumlarına Göre BECK Depresyon, NFI ve Nikotin Bağımlılık Değerlerinin Karşılaştırması	69
Tablo 27. MS Hastalarının Hastalık Süresi ile BECK Depresyon, NFI, Nikotin Bağımlılık, EDSS Değerlerinin Karşılaştırması.....	700
Tablo 28. Sigara İle MS Hastalarının BECK Depresyon, NFI, Nikotin Bağımlılık, EDSS Değerlerinin Karşılaştırması	711

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Multipl Sklerozun immunpatogenezi (41)	7
---	---



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple Skleroz (MS), genellikle genç erişkin (20-40) yaş grubunda görülen, genellikle relaps (alevlenme) ve remisyonlarla (düzelme) seyreden santral sinir sisteminin (SSS) beyaz ve gri cevherini etkileyen otoimmün, inflamatuvar ve kronik bir hastalıktır. En sık görülen formu relaps ve remisyon dönemleri ile karakterizedir. Sıklığı ve genç erişkinleri etkileme eğilimi sebebiyle SSS'nin en önemli demiyelinizan hastalığı olarak kabul edilir (1). Etiyolojisinde, genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı, otoimmün, inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir süreçtir.

Sigara içmek erişkinlerde morbidite ve mortalitenin önlenilebilir önde gelen nedenlerindedir. Sigara içmek MS riskini ve hastalığın progresyonunu artırmaktadır. Sigara içen MS hastalarında mortalite daha yüksek tespit edilmiştir. Sigaranın içindeki bazı toksik maddeler SSS'ine direkt toksik etkilidir. Sigara çok miktarda serbest radikal içerir, bunlarda aksonal hasara yol açarlar (2).

Yorgunluk; MS hastalarında sık görülen yakınmalardan biridir ve hastaların yaşam kalitesini önemli derecede etkilediği bilinmektedir. Hastaların %50-90'ini etkilediği bilinmektedir. Yorgunluk, multipl sklerozlu hastaların % 50-90 en sık rastlanan semptomlardan biridir. Hastalar tarafından ise bu semptom, hastalık ortaya çıkmadan öncekinden farklı, anormal ve aşırı bir yorgunluk hissi olarak algılanmaktadır (3).

MS hastalarında yorgunluğu değerlendirmek üzere çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Yorgunluk Şiddet Ölçeği [Fatigue Severity Scale (FSS)] kabul gören en yaygın tek boyutlu ölçektir. Nörolojik Yorgunluk İndeksi [Neurological Fatigue Index (NFI-MS)], MS'teki yorgunluk için oluşturulmuş tek boyutlu, yorgunluğun günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkilerini sorgulayan bir skala olarak tanımlanır (3).

Bu çalışmada amaç, NFI-MS ölçeğini kullanarak MS hastalarında yorgunluk semptomunu belirlemek, yorgunluk semptomu olan MS hastalarının sigara içip içmediklerini sorgulayıp, sigara içenlerde Fagerstrom nikotin bağımlılık testi ile bağımlılık düzeylerini belirlemek ve kontrol grubu ile karşılaştırarak MS

yorgunluğunda sigaranın rolünü belirlemektir. Ayrıca bütün gruplara Beck Depresyon Ölçeği uygulanarak depresyonun yorgunluk ve sigara bağımlılığı ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada öncelikle Genel Bilgiler bölümünde MS hastalığı ile ilgili literatürde yer alan bilgilere yer verilmiştir. Üçüncü bölümde ise, Gaziantep Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniğinde revize Mc Donald tanı kriterlerine göre MS tanısı almış 80 MS hastası ve 50 sağlıklı kontrol grubundan oluşan araştırma gruplarına ilişkin araştırma bulgularına yer verilmiştir. Tartışma bölümünde ise literatürde MS hastalığının sigara, yorgunluk ve depresyon ile ilişkisini araştıran çalışmaların bulguları ile araştırmamızın bulguları karşılıklı değerlendirilmiştir. Sonuç bölümünde MS hastalarındaki yorgunluk ile sigaranın ilişkisine yönelik elde edilen bulguların çıkarımlarına yer verilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Skleroz

2.1.1. Tanım

Multiple skleroz (MS), Santral Sinir Sistemi (SSS)'nin nedeni tam olarak bilinmeyen, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan otoimmün reaksiyonlar sonucu gelişen daha çok ak maddenin kısmen de korteks ve gri maddenin etkilendiği, kronik inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıdır. Genellikle relaps ve remisyonlar ile giden ve histolojikolarak demiyelinizasyon, inflamatuvar değişiklikler ile gliozisin belirgin olarak izlendiği, santral sinir sisteminde multifokal bozukluklara yol açan bir sendromdur (4). MS, SSS'nin tutulan bölgesine göre motor, duyuusal, görsel, kognitif fonksiyon bozukluğu gibi bir çok semptomla karşımıza çıkabilir.

2.1.2. Tarihçe

14. yy.'da 1380-1433 yıllarında MS hastası olduğu düşünülen, önce yürüme güçlüğü'nün daha sonra da görme kaybının geliştiği Hollanda'da yaşamış bir kadın hasta, ilk olgu olarak patolojik tanı olmaksızın bildirilmiştir. MS ile ilgili ilk bilgiler, Charles Prosper Ollivier d'Angers'in 1824 yılında yaptığı bildiriye dayanmaktadır. Yaşayan hastada ilk tanı Von Frerich tarafından konulmuştur. Yıllar içinde çeşitli çalışmalarda MS'in patolojik bulguları, klinik bulguları ve seyrinden bahsedilmiş, 1868 yılında Jean-Martin Charcot, MS hastalığının klasik tarifini, klinik-patolojik bulgularını ve tablolarını yazmıştır (4-7).

2.1.3. Epidemiyoloji

İnsidansı 7/100000/yıl, prevalansı 120/100000 ve yaşam boyu risk oranı 1/400'dür (8). MS hastalarının çoğunda hastalık 20 ile 40 yaş arasında gelişmektedir ve etkilenen kadın sayısı daha fazladır (9). Kadınlarda MS prevalansı 2 ile 3 kat daha fazladır (10, 11). Ancak bunun sebebi açık değildir ve genellikle immün ve inflamatuvar durumların kadınlarda daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır (4). Bu kadınların çoğunluğu ergen yaştadır ve az sayıda kadında genellikle hayatın ilk dekadında başlar (12).

MS, genç erişkinlerde travmatik olmayan engelliliğin önde gelen nedenidir. Genel olarak, MS'in kadınlarda, beyaz ırkta, ailesinde MS öyküsü olanlarda, ılıman ve soğuk iklim bölgelerinde yaşayanlarda, sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlarda daha sık olarak görüldüğü söylenebilir (13).

Prevalansı yüksek kabul edilen bölgeler tüm Avrupa, Rusya, Güney Kanada, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda ve Güney Avustralya'dır. Bu ülkelerdeki prevalansın 30-80/100.000 veya daha fazla olduğu bilinmektedir. Asya (Çin, Japonya), Afrika, Meksika ve Güney Amerika ülkeleri düşük prevalansa (<5/100.000) sahip bölgelerdir (12-14).

Göç verileri çoğunlukla çevresel bir faktörün MS'in patogenezinde rol aldığını desteklemek amaçlı kullanılmıştır. Puberte yaşından sonra yüksek risk taşıyan bir alandan düşük riskli bölgeye göç eden kimselerde önceki risk devam etmektedir. Çocukluk çağında göç edenlerde ise risk yeni yaşam yerini andırmaktadır (12).

2.1.4. Etiyoloji

Bir çok epidemiyolojik araştırmalar, demografik, genetik ve immünolojik çalışmada MS'nin genetik, çevresel ve bu hastalığın oluşumunda etkili olabilecek diğer faktörleri içeren multipl etiyojilere sahip kompleks bir hastalık olduğunu bildirmektedir. Ayrıca yapılan araştırmalar ile MS'i etkileyen bazı çevresel risk faktörleriyle ilgili kanıtlar gittikçe artmaktadır, ancak MS'e yatkınlık konusunda en hızlı ilerleme kaydedilen çalışma alanı genetik olmuştur (15-18).

2.1.4.1. Güneş ışınları ve D vitamini

Çevresel faktörler arasında enlemlerle bağlantılı olanlardan güneş ışınlarının koruyucu bir rolü olduğu gösterilmiştir (18-20). Belirli yaş dönemlerinde güneşte harcanan zaman, açık veya kapalı ortamda çalışma ve ultraviyole (UV) ışınlarına maruziyetin MS insidansını etkileyebileceği bildirilmiştir (21). Bu süreçte D vitamininin rolü de incelenmiştir (22). UV ışını yükseklerde daha güçlüdür ve bu da D3 vitamini üretimini desteklemektedir; sahillerde yaşayanlar ise D vitamininden zengin balık yağlarını iç bölgedekilere göre daha fazla tüketirler. D vitamini düzeylerinin düşük olmasının MS

için bir risk faktörü olduğu görüşünü destekleyen güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Diyetle alınan D vitamini ile MS arasındaki ilişkinin incelendiği ileriye dönük bir çalışmada, günde 400 IU D vitamini desteği alan kadınlarda MS riskinin %60 oranında azaldığı saptanmıştır (23).

2.1.4.2. Enfeksiyon Etkenleri

Virüslerin MS'in etiyolojisindeki rolü yıllardır tartışılmaktadır. Epstein-Barr Virus'e (EBV) karşı MS hastalarının büyük bir kısmında seropozitiflik mevcuttur ve bu hastaların serum EBV IgG düzeyleri yüksektir (24-25). Geç gelişen ve belirgin bir enfeksiyöz mononükleoz tablosuyla seyreden EBV enfeksiyonu MS riskiyle bağlantılıdır (26). Human Herpes Simplex Virüs 6 (HHV-6) patolojik çalışmalarda MS plaklarında gösterilmiştir (27).

MS patogenezinde rol aldığı düşünülen diğer viral ve bakteriyel ajanlar arasında Herpes Virüs 1, Enterovirüs, Herpes Zoster, CMV(Cytomegalovirus), HTLV(Human T-lymphotropicVirüs) 1 ve 2, Kızamık, Suçiçeği, Acinetobacter, Pseudomonas aeruginosa ve Chlamydia pneumoniae vardır (21,24, 25).

2.1.4.3. Sigara

Sigara içmenin MS için bir risk faktörü olduğunu düşündüren önemli sayıda kanıt bulunmaktadır (28). Hiç sigara içmemiş kişilerle karşılaştırıldığında sigara içen kişilerde MS relatif riskinin 1.3 ile 1.8 arasında olduğu gösterilmiştir (29). Sigara içme, MS'te sekonder progresif hastalığa geçişle de bağlantılıdır (30). Ayrıca sigara içmenin akut MS alevlenmelerine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (31). Sigara içmenin başlangıçtaki bir demiyelinizan olaydan sonra erken bir tarihte MS'e dönüşme açısından da bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (32).

2.1.4.4. Genetik

Monozigotik ikizlerde konkordans %26, dizigotik ikizlerde ise %2.4 olarak saptanmıştır (33). Monozigotik ve dizigotik ikizler arasındaki konkordans oranının farklı olması MS hastalığının poligenik bir hastalık olduğunu akla getirir. MS'li hastaların kardeşlerinde risk %2.6 (dizigotik ikizlerle benzer oran), ebeveynlerinde %1.8, çocuklarda ise %1.5'tir. MS hastalarının %15-20'sinde aile öyküsü vardır (33-34).

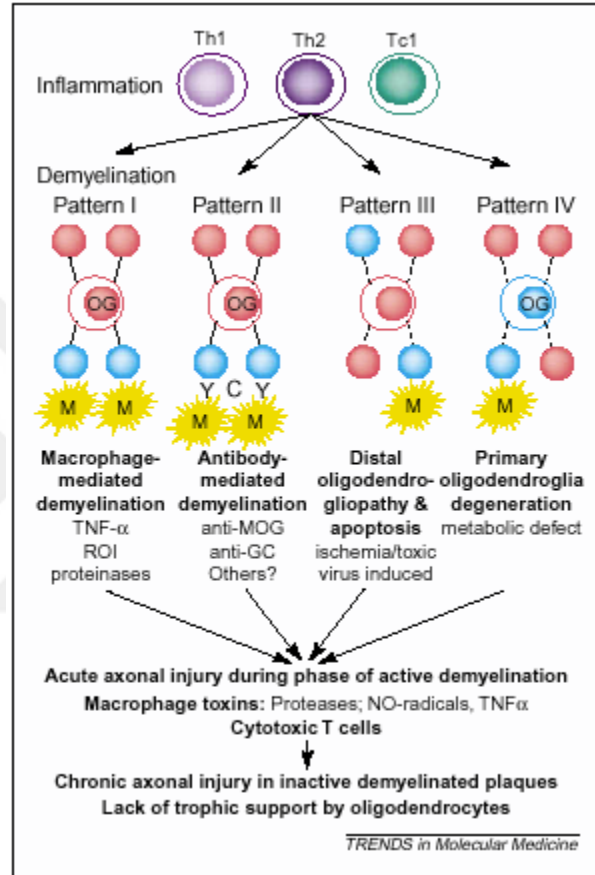
MS etyolojisinde genetik faktörlerin rolüne ilişkin bir diğer veri ise MS hastalarında bazı histokompatibilite antijenlerinin (HLA) kontrollere oranla daha sık görülmesidir. Bilinen en güçlü ilişki altıncı kromozomdaki DR bölgesidir. HLADR2, DR3, A3, B7, DR15, DQ6, DW2 diğer MS'den sorumlu gen belirteçleridir (35,36). Türk toplumunda yapılan genetik çalışmalarda DQ2 ve DR14 antijenlerine sık rastlandığı tespit edilmiştir (37).

2.1.4.5. Otoimmünite

Multiple sklerozda en fazla kabul gören varsayım, yatkın bireyin viral ya da bakteriyel bir enfektif ajanla karşılaşması sonucu başlıca myelin proteinleri olmak üzere tüm SSS elemanlarına karşı gelişen otoimmün bir olayın ortaya çıkmasıdır. MS immünopatogenezinde, diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, süpresör CD8 + T hücreleri azalır. Antikor oluşturan B hücreler de aktive olurlar. Beyin Omirilik Sıvı (BOS)'nda IgG sentez hızı ve miktarı artar. Bazı klonlar aktive olduğundan yanıt oligoklonaldır. Perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu karakteristiktir (Şekil 1) (7).

Normal bireylerde az sayıda otreaktif T ve B hücreleri mevcuttur. Muhtemelen bu hücreler immün proliferasyonda klonal delesyondan kurtulmuşlardır ve antijenlerine tolerandırlar. Bu hücreler toleranslarını kaybettiklerinde ve hedef hücrelerde immün reaktivite işlemi başladığında otoimmünite gelişir. Toleransın kırıldığı bir potansiyel yol moleküler mimikri diye adlandırılan kendine ait antijenler ile yabancı antijenler arasında benzerlik sonucu gelişen otoimmünitedir (38,39).

Miyelin bazık protein (MBP) otoimmün atak için primer adaylardan biri olarak değerlendirilmiştir (12). İmmün atağın hedefi olan diğer proteinlerise Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG), Myelin-associated Glycoprotein (MAG), Proteolipid Protein (PLP) başta olmak üzere SSS'nin birçok yapı taşlarıdır (S100beta, stres proteinleri gibi) (40).



Şekil 1. Multipl Sklerozun immunpatogenezi(41)

2.1.5. Patoloji

MS lezyonlarının patolojisi geniş, multifokal, demiyelinize plaklar, oligodendrosit kaybı ve aksonal dejenerasyon şeklinde tanımlanır. MS lezyonları gelişmesinin erken evresinde, kan-beyin bariyerinin bütünlüğü bozulur; bu da beyin parankiminin monositler ve T hücreleri tarafından işgal edilmesini mümkün kılar. Aktif mikrogliya da dahil olmak üzere mononükleer hücreler ve periferik monositler, MS lezyonlarındaki demiyenizasyonda rol alan başlıca hücrelerdir. Trapp sınıflandırmasına göre MS

lezyonları üç gruba ayrılır: aktif (akut), kronik aktif ve kronik inaktif. Aktif ve kronik aktif lezyonlar dengeli bir dağılım gösteren MHC sınıf II pozitif hücrelerin varlığıyla ayırt edilir. Kronik aktif plaklar perivasküler dağılım gösteren MHC sınıf II ve miyelin lipid pozitif hücrelerin varlığıyla ayırt edilir, buna karşılık kronik inaktif lezyonlarda MHC sınıf II pozitif hücre sayısı azdır (42). Otopsilerde akut/aktif ve kronik sessiz lezyonların karşılaştırıldığı mikrodizi test sonuçları, yalnızca aktif lezyonlarda olmak üzere bazı farklı gen ekspresyonlarına işaret etmektedir. Farklı ekspresyon gösteren bu genler esas olarak sitokinlerle ve onlarla ilişkili aşağı doğru yollarla bağlantılıdır (43). Geniş kapsamlı bir MS patoloji örneğinin değerlendirildiği bir çalışmadaki geniş spektrumlu immünojenik ve nörolojik markerlar temelinde yapılan bir başka sınıflandırmaya göre, MS lezyonlarında dört farklı patern gözlemlenmektedir. Patern I ve II T hücresi ve makrofaj aracılı enflamasyonla ayırt edilirken, antikör ve komplemana bağımlı demiyelinizasyon yalnızca patern II'de gösterilmiştir. Patern III'teki lezyonlarda da T hücreleri ve makrofajlar vardır ve bu lezyonlar distal oligodendrogliopatiyle ayırt edilmektedir. Patern IV genellikle T hücresi ve makrofaj ağırlıklı inflamatuvar infiltratlar yanında tam bir oligodendrosit kaybıyla nitelenmektedir (Tablo 1) (44).

Tablo 1. Multipl Sklerozun Patolojik Sınıflaması (44)

<i>Patern 1:</i>
Bir ven ya da venül çevresinde keskin sınırlı demiyelinizasyon
Miyelin 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 makrofaj aktivasyonu
Lezyon içinde plazma hücreleri
IgG ve/veya kompleman depolanması
Olasılıkla lizis ile oligodendrosit kaybı
PLP mRNA ekspresyonu eden progenitor hücrelerin hızla lezyon bölgesinde toplanması
Shadow plak
<i>Patern 3:</i>
Lezyon merkezinde damar yok, periplak beyaz cevherden ayrımı net değil
Miyelin kılıf ve oligodendrositlerde distrofi belirtisi
Çok az T hücre infiltrasyonu
Mikroglial aktivasyon
IgG ve kompleman depolanması yok
Apoptotik hücre ölümü (OG'de nükleer kondansasyon ve fragmantasyon)
Ağır MAG ve siklik nükleotid fosfodiesterazın kaybı, MBP ve PLP normal
Ağır vasküler endotel zedelenmesi, tromboze damarlar
Akson zedelenmesi
OG demiyelinizasyon sürecinin birincil hedefi "Dying back oligodendrogliopathy"
<i>Patern 4:</i>
Lezyonlar perivenöz dağılımlı
Periplak beyaz cevherde primer oligodendrosit dejenerasyonu
Makrofaj ve T hücre infiltrasyonu
Lezyon içinde oligodendrositlerin total kaybı
Apoptotik hücre ölümü
Shadow plak yok
Bazı gen defektleri?

MS hastalığının bu patolojik alt tiplerinde MSS'ye ve lipid antijenlere reaktif antikorların benzersiz bir paterni saptanmıştır (45). Beyaz maddedeki bu lezyonlar yanında, gri madde tutulumu da olabilmektedir ve beyinde kortikal lezyonlar ya da omurilikte gri madde tutulumuna işaret eden kanıtlar gözlenebilmektedir (46). Bu lezyonlara enflamatuar infiltratlar, mikroglial hücre aktivasyonu ve astrogliozis, beyaz madde lezyonlarına göre daha azdır ve bunlar beyaz madde lezyonlarından bağımsızdır (47-49).

Bu hücrelerin MS patolojisindeki rolünü değerlendiren postmortem analizlerde, hastaların başlangıçtaki ataklarla seyreden evreden sonra ilerleyici evreye geçtikleri sekonder progresif olgulara ait beyin dokusunda germinal merkezleri bulunan ikincil B hücresi foliküllerinin oluştuğu gösterilmiştir (50). MS patolojisi araştırmaları hastalığın tedavisine yön verecek hedefler belirlenmesine fırsat tanımıştır. Bu araştırmaların birçoğu MSS'ni işgal eden enflamatuar hücrelerin azaltılmasına yöneliktir (51).

2.1.6. Multipl Skleroz'un Klinik Seyri

MS santral sinir sisteminde pek çok yeri farklı ya da eşzamanlı olarak etkileyebilen bir hastalıktır. Yine de birbirinden ayırt edilebilecek beş gidiş tipi tanımlayabilmek mümkündür (52,53);

- **Relapsing-remitting MS (yineleyici multipl skleroz, RRMS):** Günler ve haftalar içerisinde düzelen ataklarla seyreden, tam veya sekelli iyileşmelerin sözü konusu olduğu tiptir. En sık görülen tiptir (%70). İlerleyen dönemlerde sekonder progresif forma dönme ihtimali vardır.
- **Primer progresif MS (Birincil ilerleyici multipl skleroz, PPMS):** Tüm MS'li olguların yaklaşık %10'u bu grupta yer alır. PPMS tipi sinsi ve belirsiz başlangıçlıdır ve birkaç yıl içerisinde doktora başvurma nedenlerinin başında yer alır. Başlangıç yaşı RRMS'e göre daha geç olmasının yanı sıra yaşlı bireylerde en sık görülen MS tipidir (52). PPMS hastaları ise sıklıkla bacakları yavaş bir şekilde etkileyen üst motor nöron sendromu kronik progresif miyelopati ile kendini gösterir. MS'nin bu formunda bulgular süregen olarak kötüleşir ve

kuadriparezi, kognitif yıkım, beyin-sapı sendromları, görme kaybı, serebellar, mesane ve seksüel disfonksiyon eklenebilir (53).

- **Sekonder progresif MS (ikincil ilerleyici multipl skleroz, SPMS):** Hastaların %80'i başlangıçta relaps ve remisyonlarla seyirlidir ve yaklaşık 10-15 yıl sonrasında hastaların %50'si sekonder progresif faza geçiş göstermektedir. Hastaların yaklaşık %15'i ise başlangıçtan itibaren progresif seyirlidir (54). SPMS, bir hastanın klinik durumunda relapsların sürekli ve bağımsız bir şekilde bozulmaya başlamasıyla ortaya çıkar. Bu tipteki hastalarda istenmeyen bir prognoz vardır ve yavaş ve sürekli bir şekilde fonksiyon becerilerinde kötüleşme meydana gelir (55).
- **Benign Multipl Skleroz (B-MS):** Hafif duyuşsal belirtilerle başlar. Başlangıçta bir veya iki atak görülür ve bu ataklardan sonra ya tamamen iyileşme olur ya da minimal nörolojik defisit kalabilir. MS'in bu formunun en önemli özelliği asla progresyon göstermemesidir (56). Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de düşük lezyon yükünün saptandığı retrospektif olarak konulan bir tanıdır. Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği [Expanded Disability Status Scale (EDSS)] skorları 3'ten düşük olan hastalar benign MS olarak kabul edilir (57).
- **Progresif relapsing MS (İlerleyici-yineleyici multipl skleroz, PRMS):** Nadir görülen MS tipidir. PRMS akut ve üst üste relapslarla progresif bir seyir izler (58).

Bu sınıflandırmaya 2013 yılında Lublin ve arkadaşları (2014) tarafından yeni iki sınıflandırma daha eklenerek 2014 yılında yayınlanmıştır (59). Sınıflandırmada genel olarak görüntüleme yöntemlerindeki (MRI, BT) bulguların eksikliğine dayandırılmıştır. Buna göre hastalığın aktif olmaması ve radyolojik bulgulara yansımaması söz konudur. Yukarıda açıklanan 1996 sınıflandırmasına ek olarak Lublin ve ark. tarafından eklenen diğer iki sınıflandırma şu şekildedir (59);

Progresif Hastalık (Primer Progresif, Sekonder Progresif)

- Aktif ve ilerleyici
- Aktif olan ilerleyici olmayan
- Aktif olmayan ilerleyici olan
- Aktif ve ilerleyici olmayan

1-CIS (Clinically İsolated Syndrome)

- Aktif
- Aktif olmayan

2-RRMS (Relapsing Remitting Disease)

- Aktif
- Aktif olmayan

2.1.7. MS'de Semptomlar

MS klasik olarak, genellikle genç erişkin yaşta başlayan SSS'de multiple beyaz cevher yollarını etkileyen relaps ve remisyonlarla giden bir hastalık olarak tanımlansa da hastalık belirgin bir klinik heterojenite gösterir. Bu farklılık başlangıç yaşında, başlangıç şeklinde, sıklıkta, relapsların şiddet ve sekellerinde, progresyonun yaygınlığında ve zaman içindeki kümülatif defisitte olabilir. Her ne kadar klinik ve patolojik bulgularda farklılık olsa da değişik klinik özellikler, multifokal SSS (primer olarak miyelin) harabiyetini (MS plakları) yansıtır. Yüksek oranda değişkenlik göstermesi, gidişini ve şiddetini tahmin etmekteki güçlükler MS'i SSS'nin en kafa karıştırıcı hastalıkları arasında göstermektedir (58).

MS'in belirti ve bulguları primer olarak geniş demiyelinize segmentlerde ya da aksonal hasar bölgelerinde ileti bloğuna ve küçük demiyelinize segmentlerde de yavaşlamış iletilerle oluşmaktadır. MS'de başlangıç dönemine ait nörolojik semptomlar veya bulgular ve oranları (Tablo 2) gösterilmiştir (58).

Tablo 2. MS’de Başlangıç Dönemine Ait Nörolojik Semptomlar veya Bulgular ve Oranları (58)

Semptom	Oran(%)
Yorgunluk	% 20
Optik nörit	% 16
İnternükleer oftalmopleji	% 17
Nistagmus	% 20
Vertigo	% 4–14
Yürüme bozukluğu	% 18
Duyusal kayıp	% 30–50
DTR’de artma	% 20
Alt ekstremitelerde güçsüzlük	% 10
Spastisite	% 10
Mesane işlev bozukluğu	% 3–10

MS’de herhangi bir zamanda görülen semptomlar veya bulgular ve oranları (Tablo 3) gösterilmiştir (60).

Tablo 3. MS’de Herhangi Bir Zamanda Görülen Semptomlar Veya Bulgular Ve Oranları (60)

Semptom	Oran(%)
Bilişsel değişiklikler	% 70
Öfori	% 10–60
Depresyon	% 25–54
Yorgunluk	% 80–90
Optik nörit	% 65
Optik atrofi	% 77
Retinal sinir lifi kaybı	% 80
Nistagmus	% 85
Vertigo	% 5–20
Dizartri	% 50
Ekstremitate ataksisi	% 50
Yürüyüş ve gövde ataksisi	% 50-80
Duyusal kayıp	% 90
Artmış DTR	% 90
Alt ekstremitelerde güçsüzlük	% 90
Spastisite	% 90
Ekstensör ve fleksör spazmlar	% 50
Kramplar	% 50
Amyotrofi	% 50
Mesane işlev bozukluğu	% 80
Seksüel işlev bozukluğu	♀: % 50, ♂: % 75

2.1.7.1 Duyusal Belirtiler

Hastalık seyri boyunca %50-70 oranında en sık görülen klinik belirtidir. Diğer belirtilerle birlikte olabileceği gibi tek başına da görülebilir. Duyusal özellikler spinotalamik posterior kolon veya arka kök giriş lezyonlarını yansıtabilir. Günler veya haftalar süren hiperestezi ve pareteziler söz konusudur. Vibrasyon ve pozisyon duyusunda, ağrı, ısı ve dokunma duyusunda bozulma görülür (61).

Ağrı; trigeminal nevralji, psöдорadiküler ağrı, eklem kontraktürü ve osteoporozla bağlı kas ve eklem ağrısı şeklinde olabilir. Başın öne fleksiyonu ile birlikte sırt, kol ve bacakta elektriklenme hissi olur ki buna "Lhermitte belirtisi" denir (61). Bu bulgu MS' e özgü olmamakla beraber genç bir hastada görüldüğünde ayırıcı tanılar arasında MS de düşünülmelidir. Beceriksiz el sendromu karakteristik ama nadir bir özelliktir ve kuvvette kayıp olmadan propriyosepsiyonda belirgin bir değişikliğe ikincil fonksiyondaki bozulmadan oluşur. Aşağı sırt bölgesinde künt ve acıma hissini andıran ağrı sık bir yakınmadır ancak mekanizması hala bilinmemektedir. MS'de radiküler ağrı benzeri semptomlarda bildirilmiştir ve bu durum daha çok sinir kökünün giriş zonunda ufak bir demiyelinizan plağa bağlanmıştır (62,63).

2.1.7.2 Motor Belirtiler

MS'de kortikospinal yol disfonksiyonu ikinci sıklıktadır. Üst ekstremitelerde belirgin güçsüzlükten ziyade paraparezi ve parapleji daha sık görülür. Şiddetli spastisite ile birlikte, yataktan ya da tekerlekli sandalyeden kalkmaya çalışırken uygulanan aktif veya pasif girişimler sonucu bacaklarda ya da gövdede kaslarda spazm görülebilir (64).

Nörolojik muayenede birinci motor nöron bozukluğuna işaret eden spastisite, artmış derin tendon refleksleri ve ekstensor taban cildi saptanabilir ve bu bulguların çoğu asimetriktir (8,65). Bazen DTR'ler belli bir segmental seviyedeki lezyonun refleks arkının etkilenmesi sonucu azalmış şekilde alınabilir ve Achilles refleksi spinal kordun sakral seviyelerindeki lezyona bağlı olarak alınamayabilir (66).

2.1.7.3. Kranial sinir bozuklukları

Vizüel bulgular: Vakaların %14-23'ünde başlangıç bulgusu olarak görülen optik norit (ON), ani görme kaybı ve göz hareketlerinde ağrı şikayetleri ile başlar. Genellikle tek taraflıdır. Görme korunduğunda ise santral veya parasantral skotomlar, renkli görme bozukluğu olabilir. Bazen lezyon, optik sinir başına yakın yerleşir. Bu durumda papilla sınırlarının silindiği 'papillit' tablosu görülebilir. Sıklıkla optik sinir lezyonu retrobulber olup göz dibi muayenesi akut durumda normaldir. Geç dönemde akson kaybına bağlı optik disk solar. Bu solukluk diskin temporal bölümünde baskındır (temporal solukluk) (8, 67).

Optik nevrit sonrasında pek çok hasta pek çok yıl herhangi bir şikayet tanımlamaz veya ardından herhangi bir zamanda beyin ya da spinal kord belirtileri gelişebilir. Tüm optik nevritler MS'e dönüşmeyip, MS ani başlangıç tanımlayan adolesan ve genç erişkinlerin ancak % 50 inde gelişmektedir (68). MS'de bilateral optik nörit nadirdir ve sıklıkla asimetrik olarak başlar (69).

Tedavi almayan hastalarda ilk optik nörit atağını takiben 6-24 ay süresince aynı veya diğer gözde rekürren optik nörit % 15 oranında bildirilmiştir. Bilateral eş zamanlı optik nörit izole bulgu halinde saptanması durumunda Leber'in herediter optik nöropatisi veya toksik optik nöropati gibi diğer tanılar da düşünülmelidir (8).

ON'li hastalarda rölatif afferent pupil defekti vardır. Afferent pupil defekti her iki göze sırayla parlak ışık tutularak sallanan ışık testi ile test edilir. Tek taraflı optik sinir disfonksiyonu söz konusu olduğunda, ışık normal gözden hasta göze doğru hareket ettirildiğinde anormal pupil paradoks olarak genişler (8,67). MS'de semptomların vücut ısısında artışla kötüleşmesine Uhthoff fenomeni adı verilir ve bu hasarlı yollar boyunca sinir iletiminin kesintiye uğraması sonucu ortaya çıkar (70). Bu fenomen optik sinirde artmış vücut ısısı sonrası azalan görme keskinliği ile kendisini gösterir ve optik sinirin subklinik demiyelinizasyonu veya eşlik eden lezyonuna bağlı ortaya çıktığı düşünülür. Buna benzer fenomenler SSS'nin diğer bölgelerinde de görülebilir(71).

Oküler motor bulgular: Tek başına oküler sinir tutulumu MS’de sık değildir ve azalan sıklıkla VI., III. ve IV. kranial sinir tutulumları olduğu bildirilmiştir (72,73).

MS’de vestibülo-oküler ve internükleer bağlantılar sıklıkla etkilenir ve bu primer pozisyonda hızlı, düşük amplitüdü pendüler osilasyonlara yol açar. Hastalar sıklıkla osilopsi (görme alanı etrafında subjektif cisimlerin uçuşması)’den yakınır. Bu çeşit nistagmus belirgin görme keskinliği kaybını yansıtır (74).

Internükleer oftalmopleji aynı taraftaki medial longitudinal fasikülüs lezyonuna bağlı o gözde addüksiyon kusuru veya yokluğu ve abdüksiyon yapan gözde horizontal nistagmusun izlendiği klinik durumdur. Konverjans korunmuştur ve bilateral olduğunda yukarı bakışta vertikal nistagmus eşlik eder. Özellikle gençlerde bilateral internükleer oftalmopleji, MS için tipik bir bulgudur (75-78). MS’de oküler dismetri serebellar lezyonu olanlarda görülebilir (79-81).

Diğer kranial sinir bulguları: Yüzde subjektif ya da objektif duyu bozukluğu MS’de görece sık bir bulgudur. Genç bir erişkinde trigeminal nevralji görülmesi sıklıkla MS’in erken bulgularından biridir. Fasial miyokimi, inip çıkan dalga gibi yüzde seyirme ve hemifasial spazm görülebilir. Fakat bu durumda diğer fokal beyin sapı lezyonları dışlanmalıdır. Unilateral fasial parezi gelişebilir fakat tat duyusu hiçbir zaman etkilenmez. Bu sendromlarda akut okulomotor palside olduğu gibi sinir periferden ziyade beyin sapındaki seyri içinde etkilenir. MS’li hastaların %30-50’sinde vertigo vardır ve yakın bölgedeki beyin sapı ya da kranial sinirlerin disfonksiyonu sonucu gelişir. Bununla ilişkili belirtiler, hiper ya da hipoakuzi, yüzde uyuşukluk ve diplopidir. Tam duyma kaybı, genellikle tek taraflıdır ve sık rastalanan bir bulgu değildir. Üst motor nöron tipinde (psödobulbar sendrom) aşağı kranial sinir malfonksiyonu genellikle MS’de görülen geç bir bulgudur (12).

2.1.7.4. Serebellar Bulgular

Hastalığın başlangıcında sık olmamakla beraber seyir sırasında % 50 hastada rastlanabilir. Serebellar tremor, dizatri, ataksi, nistagmus ve titübasyon en sık rastlanan serebellar bulgulardır. Serebellar bulgular genellikle kalıcıdır ve tam remisyona girmezler. Erken başlayan serebellar ataksi kötü prognozu destekler (13).

2.1.7.5. Spinal kord bulguları

Her iki alt ekstremiteler de tonus artışı, spastik paraparezi, derin tendon reflekslerinde artma, iki taraflı ekstensör plantar cevap ve mesane disfonksiyonu sık rastlanır (82).

2.1.7.6. Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar

MS'de hastalığın seyri boyunca bilişsel bozuklukların % 34–70 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Bu hastalarda yakın bellek (recent), dikkat ve bilgiyi işleme hızı düşmüştür (8,83).

Affekt bozuklukların MS hastalarının 2/3'ünde görüldüğü bildirilmiştir (8).MS'de depresyon sıklığı ise % 12,9 – 34 arasındadır. Genel olarak MS'de psikiyatrik bulgular % 20 oranında izlenir ve bunlar arasında orta-ciddi derecede mental etkilenimin olduğu öfori, disforik durumlar ve emosyonel dalgalanmalar akılda tutulması gereken klinik tablolardır (84,85).

2.1.7.7. Genitoüriner ve Gastrointestinal sistem bozuklukları

Hastaların bir kısmında otonom tutulumuna bağlı konstipasyon veya diyare görülebilir. Sfinkter bozuklukları ile beraber olabilir. Konstipasyon, MS hastalarında çok sık karşılaşılan bir durumdur. Konstipasyon nedenleri arasında pelvik duvar spastisitesi, gastro-kolik refleks azalması, su içiminin azalması, motilite azlığı, karın kaslarında güçsüzlük, kötü fiziksel durumlar ve kullanılan ilaçlardır (Örn: antikolinergikler, antidepresanlar, kalsiyum, antispasitite ilaçları, narkotikler) (86).

MS'li kadın ve erkeklerde seksüel disfonksiyon yaygın olarak görülür (87). Erkeklerde azalmış penil his nedeniyle ereksiyon sağlama ya da sürdürmede güçlük görülebilir. MS'li kadınlarda ise alt ekstremitelerde spastisite, vajinal lubrikasyon olmaması ve vajinal his azalması şeklinde seksüel disfonksiyon bulguları görülür (36).

2.1.7.8. Diğer bulgular

Yorgunluk (fatigue) MS'li hastalarda oldukça sık görülür , % 53-90'ında major bir belirtidir. Fiziksel aktiviteyi azaltarak yaşam kalitesini etkiler ve iş performansını ve sosyal ilişkileri sınırlar (88).

MS hastalarında kortikal ve subkortikal yerleşimli lezyonlara bağlı olarak nöbet görülebilir. Oldukça nadir olarak başlangıç belirtisi olarak epileptik nöbet veya status epileptikus görülebilir (89). Ayrıca başağrısı MS hastalığının ilk veya erken semptomu olabilir. Baş ağrısı normal popülasyona göre daha sık görülür ve bu hastalarda yaşam boyu prevalansının %4-64 arasında olduğu bildirilmiştir (90).

2.1.8. Tanı

Multipl Skleroz klinik bir tanıdır ve kesin bir tanı testi yoktur. Klinik kesin MS için tanı ölçütleri, 2 ya da daha fazla belgelenmiş atak ve tek bir anatomik yerleşim ile açıklanamayan nörolojik muayene bulguları ve bu bulguların başka bir nedenle açıklanamamasını gerektirir. Atak diyebilmek için belirtilerin 24 saatten uzun sürmesi ve ateş, infeksiyon vb. psödoatak yapabilecek nedenlerin dışlanması gerekir. İki ayrı atak için, ataklar arasındaki sürenin 1 aydan uzun olması gerekir. SSS içerisinde ve zaman içerisindeki lezyon dağılımı nörolojik muayene, MRG ve uyarılmış potansiyeller gibi paraklinik testlerle ortaya konabilir (21).

MS tanısına yardımcı olmak ve standardizasyonu sağlamak amacıyla belirli tanı kriterleri oluşturulmuştur. İlk olarak Schumacher ve ark. tarafından 1965 yılında öne sürülen tanı kriterlerinde, klinik açıdan kesin olan MS tanımlaması yapılmıştır (Tablo 4) (91).

Tablo 4. Schumacher Kriterleri (91)

- Baslangıç yaş: 10-50 yaş arasında
- Nörolojik muayenede objektif bulguların olması
- SSS' de beyaz cevher tutulumunu gösteren semptom ve bulgular
- Zaman içinde dağılım
- ≥ 2 atak; en az 24 saat süren ve arası en az 1 ay olan
- ≥ 6 aydan beri devam etmekte olan, progresyon gösteren klinik seyir
- Alan içerisinde dağılım, multifokal lezyonlar
- ≥ 2 lezyon ile açıklanan semptom ve muayene bulguları
- Tanı açısından MS'den daha iyi bir açıklamanın olmaması

1983 yılında, Poser ve arkadaşları tanı kriterlerine klinik parametrelerin yanısıra radyolojik, elektrofizyolojik ve beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi yardımcı tanı yöntemlerinin de eklenmesini önermişlerdir. Poser kriterlerinde hastalık tanısında kesin MS ve olası MS kategorileri ön görülmüş ve bu kategoriler de klinik ve laboratuvar destekli tanı grupları olmak üzere kendi içlerinde ikiye ayrılmışlardır (Tablo 5) (92).

Tablo 5. Poser Tanı Kriterleri (92)

KESİN MS	OLASI MS
Klinik olarak kesin MS	Klinik olarak olası MS
<p>A1: İki atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu.</p> <p>A2: İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve başka bir lezyona ait paraklinik bulgu</p>	<p>C1: İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu</p> <p>C2: Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu</p> <p>C3: Bir atak, bir ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve başka bir lezyona ait paraklinik bulgu</p>
Laboratuvar destekli kesin MS	Laboratuvar destekli olası MS
<p>B1: İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu veya paraklinik bulgu ve bir BOS bulgusu</p> <p>B2: Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu</p> <p>B3: Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu, bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu</p>	<p>D1: İki atak ve BOS bulgusu</p>

Paraklinik bulgu : MR veya norofizyolojik testlerle tespit edilen anormal bulgu,

BOS bulgusu : İgG indeks artışı veya oligoklonal bant varlığı.

Atak : en az 24 saat süren yeni bir semptomun olması ve 2 atak arası en az 1 ay olmalı ve ataklar farklı lokalizasyonda oluşmalı.

Primer progresif MS tanısı için 2000 yılında Thompson ve arkadaşları tarafından çalışmalar yapılmış ve tanı için en az bir yıl süreli kötüleşme süresinin olması ve BOS, uyarılmış potansiyeller ve Manyetik Rezonans (MR) görüntülemesi ile tanının desteklenmesi gerektiği bildirilmiştir. Bu kriterler ile kesin MS tanısı koymak için BOS'ta oligoklonal bantların pozitif bulunması gereklidir. Ayrıca MRG kriterlerinde de kesin MS ile uyumlu olarak bildirilmiş MRG bozukluğunun olması gerekmektedir. Bu MRG bulguları; 9 veya daha fazla beyin lezyonu ya da 2 veya daha fazla spinal kord lezyonu; ya da 1 spinal kord lezyonu ile birlikte 4-8 arasında beyin lezyonu olarak

belirlenmiştir. Olası primer progresif MS tanısı için tanıyı kesinleştirmeyen MRG bulgularının yanına uyarılmış potansiyellerdeki bozuklukların varlığı eklenmiştir (93).

MR'ın giderek önem kazanması nedeniyle 2001 yılında Mc Donald kriterleri belirlenmiştir. Mc Donald kriterlerinin erken tanıda duyarlılığını artırmak amacıyla, özellikle zamansal ve alansal dağılım özelliklerinin biraz daha esnetilmesi konusunda öneriler gelmiştir. Yeni T2 lezyonların, kontrast tutan lezyon yerine geçerek zamansal dağılım özelliklerini yansıtabileceği bildirilmiştir. Ayrıca spinal lezyonların tanıda duyarlılığı artırabileceği belirtilmiştir. Bu veriler ışığında eski kriterler yeniden gözden geçirilerek MRG alansal ve zamansal kriterleri 2005 yılında ve son olarak 2010 yılında yeniden düzenlenmiştir (Tablo 6) (94,95).

Tablo 6. Mc Donald Kriterleri 2001, 2005 ve 2010(45,46)

Klinik Bulgu (atak)	Muayene Bulgusu	Tanı İçin Ek Kanıtlar
≥ 2	≥ 2	-Ek kanıtı gerek yok.
≥ 2	1	-MR da değişik yerleşimli lezyonlar veya BOS (+) ve ≥ 2 MS ile uyumlu MR lezyonu veya yeni farklı alan ile uyumlu atağı beklemek
1	≥ 2	-MR'da değişik zamanlı lezyonlar veya yeni atağı beklemek
	1	-MR'da değişik yerleşimli lezyonlar veya ≥ 2 MS ile uyumlu MR lezyonu ve BOS (+) ile birlikte MR'da zamanda yayılım göstermek veya yeni atağı beklemek.
Başlangıçtan itibaren progresif seyir		-BOS (+) ve MR'da değişik yerleşimli lezyonlar (MR kanıtı: ≥ 9 beyin lezyonu; veya ≥ 2 spinal kord lezyonu veya 4-8 beyin ve 1 spinal kord lezyonu; veya (+) VEP ve MR da 4-8 beyin lezyonu; veya (+) VEP ve MR da < 4 beyin + 1 spinal lezyon ve MR'da değişik zamanlı lezyonların gözlenmesi veya 1 yıl süre ile klinik ilerlemenin sürmesi.

MRG ile lezyonların klinik özelliklerle karşılaştırılmasında kolaylık sağlanmıştır. Aynı zamanda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Mc Donald 2010 kriterlerinde lezyonların mekansal ve zamansal yayılımını belirlemek için kriterler belirlenmiştir. Mc Donald kriterlerinde öyküde hastalık semptomlarının varlığı tanı koymada yeterli değildir. Lezyonların zaman ve alan içinde dağılımını gösteren objektif veriler kriterlere eklenmiştir (Tablo 7) (45, 46).

Tablo 7. Zamanda ve Mekanda Yayılım Saptamak İçin MRG Kriterleri

	Mekanda Yayılım	Zamanda Yayılım
MC Donald 2001	Aşağıdakilerin en az üçü: ≥ 9 T2 hiperintens lezyon , ≥ 1 kontrast tutan lezyon, ≥ 3 periventriküler lezyon, ≥ 1 jukstakortikal lezyon, ≥ 1 infratentorial lezyon	İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG de kontrast tutan lezyon yeterli yoksa 3 ay sonra tekrarlanan MRG'de kontrast tutan lezyon veya yeni T2 lezyonun saptanması.
MC Donald 2005	Aşağıdakilerin en az üçü: ≥ 9 T2 hiperintens lezyon, ≥ 1 kontrast tutan lezyon, ≥ 3 periventriküler lezyon, ≥ 1 jukstakortikal lezyon, ≥ 1 infratentorial lezyon. Spinal kord lezyon/lezyonları infratentorial lezyon yerine geçebilir, total lezyon sayısına dahil olabilir, kontrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine geçebilir.	İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG de kontrast tutan lezyon (ilk klinik olay ile ilişkili alanda değilse) veya İlk klinik olayda çekilen referans MRG'den en az 30 gün sonra çekilen MRG'de, referans MRG ile kıyaslandığında, yeni T2 lezyonun gösterilmesi
MC Donald 2010	Tariflenen alanların ≥ 2 sinde ≥ 1 lezyon: periventriküler jukstakortikal, posterior fossa, spinal kord	İlk MR dan sonra yapılan (süre kısıtlaması yok) takip MR larında yeni T2 lezyon saptanması.

Klinik verilerin yetersiz kaldığı durumlarda BOS analizi ve VEP incelemesi tanıya katkı sağlar ancak sensitivite ve spesifitesi en yüksek olan MRG'dir, ardından VEP incelemesi gelir. Hastalar Mc Donald Kriterlerinde kesin MS, olası MS ve MS değil olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca 24 saat ve daha fazla süren yakınmalar atak olarak tanımlanmıştır. İki ataktan bahsedilmesi için belirtiler arası sürenin en az 30 gün olması gerektiği, tek paroksizmal epizodların atak olarak değerlendirilmeyeceği kabul edilmiştir (7, 96).

2015 yılında Avrupa'da çeşitli ülkelerden katılan (İtalya, İngiltere, İspanya, Hollanda, Danimarka, İspanya) bağımsız bilim adamları ve klinisyenlerden oluşturulmuş bir grup tarafından MAGNIMS adı altında bir çalışma yapılmış ve bu çalışma ile MS tanısı için radyolog ve nörologlara yardımcı olmak adına çoklu MRG yöntemleri kullanılarak MRG kriterleri ve kuralları standardizasyonu oluşturulmuştur. Bu kriterler şu şekildedir (97);

I.Temel Değerlendirme

A.Zorunlu diziler

- aksel proton yoğunluğu ve / veya T2-FLAIR / T2-ağırlıklı
- Sagittal 2D veya 3D T2 FLAIR
- 2D veya 3D kontrastlı T1 ağırlıklı

B. İsteğe bağlı diziler

- Kontrastsız 2D veya yüksek çözünürlüklü izotropik 3D T1 ağırlıklı
- 2D ve / veya 3D ikili inversiyon kurtarma
- Aksel difüzyon ağırlıklı görüntüleme

II.Takip Muayeneleri

A. Zorunlu diziler

- aksel proton yoğunluğu ve / veya T2-FLAIR / T2-ağırlıklı tavsiye
- 2D veya 3D kontrastlı T1 ağırlıklı

B. İsteğe bağlı diziler

- Kontrastsız 2D veya yüksek çözünürlüklü izotropik 3D T1 ağırlıklı
- 2D ve / veya 3D ikili inversiyon kurtarma

- Eksenel difüzyon ağırlıklı görüntüleme

Raporlamaya ilişkin kriterler şunlardır (97);

MR Tekniği: MRG tekniği kısa açıklamalı olmalı anatomik bilgi içermelidir ve kapalı alan (beyin, omurilik, optik sinir) yanı sıra, alan şiddeti, dilim dizilerin kalınlığı, tipi ve kullanılan kontrast maddenin dozu ve tipi bilgisi yer almalıdır.

Bulgular: Bu bölümde kapsamlı bir sistematik bilgi ile başlanmalıdır standardize terminoloji kullanarak spesifik klinik durumuna ilişkin görüntüleme bulguları yer almalıdır. Bunlar şu şekilde olabilir;

- Lezyon numarası (T2 ve gadolinyum arttırıcı T1),
- Topografya, boyut ve şekli
- T2 ve T1 lezyon yükünün kalitatif değerlendirmesi,
- Beyin atrofi semikantitatif görsel değerlendirmesi,
- Pozitif ve negatif görüntüleme özellikler,
- Gadolinyum olarak tanımlanan benzersiz aktif lezyon sayısı
- Artı kontrastsız yeni ve büyük ölçüde genişlemiş T2 hiperintens lezyonlar ve herhangi tesadüfi veya beklenmedik bulgular açıkça tarif edilmelidir veya klinik açıdan anlamlı veya alakasız olarak yorumlanır

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Atipik prezentasyon, monofazik epizod, progresif hastalık ve negatif görüntülemelerde tanı güçlüğü ortaya çıkar. Santral sinir sistemi tutulumunda ayırıcı tanıda sistemik lupus eritematosus, antifosfolipid sendromu ve sjögren sendromu gibi diğer otoimmün hastalıklar yer alır (Tablo 8) (98,99).

Tablo 8. Ayrıcı Tanıda Yer Alan Hastalıklar (98)

A. İnflamatuvar Hastalıklar	D. Miyelin Hastalıkları
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sistemik lupus eritamatozus ▪ Antifosfolipid sendromu ▪ Sjögren hastalığı ▪ Granülomatoz anjitis ▪ Behçet hastalığı ▪ Poliarteritis nodoza ▪ Paraneoplastik ensefalomiyelopatiler ▪ Akut dissemine ensefalomiyelit ▪ Postenfeksiyöz ensefalomiyelit 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metakromatik lökodistrofi ▪ Adrenomiyelolökodistrofi
B. Enfeksiyon Hastalıkları	E. Diğer
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lyme nöroborelyozis ▪ Nörosifiliz ▪ Progresif multifokal lökoensefalopati ▪ İnsan T hücreli lenfotropik virüsü tip 1 enfeksiyonu ▪ İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu ▪ Whipple hastalığı 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spinoserebellar bozukluklar ▪ Arnold-Chiari malformasyonu ▪ Vitamin B12 eksikliği ▪ Leber hastalığı ▪ Çölyak hastalığı ▪ Amniyotrofik lateral skleroz
C. Granülomatoz Hastalıkları	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sarkoidoz ▪ Wegener granülomatozu ▪ Lenfomatoid granülomatozis 	

2.1.10. Laboratuvar Bulguları

MS tanısı için halen kesin bir klinik, laboratuvar veya görüntüleme bulgusu olmaması nedeniyle tanıya yönelik çalışmaların santral sinir sisteminde zamansal ve uzamsal olarak dağılmış olan inflamatuvar lezyonların varlığını göstermesi beklenir (98). MRG, MS tanısında en önemli paraklinik testtir ve lezyonların zamansal ve uzamsal olarak dağılımını saptamada en duyarlı görüntüleme tekniğidir (69,100).

MRG ayırıcı tanı konusunda yol gösterebildiği gibi aynı zamanda SSS’de demiyelinizasyonla uyumlu olabilecek ancak MS’nin klinik tanı kriterlerini karşılamayan tek bir klinik atak tarif eden hastalarda erken tanı imkanı sağlamaktadır (69).

MRG’de saptanan lezyonlar sadece MS’e özgü olmadığından ancak uygun klinik özelliklere sahip hastalarda tanıyı destekleyicidir ve özellikle alternatif tanıları dışlamak amacıyla kullanımı kuvvetle önerilmektedir (69). Yeni gelişen nonkonvansiyonel MRG

tekniklerinin ise klinik rutinde endikasyonu yoktur (57). MRG'nin standart bir şekilde kullanıma girmesinden önce, artmış intratekal IgG sentezi ve BOS'da oligoklonal band pozitifliği MS'de zaman içinde dağılımının kanıtı olarak kullanılmıştır (80). Ancak MRG santral sinir sisteminde farklı hastalıklarda ayrı bölgelere farklı derecelerde yer değiştiren su moleküllerini ölçerken, BOS bulguları antijenik olarak uyarılmış B hücrelerinin moleküler ürünü olan intratekal IgG düzeyi hakkında fikir vermekte faydalıdır (57,69,99). Bu nedenle BOS incelemeleri intratekal inflamasyonla giden diğer hastalıkların saptanmasında ve ileri tetkikler ile de dışlanmasında faydalıdır (8).

BOS analizi aynı zamanda MRG'de izlenen lezyonların inflamatuvar demiyelinizasyona ait olduğunu destekleyebilir ve özellikle yaşlı hastalarda izlenen iskemik demiyelinizasyonun ayırımında faydalıdır. BOS'da elde edilen bulguların diğer bir avantajı ise uyarılmış potansiyel çalışmalarında olduğu gibi yaşa bağlı olarak değişiklikler göstermemesidir (69).

MS'de hastalık aktivitesi görsel, işitsel ve duysal yolların etkilenimine dair herhangi bir semptom öyküsü olmasa bile bu sistemlerde fizyolojik değişikliklere yol açarak subklinik olarak ortaya çıkabilir. Benzer semptomlar aynı zamanda periferik lezyonlarla da ortaya çıkabileceği için bu iki olasılığı ayırt etmek MS tanısı için önemlidir. Uyarılmış potansiyel çalışmaları görsel, işitsel veya duysal semptomların anatomik lokalizasyonlarının tam olarak yapılamadığı ve klinik izole sendromla gelen, nörolojik muayene ve MRG bulgularının yönlendirici olmadığı bir olguda SSS'de subklinik disfonksiyonun olduğunu göstermektedir (58,69,100).

2.1.10.1. MS'de Kranial MRG

Akut dönemde T2-ağırlıklı kesitlerde sıklıkla milimetrik boyutlu ovoid hiperintens alanlarla karakterizedir. Bu lezyonlar periventriküler, periaquaduktal bölge ve dördüncü ventrikülün tabanında daha sıklıkla izlenirler (101). Akut dönemde inflamasyon kan-beyin bariyerinin bozulmasına yol açtığından intravenöz paramanyetik kontrast ajanların verilmesinden sonra elde edilen T1-ağırlıklı kesitlerde akut lezyonların çevresinde halkasal kontrastlanma izlenebilir (102). T2-ağırlıklı kesitlerde izlenen hiperintens lezyonlar demiyelinizasyonun yanında inflamasyonun da bir göstergesidir ve izlemde bazılarının kaybolduğu izlenir (80). Hastalığın ilerlemesi ile birlikte atrofi

ile birlikte özellikle periventriküler beyaz cevherde bu lezyonların birleşme eğilimi gösterdikleri ve bu süreçte patolojik olarak bu demiyelinizan alanlara, gliozis ve mikrokistik dejenerasyonun eşlik ettiği bildirilmiştir (103).

Son yıllarda tanımlanan T2-relaksasyon zamanında kısalma hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülebilir ve demir depolanmasına bağlanmıştır (104,105). MS lezyonları tipik olarak, periventriküler beyaz cevher, internal kapsül, korpus kallozum, pons ve brakium pontiste izlenmekle birlikte, gri cevher dahil herhangi bir bölgeye yerleşebilir bu nedenle dağılım kesin tanısal bir kriter olarak alınmamaktadır (80).

MS'de spinal kord tutulumuna sıklıkla servikal bölgede rastlanmaktadır (81,106). Bu lezyonlar da T2-ağırlıklı kesitlerde hiperintens olarak izlenirler ve daha çok birkaç vertebra segmentini geçmeyen, spinal kordun periferine daha yakın yerleşimli, çevresinde ödemi olmayan lezyonlar olarak görülürler (107,108).

Son yıllarda yeni gelişen MR teknikleri ile FLAIR (fluid-attenuated inversiyon recovery), IR (inversiyon recovery) ve STIR (short-time inversiyon recovery) MS lezyonları çevre dokudan daha net ayrılabilir hale gelmiştir. Bu tekniklerden özellikle IR T1-ağırlıklı kesitlerde izlenen hipointens lezyonları kolaylıkla gösterebilmektedir (109,110).

Son yıllarda konvansiyonel MRG'nin duyarlılığı % 90, özgüllüğü ise % 70–80 civarında bildirilmektedir ancak MRspektroskopi, diffüzyon MRG ve fonksiyonel MRG gibi yeni tekniklerin uygulanabilir konuma gelmesi özgüllüğün artışına yol açabilir (110).

2.1.10.2. MS'de Uyarılmış Potansiyeller

Duysal uyarılmış potansiyeller ve motor uyarılmış potansiyeller olarak ikiye ayrılır (111). Duysal uyarılmış potansiyeller herhangi bir özgül duysal uyarımla uygun saçlı deri alanından kaydedilen beyin elektriksel potansiyelleridir ve komponentlerin ortaya çıkış zamanı değerlendirilir (110). Bunlardan ilki görsel uyarılmış potansiyellerdir (GUP) ve burada yanıt alınamaması, P100 dalgasının biçimi, latansı ve amplitüdü değerlendirilir (112,113).

MS'de bu çalışma ön görsel yollardaki klinik ve subklinik etkilenimi ortaya koymak amacıyla yapılır ve kesin MS tanısı koyulan hastalarda % 83–97 oranında GUP

anormalliği bildirilmiştir (40). Somatosensoriyal uyarılmış potansiyeller (SUP) ise periferik mikst ya da duyuusal bir uyarı ile saçlı deriden kaydedilen potansiyellerdir ve duyu anormalliğini ortaya koymakla birlikte subklinik etkilenmeyi de objektif olarak ortaya koyabildiği bildirilmiştir. SUP anormallikleri kesin MS'li hastaların %54-64'ünde izlenir (112).

Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BSIUP) MS için çok özgül olmamakla birlikte klinikte beyin sapı etkilenmesi olan hastalarda anlamlı bulgular verebilmektedir. Kesin MS'li olguların %34,3'ünde BSIUP anormallikleri izlenir (112,113). Amacı santral motor sistemdeki işlevsel bozukluğu ortaya koymak olan motor uyarılmış potansiyeller (MUP) ise saçlı deride motor alandan ve enseden verilen uyarımın periferdeki kaslardan kayıtlanması ile elde edilir (114). MS'li hastalarda %89.7 oranında MUP anormalliği izlenir (40).

2.1.10.3. MS'de BOS Bulguları

Hastaların BOS bulguları tamamen normal olabilir. Hastaların % 60'ında total protein normal sınırdaysa % 40'ında 70 mg/dl'i aşmayan hafif protein artışı olabilir (8,80).

Hücre sayımında hafif bir artış olabilir ve hastaların 1/3'ünde mm³'de 10–20 lenfosit izlenirken, 50'nin üzerinde hücre olması nadir gözlenen bir durumdur (8). MS'de IgG indeksi ve sentez hızında artışlar gözlenir ve bu durum intratekal IgG yapımında artışı yansıtır. Hastaların % 90 kadarında IgG indeksi 0,7 ve IgG sentez hızı 3.3mg/24 saatin üzerine çıkar. Bu artış aynı zamanda kalitatif olarak da elektroforez yöntemi ile ortaya koyulabilir ve BOS'da elektroforezde bir grup IgG molekülleri bandlar oluşturacak şekilde oligoklonal görünüm oluşturur (115,116).

2.1.11. Prognoz ve Özürlülük Durumu

Bir çok klinik ve demografik faktörlerin prognoz üzerine etkili olduğu gösterildi. Tablo 9’da hastalığın prognostik faktörleri görülmektedir.

Tablo 9. Prognostik Faktörler

Faktörler	İyi prognoz kriterleri	Kötü prognoz kriterleri
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Başlangıç yaşı	Erken (<25 yaş)	Geç (>40 yaş)
Başlangıç belirtisi	Duyu	Motor
Klinik gidiş	Relapslarla	Kronik progresif
EDSS 3 olmasına kadar geçen süre	Uzun	Kısa
İlk iki yılda relaps oranı	Düşük	Yüksek

Özetlersek; aşağıdaki faktörler varsa prognoz kötüdür:

- Başlangıç yaşı geç ise (>40 yaş),
- Hastada motor, serebellar bozukluklar, sfinkter kusuru varsa yada multifokal semptomlar mevcutsa,
- İki atak arasındaki süre kısa ise,
- EDSS ile tespit edilen sakatlık durumunda hızlı bir ilerleme varsa,
- Hastalık başlangıçtan itibaren hızlı progresyon gösteriyor ise veya sekonder progresif forma dönüşüm hızlı olmuş ise (117,118).

Ayrıca MRG bulguları da prognostik önem taşımaktadır. Klinik olarak izole sendromlu hastalarda beyin MRG’de tespit edilen lezyonların sayısı ve hacminin klinik olarak kesin MS’e dönüşümünü tahmin edebilmede iyi bir kriter olduğu bildirilmektedir. Yine aynı MR parametrelerinin özürlülükte ilerleme konusunda da tahminde bulunabilme olanağı sağladığı rapor edilmektedir (119).

Klinik belirtilerin aralıklı olarak gelmesi belki de MS’in en önemli klinik özelliklerinden biridir. Hastalık ataklar halinde ilerler ve her birinden sonra giderek daha az remisyon gerçekleşir. Bazı hastalarda ilk ataktan sonra tam bir klinik remisyon görülebilir. Bazılarında her biri tam remisyonla sonlanan birçok atak görülebilir, böyle

ataklar nadiren psödobulber paralizi veya kuadriplejiye yol açabilecek kadar ağır olur (120).

MS’de semptom başlangıcından bastona gereksinim duyulacak döneme kadar olan sürenin ortalama 20 yıl, tekerlekli iskemleye gereksinim için 30 yıl olduğu bildirilmiştir. MS’li hastaların yaklaşık 3’te 2’si işsiz kalmakta, %75’nin işsizlik nedeni de özürllülüğüne atfedilmektedir. MS’li kişilerin başlangıçtan itibaren karşılaştırıldıklarında ortalama yaşam sürelerinin aynı yaştaki diğer kişilerden 10 yıl daha kısa olduğu da bildirilmiştir (121).

MS’de klinik durumu değerlendirmede en sık kullanılan “Genişletilmiş Özürllülük Durum Ölçeği (Extended Disability Status Scale (EDSS))” dır. Bu skala MS’li hastaların nörolojik değişmelerini en iyi yansıtan ölçüt olarak hala geçerlidir (121). EDSS puanı, klinisyenin görüşmesi ve nörolojik değerlendirme sonuçları temel alınarak elde edilir.

Yirmi basamaktan oluşan bu ölçekte, basamaklardan 0, normal nörolojik bulguyu; 10 ise MS’e bağlı ölümü ifade eder. EDSS’de puanlar, MS’te kötüleşmeye karşılık gelecek biçimde artar. 0’dan sonraki ilk puan 1’dir ve daha sonra 0,5 puan aralıkları ile klinik kötüleşme ifade edilir. Bu işlevsel sistem derecelerine hareket ve günlük yaşam kısıtlılıkları eklenerek, EDSS içindeki 20 adımı tanımlar (122,123).

EDSS ile ölçülen işlevsel sistemler:

- 1) Piramidal sistem – istemli hareketler
- 2) Beyin sapı – göz hareketi, duyu, yüz hareketleri, yutma gibi işlevler
- 3) Görsel
- 4) Serebral – bellek, konsantrasyon, mizaç
- 5) Serebellar – hareketlerin eşgüdümü ya da denge
- 6) Duyu
- 7) Bağırsak ve mesane
- 8) Mental ve diğer bölgelerdir.

Bu işlevsel sistem derecelerine hareket ve günlük yaşam kısıtlılıkları eklenerek, EDSS içindeki 20 adım tanımlanır (124) (EK-1)

EDSS, 4.0-8.0puanları arasında ambulasyon durumunu gösterir. Değerlendirme hastanın aşırı çaba göstermeden ortaya koyduğu en iyi performansa dayanır. 6.0

puandan itibaren hastanın destek gereksinimi kaydedilmektedir. 6.0, tek taraflı desteğe; 6.5 ise iki taraflı desteğe gereksinim duyulduğunu ifade etmektedir. 7.0'dan itibaren tekerlekli sandalye ve giderek yatağa bağımlılık söz konusudur.

EDSS sonuçlarının değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken durumlar aşağıda Belirtilmiştir:

- 1) Düşük EDSS puanlarının hesaplanmasında temel alınan “İşlevsel Sistemlerin” değerlendirilmesi öznelidir,
- 2) Orta değerdeki puanlarda EDSS bir ambulasyon indeksi gibidir,
- 3) Yüksek puanlarda EDSS basamakları farkları belirlemede duyarsız olacak biçimde çok geniştir,
- 4) Herhangi bir puan düzeyinde MS için çok önemli bir özür lülük nedeni olan bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinden uzak bir ölçektir,
- 5) EDSS, 4.0-6.5 arasında üst ekstremit e işlevlerinin değerlendirilmesine duyarsızdır (122,123).

2.1.12. Tedavi

Klinik pratikte MS'e tedavi yaklaşımları öncelikle SSS'inde süren inflamasyonun baskılanması ve akson kaybının kontrol altına alınması, remiyelinizasyonun uyarılması, ortaya çıkan belirtilere yönelik tedavilerin uygulanması şeklindedir. Hastalığın günümüzdeki tedavisi üç ana başlık altında toplanabilir (21).

- a) Akut atak tedavisi
- b) Koruyucu tedavi
- c) Semptomatik tedavi

MS için tam koruyucu bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Mevcut birçok tedavi, atak sıklığını azaltmayı, ataklarda düzelmeyi hızlandırmayı amaçlamaktadır. Hastalık sürecindeki ilerlemenin yol açtığı özür lülüğü önlemek, hem fizik yetenekleri artırır, hem de bazı komplikasyonları önler (21).

2.1.12.1. Atak Tedavisi

Ateşli bir hastalık ya da enfeksiyon hastalığı olmaksızın MS ile ilgili semptomların en az 24 saat sürmesi, semptomların artarak devam etmesi, 2 atak arasında en az 1 ay olması ve bulguların başka bir hastalıkla açıklanamaması MS atağı olarak tanımlanmaktadır (119). Atak tedavisindeki temel amaç; atak şiddetini azaltmak, atak sonrası iyileşme süresini kısaltmak ve hastanın iyileşme düzeyini arttırmaktır (125).

MS ataklarının tedavisinde kullanılan steroidler düzelmeyi hızlandırdığı, atak şiddeti ve süresini kısalttığı, ancak özürlülük ve hastalığın uzun süreli seyrinde etkilerinin olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Steroidler multipl skleroz akut atak tedavisi için en sıklıkla kullanılan ilaçlardır. MS ataklarında standart tedavi protokolü yüksek doz (1000 mg/gün) IV Metilprednizolon'un 5-10 gün süreyle uygulanması şeklindedir (126).

Steroidler sitoplazmik reseptörlere bağlanarak hücre nükleusunun içine girerler ve interlökin-1, interlökin-2, tümör nekroz faktörü alfa, diğer proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu ve kollagenaz, elastaz ve plazminogen aktivatör gibi proinflamatuvar enzimleri inhibe ederler (127). İntravenöz metilprednizolon yerine MS ataklarında hızlandırılmış iyileşme sağladığı kanıtlanmış diğer ajan adrenokortikotropik hormon ACTH, intramuskuler veya subkutan olarak kullanılabilir. (128).

2.1.12.2. Koruyucu Tedavi

Hastalık modifiye edici tedavi olarak ilk kullanılmaya başlayan molekül IFN- β 'dir (Avonex, Betaferon, Rebif). 1993 yılından bu yana birinci basamak tedavide kullanılmaktadır. Birinci basamak tedavide kullanılan diğer bir ajan glatiramer asetatdır (Copaxone) (128).

Son yıllarda teriflunamid (Aubagio) ve dimetil fumarat (Tecfidera) oral tedavi seçeneği olarak birinci basamakta FDA(Food and Drug Administration) ve EMA (The European Medicines Agency)'nın onayını almıştır. Natalizumab (Tysabri), fingolimod (Gilenya), alemtuzumab (Lemtrada) ve mitoksantron birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Natalizumab, alemtuzumab ve fingolimod çok aktif MS hastalarında birinci basamak tedavide de kullanılabilirler. Mitoksantron gibi onaylı immunsupresif tedavinin yanında

siklofosfamid, azathiopürin ve methotreksat da immunsupresif ajan olarak kullanılmaktadır (128).

İnterferon Beta-1b (Betaferon): FDA tarafından Amerika’da onaylanan ilk ilaçtır. Uygulama şekli gūnaşırı subkutan enjeksiyon şeklindedir. Faz 3 çalışmasında; toplamda 372 hastadan oluşan çalışma grubuna üçte bir oranında plasebo, 1.6 mIU IFN-β 1b, 8 mIU IFN-β 1b verilmiştir. İki yıllık çalışmanın sonucunda 8 mIU IFN-β 1b alan hastalarda plaseboya göre yıllık atak oranı %33.9 azalmıştır. Atak sayısındaki azalma şiddetli atak geçiren hastalarda %50 oranında olmuştur. Plasebo ile karşılaştırıldığında tedavi altında ilk atağa kadar geçen sürenin yaklaşık iki kat uzadığı görölmüştür. Hastalarda MR aktivitesinin %80 oranında plaseboya göre azaldığı tespit edilmiştir (129). Uzun dönem izlem sonuçlarına göre yeterli ve uzun süre tedavi alan hastalarda nüks oranının yaklaşık %40 azaldığı, hastalık progresyonun yavaşlağı görölmüştür (130).

İnterferon Beta-1a (Avonex): IFN-β 1a’ nın kullanımda olan iki preparatından biridir. Haftada bir kez intramusküler olarak uygulanır. Etkinliğin araştırıldığı çalışmada 158 hastaya İFN-β 1a 6 mIU haftada bir kez, 143 hastaya plasebo verilmiştir. 6 ay içinde engellilik skalası değerlerinde en az bir puanlık kötüleşme ilaç alan hastalarda%22 iken, plasebo grubunda %35 olarak bulunmuştur. Hastalık progresyonu üzerine %37 oranında bir etkinliğı olduğu görölmüştür (131).

İnterferon Beta-1a (Rebif): INF-β 1a’nın subkutan, haftada 3 defa uygulanan, 6 mIU (22µg) ve 12 mIU (44 µg) formudur. Etkinlik çalışması 1998 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmada 560 hasta plasebo, 6 mIU ve 12 mIU dozlarında 2 yıl süre ile tedavi almıştır. Bu çalışmada nüks oranı plaseboya göre sırası ile %27 ve %33 oranında azalmıştır. Ataksız hasta oranı, ilk atağa kadar geçen süre, şiddetli atak sayısı, plaseboya göre her iki grupta da anlamlı derecede farklılık göstermiştir (132). Etkinlik çalışmasının 4 yıllık sonuçlarına bakıldığında uzun dönemde ilacın etkisinin devam ettiği ve başlangıçtan itibaren plasebo almayan hastalarda bu etkinin daha belirgin olduğu görölmüştür (133).

MS’da kullanılan IFN tedavilerinin ortak yan etkisi ateş, titreme, baş ağrısı, kas ağrısı ve grip benzeri yan etkilerdir. Enjeksiyon sonrası oluşan bu etkiler genellikle 24 saatten az sürer. Bu yan etkiyi azaltmak için non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar enjeksiyon öncesinde ve sonrasında kullanılabilir. Enjeksiyon yeri ve tekniği ile ilgili hastalar bilgilendirilmelidir (133).

Glatiramer Asetat (Copaxone): Her gün subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Glatiramer asetat 4 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Antijen sunumunun inhibe edilmesi, antijen spesifik supresör T hücre indüksiyonu ve CD4-T hücrelerinin Th1’den Th2’ye dönüşümünü sağlamak gibi etkileri vardır (134,135).

1995 yılında yayınlanan etkinlik çalışmasında 251 hasta 2 yıl süre ile plasebo ya da 20 mg glatiramer asetat ile değerlendirilmiştir. 2 yılın sonunda nöks sıklığında plaseboya göre %29 azalma tespit edilmiştir (136,137). MR aktivitesini değerlendirmek için 239 en az bir aktif lezyonu olan hasta ile yapılan 9 aylık çalışmada aktif lezyon oluşumu ve lezyon yükü artışı azalttığı tespit edilmiştir (138).

Teriflunamid (Aubagio): Primidin sentez yolunda anahtar enzim olan dihidro-orotat dehidrojenaz enzimini inhibe eder. Leflunomid aktif metabolitidir. 1998 yılından itibaren anti -romatizmal olarak kullanılmaktadır (139). Aktive lenfosit proliferasyonu inhibe ederek immunmodulator etki gösterir (140). FDA ve EMA tarafından RRMS’de birinci basamak tedavi olarak onaylıdır. İlacın etkinliğini gösteren iki adet faz 3 çalışma vardır. Plasebo kontrollü olarak 7 ve 14 mg dozlarında değerlendirme yapılmıştır. Teriflunamid 14 mg günlük tedavinin plaseboya göre ilk çalışmada %3 ikinci çalışmada %36 oranında yıllık atak oranını düşürdüğü saptanmıştır. MR’da hastalık aktivitesinin 14 mg teriflunamid alan hastalarda önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Beyin atrofisini önleme açısından plasebo alan hastalar ile teriflunamid alanlar arasında farklılık saptanmamıştır. Mide bulantısı, ishal ve geri dönüşümlü saç dökülmesi şeklinde yan etkileri olabilir. Teriflunamid sitokrom P-450 enzimlerini aktive eder. Bu nedenle warfarin, antiepileptik ve antibiyotiklerle birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır (141,142).

Dimetil Fumarat (Tecfidera): Dimetil fumarat immunmodulator ve nöroprotektif etkileri olan fumarik asit esteridir. Etki mekanizması net değildir (143). Psöriazis tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır (144). Faz 3 çalışmasında günde 2 defa, oral, 240 mg doz ilacın plaseboya göre yıllık atak oranını %53, hastalık progresyonu %38 azalttığı görülmüştür (145). Karşılaştırmalı olarak yapılan ikinci faz 3 çalışmada aynı dozda ilacın atak oranı üzerine etkisi %44 oranında anlamlı bulunurken hastalık progresyonu açısından farklılık saptanmamıştır (146). Her iki çalışmada da MR da hastalık aktivitesi üzerine anlamlı etkiler olduğu görülmüştür. En sık gözlenen yan etkiler yüzde kızarma, ishal, mide bulantısı ve karın ağrısıdır (146,147). Hastaların lenfosit seviyelerinin takibi önem arz etmektedir.

Natalizumab (Tysabri): Natalizumab lenfosit adezyon molekülü olan alfa4-beta1 integrini hedef alan bir monoklonal antikordur. Lenfositlerin merkezi sinir sistemine geçişini engeller. T hücre aktivasyonunu ve B hücre proliferasyonu bozması etkilerinin de olabileceği öne sürülmektedir (148, 149). Ayda bir kez, 300 mg dozunda, intravenöz (IV) olarak uygulanmaktadır. Faz 3 etkinlik çalışmasında plaseboya göre yıllık atak oranı üzerine %68, hastalık progresyonu üzerine %42 oranında etkili olduğu gösterilmiştir (150). MR aktivitesi üzerine %92 oranında etkinliği olduğu gösterilmiştir (151). PML gelişme riski; natalizumab tedavi süresi, JC virüs seropozitifliği ve önceki immunsupresif tedaviler ile ilişkilidir. Anti JC virüs titresi yüksek (indeks>1.5) olan hastalarda 24 aylık tedavi sonrasında PML gelişme riski %0.8 iken, düşük (indeks<0.9) olan hastalarda %0.3 olarak saptanmıştır (152). Anti-natalizumab antikor varlığı tedavide kısıtlamaya neden olabilen başka bir faktördür (150). Natalizumab alan hastalarda %9 oranında antikor geliştiği ve antikorların üçte bir oranında geçici olduğu, üçte iki oranında kalıcı olduğu ve tedaviye yanıtızsızlık oluşturduğu bildirilmiştir (153).

Fingolimod (Gilenya): Fingolimod sifingosin-1 fosfat reseptör modulatorüdür. Lenfositlerin lenf nodundan çıkışını önler (154,155). İlk oral MS ilacıdır. 0.5 mg kapsül, günde bir defa, oral olarak kullanılmaktadır. Faz 3 çalışmasında 0.5 mg fingolimod'un plaseboya göre yıllık atak oranını %55 azalttığı, hastalık progresyonunu %28 oranında yavaşlattığı gösterilmiştir (156). Fingolimod kullanan hastalarda 24 aylık takipte

plasebo ve IFN'ye göre beyin hacmi kaybı daha az olmaktadır. Fingolimod kullanan hastalarda herpes enfeksiyon ve cilt kanserlerinin sıklığı, karaciğer fonksiyon testi yüksekliği ve maküler ödem daha fazla görülebilir (156,157).

Hastalara tedavi öncesi varisella antikor tayini yapılması ve gerekli ise aşı yapılması önerilmektedir. Sifingozin-1 fosfat reseptörü kardiyovasküler sistemde dahil olmak üzere birçok dokuda bulunmaktadır. Fingolimod atriyal miyositler üzerine sifingozin-1 fosfat 1 ve 3 reseptörleri ile etki eder ve ilk doz bradikardisine sebep olur. Nadir olarak 1 ve 2. derece atrioventriküler bloklara sebep olabilir (156-158). İlk doz ilaç alımı sırasında 6 saatlik yakın klinik takip ve kardiyak monitorizasyon önerilmektedir (159). Kan lenfosit sayısındaki düşme belirli aralıklarla takip edilmeli, 200/ml'nin altına düşen değerlerde tedaviye ara verilmelidir. Maküler ödem tedavinin başlangıç dönemlerinde görülebilen nadir (%0.4) bir yan etkidir (156,157). Tedavi kesildikten sonra düzelme gösterir.

Aletuzumab (Lemtrada): Aletuzumab CD 52'yi hedef alan monoklonal bir antikordur. T ve B lenfositleri üzerinde baskılayıcı etkisi bir yıl kadar devam eder (159). Tedavi şekli; 5 gün boyunca 12 mg/gün, bir yıl sonra 3 gün boyunca 12 mg/gün şeklindedir. Hastalık progresyonu üzerine etkisi bir çalışmada %42 olarak anlamlı derecede görülürken diğer çalışmada anlamlı bir etki saptanmamıştır (160).

İnfüzyon esnasında ateş, halsizlik, baş ağrısı, deri döküntüsü gibi yan etkiler gözle nebilir. Faz 3 çalışmalar esnasında bazı hastalarda otoimmün troidit, idiyopatik trombositopeni ve goodpasture sendromu gibi otoimmün hastalıkların sık olarak geliştiği görülmüştür. Bu etkinin Th1 ve Th2 hücrelerinin bağışıklık sistemindeki dengesinin bozulmasına bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir. Üst solunum yolu, idrar yolu, herpes labialis ve lokalize mantar enfeksiyonları gibi bazı enfeksiyonların aletuzumab alan hastalarda daha sık olduğu görülmüştür (161-163).

Rituximab: CD 20'ye karşı geliştirilen monoklonal antikordur. Tedavi sonrası miyelin oligodendrosit glikoproteinine ve miyelin bazik proteinine karşı gelişmiş antikorlarda anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Çalışmalarda kontrast tutan lezyonlarda azalma görülmüştür (1).

Mitoksantron: MS hastalarında TNF α , IL-2, IL-10 ve IFN- γ düzeyini azaltarak immünsüpresif etki oluşturan bir ajandır (164). 1980 yılından bu yana MS tedavisinde kullanılmaktadır. FDA tarafından SPMS hastalarının tedavisinde onaylanmıştır. Hızlı ilerleyen RRMS, SPMS ve relapsing progresif MS hastalarında kullanımı önerilmektedir.

Mitoksantrone toplam dozu 120 mg/m² aşmayacak şekilde; 12 mg/m² dozunda 6 ay süre ile ayda bir indüksiyon şeklinde, 2 yıl süre ile 3 aylık aralıklarla veya ilk 6 ay 6 haftada bir sonrasında 2 aylık aralarla toplam 4 kez şeklinde uygulanır. Mitoksantrone tedavisi altındaki hastalarda bir takım ciddi yan etkiler gözlenebilir. Özellikle kardiyak toksisite ve akut lösemi gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Hastaların kardiyak fonksiyonları ve kan sayımı değerlerin belli aralıklarla yapılmalıdır (165).

Azathioprine; tedavisinin RRMS ve SPMS hastalarında yıllık atak oranını azalttığı bilinmekle beraber progresyon üzerine net bir etkisi gösterilememiştir. 150-200 mg/gün oral olarak kullanılmaktadır. Hepatotoksisite ve kümülatif dozun üzerine çıktığında malignite gelişmesi kullanımını en fazla kısıtlayan yan etkilerdendir (166,167).

Methotreksate; dihidrofolat redüktaz inhibitörü olan bir immünsüpresiftir. SPMS ve tedaviye yanıtızsız RRMS hastalarında hastalık seyri üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Haftalık, oral 7.5-15 mg dozlarında kullanılır. Uzun süreli kullanımda pulmoner fibrozis ve hepatik yan etkiler görülebilir (168,169).

Siklofosamid; nitrojen mustard türevi, alkilleştirici bir immünsüpresiftir. Tedaviye yanıtızsız RRMS ve SPMS hastalarında etkinliği olduğunu gösteren yayınlar olsa da plasebo kontrollü çalışmalarda etkin olmadığı yönünde sonuçlar mevcuttur (170-172).

2.1.12.3. Semptomatik Tedavi

Spastisite

Spastisite dengeyi ve yürüme kontrolünü bozar, istemli hareketleri yavaşlatır. Tedavide kullanılan fizyoterapi-rehabilitasyon yöntemleri; egzersiz, soğuk uygulama, gevşeme teknikleri, cihazlama ve pozisyonlamadır. Medikal tedavide; baklofen, tizanidin, benzodiazepinler, dantrolen sodyum ve botulinum toxin tip A kullanılır (12,173).

Tremor

MS'in en kısıtlayıcı ve en zor tedavi edilen belirtilerinden biridir. Apendiküler tremorlar ya hareket sırasında ya da harekete cevap sırasında görülür ve günlük aktiviteyi kısıtlar. Ağırlık takılmış bilek bilezikleri ve özel ayarlanmış aletler nonfarmakolojik tedavi seçenekleridir. Farmakolojik olarak tremoru önleme çabaları genelde başarısız olur (12,173). Tremor tedavisinde izoniazid, pridoksin, primidon, karbamazepin, gabapentin, topiramet, klonazepam, propranolol ve ondansetron kullanılmaktadır. Ayrıca cerrahi talamotomi veya derin beyin stimülasyonu kullanılabilir (173).

Mesane Disfonksiyonu

MS'de mesane disfonksiyonu tedavisinde ilk basamak sıvı tedavisi, zamanlı işeme ve yatakbaşı lazımlık kullanımınıdır. Medikal tedavide oksibutin, imipramin, desmopressin, terazosin hidroklorür kullanılabilir. Uygun olarak mesanesini boşaltamayan hastalara kendi kendine yapılan aralıklı kateterizasyon faydalı olabilir. Üriner inkontinansı azaltmak için depolama bozukluklarında anti-inkontinans egzersizleri ile pelvik taban kaslarının rehabilitasyonu önemlidir (12,173).

Paroksizmal belirtiler

Parestezi, güçsüzlük, tonik konvülsiyonlar, ağrılı tonik spazmlar, disartri ve ataksi, diplopi, akinezi, hemifasiyal spazm, narkolepsi ve distoni gibi belirtileri içerir.

Antikonvülsif ilaçlar, benzodiazepinler, baklofen, asetazolamid, izoniazid, ibuprofen ve bromokriptinin etkili olabileceği bildirilmiştir (12).

2.2. Multiple Skleroz ve Yorgunluk

MS Konseyi'nin (The Multiple Sclerosis Council of Clinical Practice Guidelines), tanımına göre MS'te yorgunluk "Birey ya da bakım vericisi tarafından algılanan ve bireyin alışla gelen aktivitelerini tamamlayamaması ile belirlenen subjektif bir fiziksel ya da mental enerji eksikliği" olarak tanımlanmıştır (174).

Yorgunluk çoğu MS'li hasta tarafından yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen en önemli semptom olarak tanımlanmış; hareket bozuklukları ve respiratuar disfonksiyonlar gibi nedenlerle uyku değişiklikleri, azalmış aktivite, depresyon, ağrı, nöroendokrin sistem disfonksiyonu gibi birçok sekonder etkiye neden olabilmektedir (175,176). MS'li hastalarda görülen yorgunluğun diğer hastalarda görülen yorgunluktan farklı olduğu ve günlük aktiviteleri tamamlamada daha fazla fiziksel ve psikolojik yük oluşturduğu belirtilmiştir (177).

Yorgunluk MS'li bireylerde sık görülen bir problemdir ve hastalığın en ciddi semptomlarından biridir. Yorgunluk için literatürde farklı tanımlamalar yapılmıştır. Bunların içerisinde en kabul gören tanım; kuvvetsizlikten farklı olarak fiziksel yorgunluğun ve enerjideki eksikliğin bir hissidir (178). Yorgunluk subjektif bir bulgu olup hastanın ifadeleri ile belirlenir. Yeni başlayan ve altı hafta içinde deneyimlenen yorgunluk akut, altı haftadan uzun sürüyor ise kronik yorgunluk olarak tanımlanır. Yorgunluk tüm uzmanlık alanlarındaki sık olarak karşılaşılan ve tedavisinde güçlük yaşanan bir yakınmadır. Herhangi bir fiziksel veya psikiyatrik hastalığın belirtisi olabileceği gibi, hastalığı olmayan kişilerde de sık görülebilen bir belirtidir (179). Yorgunluk belirtilerinin günün ikinci yarısında, sıcak havalarda ve sıcak ortamlarda arttığı bulunmuştur. Ayrıca yorgunluğun primer ve sekonder progresif MS'li hastalarda "relapsing-remitting" tipteki MS'li hastalara göre daha sık görüldüğü belirtilmiştir (177).

Yorgunluk MS'de karakteristik bir bulgudur ve genellikle yapılan aktivite şiddeti ile orantısız fiziksel tükenme şeklinde tarif edilir. Çoğu hasta gece normal uyusalar da sabah yorgun uyanmaktan yakınır. Yorgunluk gün içinde de olabilir. Ancak istirahat

ile kısmen veya tamamen düzelebilir. Yorgunluğun derecesi hastalığın şiddeti ve diğer belirtileriyle zayıf korelasyon gösterir. Kognitif bozuklukta olduğunun aksine depresyon ve yorgunlukla MRG bulguları arasında korelasyon yoktur. Yorgunluk genelde akut atak ile ilişkilidir ve atağın fokal nörolojik özelliklerinden önce ortaya çıkıp atak sonlandıktan sonra uzun süre devam edebilir (12).

Hastaların çoğunda merkezi yorgunluk (fatigue) vardır. Başlangıcı ani ve şiddetlidir. Hastalar çok basit işleri bile yapamazlar. Yorgunluk özellikle yüksek atmosferik sıcaklıklarda tetiklenir. Hastaların çoğu yaz aylarında fonksiyonlarının zayıflamasından şikayetçidirler. Hastaların 2/3'ü ısıya karşı oldukça hassastır (174).

Yorgunluk daha çok alt ekstremiteleri etkiler ve her zaman motor yolların klinik veya subklinik katılımı ile ilişkilidir. Bozulmuş mobilite, respiratuar kasların zayıflığı, kas kuvvetinin kaybı ve azalmış aerobik kapasite ise ikincil olarak yorgunluğa neden olmaktadır ve tüm bu faktörler MS'li olguların günlük yaşam aktiviteleri sırasında yorgunluğu daha fazla hissetmelerine yol açmaktadır (189).

Literatürde hastaların özürllükten ayrı olarak yorgunluk yaşaması, bu şikayete depresyonun eşlik etmesi ile ev içi sorumluluklarını bile yerine getirmekte zorlandıkları belirtilmektedir (174,180). Hastaların özürllük düzeylerinden bağımsız olarak yaklaşık %63-70'inin kronik yorgunluk yaşadığı saptanmıştır (174-181).

Yorgunluğun yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada yorgunluk, hastalar tarafından yaşam kalitesini olumsuz etkileyen en önemli problem olarak belirtilmiştir (178,182). Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda özürllüğü olmayan hastaların özürllüğü olan hastalara göre; yaşam kaliteleri daha yüksek, anksiyete ve depresyon düzeyleri daha düşük bulunsa da ülke dışında daha fazla hasta ile yapılan çalışmalarda özürllüğü olmayan MS hastalarının da birçok hastalık semptomu yaşadığı ortaya konmuştur (183-185).

Finlandiya'da 277 hasta ile yapılan bir araştırma sonucunda özürllüğü olmayan hastaların (%38), özürllüğü olan hastalardan (%34) daha fazla yorgunluk şikayeti olduğu saptanmıştır (184).

2.2.1. Yorgunluk Tipleri

Yorgunluk kronik ve akut olarak iki şekilde olmaktadır (185).

- Kronik Yorgunluk: 6 haftadan uzun süren, günün % 50'sinde ve herhangi bir zamanda varlığını gösteren, fonksiyonel aktiviteyi ve yaşam kalitesini kısıtlayan yorgunluktur .
- Akut Yorgunluk: 6 haftadan kısa süren, yeni veya aniden ortaya çıkan yorgunluktur. Akut yorgunluk da fiziksel aktiviteleri kısıtlar (185).

2.2.2.Yorgunluğun Patofizyolojisi

MS'li hastaların yaklaşık %92'si yorgunluktan şikayetçidirler. MS günlük aktiviteleri sıkça etkileyen bir durumdur ve MS'li hastaların işsiz kalma nedenlerinin başında yer alır. MS'te yorgunluk bu kadar sık olmasına rağmen yorgunluğun patofizyolojisi çok iyi anlaşılamamıştır (186,187). Hastaların %78'inde görülür ve günlük aktiviteleri engeller. Depresyondan, ilaç yan etkisinden ve fiziksel tükenmeden ayırt edilmelidir (12).

Çalışmaların çoğu proinflamatuvar sitokinlerin rolü, santral sinir sistemi lezyon yüklemeleri, serebral kantitatif görüntüleme yöntemleri, serebral aktivasyon paternleri, endokrin etkinliği ve aksonal yaralanmalara yönelik devam etmektedir (177).

MS'li hastalarda yapılan çalışmalar, yorgunluk şikayeti bulunan bireylerin gri ve ak maddede daha fazla atrofi olduğunu göstermiştir. Yapılan boylamsal çalışmalar atrofi ile yorgunluğun ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bunun dışında lezyonun büyüklüğünün de yorgunlukla ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (188).

Yorgunluk patogezinde MS'e bağlı tutulumlar rol oynar. Premotor korteks, limbik sistem, bazal ganglionlar ve beyin sapı gibi yorgunluk ile ilişkilendirilmiş lokalizasyonlarda immun hasar, demiyelinizasyona bağlı nöronal disfonksiyon, akson hasarı bu alanların hipofonksiyonuna neden olur. Sonuç olarak motor yetenekteki azalma yorgunluğa neden olur. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber yorgunluk ve depresyon arasındaki ilişki, yorgunluğun serebral mekanizmasında önemli bir yere sahip olduğu görülmüştür.

İmmun regülasyondaki bozulma da yorgunlukla ilişkilendirilmiştir. Örneğin Kronik Yorgunluk Sendromunda IL-1 ve TNF-alfa düzeyleri arttığı gösterilmiştir ayrıca IL-6 ve aktive T lenfositlerinin de rolü olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında interferon tedavisi alan hastalarda görülen grip benzeri hastalıkta yaygın yorgunluk görülür.

Benzer şekilde MS hastalarında da yorgunluk ile proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (190,194,195,196).

Diğer bir mekanizma, tiroid fonksiyon bozukluğu, hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aks başta olmak üzere endokrin sistemin yorgunluk üzerine etkileridir. Daha önce yapılan çalışmalarda Kronik Yorgunluk Sendromu ve Fibromiyalji'de azalmış adrenal bez aktivitesi ve düşük kortizol seviyelerinin yorgunlukla ilişkili bulunmuştur. MS'teki yorgunlukta da HPA aksı benzer şekilde etki eder. MS'te HPA aktivasyonu aktif inflamasyona sekonder geliştiğine ilişkin çalışma sonuçları bulunmaktadır. Yorgunluğun gelişmesinde, HPA aksındaki disregülasyon nedensel rol oynayabilir (190,194). Yorgunluk patogenizde HPA aksı ve sitokinlerin rolüyle ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

2.2.3. MS'te Yorgunluğa Neden Olan Faktörler

MS'te yorgunluğun kaynağı multifaktöryel olabilir. Yorgunluk bağışıklık sistemi veya sekeller içeren sinir sistemi hasarından da kaynaklanabilir. Bunun dışında hastalık yük birikimi veya ilişkili koşullarla da ortaya çıkabilmektedir. Uyku bozuklukları, depresyon, özürülük durumu, MS tipi gibi özel durumlar yorgunluğa neden olabilir (189).

MS'te muhtemel yorgunluk nedenleri şunlardır (186);

- 1) Daha fazla enerji harcanmasına neden olan sinir sistemi hasarı
- 2) Beyin metabolizmasında azalma
- 3) İmmün sistem regülasyon bozukluğu
- 4) Endokrin sistem regülasyon bozukluğu
- 5) MS semptomlarında kullanılan ilaçlar
- 6) Uyku bozuklukları
- 7) Ağrı
- 8) Psikolojik faktörler

2.2.4. MS' te Yorgunluğun Değerlendirilmesi

Eksiksiz bir yorgunluk değerlendirmesi için bireyin hastalık geçmişi incelenmeli, aile öyküsü alınmalı, fiziksel muayenesi yapılmalı, laboratuvar testleri incelenmeli ve yorgunluk ölçekleriyle yorgunluğun seviyesi belirlenmelidir (186). Yorgunluğu ölçen birçok anket mevcuttur fakat bu anketler arasında güçlü bir korelasyon yoktur. Ayrıca bu ölçeklerin çoğu MS'e özgü yorgunluk ölçekleri değildir.

2.2.5. MS'te En Sık Kullanılan Ölçekler

- a) **Chalder Yorgunluk Ölçeği (The Chalder Fatigue Scale):** Bu ölçek kronik yorgunluk sendromlu hastalarda değerlendirme yapmak üzere dizayn edilmiştir. Ölçek fiziksel ve mental durumu değerlendiren 14 maddeden oluşur. Yüksek skorlar yorgunluğu gösterir (189).
- b) **Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) (Fatigue Severity Scale (FSS)):** MS'te yorgunluğu değerlendiren çoğu çalışmada Yorgunluk Şiddet Ölçeği kullanılmaktadır. Ölçek 9 sorudan oluşmaktadır. Her soru 7 puandan oluşur. Yüksek skorlar yorgunluğu gösterir (189). Ölçeğin Türkiye için geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları ise 2007 yılında Armutlu ve arkadaşları tarafından yapılmış ve Türkçe versiyonu da geçerli ve güvenilir bulunmuştur. Ölçekler doldurulduğu günü de kapsayarak son 1 ay içerisindeki yorgunluk durumunu sorgulamaktadır (190,191). Yorgunluk Şiddet Ölçeği 1980'li yıllarda yorgunluğun araştırılmasını ve tedavisini kolaylaştırmak, yorgunluğun depresyon ve somatik bozukluklardan ayrıldığını ortaya koymak amacıyla geliştirilmiştir (192). Anket tekrar edildiğinde ve hastalık yanıtlarına göre iyi bir iç tutarlılık göstermiştir. Anketin MS hastalarındaki geçerliği daha yüksek bulunmuştur (193).
- c) **Yorgunluk Etki Ölçeği (YEÖ) (Fatigue Impact Scale (FIS)):** Kırk sorudan oluşur. İlk 10 madde kognitif durumu, ikinci 10 madde fiziksel durumu, üçüncü 20 madde ise psikolojik durumu değerlendirir. Her soru 0 (problem yok) 4 (maksimum problem) arasında puan alır. En yüksek skor 160'tır. Yüksek skorlar yorgunluğu gösterir. Ölçeğin Türkiye için geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları ise 2007 yılında Armutlu ve arkadaşları tarafından yapılmış ve Türkçe versiyonu da

geçerli ve güvenilir bulunmuştur. Ölçekler doldurulduğu günü de kapsayarak son 1 ay içerisindeki yorgunluk durumunu sorgulamaktadır. MS’te yorgunluğun değerlendirilmesinde en sık kullanılan ölçeklerden biridir. Yorgunluk Etki Ölçeği MS’te yorgunluğun günlük yaşama etkisini değerlendiren en ideal ölçek olduğu bulunmuştur (174,188,194,).

- d) Neurological Fatigue Index-Multiple Sclerosis (NFI-MS):** 2010 yılında Mills ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. 23 maddeden oluşan bir ankettir. İçerisinde dört adet alt skala vardır. Bunlar fiziksel (8 madde), kognitif (4 madde), diüurnal uyku veya dinlenme ile iyileşme (6 madde) ve anormal noktürnal uyku ve uykuluk halini (5 madde) değerlendirmektedir (Ek-2). Hastanın kendisi anketi uygulayabilir. Katılımcı bu 23 maddeyi 0=kesinlikle katılmıyorum, 1=katılmıyorum, 2=katılıyorum, 3=kesinlikle katılıyorum şeklinde skorlamaktadır. Dört alt skalanın her biri total olarak skorlanır ve yüksek skor daha fazla yorgunluk olduğunu gösterir. Ancak hepsi toplanarak total bir skor hesaplanmaz. Bunun yanında 10 maddelik (7 fiziksel, 3 kognitif öge) içeren kısa bir NFI-MS skoru hesaplanabilir (194-199).
- e) Fatigue Assessment Instrument (FAI) :** Kronik Yorgunluk Sendromu, SLE, MS ve sağlıklı bireylerde uygulanmıştır. 29 sorudan oluşan 1-7 arasında skorlanan eskiye yönelik 2 haftayı değerlendiren testtir (197).
- f) Multicomponent Fatigue Scale (MFS) :** MS ve Miyastenia Gravis hastalarında kullanılmıştır. Fiziksel yorgunluğun yanında mental yorgunluğu da değerlendirir. 0-5 arasında skorlanan 15 maddeden oluşan testtir (190).
- g) Fatigue Descriptive Scale (FDS) :** MS hastalarında kullanılmıştır. 0-3 skor arasında değerlendirilen 5 maddeden oluşmaktadır (200-202).
- h) Rochester Fatigue Diary (RFD) :** MS hasta grubunda uygulanır. 12 maddeden oluşan test her madde 24 saat boyunca 12 kez tekrarlanır; geçmiş 2 saati değerlendirir (190).

2.2.6. MS Hastalarında Yorgunluk Tedavisi

Amantadin (PK-Merz), günde iki kez 100 mg, yan etkileri azdır ve hastaların çoğu tarafından iyi tolere edilir. Böbrek yetmezliği ya da konvülsiyonları olan hastalarda

dikkatli olunmalıdır. Çalışmalarda etkinlik oranının %40 olduğu gösterilmiştir. Modafinil (Modiodal), diğer SSS stimulanlarından kimyasal ve farmakolojik olarak farklı olan, etki mekanizması tam olarak bilinmeyen, uyanıklık sağlayıcı bir ajandır. Yakın zamanda narkolepside kullanılmak üzere onay almıştır (12).

Bazı açık uçlu çalışmalarda modafinilin MS'li hastalarda yorgunluk üzerine etkin olduğu gösterilmiştir. Tek kör çapraz geçişli bir çalışmada iyileşme gözlenirken, çift kör plasebo kontrollü, paralel grup çalışmasında bir fayda gösterilememiştir. Oral doz sabahları tek doz 200mg şeklinde başlanır ve 400 mg'a kadar çıkılabilir. Bazı hastalara metilfenidat (Ritalin), ikiye üçe bölünmüş dozlarda 10-60 mg/gün dozda verilebilir ancak bu ajan kullanılırken dikkatli olunmalıdır (12).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, özellikle aktivite artırıcı özelliği olanlar, hem MS'e bağlı depresif özellikleri tedavi ederler hem de yorgunluk üzerine etkilidirler. Fluoksetin (Prozac), 10-20 mg günde bir ya da iki kez kullanılabilir, yan etkileri bulantı, baş ağrısı, ekstrapiramidal yan etkiler, hipotansiyon ve manidir. Bupropion, belirgin depresyonun olmadığı zamanlarda bile yorgunluğu azaltabilir. Konvülsiyon öyküsü olanlarda bu ilaçlardan kaçınılmalıdır (12).

2.3. Multiple Skleroz ve Sigara

MS, merkezi sinir sistemi ak maddesinin yineleyici ya da ilerleyici inflamatuvar, demiyelinizan hastalığıdır. 20-40 yaşları arasında, travmadan sonra en sık karşılaşılan önemli bir özürülük nedenidir (203). MS hastalığında beyin ve spinal kordda oluşan demiyelinizan plaklar piramidal, duysal, serebellar, nadiren otonomik ve ekstrapiramidal sistem bozukluklarına yol açmaktadır. Genel olarak kabul gören görüş genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin karşılıklı ve karmaşık etkileşimlerinin etiyojiden sorumlu olduğudur. MS hastalarında bazı çevresel etkenlerin özürülülüğü artırarak sosyal yaşamı daha olumsuz etkilediği düşünülmektedir (204,205).

MS hastalarında bazı çevresel faktörler gibi sigara içiminin de özürülülüğü artırarak hastaların sosyal yaşamlarına olumsuz bir şekilde etki ettiği düşünülmektedir. Yapılan bir araştırmada, Mc Donald tanı kriterlerine göre Multiple Skleroz tanısı almış 128

hasta'nın %37,5'inin EDSS'si 0-3,0, %14,1'inin EDSS'si 3,0-5,0 ve %48,4'ünün EDSS'si >5,0 olarak saptanmış olup sigara içiminin EDSS düzeyini arttırdığı saptanmıştır (204). Bir başka araştırmada MS'li hastalarda sigara içiminin hastanın klinik tablosunu kötüleştirdiği saptanmıştır. Meta-analizi yöntemi ile yapılan bir araştırmada yapılmış 6 araştırmanın verileri karşılaştırıldığında hastalık öncesinde sigara içenlerde MS riskinin arttığı görülmüştür (30).

Sigara içiminde normal vücut metabolizması sırasında reaktif metabolitlerin ortaya çıktığı ve büyük oranda antioksidan savunma komponentleri ile ortadan kaldırıldığı, sigara dumanı ise antioksidan kapasiteyi aşan miktarda serbest radikal üretime ve buna bağlı olarak oksidatif strese neden olduğu bilinmektedir. Sonucunda da oksidatif stres ile kas yorgunluğu artmakta ve kas liflerinde oluşan hasarla fiziksel performans azalmaktadır (206). Sigara içen ve içmeyen bireylerin quadriceps femoris kasma elektriksel uyarı göndererek oluşan maksimum istemli kas fonksiyonu ve yorgunluğunun değerlendirildiği bir araştırmada, kas yorgunluğunun sigara içenlerde daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca sigara içiminin maksimum düzeydeki oksijen alımını engelleyerek yorgunluğa neden olduğu gözlenmiştir (207, 208).

Sigara içme ve nikotin bağımlılığı depresyonla, özellikle yineleyici major depresyonla ilişkili bulunmuştur. Sigara içenlerde içmeyenlere göre, depresyonun yaşam boyu sıklığı 2 kat fazla olup, risk tüketilen sigara sayısı ve nikotin bağımlılık derecesiyle artar gibi görünmektedir. Nikotin bağımlılığı ile depresyon arasında nedensel bir ilişki bulunmadığı, ama her iki duruma yatkınlık yaratan genetik faktörleri paylaştıkları düşünülmektedir (209). MS hastalarında yorgunluğun günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkilemesiyle depresyonun ortaya çıkması, bu depresyonun zaten var olan yorgunluğu da tetiklediği bilinmektedir. Dolayısıyla sigara içiminin depresyona ve yorgunluğa neden olduğu göz önüne alındığında, sigara içiminin MS hastalarında zaten var olan depresyon ve yorgunluk düzeyini arttırdığı düşünülebilir (210).

2.4. Multiple Skleroz ve Depresyon

19. yüzyılda Salpetriere hastanesinde yapılan konferanslarda “dissemineskleroz”un detaylı klinikopatolojik tanımını yapan Charcot tarafından psikiyatrik semptomlar da tariflenmiştir. Bu semptomlar arasında patolojik gülme ve ağlama, öfori, mani, halüsinasyonlar ve depresyon vardı (211,212). Ancak 1950'lere kadar MS hastaları arasında depresyon sıklığı üzerine ampirik çalışmalar başlamamıştır (213).

MS'li bireylerin yaklaşık 4/5'inde başta anksiyete ve depresyon olmak üzere en az bir ruhsal belirti gözlenmektedir (214). Depresyon, MS olgularında aynı düzeyde yeti kaybına yol açan diğer süregen hastalıklara göre daha yüksek orandadır. MS olgularında genel olarak depresyon oranı %15-54 kadar verilmektedir. Bu oranın üst sınırı genel toplumdakinin 3,5 katıdır (216). Hastalardaki depresyon, genellikle orta şiddettedir ve içe kapanık ve ilgisiz depresif hasta görünümünden çok kızgın, irritabl, üzgün ve hayal kırıklığına uğramış bir görünümde (217).

Genel olarak kronik hastalarda depresif belirtiler araştırılmak istendiğinde en uygun değerlendirme ölçeği olarak, Beck Depresyon Envanteri (BDI) kullanılmaktadır (218).

2.4.1. Multiple Sklerozda Depresyon Etyolojisi

MS'te depresyonun etyolojisi bilinmemektedir. Psikososyal, nörobiyolojik ve hastalıkla ilişkili faktörlerin bir kombinasyonu olduğu düşünülmektedir (219). MS'de psikiyatrik bozuklukların patogenezi de net değildir. Depresyonun doğrudan hastalığın sonucu olduğu düşünülmektedir; dolayısıyla bu bozukluklar beynin belirli alanlarındaki demiyelinizan lezyonlardan kaynaklanmaktadır. Psikiyatrik komorbiditenin hastalığa uyumsuz reaksiyonun sonucu olduğu da düşünülmektedir. MS tanısı konulan birey yetersizlik ve sosyal hayatındaki düzeninde bozulmayla karşı karşıya kalır, sosyal, psikolojik ve fiziksel değişiklikler sonucunda da duygu durum bozuklukları için yüksek risk altında kalmış olur (220). Ayrıca nörobiyolojik psikososyal ve hastalıkla ilgili faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (221, 222). İmmün sistemdeki değişiklikler, SSS lezyonları ve hipotalamik fonksiyondaki anormallikleri içeren MS ile ilişkili nörobiyolojik faktörler arasındaki doğrudan ve doğrudan olmayan ilişki, MS'li hastalarda görülen depresyonun bir nedeni olarak gösterilmiştir (223).

2.4.2. Multiple Sklerozda Depresyon Prevelansı

Genel olarak MS olgularında depresyonun yaşam boyu prevelansı %27-54 kadar verilmektedir (220). Hayat boyu %50'lik bir oranda major depresyon prevelansı tahmin edilmektedir (221). Schiffer, birçok çalışmanın değişik nörolojik hastalıklı kontrollerle karşılaştırıldığında MS'de depresif semptomlar için yüksek insidans ve prevelans rapor ettiğini ortaya koymuştur (213).

2.4.3. Multiple Sklerozda Depresyonun Patofizyolojisi

MS hastalarında depresif semptomların patofizyolojisi açık değildir. Bazı araştırmacılar, depresyonun nedeninin organik olduğunu düşünürken, diğerleri MS ile ilişkili psikososyal stres olduğuna inanmaktadırlar. Depresif semptomların, sosyodemografik faktörler ve işlevsellik ile ilişkisi halen çözümlenmemiş bir sorudur. Depresyonun serebrovasküler hastalıklarda lezyonun yerine bağlı olarak ortaya çıktığı gibi, MS hastalarında da depresyon ile SSS'deki plak ve lezyonların doğrudan biyolojik bağlantısı olduğu gösterilmiştir (223). Depresif MS hastalarında özellikle beyaz cevherde arkuat fasikülü tutan demyelinizan plaklar olduğu bildirilmiştir (224). Ayrıca sol frontal lob ve sağ temporal lob ile de depresyonu bağlantılı bulan MRG çalışmaları vardır. Fakat lezyonlar ve lokalizasyonları ile ilgili verileri desteklemeyen yayınlar da bulunduğu için, MS hastalarındaki depresyonu multifaktöriyel kabul etmek en doğru yaklaşım olacaktır (225).

İnterferon- β (INF- β) tedavisinin MS hastalarında %40 oranında depresyon ve yorgunluğa neden olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (226). Bununla birlikte, tedavi edilmemiş MS hastalarında depresyon sıklığı yüksektir ve INF- β tedavisiyle aslında artmadığını, hatta hastalığın tedavisi nedeniyle azaldığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur (22, 228).

Depresyon ile birlikte; psikoz tablosu, mani ve organik beyin sendromu, çeşitli organik kişilik değişiklikleri de interferona bağlı olarak görülebilir, ancak bunlar daha çok interferon alfa ile ilgilidir (228). İnterferon β kullanan hastalarda intihar riskinin arttığı bildirilmektedir. 2006 yılında yapılan bir çalışmada MS hastalarında depresyonun, İnterferon β tedavisinde çoğunlukla tedavinin erken evrelerinde (özellikle

tedaviye başlandıktan sonraki 2 ay) ortaya çıktığı ve ilaç kesimiyle düzeldiği saptanmıştır (229).

Afektif semptomlar sıklıkla değişken ve kararsız yapıdadır. Multipl skleroz ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki incelenirken önemli bir husus ise MS'lilerde psikiyatrik semptomların daha önce başlaması ve nörolojik semptomların sonra bu tabloya eklenmesidir (218).

2.4.4. Multiple Sklerozda Depresyon Tedavisi

MS'li hastalarda depresyon tedavisi hem psikoterapi (Cognitive behavioral therapy: CBT) hem de ilaç tedavisini gerektirir. Kullanılabilecek başlıca ajanlar SSRI ve trisiklik antidepresanlardır (230,231). Ayrıca kognitif yaklaşımlı psikoterapiler, grup psikoterapileri ve resosyalizasyon çalışmalarına da başvurulabilir (232).

Psikoterapik tedavide hastanın durumuna göre uygun terapi yöntemi seçilebilir. Depresyonla ilgili başlıca düşünce biçimleri, olumsuz benlik algısı, karamsarlık, yetersizlik, olumsuzluğa eğilim ve bilişsel çarpıtmalar gibi olumsuz düşünce biçimleridir (233). Bu amaçla kısa, soruna odaklı psikoterapi, bilişsel davranışçı terapiler ve grup terapileri uygulanmaktadır. Psikoterapinin amaçları hastanın düşük benlik saygısını artırmak, hastalıkla ilgili yanlış anlamaları düzeltmek, hastalığın neden olduğu kısıtlamaları hastanın kabul etmesine yardımcı olmak, hastanın izolasyonunu azaltmak, hastanın kayıp ve hastalıklı olma duygularıyla baş etmesinde onun yanında olmak, kaygı ve korkuların hasta tarafından ifade edilmesini yüreklendirmektir (234).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) kronik hastalıkta görülen depresyonda sık kullanılmaktadır. Avantajları yan etkilerinin genellikle ilk bir hafta ile sınırlı oluşu, daha sık görülen yan etkilerinin baş ağrısı, gerginlik gibi yaşamsal risk oluşturmayan yan etkiler oluşu, ilaç etkileşimlerinin daha düşük olması ve depresyonda etkin bir ilaç grubu olmalarıdır (235).

3. MATERYAL VE METOD

Bu araştırmada, öncelikle MS hastalarında sigara içiminin yorgunluk ve özörlölük üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır. İkinci olarak, sigara içen sağlıklı kontrol grubu ile sigara içen ve içmeyen MS hastalarının yorgunluk durumunun karşılaştırılması, ayrıca sigara içen MS hastaları ile sigara içen sağlıklı kontroller arasında bağımlılık düzeyine göre yorgunluk durumu karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca sigara içiminin özörlölük üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma prospektif olarak yapılmış olup, Gaziantep Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniğinde revize Mc Donald tanı kriterlerine göre MS tanısı almış 80 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastaların yorgunluğunun tespitinde MS hastalığı yorgunluğu için kullanılan Nörolojik Yorgunluk İndeksi (NFI-MS) (Ek-1) kullanılmıştır. Çalışmaya alınan tüm olguların sosyodemografik özellikleri, yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, çalışma durumu, hastalık süresi ve anket sonuçları oluşturulan hasta takip formuna (Ek-2) kaydedilmiştir. Hastaların özörlölük durumlarının tespiti Genişletilmiş Özörlölük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale- EDSS) (Ek-3) kullanılarak belirlenmiştir.

EDSS ölçeği, Kurtzke tarafından geliştirilen bu ölçek MS hastalarında yeti yitimini ve nörolojik semptomları ölçmektedir. Test nöroloji hekimi tarafından doldurulur. Ölçekte 0 ile 10 arasında puan verilir. 0 herhangi bir yetiyitimi veya bozukluk olmadığını gösterirken, 10 MS'e bağlı ölümu gösterir (236, 237).

Sigara içen hastalar tespit edilerek bağımlılık düzeyleri için Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi uygulanmıştır (Ek-4). Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi Karl O. Fagerstrom tarafından sigaraya olan fiziksel bağımlılığın düzeyini saptamak amacıyla geliştirilmiştir. Test altı sorudan oluşmaktadır ve sorular kapalı uçludur. Testin Türkçede geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Uysal ve arkadaşları (2004) tarafından yapılmıştır ve alfa güvenilirlik katsayısı 0.56 (orta düzeyli güvenilirlik) bulunmuştur (238).

Sağlıklı sigara içen bireyler ile sigara içen ve içmeyen MS hastalarının depresyon durumları BECK Depresyon Ölçeği (BDÖ) (Ek-5) uygulanarak belirlenmiştir.

BDÖ (Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaugh, 1961) depresyonda görülen, vejetatif, duygusal, bilişsel ve güdüsel belirtileri ölçen bir ölçektir (239). Ölçek, 21 maddeden oluşmaktadır. Her bir madde, depresyona özgü bir davranışsal örüntüyü ifade eden cümlelerden oluşmaktadır. Ölçekteki en düşük puan 0, en yüksek puan ise 63'tür. Ölçek puanları ve davranışlara özgü depresyon belirtileri şu şekildedir;

- 0-9 puan = Depresyon belirtilerine rastlanmadı
- 10-16 puan = Hafif düzeyde depresif belirtiler
- 17-29 puan = Orta düzeyde depresif belirtiler
- 30-63 puan = Şiddetli depresif belirtiler

1961 yılında İngilizce olarak geliştirilen BDÖ, birçok dile çevrilmiş ve yüksek düzeylerde kültürler arası güvenilirlik ve geçerlilik göstermiştir. Ülkemizde de, güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları Aydın ve Demir (1989) tarafından çalışılan, çeşitli araştırmalarda ve klinik uygulamalarda kullanılmıştır (240).

Araştırma bulguları SPSS'20 istatistik programı ile analiz edilmiştir. İstatiksel değerlendirme tanımlayıcı istatistik testleri, Independent Sample T Testi, Tek Yönlü Varyans Analizi, Korelasyon testleri ile yapılmıştır.

Çalışmamızda sigara içen MS hastaları, sigara içen sağlıklı kişiler ve sigara içmeyen MS hastalarında araştırılan konular şunlardır;

- 1) Sigara içen MS hastaları ile sigara içen sağlıklı hastaların nikotin bağımlılık düzeyi hesaplanacak, yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumuna göre farklılaşma durumu,
- 2) Sigara içen MS hastaları ile sigara içen sağlıklı hastaların nikotin bağımlılık düzeyinin gruplara göre farklılaşma durumları,
- 3) Sigara içen MS hastalarının, sigara içen sağlıklı hastaların ve sigara içmeyen MS hastalarının Beck Depresyon Ölçeği skorlarının farklılığı,
- 4) Sigara içen MS hastaları ile sigara içmeyen MS hastalarının atak sayısının ortalaması hesaplanacak ve bu iki grup arasında atak sayılarında anlamlı fark olup olmadığı,
- 5) Sigara içen MS hastaları ile sigara içmeyen MS hastalarının koruyucu tedavi alma durumları arasındaki farklılık

- 6) Sigara içen MS hastaları ile sigara içmeyen MS hastalarının EDSS'si puanları arasındaki farklılık,
- 7) Sigara içen MS hastaları ile sigara içmeyen MS hastalarının "haftalık süresi" ortalaması hesaplanacak ve bu iki grup arasında atak sayılarında anlamlı fark olup olmadığı,
- 8) Sigara içen MS hastalarının, sigara içen sağlıklı hastaların ve sigara içmeyen MS hastalarının Nörolojik yorgunluk indeksi (Fiziksel, Kognitif, Diüurnal uyku veya dinlenme ile iyileşme, Anormal noktüurnal uyku ve uykululuk hali) değerlerinde fark olup olmadığı,
- 9) Sigara içen MS hastalarının, sigara içen sağlıklı hastaların ve sigara içmeyen MS hastalarının Nörolojik yorgunluk indeksi (Fiziksel, Kognitif, Diüurnal uyku veya dinlenme ile iyileşme, Anormal noktüurnal uyku ve uykululuk hali) değerlerinde, sigara içme durumuna fark olup olmadığı
- 10) Sigara içen MS hastalarının, sigara içen sağlıklı hastaların ve sigara içmeyen MS hastalarının Nörolojik yorgunluk indeksi (Fiziksel, Kognitif, Diüurnal uyku veya dinlenme ile iyileşme, Anormal noktüurnal uyku ve uykululuk hali) değerlerinde yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumuna göre farklılaşma olup olmadığı araştırılmıştır.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamına alınan grupların dağılımı Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Araştırma Gruplarının Frekans ve Dağılımları

Araştırma Grupları	N	%
Sigara İçen MS	40	30,8
Sigara İçen Sağlıklı	50	38,5
Sigara İçmeyen MS	40	30,8
Toplam	130	100,0

Tablo 10’da görüldüğü gibi araştırmada birinci grup olan “sigara içmeyen MS hastası” grubundaki hasta sayısı 40 (%30,8)’dir. İkinci grup olan “sigara içen sağlıklı birey” grubundaki kişi sayısı 50 (%38,5)’dir. Araştırmanın üçüncü grubu olan “sigara içmeyen MS hastası” grubundaki hasta sayısı 40 (%30,8)’dir. Bu gruplardaki kişilerin demografik özelliklerine göre dağılımı aşağıda Tablo 11 ve Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 11.Demografik Özelliklere Göre Dağılım

Cinsiyet Medeni Durum Eğitim Durumu	N / %	GRUP			Toplam
		Sigara İçen MS	Sigara İçen Sağlıklı	Sigara İçmeyen MS	
Kadın	N %	20 %50	18 %36	29 %72,5	67 %51,54
Erkek	N %	20 %50	32 %64	11 %27,5	63 %48,46
Toplam		40 %100	50 %100	40 %100	130 %100
Bekar	N %	10 %25	15 %30	8 %20	33 %25,4
Evli	N %	30 %75	35 %70	32 %80	97 %74,6
Toplam		40 %100	50 %100	40 %100	130 %100
Okuma Yazma Yok	N %	1 %2,5	0 %0	0 %	1 %0,8
İlkokul	N %	10 %25	10 %20	17 %42,5	37 %28,5
Ortaokul	N %	5 %12,5	9 %18	5 %12,5	19 %14,6
Lise	N %	18 %45	22 %44	7 %17,5	47 %36,2
Üniversite	N %	6 %15	9 %18	11 %27,5	26 %20
Toplam		40 %100	50 %100	40 %100	130 %100

Tablo 11’de görüldüğü gibi “Sigara İçen MS Hastası” grubundaki kişilerin %50’si erkek %50’si kadın, “Sigara İçen Sağlıklı” grubundaki kişilerin %36’sı kadın, %64’ü erkektir. “Sigara İçmeyen MS Hastası” grubundaki hastaların %72,5’i kadın, %27,5’i erkektir. Araştırma kapsamında olan üç gruptaki toplam 130 kişinin %51,54’ü (n=67) kadın, %48,46’sı (n=63) erkektir.

“Sigara İçen MS Hastası” grubundaki kişilerin %25’inin medeni durumu bekar, %75’inin medeni durumu evlidir. “Sigara İçen Sağlıklı” grubundaki kişilerin %30’unun medeni durumu bekar, %70’inin medeni durumu evlidir. “Sigara İçmeyen MS Hastası” grubundaki kişilerin %20’sinin medeni durumu bekar, %80’inin medeni durumu evlidir. Araştırma kapsamında olan üç gruptaki toplam 130 kişinin %25,4’ü (n=33) bekar, %74,6’sı (n=97) evlidir.

“Sigara İçen MS Hastası” grubundaki kişilerin %2,5’inin okuma-yazması yoktur. Bu gruptaki kişilerin %25’i ilkokul, %12,5’i ortaokul, %45’i lise, %15’i üniversite düzeyinde eğitime sahiptirler. “Sigara İçen Sağlıklı” grubundaki kişilerin %10’u ilkokul, %18’i ortaokul, %44’ü lise, %18’i üniversite düzeyinde eğitime sahiptir. “Sigara İçmeyen MS Hastası” grubundaki kişilerin %42,5’i ilkokul, %12,5’i ortaokul, %17,5’i lise, %27,5’i üniversite düzeyinde eğitime sahiptir. Araştırma kapsamında olan üç gruptaki toplam 130 kişinin %0,8’inin (n=1) okuma-yazması yoktur. 130 kişinin %28,5’inin (n=37) eğitim durumu ilkokul, %14,6’sının (n=19) ortaokul, %36,2’sinin (n=47) lise, %20’sinin (n=26) üniversite düzeyindedir.

Tablo 12. Gruplardaki Kişilerin Yaş Ortalaması

GRUP	Yaş Ortalaması	SS.	Min.	Max.
Sigara İçen MS	35,8500	±9,99	18,00	58,00
Sigara İçen Sağlıklı	33,4000	±7,27	20,00	54,00
Sigara İçmeyen MS	37,3500	±8,76	19,00	56,00
Toplam	35,3692	±8,73	18,00	58,00

Tablo 12’de görüldüğü gibi “Sigara İçen MS Hastası” grubundaki tüm hastalar 18 ile 58 yaş aralığında olup bu gruptaki kişilerin yaş ortalaması $35,85 \pm 9,99$ ’dir. “Sigara İçen Sağlıklı” grubundaki kişiler 20-54 yaş aralığındadır ve bu gruptaki kişilerin yaş ortalaması $33,40 \pm 7,27$ ’dir. “Sigara İçmeyen MS Hastası” grubundaki kişiler 19-56 yaş aralığında olup bu gruptaki kişilerin yaş ortalaması $37,3500 \pm 8,76$ ’dir. Araştırma kapsamındaki toplam 130 kişinin yaş aralığı ise 18-58 yaş’dır ve yaş ortalaması $35,3692 \pm 8,73$ ’dir.

Tablo 13. Hastalık Süresi ve Atak Sayısı

GRUP		Hastalık Süresi Yıl	Atak Sayısı
Sigara İçen MS	\bar{X}	8,2500	5,8750
	SS.	$\pm 5,56431$	$\pm 7,75320$
	Min.	1,00	2,00
	Max.	22,00	40,00
Sigara İçmeyen MS	\bar{X}	7,0500	5,2750
	SS.	$\pm 4,47185$	$\pm 4,18169$
	Min.	1,00	2,00
	Max.	18,00	25,00
Toplam	\bar{X}	7,6500	5,5750
	SS.	$\pm 5,05188$	$\pm 6,19672$
	Min.	1,00	2,00
	Max.	22	40

Araştırmaya alınan sigara içen ve içmeyen MS hastalarının hastalık süresi ve geçirdikleri atak sayılarının ortalaması Tablo 13’de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi, “Sigara İçen MS Hastası” olan gruptaki hastaların hastalık süresi en az 1 yıl, en fazla 22 yıldır. Bu gruptaki hastaların hastalık sürelerinin ortalaması (\bar{X}) $8,25 \pm 5,56431$ yıldır. “Sigara İçmeyen MS Hastası” grubundaki hastaların hastalık süresi en az 1 yıl en fazla 25 yıldır. Bu gruptaki hastaların ortalama hastalık süresi $7,05 \pm 4,47185$ yıldır. Araştırma kapsamındaki sigara içen ve sigara içmeyen MS hastalarının hastalık süresinin ortalaması $7,65 \pm 5,05188$ yıldır.

Tablo 13’de görüldüğü gibi, “Sigara İçen MS Hastası” olan gruptaki hastaların atak sayısının ortalaması (\bar{X}) $5,8750 \pm 7,75320$ ’dir. “Sigara İçmeyen MS Hastası” grubundaki hastaların atak sayısının ortalaması $5,2750 \pm 4,18169$ ’dur. Araştırma kapsamındaki sigara içen ve sigara içmeyen MS hastalarının atak sayısının ortalaması $5,5750 \pm 6,19672$ ’dir. Sigara içen ve sigara içmeyen MS hastalarının hastalık süreleri ve atak sayılarının gruplara göre farklılaşma olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılan Independent Sample T Testi sonucunda, iki grubun hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p=0,291 > 0,05$), hastaların atak sayıları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p=0,668 > 0,05$) belirlenmiştir.

Tablo 14. MS Hastalarının Aldıkları Koruyucu Tedavilere Göre Dağılımı

Tedavi		GRUP		Toplam
		Sigara MS	İçen Sigara İçmeyen MS	
Tedavi almıyor	N	5	2	7
	%	6,2	2,5	8,8
İnterferon beta 1A	N	9	17	26
	%	11,2	21,2	32,5
İnterferon beta 1B	N	5	8	13
	%	6,2	10,0	16,2
Teriflunomid	N	6	2	8
	%	7,5	2,5	10,0
Fingolimod	N	7	5	12
	%	8,8	6,2	15,0
Glatiramer asetat	N	7	6	13
	%	8,8	7,5	16,2
Azatioprin	N	1	0	1
	%	1,2	0,0	1,2
Toplam	N	40	40	80
	%	50,0	50,0	100,0

Tablo 14'de görüldüğü gibi araştırma kapsamındaki sigara içen MS hastalarının %6,2'si (n=5) herhangi bir tedavi almamaktadır. Koruyucu tedavi olarak bu hastaların %11,2'i (n=9) İnterferon beta 1A, %6,2'si (n=5) İnterferon beta 1B, %7,5'i (n=1) Teriflunomid, %8,8'i (n=7) Fingolimod, %8,8'i (n=7) Glatiramer asetat, %1,2'si (n=1) Azatioprin tedavisi almaktadır.

Sigara içmeyen MS hastalarının %2,5'i (n=2) herhangi bir tedavi almamaktadır. Bu hastaların %21,2'si (n=17) İnterferon beta 1A, %10'u (n=8)İnterferon beta 1B, %2,5'i (n=2) Teriflunomid, %6,2'si (n=5) Fingolimod, %7,5'i (n=6) Glatiramer asetat tedavisi almaktadır.

Araştırmaya alınan sigara içen ve sigara içmeyen toplam 80 MS hastasının %8,8'i (n=7) herhangi bir koruyucu tedavi almamaktadır. Bu hastaların %32,5'i (n=26) İnterferon beta 1A, %16,2'si (n=13) İnterferon beta 1B, %10'u (n=8) Teriflunomid, %15'i (n=12) Fingolimod, %16,2'si (n=13) Glatiramer asetat, %1,2'si (n=1) Azatioprin tedavisi almaktadır.

Sigara içen ve sigara içmeyen MS hastalarının koruyucu tedavi alma durumlarına göre hastalık düzeyleri ile atak sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını araştırmak amacıyla öncelikle Normallik testi (Shapiro-Wilk) yapılmıştır. Sigara içmeyen MS hastalarında koruyucu tedavi alan hastaların atak sayısı ve hastalık

sürelerinin normal dağılıma uygun olmadığı anlaşılmıştır ($p=0,30<0,05$; $p=0,000<0,05$). Bu nedenle nonparametrik test olan Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Benzer şekilde sigara içen MS hastalarında koruyucu tedavi alan hastaların atak sayısı ve hastalık sürelerinin normal dağılıma uygun olmadığı anlaşılmıştır ($p=0,000<0,05$; $p=0,013<0,05$). Bu nedenle nonparametrik test olan Kruskal Wallis testi yapılmıştır.

Sigara içmeyen MS hastalarının koruyucu tedavi alma durumlarına göre hastalık süresi ile atak sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p=0,178>0,05$; $p=0,202>0,05$). Sigara içen MS hastalarının koruyucu tedavi alma durumlarına göre hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p=0,298>0,05$). Ancak, sigara içen MS hastalarının koruyucu tedavi alma durumlarına göre atak sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p=0,044<0,050$). Bu farklılığın ise sigara içen MS hastalarında koruyucu tedavi alanların sayısının koruyucu tedavi almayanlara göre daha fazla olması nedeniyle olduğu belirlenmiştir. Bu bulgulara göre sigara içen ve içmeyen MS hastalarının atak sayılarının sigara içimine göre farklılaşmadığı ancak bu hasta grubunda koruyucu tedavi alanların atak sayılarının daha az olduğu ifade edilebilir.

Tablo 15. Hastaların EDSS Değerleri

GRUP	$\bar{X} \pm SS$	Min.	Max.	P
Sigara İçen MS	1,3875 \pm ,23513	,00	4,5	0,318
Sigara İçmeyen MS	1,7000 \pm ,20318	,00	4,0	
Toplam	1,5437 \pm ,15539	,00	4,5	

Tablo 15’de sigara içen ve içmeyen MS hastalarına uygulanan EDSS ölçek değerleri gösterilmiştir. Tablo da görüldüğü gibi, araştırmada sigara içen MS hastalarının EDSS değerleri 0-4,5 aralığında olup bu değerlerin ortalamasına göre (1,3875 \pm 0,23513) hastaların özür durumu düşük düzeylidir. Sigara içmeyen MS hastalarının EDSS değerleri ise 0 ile 4 arasında olup bu değerlerin ortalaması 1,7000 \pm 0,20318’dir. Sigara içen ve sigara içmeyen toplam 80 MS hastasının EDSS değerleri 0 ile 4,5 aralığında olup bu değerlerin ortalaması 1,5437 \pm 0,15539’dur. Grupların ortalama EDSS değerlerine göre sigara içen MS hastalarının değerlerinin sigara içmeyenlere göre farklı ve daha fazla olduğu anlaşılmaktadır. Bu farklılığın anlamlılığını test etmek amacıyla yapılan Independent Sample T testi sonucunda iki

grup arasında EDSS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0,318>0,05$). Buna göre sigara içen ve içmeyen MS hastalarının Fonksiyonel sistem değerleri arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir. Sonuç olarak her iki gruptaki hastaların EDSS ölçeğine göre “özürlülük durumu yok ya da birden fazla Fonksiyonel Sistem’de minimal (puan:1) derecede özürlülük durumu” kriterinde olduğu anlaşılmıştır.

Tablo 16. Gruplardaki Kişilerin Nörolojik Yorgunluk İndeks Değerlerinin Ortalaması

GRUP		NFI FİZİKSEL-1	NFI KOGNİTİF-2	NFI İYİLEŞME-3	NFI UYKU-4	NFI ÖZET
Sigara İçen MS	\bar{X}	16,7500	7,2000	11,5250	8,7250	20,2500
	SS.	$\pm 3,32627$	$\pm 2,09027$	$\pm 2,35326$	$\pm 3,26589$	$\pm 4,13707$
	Min.	7,00	3,00	6,00	3,00	11,00
	Max.	23,00	12,00	16,00	15,00	29,00
Sigara İçen Sağlıklı	\bar{X}	10,7200	5,0000	9,5800	7,0400	13,4400
	SS.	$\pm 4,89081$	$\pm 2,81396$	$\pm 3,32639$	$\pm 3,26990$	$\pm 5,88724$
	Min.	,00	,00	1,00	,00	,00
	Max.	24,00	12,00	18,00	15,00	28,00
Sigara İçmeyen MS	\bar{X}	16,9000	7,0500	11,4750	8,8500	20,1500
	SS.	$\pm 3,97943$	$\pm 2,49049$	$\pm 3,26589$	$\pm 2,80613$	$\pm 5,16174$
	Min.	3,00	,00	2,00	,00	3,00
	Max.	24,00	12,00	17,00	13,00	30,00
Toplam	\bar{X}	14,4769	6,3077	10,7615	8,1154	17,6000
	SS.	$\pm 5,10998$	$\pm 2,69897$	$\pm 3,15934$	$\pm 3,22451$	$\pm 6,10706$
	Min.	,00	,00	1,00	,00	,00
	Max.	24,00	12,00	18,00	15,00	30,00

Araştırmaya alınan gruplardaki kişilerin Nörolojik Yorgunluk İndeks değerlerinin ortalaması Tablo 16’da gösterilmiştir. Tablo 16’deki değerlerden sigara içen MS hastaları ile sigara içmeyen MS hastaların NFI indeksi değerlerinin birbirine yakın olduğu, ancak bu değerlerin sigara içen sağlıklı bireylerin NFI yorgunluk indeksi değerlerinden daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Grupların NFI değerleri arasındaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılan ANOVA testi analizi Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Grupların NFI Değerlerinin Karşılaştırması

	Gruplar	Kareler Toplamı	Df	Kareler Ortalaması	F	P
NFI-FİZİKSEL-1	Gruplararasıda	1147,251	2	573,625	32,798	,000
	Grupiçinde	2221,180	127	17,490		
	Toplam	3368,431	129			
NFI-KOGNİTİF-2	Gruplararasıda	139,392	2	69,696	11,060	,000
	Grupiçinde	800,300	127	6,302		
	Toplam	939,692	129			
NFI-İYİLEŞME-3	Gruplararasıda	113,478	2	56,739	6,137	,003
	Grupiçinde	1174,130	127	9,245		
	Toplam	1287,608	129			
NFI-UYKU-4	Gruplararasıda	94,274	2	47,137	4,801	,010
	Grupiçinde	1246,995	127	9,819		
	Toplam	1341,269	129			
NFI-ÖZET	Gruplararasıda	1406,280	2	703,140	26,226	,000
	Grupiçinde	3404,920	127	26,810		
	Toplam	4811,200	129			

Tablo 17’de görüldüğü gibi araştırmadaki grupların NFI İndeks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu anlaşılmaktadır ($p>0,05$). Gruplar arasındaki farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla yapılan Post Hoc testlerinden Scheffe testinin sonucunda elde edilen bulgular Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. NFI Değerlerinin Karşılaştırması

Bağımlı Değişkenler	(I) GRUP	(J) GRUP	Mean Difference (I-J)	Std. Error	P Değeri
NFI-FİZİKSEL-1	Sigara İçen MS	Sigara İçen Sağlıklı	6,03000[*]	,88715	,000
		Sigara İçmeyen MS	-,15000	,93514	,987
	Sigara İçen Sağlıklı	Sigara İçen MS	-6,03000[*]	,88715	,000
		Sigara İçmeyen MS	-6,18000[*]	,88715	,000
	Sigara İçmeyen MS	Sigara İçen MS	,15000	,93514	,987
		Sigara İçen Sağlıklı	6,18000[*]	,88715	,000
NFI-KOGNİTİF-2	Sigara İçen MS	Sigara İçen Sağlıklı	2,20000[*]	,53251	,000
		Sigara İçmeyen MS	,15000	,56132	,965
	Sigara İçen Sağlıklı	Sigara İçen MS	-2,20000[*]	,53251	,000
		Sigara İçmeyen MS	-2,05000[*]	,53251	,001
	Sigara İçmeyen MS	Sigara İçen MS	-,15000	,56132	,965
		Sigara İçen Sağlıklı	2,05000[*]	,53251	,001
NFI-İYİLEŞME-3	Sigara İçen MS	Sigara İçen Sağlıklı	1,94500[*]	,64500	,012
		Sigara İçmeyen MS	,05000	,67989	,997
	Sigara İçen Sağlıklı	Sigara İçen MS	-1,94500[*]	,64500	,012
		Sigara İçmeyen MS	-1,89500[*]	,64500	,015
	Sigara İçmeyen MS	Sigara İçen MS	-,05000	,67989	,997
		Sigara İçen Sağlıklı	1,89500[*]	,64500	,015
NFI-UYKU-4	Sigara İçen MS	Sigara İçen Sağlıklı	1,68500[*]	,66472	,044
		Sigara İçmeyen MS	-,12500	,70067	,984
	Sigara İçen Sağlıklı	Sigara İçen MS	-1,68500[*]	,66472	,044
		Sigara İçmeyen MS	-1,81000[*]	,66472	,027
	Sigara İçmeyen MS	Sigara İçen MS	,12500	,70067	,984
		Sigara İçen Sağlıklı	1,81000 [*]	,66472	,027
NFI-ÖZET	Sigara İçen MS	Sigara İçen Sağlıklı	6,81000[*]	1,09839	,000
		Sigara İçmeyen MS	,10000	1,15781	,996
	Sigara İçen Sağlıklı	Sigara İçen MS	-6,81000 [*]	1,09839	,000
		Sigara İçmeyen MS	-6,71000[*]	1,09839	,000
	Sigara İçmeyen MS	Sigara İçen MS	-,10000	1,15781	,996
		Sigara İçen Sağlıklı	6,71000[*]	1,09839	,000

Tablo 18’de gösterildiği gibi,

- Yapılan Scheffe testi ile sigara içen sağlıklı kişilerin ve sigara içen MS hastalarının NFI-FİZİKSEL-1 değerleri ile sigara içmeyen MS hastalarının değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ($p<0,05$), sigara içen MS hastalarında bu değerlerin daha yüksek olduğu saptanmıştır.
- Sigara içen sağlıklı kişilerin NFI-KOGNİTİF-2 değerleri ile sigara içen MS hastalarının ve sigara içmeyen MS hastalarının NFI-KOGNİTİF-2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ($p<0,05$), sigara içen MS hastalarında bu değerlerin daha yüksek olduğu saptanmıştır.
- Sigara içen sağlıklı kişiler ile sigara içen MS hastalarının ve sigara içmeyen MS hastalarının NFI-İYİLEŞME-3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ($p<0,05$), sigara içmeyen MS hastalarında daha az olduğu diğer iki grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır.
- Sigara içen sağlıklı kişilerin NFI-UYKU-4 değerleri ile sigara içen MS hastalarının ve sigara içmeyen MS hastalarının NFI-UYKU-4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ($p<0,05$), sigara içmeyen MS hastalarında bu değerlerin daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır.
- Sigara içen sağlıklı kişilerin NFI-Özet değerleri ile sigara içen MS ve Sigara içmeyen MS hastalarının NFI-Özet değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$) anlaşılmaktadır. Sigara içmeyen MS hastalarında bu değerlerin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak bulgulara göre, gruplar arasında NFI indeks değerleri arasındaki farklılığın “sigara içen sağlıklı kişiler” grubundaki kişilerin NFI değerlerinden kaynaklandığı ifade edilebilir.

Tablo 19. Nikotin Bağımlılık Durumuna Göre Dağılım

Nikotin Bağımlık Düzeyi		GRUP		Toplam
		Sigara İçen MS	Sigara Sağlıklı İçen	
,00	N	4	3	7
	%	%10,0	%6,0	%7,8
1,00	N	3	6	9
	%	%7,5	%12,0	%10,0
2,00	N	3	3	6
	%	%7,5	%6,0	%6,7
3,00	N	7	3	10
	%	%17,5	%6,0	%11,1
4,00	N	4	7	11
	%	%10,0	%14,0	%12,2
5,00	N	5	10	15
	%	%12,5	%20,0	%16,7
6,00	N	2	3	5
	%	%5,0	%6,0	%5,6
7,00	N	8	6	14
	%	%20,0	%12,0	%15,6
8,00	N	2	3	5
	%	%5,0	%6,0	%5,6
9,00	N	2	5	7
	%	%5,0	%10,0	%7,8
10,00	N	0	1	1
	%	%0,0	%2,0	%1,1
\bar{X}		4,3250	4,760000	
SS		$\pm 2,644661$	$\pm 2,759473$	
Toplam	N	40	50	90
	%	%100,0	%100,0	%100,0
	\bar{X}	4,5667		
	SS	$\pm 2,70268$		

Fagerström nikotin bağımlılık değerlendirme testine göre sigara içen MS hastalarının %10'unun (n=4) nikotin bağımlılık değeri "0", %12'sinin (n=6) "1", %6'sının (n=3) "2", %17,5'inin (n=7) "3", %10'unun (n=4) "4", %12,5'inin (n=5), %5'inin (n=2) "6", %20'sinin (n=8) "7", %5'inin (n=2) "8", %5'inin (n=2) "9"dur. Bu gruptaki hastaların çoğunluğunun (%20; n=7) nikotin bağımlılık düzeyi "yüksek düzeyde nikotin bağımlılığı"dır. Bu gruptaki hastaların nikotin bağımlılık değerlerinin ortalaması $4,3250 \pm 2,644661$ olup "düşük düzeyde nikotin bağımlılığı"dır.

Fagerström nikotin bağımlılık testi değerlendirme testine göre sigara içen sağlıklı kişilerin %6'sının (n=3) nikotin bağımlılık değeri "0", %12'sinin (n=6) "1", %6'sının

(n=3) “2”, %12’sinin (n=6) “1”, %6’sının (n=3) “3”, %14’ünün (n= 7) “4”, %20’sinin (n=10) “5”, %6’sının (n=3) “6”, %20’sinin (n=8) “7”, %6’sının (n=3) “8”, %10’unun (n=5) “9”, % 2’sinin (n=1) olduğu belirlenmiştir. Bu gruptaki hastaların çoğunluğunun (%20; n=10) nikotin bağımlılık düzeyi “orta düzeyde nikotin bağımlılığı”dır. Bu gruptaki nikotin bağımlılık testi değerlerinin ortalamasının $4,760 \pm 2,759473$ olduğu ve “düşük düzeyde nikotin bağımlılığı” olduğu belirlenmiştir.

Her iki gruptaki (sigara içen MS hastalarının ve sigara içen sağlıklı kişilerin) %7,8’inin (n=7) nikotin bağımlılık değeri “0”, %10’unun (n=9) “1”, %6,7’sinin (n=6) “2”, %11,1’nin (n=10) “3”, %12,2’sinin (n=11) “4”, %16,7’sinin (n=15), “5”, %5,6’sının (n=5) “6”, %15,6’sının (n=14) “7”, %5,6’sının (n=5) “8”, % 7,8’inin (n=7) “9”, %1,1’inin (n=1) “10”dur.

Sigara içen sağlıklı kişilerin ve sigara içen MS hastasının (toplam 90 kişinin) nikotin bağımlılık düzeyi değerlerinin ortalaması $4,5667 \pm 2,70268$ olup “düşük düzeyde nikotin bağımlılığı”dır.

Gruplardaki nikotin bağımlılık düzeyi arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan independent Sample T Testi sonucunda, sigara içen sağlıklı kişilerin nikotin bağımlılık düzeyleri ile sigara içen MS hastalarının nikotin bağımlılık düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0,451 > 0,05$).

Tablo 20. Grupların BECK Depresyon Ölçeği Değerlerinin Ortalaması

GRUP	\bar{X}	N	SS.
Sigara İçen MS	21,3250	40	$\pm 13,41524$
Sigara İçen Sağlıklı	5,4600	50	$\pm 5,07579$
Sigara İçmeyen MS	15,9500	40	$\pm 9,71636$
Toplam	13,5692	130	$\pm 11,77432$

Araştırma gruplarına uygulanan BECK Depresyon Ölçeği değerlerinin ortalaması Tablo 20’de gösterilmiştir. Sigara içen MS hastalarının BECK Depresyon ölçeği değerlerinin ortalaması $21,3250 \pm 13,41524$ (Orta düzeyde depresif belirtiler) olarak belirlenmiştir. Sigara içen sağlıklı kişilerin BECK Depresyon ölçeği değerlerinin ortalaması $5,4600 \pm 5,07579$ (Depresyon belirtilerine rastlanmadı)’dur. Sigara içmeyen MS hastalarının BECK Depresyon ölçeği değerlerinin ortalaması $15,9500 \pm 9,71636$ (Hafif düzeyde depresif belirtiler) olarak belirlenmiştir. Yapılan Independent Sample T

testi sonucunda gruplar arasındaki BECK Depresyon ölçeği değerleri arasında farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan ANOVA testi sonucu Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Grupların BECK Depresyon Değerlerin Karşılaştırması

Gruplar	Kareler Toplamı	df	Kareler Ortalaması	F	P
Gruplar arasında	5920,782	2	2960,391	31,427	,000
Gru içinde	11963,095	127	94,198		
Toplam	17883,877	129			

Yapılan ANOVA testi sonucunda her üç grubun BECK Depresyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p=0,00<0,05$) (Tablo 21) .

Tablo 22. Grupların Yaşa Göre Depresyon, NFI ve Nikotin Bağımlılık Değerlerinin Karşılaştırması

Değişkenler	Gruplar	Kareler Toplamı	df	Kareler Ortalaması	F	P
BECK DEPRESYON	Grup İçinde	4391,654	35	125,476	,874	,667
	Gruplar arasında	13492,223	94	143,534		
	Toplam	17883,877	129			
NFI-FİZİKSEL-1	Grup İçinde	634,509	35	18,129	,623	,942
	Gruplar arasında	2733,922	94	29,084		
	Toplam	3368,431	129			
NFI-KOGNİTİF-2	Grup İçinde	196,126	35	5,604	,708	,875
	Gruplar arasında	743,567	94	7,910		
	Toplam	939,692	129			
NFI-İYİLEŞME-3	Grup İçinde	342,019	35	9,772	,971	,524
	Gruplar arasında	945,589	94	10,059		
	Toplam	1287,608	129			
NFI-UYKU-4	Grup İçinde	261,492	35	7,471	,650	,924
	Gruplar arasında	1079,777	94	11,487		
	Toplam	1341,269	129			
NFI-ÖZET	Grup İçinde	834,023	35	23,829	,563	,972
	Gruplar arasında	3977,177	94	42,310		
	Toplam	4811,200	129			
NİKOTİN BAĞIMLILIK	Grup İçinde	189,344	31	6,108	,769	,784
	Gruplar arasında	460,756	58	7,944		
	Toplam	650,100	89			
EDSS	Grup İçinde	1625,259	9	180,584	2,384	,020
	Gruplar arasında	5301,941	70	75,742		
	Toplam	6927,200	79			

Tablo 22’de görüldüğü gibi araştırma kapsamındaki her üç grubun yaşa göre BECK Depresyon değerleri, NFI değerleri ve Nikotin Bağımlılık değerlerinin farklılaşmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). EDSS değerlerinin ise yaşa göre anlamlı bir şekilde farklılaştığı ($p=0,020<0,05$) belirlenmiş olup yapılan korelasyon testi ile yaş arttıkça MS EDSS derecelendirmesinin de arttığı saptanmıştır.

Tablo 23. Grupların Cinsiyete Göre Depresyon, NFI ve Nikotin Bağımlılık Değerlerinin Ortalaması

Değişkenler	Cinsiyet	N	\bar{X}	SS.
NFI-FİZİKSEL-1	Kadın	67	15,9104	$\pm 4,46444$
	Erkek	63	12,9524	$\pm 5,34134$
NFI-KOGNİTİF-2	Kadın	67	6,8209	$\pm 2,46752$
	Erkek	63	5,7619	$\pm 2,84386$
NFI-İYİLEŞME-3	Kadın	67	11,2090	$\pm 2,60848$
	Erkek	63	10,2857	$\pm 3,61640$
NFI-UYKU-4	Kadın	67	8,7612	$\pm 3,22438$
	Erkek	63	7,4286	$\pm 3,10418$
NFI-ÖZET	Kadın	67	19,1642	$\pm 5,48164$
	Erkek	63	15,9365	$\pm 6,33697$
NİKOTİN BAĞIMLILIK	Kadın	38	4,7632	$\pm 2,81343$
	Erkek	52	4,4231	$\pm 2,63719$
BECK DEPRESYON	Kadın	67	16,1045	$\pm 11,71393$
	Erkek	63	10,8730	$\pm 11,31584$
EDSS (Sigara içen ve içmeyen MS hastaları)	Kadın	49	1,3673	$\pm 1,37225$
	Erkek	31	1,8226	$\pm 1,39373$

Tablo 23’de görüldüğü gibi araştırmaya kapsamına alınan toplam 130 kişinin BECK Depresyon, NFI ve Nikotin Bağımlılık Değerlerinin ortalamasının kadınlarda daha yüksektir. EDSS değerleri ise erkeklerde yüksektir. Cinsiyete göre ortalamalar arasındaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlılığını test etmek amacıyla yapılan ANOVA testi bulguları Tablo 24’de gösterilmiştir.

Tablo 24. Grupların Cinsiyete Göre BECK Depresyon, NFI ve Nikotin Bağımlılık Değerlerinin Karşılaştırması

Değişkenler	Gruplar	Kareler Toplamı	df	Kareler Ortalaması	F	P
BECK DEPRESYON	Grup İçinde	888,624	1	888,624	6,693	,011
	Gruplar arasında	16995,253	128	132,775		
	Toplam	17883,877	129			
NFI-FİZİKSEL-1	Grup İçinde	284,111	1	284,111	11,791	,001
	Gruplar arasında	3084,320	128	24,096		
	Toplam	3368,431	129			
NFI-KOGNİTİF-2	Grup İçinde	36,413	1	36,413	5,160	,025
	Gruplar arasında	903,279	128	7,057		
	Toplam	939,692	129			
NFI-İYİLEŞME-3	Grup İçinde	27,676	1	27,676	2,812	,096
	Gruplar arasında	1259,932	128	9,843		
	Toplam	1287,608	129			
NFI-UYKU-4	Grup İçinde	57,662	1	57,662	5,750	,018 Anlamlı
	Gruplar arasında	1283,608	128	10,028		
	Toplam	1341,269	129			
NFI-ÖZET	Grup İçinde	338,260	1	338,260	9,680	,002 Anlamlı
	Gruplar arasında	4472,940	128	34,945		
	Toplam	4811,200	129			
NİKOTİN BAĞIMLILIK	Grup İçinde	2,539	1	2,539	,345	,558
	Gruplar arasında	647,561	88	7,359		
	Toplam	650,100	89			
EDSS (Sigara içen ve içmeyen MS hastaları)	Grup İçinde	3,474	9	,386	1,742	,096
	Gruplar arasında	15,513	70	,222		
	Toplam	18,987	79			

BECK depresyon, NFI-FİZİKSEL-1, NFI-ÖZET, NFI-UYKU-4, NFI-KOGNİTİF-2 değerlerinin cinsiyete göre farklılık gösterdiği ($p < 0,05$), kadınlarda bu değerlerin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. EDSS değerlerinin ise cinsiyete göre anlamlı farklılaşmadığı belirlenmiştir ($p = ,096 > 0,05$).

Tablo 25. Grupların Eğitim Durumuna Göre BECK Depresyon, NFI, Nikotin Bağımlılık, EDSS Değerlerinin Karşılaştırması

Değişkenler	Gruplar	Kareler Toplamı	Df	Kareler Ortalaması	F	P
BECK DEPRESYON	Grup İçinde	1848,404	4	462,101	3,602	,008
	Gruplar arasında	16035,473	125	128,284		
	Toplam	17883,877	129			
NFI-FİZİKSEL-1	Grup İçinde	163,637	4	40,909	1,596	,180
	Gruplar arasında	3204,793	125	25,638		
	Toplam	3368,431	129			
NFI-KOGNİTİF-2	Grup İçinde	46,949	4	11,737	1,643	,167 1
	Gruplar arasında	892,743	125	7,142		
	Toplam	939,692	129			
NFI-İYİLEŞME-3	Grup İçinde	12,638	4	3,159	,310	,871
	Gruplar arasında	1274,970	125	10,200		
	Toplam	1287,608	129			
NFI-UYKU-4	Grup İçinde	15,429	4	3,857	,364	,834
	Gruplar arasında	1325,841	125	10,607		
	Toplam	1341,269	129			
NFI-ÖZET	Grup İçinde	225,202	4	56,300	1,535	,196
	Gruplar arasında	4585,998	125	36,688		
	Toplam	4811,200	129			
NİKOTİN BAĞIMLILIK	Grup İçinde	16,446	4	4,112	,552	,698
	Gruplar arasında	633,654	85	7,455		
	Toplam	650,100	89			
EDSS (Sigara içen ve içmeyen MS hastaları)	Grup İçinde	13,562	9	1,507	1,063	,400
	Gruplar arasında	99,188	70	1,417		
	Toplam	112,750	79			

Araştırma kapsamındaki 130 kişinin eğitim durumuna göre BECK Depresyon, NFI-Fiziksel-1, NFI-Özet, NFI-Uyku-4, NFI-Kognitif-2 değerlerinin farklılığını istatistiksel olarak anlamlılığını test etmek amacıyla yapılan ANOVA testi bulguları Tablo 25’de gösterilmiştir. Tablodaki değerlerden grupların eğitim durumuna göre NFI-Fiziksel-1, NFI-Kognitif-2, NFI-İyileşme-3, NFI-Uyku-4, NFI-Özet, Nikotin Bağımlılık değerleri ve EDSS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ($p>0,05$), BECK Depresyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu anlaşılmaktadır. Yapılan korelasyon testi ile eğitim durumu ile BECK Depresyon puanları arasında ters yönlü düşük düzeyli bir ilişki olduğu anlaşılmıştır. Buna göre

araştırma kapsamındaki kişilerden eğitim durumu yüksek olanların BECK depresyon puanlarının daha düşük olduğu ifade edilebilir.

Tablo 26. Grupların Medeni Durumlarına Göre BECK Depresyon, NFI ve Nikotin Bağımlılık Değerlerinin Karşılaştırması

Değişkenler	N	\bar{X}	SS	P
NFI-FİZİKSEL-1	33	13,5455	$\pm 4,63742$	0,227
	97	14,7938	$\pm 5,24591$	
NFI-KOGNİTİF-2	33	6,2727	$\pm 2,77571$	0,932
	97	6,3196	$\pm 2,68695$	
NFI-İYİLEŞME-3	33	10,6667	$\pm 3,37886$	0,843
	97	10,7938	$\pm 3,09885$	
NFI-UYKU-4	33	7,8182	$\pm 3,22543$	0,542
	97	8,2165	$\pm 3,23467$	
NFI-ÖZET	33	16,8182	$\pm 5,42825$	0,397
	97	17,8660	$\pm 6,32559$	
NİKOTİN BAĞIMLILIK	25	4,2400	$\pm 2,57034$	0,480
	65	4,6923	$\pm 2,76090$	
BECK DEPRESYON	33	13,3939	$\pm 12,35400$	0,922
	97	13,6289	$\pm 11,63626$	
EDSS (Sigara içen ve içmeyen MS hastaları)	40	1,3875	$\pm 1,48707$	0,318
	40	1,7000	$\pm 1,28502$	

Tablo 26'da görüldüğü gibi, araştırma kapsamındaki her üç gruptaki toplam 130 kişinin medeni durumları ile BECK Depresyon, NFI-Fiziksel-1, NFI-Kognitif-2, NFI-İyileşme-3, NFI-Uyku-4, NFI-Özet, Nikotin Bağımlılık ve EDSS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ($p > 0,05$) belirlenmiştir.

Tablo 27. MS Hastalarının Hastalık Süresi ile BECK Depresyon, NFI, Nikotin Bağımlılık, EDSS Değerlerinin Karşılaştırması

Değişkenler	Gruplar	Kareler Toplamı	Df	Kareler Ortalaması	F	P
BECK DEPRESYON	Grup İçinde	2728,945	17	160,526	1,164	,320
	Gruplar arasında	8549,542	62	137,896		
	Toplam	11278,487	79			
NFI-FİZİKSEL-1	Grup İçinde	155,449	17	9,144	,634	,851
	Gruplar arasında	894,101	62	14,421		
	Toplam	1049,550	79			
NFI-KOGNİTİF-2	Grup İçinde	90,956	17	5,350	1,031	,440
	Gruplar arasında	321,794	62	5,190		
	Toplam	412,750	79			
NFI-İYİLEŞME-3	Grup İçinde	213,928	17	12,584	1,866	,039
	Gruplar arasında	418,072	62	6,743		
	Toplam	632,000	79			
NFI-UYKU-4	Grup İçinde	129,387	17	7,611	,794	,693
	Gruplar arasında	594,001	62	9,581		
	Toplam	723,387	79			
NFI-ÖZET	Grup İçinde	292,804	17	17,224	,755	,734
	Gruplar arasında	1413,996	62	22,806		
	Toplam	1706,800	79			
EDSS	Grup İçinde	28,812	17	1,695	,849	,633
	Gruplar arasında	123,785	62	1,997		
	Toplam	152,597	79			

Tablo 27’de görüldüğü gibi, sigara içen ve sigara içmeyen MS hastalarının hastalık süreleri ile BECK Depresyon, NFI-Fiziksel-1, NFI-Kognitif-2, NFI-İyileşme-3, NFI-Uyku-4, NFI-Özet ve EDSS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ($p>0,05$) hastalık süresinin sigara içen ve içmeyen MS hastalarının, depresyon, NFI Yorgunluk ve EDSS’leri ile anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir.

Tablo 28. Sigara ile MS Hastalarının BECK Depresyon, NFI, Nikotin Bağımlılık, EDSS Değerlerinin Karşılaştırması

Değişkenler	GRUP	N	\bar{X}	SS	P
EDSS	Sigara İçen MS	40	1,3875	±,23513	0,318
	Sigara İçmeyen MS	40	1,7000	±,20318	
HastalıkSuresi	Sigara İçen MS	40	8,2500	±,87979	0,855
	Sigara İçmeyen MS	40	7,0500	±,70706	
NFI-FİZİKSEL-1	Sigara İçen MS	40	16,7500	±,52593	0,771
	Sigara İçmeyen MS	40	16,9000	±,62920	
NFI-KOGNİTİF-2	Sigara İçen MS	40	7,2000	±,33050	0,938
	Sigara İçmeyen MS	40	7,0500	±,39378	
NFI-İYİLEŞME-3	Sigara İçen MS	40	11,5250	±,37208	0,855
	Sigara İçmeyen MS	40	11,4750	±,51638	
NFI-UYKU-4	Sigara İçen MS	40	8,7250	±,51638	0,855
	Sigara İçmeyen MS	40	8,8500	±,44369	
NFI-ÖZET	Sigara İçen MS	40	20,2500	±,65413	0,924
	Sigara İçmeyen MS	40	20,1500	±,81614	
BECK DEPRESYON	Sigara İçen MS	40	21,3250	±2,12114	0,040
	Sigara İçmeyen MS	40	15,9500	±1,53629	

Tablo 28’de görüldüğü gibi, MS hastalarının sigara içme veya içmeme durumuna göre NFI-Fiziksel-1, NFI-Kognitif-2, NFI-İyileşme-3, NFI-Uyku-4, NFI-Özet ve EDSS değerleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı ($p>0,05$), sigara ile bu değerler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı anlaşılmıştır. Ancak, MS hastalarında sigara içme durumlarına göre BECK depresyon değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu, sigara içenlerin depresyon değerlerinin daha yüksek olduğu (orta düzeyli depresyon), içmeyenlerin değerlerinin daha düşük olduğu (hafif düzeyli depresyon) belirlenmiştir. Bu durumda sigara içme ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki olduğu, sigara içenlerin depresyon düzeylerinin daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

5. TARTIŞMA

MS hastalığının genellikle genç yaşta ortaya çıkması ve özürllük oluşturmaları hastaların yaşam kalitesini ciddi olarak bozduğu bilinmektedir. Literatürde yer alan bazı araştırmalarda sigaranın özürllüğü artırdığı, bazılarında ise sigaranın özürllük durumuna bir etkisi olmadığı saptanmıştır (204).

Norveç'te yapılan bir araştırmada MS hastalığı gelişen 22.312 kişiden 87'sinde sigara içiminin MS için risk faktörü olduğu görülmüştür (28). Amerika'da kohort yöntemi ile yapılan iki araştırmada araştırmaya alınan deneklerde bazal sigara içimi tespit edilmiş ve kişiler MS gelişimi açısından takip edilmiştir. Araştırmada zaman içinde sigara içimi kümülatif olarak arttıkça MS gelişiminin de arttığı gözlenmiştir (41).

MS hastalarında sigara içiminin yorgunluk ve özürllük üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmamızın kapsamına üç grup alınmış olup bu üç gruptaki toplam kişi sayısı 130'dur. Araştırma grupları ise sigara içen MS hastası (40;%30,8), sigara içen sağlıklı bireyler (50;%38,5), sigara içmeyen MS hastası (40;%30,8) grubudur.

Araştırma kapsamındaki toplam 130 kişinin yaş aralığı ise 18-58 yaşdır ve yaş ortalaması $35,37 \pm 8,7$ 'dir. Her üç gruptaki kişilerin yaş ortalamaları birbirine yakın değerler olup "Sigara İçen MS Hastası" grubundaki hastaların yaş ortalaması $35,90 \pm 1$ 'dir. "Sigara İçen Sağlıklı" grubundaki kişilerin yaş ortalaması $33,4 \pm 7,3$ 'dür. "Sigara İçmeyen MS Hastası" grubundaki kişilerin yaş ortalaması $37,35 \pm 8,8$ 'dir. Sigara içen ve sigara içmeyen MS hastalarının hastalık süresinin ortalaması $7,65 \pm 5,1$ yıldır.

Araştırmamızda sigara içen ve sigara içmeyen MS hastalarının hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p=0,291 > 0,05$), hastaların atak sayıları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p=0,668 > 0,05$) belirlenmiştir.

Sigara içmeyen MS hastalarının koruyucu tedavi alma durumlarına göre hastalık süresi ile atak sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p=0,178 > 0,05$; $p=0,202 > 0,05$). Sigara içen MS hastalarının koruyucu tedavi alma durumlarına göre hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p=0,298 > 0,05$) ancak, sigara içen MS hastalarının koruyucu tedavi alma durumlarına

göre atak sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiş olup ($p=0,044<0,050$) Bu farklılığın sigara içen MS hastalarında koruyucu tedavi alanların sayısının almayanlara göre daha fazla olması nedeniyle olduğu belirlenmiştir.

Yapılan bir araştırmada, beyin manyetik rezonans görüntülerinde yaygın plak görüntülenen ve oligoklonal bant pozitifliği olan 129 hasta 36 ay izlenmiştir. Bu hastalarda sigara içenlerin %75'inin, içmeyenlerin ise %51'inin klinik seyrinin MS'e döndüğü görülmüştür. Ayrıca araştırmada sigara içenlerde ikinci atak gelişim süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır. Araştırmada sigara içiminin erken MS'e dönmede anlamlı bir risk faktörü olduğu sonucuna ulaşılmıştır (32).

Bazı çalışmalarda MS hastalarında sigara içiminin hastalığın "relapsing remitting" formdan "sekonder progresif" forma dönme riskini arttırdığı ifade edilmektedir (30,242).

Bizim çalışmamızda, sigara içen MS hastalarının EDSS değerleri 0-4,5 aralığında olup bu değerlerin ortalaması $1,39\pm 0,24$ 'dür. Sigara içmeyen MS hastalarının EDSS değerleri ise 0 ile 4 arasında olup bu değerlerin ortalaması $1,70\pm 0,20$ 'dir. Sigara içen ve sigara içmeyen toplam 80 MS hastasının EDSS değerleri 0 ile 4,5 aralığında olup bu değerlerin ortalaması $1,5437\pm 0,16$ 'dır. Hastaların EDSS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0,318>0,05$). Buna göre sigara içen ve içmeyen MS hastalarının fonksiyonel sistem değerleri arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir. Her iki gruptaki hastaların EDSS ölçeğine göre "özürlülük durum yok" ya da birden fazla fonksiyonel sistemde minimal derecede özürlülük durumu" kriterinde olduğu anlaşılmıştır.

Literatürde yer alan bazı çalışmalarda sigaranın MS gelişimi için bir risk faktörü olduğu ve MS hastalarında sigara içiminin özürlülüğü arttırdığını savunan bulgular yer almakta, bazı çalışmalarda ise özürlülüğü olumsuz yönde etkilemekte olduğunu gösteren bulgular saptanmıştır (204).

Healy ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları çalışmada aktif sigara içicilerinde hiç sigara içmeyenlere göre EDSS skorunun ve beyin parankimal fraksiyonunun düşük olduğunu saptamışlardır. Aktif sigara içicilerinde primer progressif ve MS gelişme riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur (240).

Jafari'nin (2009) çalışmasında da MS hastalarının sigara içimi ile özürüllüğünün arttığını saptanmıştır (243).

2011 yılında yapılan bir başka araştırmada ise, sigara içimi MS hastalarında kötüleşmeye neden olduğunu fakat progresyonun nedeninin kesin gösterilemediği daha fazla çalışmayla desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır (244).

2003'de Norveç'te yapılan bir çalışmada da 22,312 kişiden 87'sinde zaman içinde MS gelişmiş ve bu grupta sigara içmek MS gelişimi için bir risk olarak saptanmıştır (28).

Zivadinov ve arkadaşları (2009), yaptıkları çalışmalarında sigara içiminin EDSS skorunun artışına neden olduğunu saptamışlardır (245).

Gedizlioğlu ve arkadaşları (2010) çalışmalarında, EDSS ile sigara içiyor olmak ya da olmamak, az ya da çok içiyor olmak arasında herhangi bir ilişki saptamamakla birlikte sigara içen erkek hastaların EDSS'lerini daha yüksek olarak göstermişlerdir (246). Bizim çalışmamızda kadın ve erkek MS hastalarının EDSS değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sigara içiminin özürüllüğü etkileme durumu ile ilişkisini araştıran çalışma sonuçlarının farklı olduğu ve sigara içiminin MS hastalığını etkileme durumunun tartışılmaya devam ettiği anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda, grupların NFI indeks (fiziksel, kognitif, iyileşme, uykululuk hali) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu sigara içen sağlıklı kişilerin NFI değerlerinin sigara içen ve içmeyen MS hastalarınınkinden daha iyi olduğu ($p<0,05$), sigara içen ve içmeyen MS hastalarının tüm NFI yorgunluk değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) anlaşılmıştır. Sigara içen MS hastaları ile sigara içmeyen MS hastaların NFI indeksi değerlerinin birbirine yakın olduğu, ancak bu değerlerin sigara içen sağlıklı bireylerin NFI yorgunluk indeksi değerlerinden daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır.

Kroencke ve arkadaşları (2000) çalışmalarında yorgunluk ve yaş arasında pozitif yönde bir ilişki tanımlamamıştır. Lerdal ve arkadaşları (2003) çalışmalarında yorgunluk ve yaş arasında pozitif bir ilişkiden söz etmektedirler (247, 248). Bizim çalışmamızda sigara içen ve içmeyen MS hastalarının NFI yorgunluk indeksinin sigara içen sağlıklı bireylerinden yüksek olması hem yorgunluk ile MS arasındaki ilişkiyi saptayan

çalışmaları desteklemekte hem de MS hastalarında sigara ile yorgunluk arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ($p>0,05$) göstermektedir.

Sigara içen sağlıklı kişilerin ve sigara içen MS hastasının (toplam 50 kişinin) nikotin bağımlılık düzeyi değerlerinin ortalaması $4,57\pm 2,70$ olup “düşük düzeyde nikotin bağımlılığı”dır. Sigara içen sağlıklı kişilerin nikotin bağımlılık düzeyleri ile sigara içen MS hastalarının nikotin bağımlılık düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0,451>0,05$).

Sigara içen MS hastalarında “Orta düzeyde depresif belirtileri” olduğu belirlenmiştir. Sigara içen sağlıklı kişilerde depresyon belirtilerine rastlanmamıştır. Sigara içmeyen MS hastalarında “Hafif düzeyde depresif belirtiler” olduğu anlaşılmıştır. MS hastalarında sigara içme durumlarına göre BECK depresyon değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu, sigara içenlerin depresyon değerlerinin daha yüksek olduğu (orta düzeyli depresyon), içmeyenlerin değerlerinin daha düşük olduğu (hafif düzeyli depresyon) belirlenmiştir. Bu durumda sigara içme ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki olduğu, sigara içenlerin depresyon düzeylerinin daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. ($p=0,00<0,05$).

Daha önceki çalışmalarda, MS hastalarında özür lülüğün, MS’in tipi veya hastalık süresinden bağımsız olarak depresyon olduğu ve yüksek depresyon skoru saptanmıştır. MS hastalarında depresyon sıklığı genel toplumdan 2-3 kat daha fazladır ve yaşam boyu sıklığı %50 civarında olduğu bildirilmektedir (249). MS hastalarında psikolojik iyilik hali ve yaşam kalitesinin azaldığı ve bu durumun hastalığın ileri evrelerinde daha da belirginleştiği saptanmıştır (250-253). Ükemizde yapılan bir araştırmada hastaların %38’inde depresyon olduğu saptanmıştır (236). Diğer nörolojik hastalıklara göre MS’de depresif semptomlar için yüksek insidans ve prevalans olduğu bildirilmektedir (230).

Depresif bozuklukların fiziksel bir hastalığa eş zamanlı veya hastalığı takiben ortaya çıktığı bilinmektedir. Multipl Sklerozda psikiyatrik bozuklukların prevalansı ise %72 olup bunların %54’ünü depresif bozuklukların oluşturduğu bildirilmektedir (254).

Depresyonun serebrovasküler hastalıklarda lezyonun yerine bağlı olarak ortaya çıktığı gibi, MS hastalarında da depresyon ile SSS’deki plak ve lezyonların doğrudan biyolojik bağlantısı olduğu gösterilmiştir (223). Depresif MS hastalarında özellikle beyaz cevherde arkuat fasikülü tutan demyelinizan plaklar olduğu bildirilmiştir (224).

Ayrıca sol frontal lob ve sağ temporal lob ile de depresyonu bağlantılı bulan MRG çalışmaları vardır (225). Nörobiyolojik psikososyal ve hastalıkla ilgili faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (221).

Bilgi'nin (2010) yaptığı çalışmada, hastaların özürnlük durumu arttıkça depresyona girme riskinin arttığı gözlenmiştir (255).

Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen MS hastalarının depresyon şiddetlerinin farklı olması ve sigara içen sağlıklı kişilerde depresyona rastlanmamış olması ve bu farklılığın anlamlı olduğu göze alındığında, MS hastalarında zaten var olan depresyonun sigara içimi ile de arttığı veya depresyonu daha ağır olanların daha fazla sigara içtiği sonucuna ulaşılmıştır. Çünkü çalışmamızda sigara içmeyen MS hastalarında hafif düzeyli depresyon bulgusuna rastlanmışken sigara içen MS hastalarında orta düzeyli depresyon bulgusu saptanmıştır.

Çalışmamızda, her üç gruptaki kişilerin yaşlarına göre BECK depresyon değerlerinin, NFI değerleri ve nikotin bağımlılık değerlerinin farklılaşmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$) bu değerlerin yaş ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı belirlenmiştir. Yapılmış bazı çalışmalarda MS hastalarında atak sayısı ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır, 2007 yılında yapılan bir çalışmada hastalık süresi ve depresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,09$; $p>0,05$) (250). Bizim çalışmamızda da MS hastalarının hastalık süresi ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak çalışmamızda sigara içen MS hastaları ile sigara içmeyen MS hastalarının BECK depresyon puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p=0,40<0,05$), Sigara içen MS hastalarının BECK depresyon puanlarındaha yüksek olduğu ve sigara içmenin depresyonu olumsuz olarak etkilediği saptanmıştır.

Mothl ve ark.'nın (2010) çalışmasında, MS hastalarında yorgunluğun cinsiyetle ilişkisinin olmadığı saptanmıştır. Mothl ve ark.'nın (2010) çalışmalarında klinik olarak MS tanısı almış 133 hastada yorgunluk, ağrı, depresyon ve algılanan bilişsel şikayette MS'in etkisi araştırılmıştır. Araştırmada Yorgunluk Şiddet Ölçeği, Depresyon Ölçeği, McGill Ağrı Anketi, Algılanan Bilişsel Şikayet anketi ile Multiple Skleroz Etki Ölçeği kullanılmıştır. Araştırma sonucunda MS ile depresyon, yorgunluk ve kognitif bozukluk arasında korelasyon olduğu ve cinsiyete göre farklılaşmadığı saptanmıştır (256). Trojan

ve arkadaşlarının (2007) yaptığı benzer araştırmada da MS'li hastalarda depresyon, yorgunluğun cinsiyete göre farklılaşmadığı görülmüştür (257).

Yukarıda da ifade edildiği gibi çalışmamızda MS hastalarının NFI yorgunluk değerlerinin yaşa göre farklılaşmadığı yaş ile bir ilişkisinin olmadığı saptanmıştır.

Araştırmamızda BECK depresyon, NFI-FİZİKSEL-1, NFI-ÖZET, NFI-UYKU-4, NFI-KOGNİTİF-2 değerlerinin cinsiyete göre farklılık gösterdiği ($p<0,05$), kadınlarda bu değerlerin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. EDSS değerlerinin ise cinsiyete göre anlamlı farklılaşmadığı belirlenmiştir ($p=,096>0,05$). Dinç'in (2011) çalışmasında da MS hastalarında yaş, cinsiyet ve hastalık süresi depresyonu olan ve olmayan gruplarda fark göstermemiştir.

Eğitim durumu ile BECK Depresyon puanları arasında ters yönlü düşük düzeyli bir ilişki olduğu anlaşılmıştır. Buna göre araştırma kapsamındaki kişilerden eğitim durumu yüksek olanların BECK depresyon puanlarının daha düşük olduğu ifade edilebilir.

Her üç gruptaki kişilerin cinsiyetlerine göre BECK depresyon, NFI-FİZİKSEL-1, NFI-ÖZET, NFI-UYKU-4, NFI-KOGNİTİF-2 değerlerinin farklılık gösterdiği ($p<0,05$), kadınlarda bu değerlerin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Grupların eğitim durumuna göre NFI yorgunluk durumlarının, nikotin bağımlılık durumların farklılaşmadığı ($p>0,05$), eğitim durumu ile NFI yorgunluk durumlarının, nikotin bağımlılık durumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir. Ancak ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve eğitim düzeyi yüksek olanların BECK depresyon puanlarının anlamlı daha düşük olduğu ($p<0,05$) belirlenmiştir. Soyuer ve ark. (2010) çalışmasında hastaların öğrenim durumları incelendiğinde öğrenim durumuyla depresyonu olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (219).

Araştırmamızda her üç gruptaki toplam 130 kişinin medeni durumları ile BECK Depresyon, NFI-Fiziksel-1, NFI-Kognitif-2, NFI-İyileşme-3, NFI-Uyku-4, NFI-Özet, Nikotin Bağımlılık ve EDSS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ($p>0,05$) belirlenmiştir. Her üç gruptaki kişilerin medeni durumlarına göre BECK depresyon değerlerinin, NFI değerleri ve nikotin bağımlılık değerlerinin farklılaşmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$) bu değerlerin kişilerin evli ve bekar olması ile bir ilişkisinin olmadığı belirlenmiştir. Literatürde hastalığın kişilerin medeni

durumlarına göre depresyon, yorgunluk ve özürlülüklerini araştıran çalışmaların yok denecek kadar az olduğu görülmüş olup, genellikle çekirdek aile tipinde ve sosyoekonomik düzeyi daha yüksek ailelerde görüldüğü ifade edilmektedir (255).

Soyuer ve ark. (2010) alışmasında hastaların öğrenim durumları incelendiğinde öğrenim durumuyla depresyonu olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

2011 yılında Din tarafından 100 MS'li hastada yorgunluk ve depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada MS hastalarının öğrenim durumlarının depresyon puanlarını etkilemediği, öğrenim durumuna göre hastaların depresyon olma durumlarının farklılaşmadığı saptanmıştır (258). 2010 yılında yapılan araştırmada hastaların öğrenim durumları incelendiğinde öğrenim durumuyla depresyonu olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (219).

Lerdal ve ark.'nın (2003) alışmasında öğrenim durumu ve yorgunluk arasında negatif bir ilişkinin olduğu ve eğitim düzeyi arttıka yorgunluk şiddetinin azaldığı belirlenmiştir (259). Lerdal ve ark.'nın 2007 yılında yaptığı bir başka araştırmada, yorgunluk düzeyi ile öğrenim süresi arasında bir ilişki bulunamamış ancak yorgunluğu olan MS hastalarının eğitim düzeyinin olmayanlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada eğitim durumu süre olarak 13 yıldan az ve 13 yıl ve üzeri şeklinde gruplandırılmış ve yorgunluk ile eğitim süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (260). Bir başka araştırmada ise MS'li hastalarda yüksek eğitim düzeyinin yorgunluğa karşı koruyucu rol oynandığı saptanmıştır (261).

6. SONUÇ

Yorgunluk; multipl skleroz (MS) hastalarında sık görülen ve engelleyici semptomlardan biridir ve hastaların %50-80'ini etkilenmektedir. MS'de yorgunluğun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Literatürde, MS hastalarının sigara içiminin hastalığın ilerlemesinde risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar yer almaktadır. Bu çalışmada amacımız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji bölümünde takip edilen MS hastalarında sigara içenleri belirlemek ve bu hastalarda yorgunluk varlığının sigara içimi ile ilişkisini araştırmaktır.

Araştırmaya alınan kişi sayısı 130 olup yaş ortalaması $35,37 \pm 8,7$ 'dir. Araştırma gruplarımız, sigara içen MS hastası (40;%30,8), sigara içen sağlıklı bireyler (50;%38,5), sigara içmeyen MS hastası(40;%30,8) grubudur. Araştırmaya alınan toplam 130 kişiden 67'si (%51,54) kadın, 63'ü (%48,46) erkektir. 130 kişiden 33'ü (%25,4) bekar, 97'si (%74,6) evlidir.

Araştırmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır;

- Sigara içen ve sigara içmeyen MS hastalarının hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p=0,291 > 0,05$), hastaların atak sayıları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p=0,668 > 0,05$) belirlenmiştir
- Sigara içmeyen MS hastalarının koruyucu tedavi alma durumlarına göre hastalık süresi ile atak sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p=0,178 > 0,05$; $p=0,202 > 0,05$).
- Sigara içen ve içmeyen MS hastalarının Fonksiyonel Sistem değerleri arasında farklılık olmadığı, hastaların EDSS ölçeğine göre “özürlülük durumu yok ya da birden fazla Fonksiyonel Sistem’de minimal derecede özürlülük durumu” kriterindedir.
- Çalışmamızda, grupların NFI indeks (fiziksel, kognitif, iyileşme, uykululuk hali) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu sigara içen sağlıklı kişilerin NFI değerlerinin sigara içen ve içmeyen MS hastalarınınkinden daha iyi olduğu ($p < 0,05$) anlaşılmıştır.

- Sigara içen ve içmeyen MS hastalarının tüm NFI yorgunluk değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) anlaşılmıştır.
- Sigara içen sağlıklı kişilerin nikotin bağımlılık düzeyleri ile sigara içen MS hastalarının nikotin bağımlılık düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0,451>0,05$).
- Sigara içen sağlıklı kişilerde depresyon olmadığı, sigara içen MS hastalarında “orta düzeyde depresif belirtileri” Sigara içmeyen MS hastalarında “hafif düzeyde depresif belirtileri” olduğu anlaşılmıştır. Eğitim düzeyi yüksek olanların BECK depresyon puanlarının anlamlı daha düşük olduğu ($p<0,05$) belirlenmiştir.
- Sigara içen MS hastalarının BECK depresyon puanlarının daha yüksek olduğu ve sigara içmenin depresyonu olumsuz olarak etkilediği saptanmıştır.
- Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen MS hastalarının depresyon şiddetlerinin farklı olması ve sigara içen sağlıklı kişilerde depresyona rastlanmamış olması ve bu farklılığın anlamlı olduğu göze alındığında, MS hastalarında zaten var olan depresyonun sigara içimi ile de arttığı veya depresyonu daha ağır olanların daha fazla sigara içtiği sonucuna ulaşılmıştır.
- BECK depresyon değerlerinin, NFI değerleri ve nikotin bağımlılık değerlerinin farklılaşmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$) bu değerlerin kişilerin evli ve bekar olması ile bir ilişkisinin olmadığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak; çalışmamızda, sigara içmenin yorgunluğa neden olmadığı, MS hastalarında yorgunluğun sağlıklı kişilere göre daha fazla olduğu saptanmıştır ancak sigara içen ve içmeyen MS hastalarının yorgunluk düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Bunun yanı sıra literatürle uyumlu olarak MS hastalarında orta ve hafif düzeyli depresyon olduğu MS hastalarında sigara içimin depresyonu olumsuz yönde arttırdığı belirlenmiştir. Ancak, MS hastalarında sigara içimi ile EDSS, NFI yorgunluk ve hastaların atak sayıları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı sigara içen MS hastaları ile içmeyenler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Bu sonucun, araştırma kapsamına aldığımız sigara içen ve içmeyen hasta sayısının az olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Araştırmamızın kesitsel yapılmış olması ve kapsamına aldığımız MS hasta sayısının yetersiz olması

araştırmamızın kısıtıdır. Bu nedenle daha fazla sayıda MS hastalarına ulaşarak, sigaranın yorgunluğa etkisini araştıran çalışmaların yapılmasının gerektiği dūřınılmektedir.

Literatürde sigara içen MS hastalarına yönelik araştırmaların yok denecek kadar az olduğu, çalışmaların çoğunlukla, MS ile depresyon, MS ile sosyal ve demografik faktörlerin ilişkisi, MS ile tedavi, MS ile yorgunluk durumlarının araştırılmasına yönelik olduğu görülebilmektedir. Bu nedenle araştırmamızın bu yönüyle literatüre katkı sağlayacağı ve benzer araştırmalara yol gösterici olabileceği dūřınılmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Akpınar Z, Akça AH. Multiple Sklerozun immünopatolojisi. Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi. 2007;23(2):99-107.
2. Ciccolo JT, Lo AC, Jennings EG, Motl RW. Rationale and design of clinical trial investigating resistance training as an aid to smoking cessation in persons with multiple sclerosis. *Contemporary Clinical Trials*. 2012; (33):848-852.
3. Kaya, T, Karatepe, AG, Demirhan A, Günaydı, R, Gedizlioğlu M, Çe P.. Multipl sklerozlu hastalarda yorgunluk ve ilişkili faktörler. *Journal of Neurological Sciences [Turkish]*. 2009; 26(2): 19.
4. Victor M, Ropper HA. *Adams and Victor's Principles of Neurology*.9. Edition, Mc Graw-Hill, New York. 2009;874-892.
5. Richard WO. *Multipl Sclerosis: The History of a Disease*. J R Soc Med. 2005;98(6):289.
6. Oliver CP. *La Moelle Epiniere et de ses maladies*. Paris: Crevot; 1824.
7. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. Martin Dunitz Press, UK. 2003:1-15.
8. Troost BT. Dizziness and Vertigo. In Bradley WG, Daroff R, Fenichel GM, and Marsden CD eds. *Neurology in Clinical Practise, Volume II*. Third edition, Butterworth Heineman. Boston 2000: 239-53.
9. Hauser SL, Goodin DS. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. In: Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson LJ, Fauci AS(eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th edn. McGraw-Hill Professional. 2004; 2461-71.
10. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008 Oct; 372(9648): 1502-17.

11. Ascherio A, Munger K. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. *Semin Neurol.* 2008 Feb; 28(1): 17-28.
12. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice.* Tan E, Özdamar SE (Çeviren) 5. Baskı, Veri Medikal Yayıncılık, Ankara, 2008:1538-1613.
13. Rowland LP, Pedley TA. *Merritt's Neurology.* Doğu O(çeviri editörü) 12. Baskı Güneş Tıp Kitapevleri. 2012:903-939.
14. Mirza M. Multipl sklerozun Etiyoloji ve Epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi.* 2002; 24: 40-47.
15. Lindsey JW. Familial recurrence rates and genetic models of multiple sclerosis. *Am J Med Genet A* 2005;135:53-58.
16. Montgomery SM, Lambe M, Olsson T, Ekblom A. Parental age, family size, and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology.* 2004;15: 717-723.
17. Bager P, Nielsen NM, Bihrmann K, Frisch M, Hjalgrim H, Wohlfart J, Koch-Henriksen N, Melbye M, Westergaard T. Childhood infections and risk of multiple sclerosis. *Brain.* 2004;127:2491-2497.
18. Ewing C, Bernard CC. Insights into the etiology and pathogenesis of multiple sclerosis. *Immunol Cell Biol.* 1998;76:47-54.
19. Goldacre MJ, Seagroatt V, Y Yeates D, Acheson ED. Skin cancer in people with multiple sclerosis: a record linkage study. *J Epidemiol Community Health.* 2004; 58:142-4.
20. Van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T. Past exposure to sun, skin phenotype and risk of multiple sclerosis: a case-control study. *BMJ.* 2003; 327: 316-21.
21. Emre M. *Temel Nöroloji* 1. Baskı 2012: 1111-45.
22. Goldberg P. Multiple sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence (A viewpoint) part 1: sunlight, dietary factors and epidemiology. *Int J Environ Stud.* 1974; 6: 19-27.
23. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Herman MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004;13;60-5.

24. Flachenecker P, Moriabadi N. Immunization and multiple sclerosis: Clinical and immunological implications. *Int. MSJ* Vol. 7 No. 3:79-87.
25. Wandinger KP, Jabs W. Association between clinical disease activity and Epstein-Bar virus reactivation in MS. *Neurology* 2000; 55: 178-184.
26. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, et al. Temporal relationship between elevation of Epstein Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 2005; 293: 2496-2500.
27. Giovannoni G, Cutter GR, LUnemann J, et al. Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 887-94.
28. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology.* 2003; 61: 1122-24.
29. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Smoking status over two years in patients with multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2008 Nov; 32(1): 72-9.
30. Hernan MA, Jick SS, Logroscino G, Olak MJ, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain.* 2005; 128: 1461-1465.
31. Courville CB, Maschmeyer JE, DeLay CP. Effects of smoking on the acute exacerbations of multiple sclerosis. *Bull Los Angeles Neurol Soc.* 1964; 29: 1-6.
32. Di Pauli F, Reindl M, Ehling R, et al. Smoking is an early risk factor for conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult scler.* 2008; 14: 1026-30.
33. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GPA, et al. A population based twin study of multipl sclerosis in twins: Update. *Ann Neurol.* 1993; 34: 1179-1181.
34. Gilroy J. *Basic Neurology* (3rd ed). Mc Graw- Hill, New York, St. Louis, San Francisco. 2000:199-223
35. Luckey D, Bastakoty D, Mangalam AK. Role of HLA class II genes in susceptibility and resistance to multiple sclerosis: studies using HLA transgenic mice. *J Autoimmun,* 2011 Sep; 37 (2): 122-128.
36. Victor M, Ropper H. A. *Adams and Victor's Principles of Neurology.* 9. Edition, Mc Graw-Hill, New York, 2009; 874-892.

37. Eraksoy M, Hensiek A, Kurtuncu M, et al. A genome screen for linkage disequilibrium in Turkish multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2003;Oct; 143(1-2): 129-132.
38. Conlon P, Oksenberg JR, Zhang J, Steinman L. The immunobiology of multiple sclerosis: an autoimmune disease of the central nervous system. *Neurobiol Dis*. 1999;6: 149-166.
39. Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE. Multiple sclerosis. *Immunol Rev*; 205,204, S:208-231.
40. İdiman E. Multipl Skleroz'un İmmunopatogenezi. *Turkiye Klinikleri Noroloji Dergisi*. 2004;2:171-176.
41. Trends in Molecular Medicine Vol.7, No:3 Mart 2000.
42. Trapp BD, Bo L, Mork S, Chang A. Pathogenesis of tissue injury in MS lesions. *J Neuroimmunol*. 1999 Jul; 98(1): 49-56.
43. Lock C, Hermans G, Pedotti R, Brendolan A, Schadt E, Garren H, et al. Genemicroarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* 2002 May; 8(5): 500-8.
44. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000 Jun; 47(6): 707-17.
45. Quintana FJ, Farez MF, Viglietta V, Iglesias AH, Merbl Y, Izquierdo G, et al. Antigen microarrays identify unique serum autoantibody signatures in clinical and pathologic subtypes of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 Dec; 105(48): 18889-94.
46. Wegner C, Stadelmann C. Gray matter pathology and multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009 Sep; 9(5): 399-404.
47. Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology* 2007 Feb; 68(9): 634-42.
48. Brink BP, Veerhuis R, Breij EC, van der Valk P, Dijkstra CD, Bo L. The pathology of multiple sclerosis is location-dependent: no significant complement activation is detected in purely cortical lesions. *J NeuropatholExp Neurol*. 2005 Feb; 64(2): 147-55.

49. Van Horssen J, Brink BP, de Vries HE, van der Valk P, Bo L. The blood-brain barrier in cortical multiple sclerosis lesions. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007 Apr; 66(4): 321-8.
50. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2004 Apr; 14(2): 164-74.
51. J Palace. Making the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(suppl II):3-8.
52. Reipert B. Multiple sclerosis: a short review of the disease and its differences between men and women. *JMGH* 2004;4: 334-340.
53. Kılıç A, Kurne A, Baştan B, Çıkırıkçı İ, Funda D, Buluş M, Eker N, Kışlak G, Elif Bulut, Karlı K. Karabudak R. Sekonder Progresif Faza Geçiş Döneminde olan Multipl Skleroz Hastalarında Mitoksantron Tedavisi: Klinik izlem ve MRG Sonuçları. *Turk Norol Derg*. 2009;15: 64-70.
54. Marcus K, Elaine K, Peter R, Helen T. The Natural History of Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;8: 1039-1043.
55. Amato MP, Zipoli V, Goretti B, Portaccio E, De Caro MF, Ricchiuti L, et al. Benign multipl sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol* 2006; 253: 1054-1059.
56. Arpacı E, Mavioglu H, Gedizlioglu M, Çe P, Ture S. Benign multiple sclerosis: a retrospective survey and evaluation of descriptive clinical Criteria *JNS [Turkish]* 2007; 13: 264-269.
57. Hilas O, Priti N, Pate and Sum L. Disease Modifying Agents for Multiple Sclerosis. *The Open Neurology Journal*. 2010; 4:15-24.
58. O'Connor P. Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology*. 2002;59:1-33.
59. Allan H. Ropper et al. Adams and Victor's Principles of Neurology. Çeviri editörü: Murat Emre. 9. Baskı 2011: 874-900.
60. Fryze W, Zaborski J, Czlonkowska A. Pain in the course of multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. 2002;36:275-284.

61. Ramirez-Lassepas M, Tulloch JW, Quinones MR, Snyder BD. Acute radicular pain as a presenting symptom in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1992;49:255-258.
62. Rot U, Mesec A. Clinical, MRI, CSF and electrophysiological findings in different stages of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108:271-274.
63. Compston A, McDonald I, Noseworthy J et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis.* 4th Ed., Churchill Livingstone; 2005.
64. Deryck O, Ketelaer P, Dubois B. Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253:720-723.
65. Alcalá A, Fernández O, Juárez C. Neurophthalmological alterations in multiple sclerosis. *Neurologia* 1994;9:46-53.
66. Gilroy J. Temel Noroloji. Ceviri ed. Rana Karabudak, 3.baskı, Güneş yayınevi. Ankara, 2002:199-219.
67. Vidovic T, Cerovski B, Vidovic DH, Cerovski J, Novak-Laus K. Inapparent visual field defects in multiple sclerosis patients. *Coll Antropol.* 2005;29:67-73.
68. Freedman MS. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Diseases. Advances in Neurology.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.2006:111-185.
69. Humm AM, Beer S, Kool J, Magistris MR, Kesselring J, Rosler KM. Quantification of Uhthoff's phenomenon in multiple sclerosis: a magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:2493-2501.
70. Seze J, Vukusic S, Viallet-Marcel M, Tilikete C, Zephir H, Delalande S, Stojkovic T, Defoort-Dhellemmes S, Confavreux C, Vermersch P. Unusual ocular motor findings in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.*2006;243:91-95.
71. Bartosik-Psujek H, Psujek M, Stelmasiak Z. Rare first symptoms of multiple sclerosis. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska* 2004;59:242-144.
72. Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005;16:315-320.
73. Bradley W.G, Daroff R.B. Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the central Nervous System. In;*Neurology in Clinical Practice.* USA, Butterworth-Heinemann.2000:1431-1463.

74. Lindsay KW, Bone I. Multiple Sclerosis In: Neurology and Neurosurgery Illustrated USA, Churchill-Livingstone. 1997:497-505.
75. Saud A, Miller JR. Multiple Sclerosis. In: Rowland Lp, ed. Merritt's Textbook of Neurology. USA, Williams and Wilkins Co, 1995:804-824.
76. Gilroy J. Temel Nöroloji. Türkçe 1. Baskı (çev. Karabudak R.), Güneş Kitabevi, Ankara, 2002:199-224.
77. Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:315-320.
78. Cerovski B, Vidovic T, Petricek I, Popovic-Suic S, Kordic R, Bojic L, Cerovski J, Kovacevic S. Multiple sclerosis and neuro-ophthalmologic manifestations. *Coll Antropol* 2005;1:153-158.
79. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Disorders of the Special Senses. In Wonsiewicz MJ, Medina MP and Navzorov M eds. Principles of Neurology, 7th edition. McGraw-Hill Companies, New York. 2001: 235-310.
80. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2004; 2: 237-243.
81. Morgen K, Sammer G, Courtney SM, Wolters T, Melchior H, Blecker CR, Oschmann P, Kaps M, Vaitl D. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage* 2006;30:891-898.
82. Habek M, Brinar M, Brinar VV, Poser CM. Psychiatric manifestations of multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis. *Clin Neurol Neurosurg.*2006;108:290-294.
83. Figved N, Klevan G, Myhr KM, Glad S, Nyland H, Larsen JP, Harboe E, Omdal R, Aarsland D. Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;112:463-468.
84. Wiesel P H, Norton C, Glickman S, Kamm M. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *European journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2001; 13: 441-448.

85. Demirkıran M, Sarıca Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multipl sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler.* 2006; 12:209-214.
86. Turan ÖF. Multipl skleroz. Oğul E (editor). *Klinik Nöroloji*, Nobel & Güne G, Ankara, 2002: 171-185.
87. Demirci S, Eren N. Late Onset Status Epilepticus as a Sign of Multipl Sclerosis. *Turk J Med Sci.* 2003; 33:409-411.
88. D' Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, et al. Prevalence of primary headaches in people with multipl sclerosis. *Cephalalgia.* 2004; 24:980-984.
89. Aaron E. Miller. Clinical Features. Stuart D. Cook; editors. *Handbook of Multipl Sclerosis.* 3 th Edition. 2001:213-224.
90. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, Mc Donald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multipl sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology.* 1983; 13:227-231
91. Thompson AJ, Montalman X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, Polman CH, Stevenson VL, McDonald WI. Diagnostic criteria for primary progressive multipl sclerosis: a position paper. *Ann Neurol.* 2000 Jun; 47(6): 831-835.
92. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multipl sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011; 69 (2): 292-302.
93. Poser CM, Vesna VB. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2004;106:147–158.
94. McDonald W, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lub lin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-7.
95. Sigliti-Henrietta Pelidou, S. Giannopoulos, S. Tzavidi, G. Lagos. Multiple Sclerosis presented as clinically isolated syndrome: The need for early diagnosis and treatment. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2008;4(3):627-630.

96. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008 Nov; 14(9): 1157-74
97. Rovira, Alex, et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nature Reviews Neurology*. 2015; 11(8):471-483
98. Bitsch A. Schuchardt J. Bunkowski S. Kuhlmann T. Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. *Brain*, 2000; 123(6), 1174-1183.
99. Hellings N, Raus J, Stinissen P. Insights into the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Immun Res*. 2002; 25:27-51.
100. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*. 2005;4:281-288.
101. Korteweg T, Tintore M, Uitdehaag B, Rovira A, Frederiksen J, Miller D, Fernando K, Filippi M, Agosta F, Rocca M, Fazekas F, Enzinger C, Matthews P, Parry A, Polman C, Montalban X, Barkhof F. MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006;5:221-227.
102. Li DK, Li MJ, Traboulsee A, Zhao G, Riddehough A, Paty D. The use of MRI as an outcome measure in clinical trials. *Adv Neurol*. 2006;98:203-226.
103. Bakshi R, Shaikh ZA, Janardhan V. MRI T2 shortening (black T2) in multiple sclerosis: frequency, location, and clinical correlation. *Neuroreport*. 2000;11:15-21.
104. Russo C, Smoker WR, Kubal W. Cortical and subcortical T2 shortening in multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 1997;18:124-126.
105. Traboulsee AL, Li DK. The role of MRI in the diagnosis of multiple sclerosis. *Adv Neurol*. 2006;98:125-46.
106. Tench CR, Morgan PS, Jaspán T, Auer DP, Constantinescu CS. Spinal cord imaging in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2005;15:94-102.

107. Tench CR, Morgan PS, Jaspan T, Auer DP, Constantinescu CS. Spinal cord imaging in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2005;15:94-102.
108. Inglese M, Grossman RI, Filippi M. Magnetic resonance imaging monitoring of multiple sclerosis lesion evolution. *J Neuroimaging*. 2005;15:22-29.
109. Minagar A, Gonzalez-Toledo E, Pinkston J, Jaffe SL. Neuroimaging in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2005;67:165-201.
110. Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV, Rieckmann P, Reiners K. Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12:58-65.
111. Chaudhuri A, Behan PO. Treatment of multiple sclerosis: beyond the NICE guidelines. *Q J Med*. 2005; 98:373-378.
112. Rousseff RT, Tzvetanov P, Rouseva MA. The bifid visual evoked potential-normal variant or a sign of demyelination? *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107:113-116.
113. Fukutake T, Kuwabara S, Kaneko M, Kojima S, Hattori T. Sensory impairments in spinal multiple sclerosis: a combined clinical, magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potential study. *Clin Neurol Neurosurg*.1998;100:199-204.
114. Drislane FW. Use of evoked potentials in the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis. *Clin Neurosci*. 1994;2:196-201.
115. Perretti A, Balbi P, Orefice G, Trojano L, Marcantonio L, Brescia-Morra V, Ascione S, Manganelli F, Conte G, Santoro L. Post-exercise facilitation and depression of motor evoked potentials to transcranial magnetic stimulation: a study in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2004;115:2128-2133.
116. Pender MP. CSF testing for multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2005;4:522- 523.
117. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003;126:770-783.
118. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, Edan G. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010;133:1900-1913.

119. Brex P, Ciccarelli O, O'Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Eng J Med.* 2002;346:158-64
120. Emre M. Adams And Victor's Principles of Neurology. İstanbul, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2006.
121. Beyazova M, Kutsal Y G. Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2011.
122. Özakbaş S. Multipl Sklerozda Özürlülüğün Değerlendirilmesi. *Nöropsikiyatri Arşivi.* 2008; 45: 6-9.
123. Gray O, Helmut B. Measurement of Disability in Multiple Sclerosis. *Neurology Asia.* 2008; 13: 153 – 156.
124. Mauro G, Gianluigi R, Cinzia S, Sergio S. An Expert System for the Evaluation of EDSS in Multiple Sclerosis. *Artificial Intelligence in Medicine.* 2002: 25;187.
125. WHO and MS International Federation, Atlas; Multiple sclerosis resources in the World. 2008.
126. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343:898-904.
127. Eraksoy M, Demir G. Merkezi Sinir Sisteminin Miyelin Hastalıkları. Öge E, Baykan B. İTF Nöroloji E Kitap, İstanbul, 2012.
128. Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2014 Jun;27(3):246-59.
129. Duquette P, Girard M, Despault L, et al. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting Multiple sclerosis clinical-results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology.* 1993; 43: 655–661.
130. Ebers GC, Reder AT, Traboulsee A, et al. Investigators of the 16-Year Long-Term Follow-Up Study. Long-term follow-up of the original interferon-beta1b trial in multiple sclerosis: design and lessons from a 16-year observational study. *Clin Ther.* 2009 Aug;31(8):1724-36.
131. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39:285–294.

132. PRISMS (Prevention of Relapses, Disability by Interferon beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta- 1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352:1498–1504
133. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS- 4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001 Jun 26; 56(12):1628-36.
134. Tremlett H, Oger J. Hepatic injury, liver monitoring and the beta-interferons for multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004; 251:1297-303.
135. Teitelbaum D, Aharoni R, Sela M, Arnon R. Cross-reactions and specificities of monoclonal antibodies against myelin basic protein and against the synthetic copolymer-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, 88:9528-32.
136. Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, Hohlfeld R. Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56:702-8.
137. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing/remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double- blind placebo-controlled trial. The copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268–1276.
138. Comi G, Filippi M, Wollinsky JS. European Canadian multicenter doubleblind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer acetate Study Group. *Ann Neurol* 2001; 49:290-7.
139. Cherwinski HM, Byars N, Ballaron SJ, Nakano GM, Young JM, Ransom JT. Leflunomide interferes with pyrimidine nucleotide biosynthesis. *Inflamm Res*. 1995; 44(8):317–22.
140. Papadopoulou A, Kappos L, Sprenger T. Teriflunomide for oral therapy in multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012; 5(6):617–28.
141. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 365(14):1293–303.

142. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014 Mar;13(3):247-56.
143. Fox RJ, Kita M, Cohan SL, et al. BG-12 (dimethyl fumarate): a review of mechanism of action, efficacy, and safety. *Curr Med Res Opin.* 2014 Feb;30(2):251-62.
144. Meissner M, Valesky EM, Kippenberger S, Kaufmann R. Dimethyl fumarate only an anti-psoriatic medication? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012; 10(11):793–801.
145. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012; 367(12):1098–107.
146. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012; 367(12):1087–97.
147. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012; 367(12):1098–107.
148. Niino M, Bodner C, Simard ML, et al. Natalizumab effects on immune cell responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2006; 59(5):748–54.
149. Stuve O, Marra CM, Jerome KR, et al. Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Ann Neurol.* 2006; 59:743-7.
150. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006; 354(9):899–910.
151. Miller DH, Soon D, Fernando KT, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology.* 2007;68:1390-401.
152. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2014 Dec; 76(6):802-12.
153. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology.* 2007; 69(14):1391–403.

154. Brinkmann, V, Davis MD, Heise CE, et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1 phosphate receptors. *J Biol Chem.* 2002; 277(24):21453–7.
155. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature.* 2004; 427(6972):355–60.
156. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 362(5):387–401.
157. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010; 62(5):402–15.
158. Means CK, Brown JH. Sphingosine 1 phosphate receptor signalling in the heart. *Cardiovasc Res.* 2009; 82(2):193–200.
159. EMA.2012.Availablefrom:
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/04/WC500125689.pdf EEMAqaaotroGdrnEEHCA.
[Last accessed on 2013 Nov 10]. Available from:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm303192.htm> FFdscrffc-mauomsdGfF. [Last accessed on 2013 Nov 10].
160. Freedman MS, Kaplan JM, Markov-ic-Plese S. Insights into the Mechanisms of the Therapeutic Efficacy of Alemtuzumab in Multiple Sclerosis. *J Clin Cell Immunol.* 2013; 4(4).
161. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsingremitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819–1828.
162. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829–1839.
163. Cossburn M, Pace AA, Jones J, et al. Au-toimmune disease after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort. *Neurology.* 2011; 77(6):573–9.
164. Khoury SJ, Bharanidharan P, Bourcier K, et al. Immunologic effects of mitoxantrone therapy in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 59 (Suppl . 3):A245-6.

165. Uludüz D, Saip S, Siva A. Long-term Treatment in Multiple Sclerosis. *Archives of Neu-ropsychiatry* 2008; 45 Supplement: 26-36.
166. Fernández O, Fernández V, De Ramón E. Azathioprine and methotrexate in multiple scler-rosis. *J Neurol Sci.* 2004; 223:29-34.
167. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4):CD003982.
168. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, Daughtry MM, Van Dyke C. Low -dose oral methotrexate in chronic progressive multiple sclerosis: analyses of serial MRIs. *Neurology.* 1996; 47:1153-7.
169. Calabresi PA, Wilterdink JL, Rogg JM, Mills P, Webb A, Whartenby KA. An open label trial of combination therapy with interferon beta-1a and oral methotrexate in MS. *Neurology.* 2002; 58:314-7.
170. Zephir H, de Seze J, Duhamel A, et al. Treatment of progressive forms of multiple sclerosis by cyclophosphamide: a cohort study of 490 patients. *J Neurol Sci* 2004; 218:73-7.
171. .Perini P, Gallo P. Cyclophosphamide is effective in stabilizing rapidly deteriorating secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol.* 2003; 250:834-8.
172. Weiner HL. Immunosuppressive treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2004; 223:1-11.
173. Bradley W, Daroff R , Fenichel G, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnosis and Management, Fourth Edition, 2004. Part III, 60: 1631- 1664.*
174. Kumsar, K A, Olgun N, Kevser Ö. Multiple Sklerozlu Hastada Yorgunluğun Değerlendirilmesi. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Derg.*2009;2:2
175. Ruth AM, Elizabeth Fi, Deborah M, Jar-Chi L, Richard AR. Association of Fatigue and Brain Atrophy in Multiple Sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences.* 2005;228;161– 166.
176. Antonio S, Luca G, Grazia AT, Daniela L, Dbitech and Giovambattista DS. Off- Label Use of Bupropion to Treat Fatigue in a Single Patient With Multiple Sclerosis. *Clinical Therapeutics/Volume.* 2010;3(2): 12.

177. Isuru I, Cris SC, Bruno G. Fatigue in Multiple Sclerosis. *Journal of the Neurological Science*. 2012; 323:9–15.
178. Soyuer F, Mirza M, Öztürk A. Multipl Skleroz’ da Yaşam Kalitesi Üzerine Yorgunluk ve Yetersizliğin Etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)*. 2005;27 (4):147-15.
179. Üstün S, Sağlam S, Kuloğlu M, Bulut S. Multipl Sklerozlu Hastalarda Yorgunluk Mizac Karakter Profili ile İlişkili. *Turkish Journal of Neurology*. 2012; 18: 57-61.
180. Kaya N, Akpınar Z, Çilli, AS. Multipl sklerozda yaşam kalitesinin depresyon ve anksiyete ile ilişkisi. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2003; 4; 220-225.
181. Boz C, Terzi M. Soru ve Yanıtlarla Multiple Skleroz, İber Matbaacılık Trabzon, 2010.
182. Akkuş Y: Multiple Skleroz hastalarının hastalıklarına ilişkin bilgileri, Uzmanlık tezi, Hacettepe Üniv. İç Hastalıkları Hemşireliği. Ankara 2004 (Yayınlanmamış).
183. Dahl OP, Stordal E, Lydersen S, Midgard R. Anxiety and depression in multiple sclerosis. A comparative population based study in Nord, Trøndelag County, Norway. *Multiple sclerosis*, 2009;15 (12): 1495-1501.
184. Paltamaa J, Sarasoja T, Wilkström J, Malkia E. Physical functioning in multiple sclerosis: A population-based study in Central Finland. *Journal of Rehabilitation Medicine*.2006; 38: 339-345.
185. Hyphantis NT, Christou K, Kontoudoki S, Mantas C, Papamichael G, Goulia P. at all. Disability status, disease parameters, defense styles and ego strength associated with psychiatric complications of multiple sclerosis. *Internal Journal Psychiatry in Medicine*. 2008;38(3):307-327.
186. Lauren B, Living W, With MS: Managing fatigue. State University of New York at Stony Brook Multiple Sclerosis Center Stony Brook, New York. 2002; 9-11.
187. Yvonne B, Annelien A, Raymond MH, Johan WVI, Frans RV. The Psychology of Fatigue in Patients With Multiple Sclerosis: A Review. *Journal of Psychosomatic Research*. 2009;66:3–11.
188. James F and Julia N. Fatigue Impact Scale. *Occupational Medicine*. 2010;60: 159.

189. Tiffany JB, Ronald DC. Fatigue in Multiple Sclerosis: Mechanisms, Evaluation, and Treatment. *Sleep*.2010;33(8):1061-1067.
190. Krupp, Li B, Larocca, NG, Muir-Nash, J& Steinberg A. The Fatigue Severity Scale: Application to Patients With Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Archives of Neurology*.1989;46:1121–1123.
191. Bol Y, Duits A, Hupperts MMR, Vlaeyen WSJ, Verhey RJF. The Psikology of fatigue in patients with multiple sklerozis. *J Psychmtch Res* 2009; 66: 3-11.
192. Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Zeng Q. Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996; 77: 165–170.
193. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis, Washington DC: Paralyzed Veterans of America, 1998.
194. Swain MG. Fatigue in chronic disease. *Clin Sci*. 2000; 99: 1-8.
195. Goebel M, Basse J, Pithan V, et all. Acute interferon beta-1b administration alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, plasma cytokines and leukocyte distribution in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology*. 2002;27:881.
196. Rothuizen L, Buclin T, Spertini F et all. Influence of interferon b1-a dose frequency on PMC cytokine secretion and biological effect markers. *J Neuroimmunol*.1999;99:131-141.
197. Iriarte J, Katsamakias G, de Castro P. The Fatigue Descriptive Scale (FDS): A useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1999;5:10–16.
198. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbıyık DI, Guney Z, Karabudak R. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patientsi. *Int. J Rehabil Res*. 2007;30(1):81-185.
199. Mills RJ, Young CA, Nicholas RS, Pallant JF, Tennanti A. Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple Sclerosisi Multiple Sclerosis. 2009; 15: 81–87.
200. Benedetto S. Atlas Multiple Sclerosis Resources in the World WHO Library Cataloguingi Geneva. Publications of the World Health Organization can be Obtained From WHO Press, Geneva. 2008.

201. Roger JM, Julie FP, Maria KAS, Suzanne D, Alan T, Carolyn AY. Validation of the Neurological Fatigue Index for stroke (NFI-Stroke). *Health Qual Life Outcomes*. 2012;15;10:51.
202. Derksen A, Mokkink LB, Rietberg MB, Knol DL, Ostelo RW, Uitdehaag BM. Validation of a Dutch version of the Neurological Fatigue Index (NFI-MS) for patients with multiple sclerosis in the Netherlands. *Qual Life Res*. 2013;22(9):2435-41.
203. Öge E, Baykan B, Bahar S, Bilgiç B. İstanbul Tıp Nöroloji Kitabı. Nobel Kitapevi. İstanbul, 2010.
204. Güngen AC, Doğan H, Doğan B, Yazar EE, Yıldırım A, Tekeşin A, Yağız O. Multiple Skleroz Hastalarında Sigara İçmenin Özürüllüğe Etkisi. *İstanbul Med J*. 2014; 15: 24-6
205. Ascherio and Munger: Environmental Risk Factors for MS; *Ann Neurol* 2007; 61:288–299, part II noninfectious factors. 61:504-513.
206. Sağlam M, Arikan H, Savci S, Inal-Ince D, Bosnak-Guclu M, Karabulut E, et al. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Percept Mot Skills* 2010; 111: 278-84.
207. Lee CL, Chang WD. The effects of cigarette smoking on aerobic and anaerobic capacity and heart rate variability among female university students. *Int J Womens Health* 2013; 5: 667-79.
208. Ergin Ç, Yurdalan SU, Demirbüken İ, Zengin O. Sigara içicisi olan ve olmayan sağlıklı sedanter bireylerde yorgunluk seviyesi ve fiziksel aktivite düzeyi. *Clinical and Experimental Health Sciences*. 2016; 6(2), 51-55
209. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis etiology. *The Lancet Neurology*. 2004; 12: 709-718.
210. Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe MB, Ilsbrouckx S. Origin of fatigue in Multiple Sclerosis: Review of the Literature. *Neurorehabil Neural Repair* 2008; 22(1): 91-100.
211. Butler MA, Bennett TL. In search of a conceptualization of multiple sclerosis: a historical perspective. *Neuropsychol Rev*. 2003; 13: 93-111.
212. Yazıcı O. Depresif Bozukluklarda Eşitlik, Komorbidite, Psikiyatri Dünyası. 2001;5:89-96.

213. Schiffer RB. Disturbances of affect. In: Rao SM, ed. Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis. New York: Oxford University Pres. 1990; 1: 186-195.
214. Figved N, Klevan G, Myhr KM, Glad S, Nyland H, Larsen JP et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 463-468
215. Uğuz F, Akpınar Z, Özkan İ, Tokgöz S. Multipl sklerozlu hastalarda majör depresyon ve yaşam kalitesi ilişkisi. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2008;45:28-31.
216. Yüksel N, Demans, Multipl skleroz, Parkinson hastalığı ve Edinsel bağışıklık yetmezliği sendromunda izlenen nöropsikiyatrik belirtiler. *Klinik Psikiyatri*. 2002;5:151-159.
217. Minden SL, Schiffer RB. Affective disorders in multiple sclerosis. *Arch Neurol*.1990; 47: 98-104.
218. Skegg K, Corwin PA, Skegg DC. How often is MS mistaken for a psychiatric disorder. *Psyc Med*. 1988; 18: 733-736.
219. Soyuer F, Ünalın D, Mirza M. Multipl sklerozda depresif semptomlar; Sosyodemografik faktörler ve işlevsellikle ilişkisi. *Turk Norol Derg*. 2010;16:31-35.
220. Brajkovic L, Bas M, Milunovic V, Busic I, Boban M, Loncar Z, Mickovic V, Gregurek R. The connection between mechanisms, depression, anxiety and fatigue in multiple Sclerosis. *Coll. Antropol*. 2009;33(2): 135–140.
221. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry*. 2004; 49: 157-163.
222. Goldman Consensus Group. Goldman consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005; 11: 328-337.
223. Dalton JE, Heinricks RW. Depression in multiple sclerosis. *Neuropsychology*. 2005; 19: 152-158.
224. Verhaak PFM. Somatic disease and psychological disorder. *J Psy Res*. 1997; 42: 261-273.

225. Pujol J, Bello J, Deus J, Martí-Vilalta JL, Capdevila A. Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurol.* 1997; 49: 1105-1110.
226. Carson AJ, Phil M, Zeman A. Neurology and Neurosurgery. In: *Textbook of Psychosomatic Medicine* 1.ed, Levenson JL (eds.) American Psychiatric Publishing 2005: 707-709.
227. Neille LK, Goodin DS, Goodkin DE, Hauser SL. Side effect profile of interferon-1b in multiple sclerosis: result of an open label trial. *Neurology.* 1996; 46: 552-554.
228. Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J. PRISMS Study Group. The longterm safety and tolerability of high-dose interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol.* 2005; 12: 649-656.
229. Goeb JL, Even C, Nicolas G, Gohier B, Dubas F, Garré JB. Psychiatric side effects of interferon, in multiple sclerosis. *Eur Psychiatry.* 2006; 21: 186-193.
230. Schiffer RB, Wineman NM. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry.* 1990; 147: 1493-1497.
231. Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE, Bostrom A, Epstein L. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol.* 2001; 69: 942-949.
232. Mohr DC, Hart SL, Goldberg A. Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis. *Psychosom Med.* 2003; 65: 542-547.
233. Köroğlu E. Klinik uygulamada psikiyatri: Tanı ve tedavi klavuzları., Hekimler Yayın Birliği. Ankara, 2009;168-174.
234. Sertöz ÖÖ, Mete HE. Bedensel hastalıklarda depresyon. *Klinik Psikiyatri.* 2004;63-69.
235. Mete HE. Kronik hastalık ve depresyon. *Klinik Psikiyatri.* 2008;11:3-18.
236. Koçer E, Koçer A, Yaman A, Eryılmaz M, Özdem Ş, Börü ÜB, Türk Ü. Multipl skleroz olgularında yaşam kalitesi: Fiziksel özürülük ve depresyonun etkisi?. *Journal of Mood Disorders.* 2011; 1(2): 63-7.

237. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*.1983; 33: 1444-52.
238. Uysal MA, Kadakal F, Karşıdağ Ç, et al. Fagerstrom test for nicotine dependence: Reability in a Turkish sapmle and factor analysis. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2004; 52: 115-21.
239. Arkar H, Şafak C. Klinik bir örnekleimde Beck Depresyon Envanterinin boyutlarının araştırılması. *Türk Psikoloji Dergisi*. 2004;19(53):117-123.
240. Healy BC, Ali EN, Guttmann CR, Chitnis T, Glanz BI, Buckle G, et al. Smoking and Disease Progression in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 2009; 66: 858-64
241. Hernan MA, Oleky MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* 2001;154:69-74
242. Biran I, Steiner I, Riies T, Nortvedt W, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63:763
243. Jafari N, Hoppenbrouwers IA, Hop WC, Breteler MM, Hintzen RQ. Cigarette smoking and risk of MS in multiplex families. *Mult Scler* 2009; 15: 1363-7.
244. Adam E. Handel, Alexander J. Williamson, Giulio Disanto, Ruth Dobson, Gavin Giovannoni, Sreeram V. Ramagopalan. Smoking and Multiple Sclerosis: An Updated Meta-Analysis. *Plos One*. 2011: 6.
245. Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, Abdelrahman N, Stosic M, Dwyer M, et al.Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009; 73: 504-10.
246. Gedizlioğlu M, Çe P, Ekmen D. Multipl Skleroz Hastalarında Sigara içimi ve Özürlülüğe Etkisi *Turk Norol Derg*. 2010; 16: 27-30.
247. Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: Relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler*. 2000;6:131-136.
248. Lerdal A, Celius EG. Moum T. Fatigue and its association with sociodemographic variables among multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2003;9:509-514.
249. Boz C.Terzi M. Hastalar için Soru ve Yanıtlarla Multipl Skleroz. *Trabzon, İber Matbaacılık*. 2010;18-33.).

250. Janssens ACJW, Doorn PA, Boer JB, Meche FGA, Passchier J, Hintzen RQ. Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. *Acta Neurol Scand.* 2003;108:389–395. 13.
251. Solari A, Radice D. Health status of people with multiple sclerosis: a community mail survey. *Neurol Sci.* 2001;22:307–15.
252. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurology.* 1999;53:1098–103.
253. D'alisa S, Miscio G, Baudo S, Simone A, Tesio L, Mauroi A. Depression is the main determinant of quality of life in multiple sclerosis: A classification-regression (CART) study. *Disability and Rehabilitation.* 2006;28:307-314.
254. Tezcan AE. Depresyonun ayırıcı tanısı. *Duygudurum Dizisi.* 2000;2:77-98
255. Bilgi E. Multipl sklerozlu hastalarda depresyon ve nörodejenerasyonun kognitif bozulma üzerine etkileri. Fırat Üniversitesi, Tıp Fültesi, Nöroloji Ana Bilim dalı, Elazığ, 2010, s.40 Uzmanlık Tezi
256. Motl RB, Suh Y, Weikert M. Symptom clusters and quality of life in multiple sclerosis. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(6):1025-1032.
257. Trojan DA, Arnold D, Collet JP, Shapiro S, Bar OA, Robinson A, Cruguel JPL, Ducrue T, Narayanan S, Arcelin K, Wong AN, Tartaglia MC, Lapierre Y, Caramanos Z, Costa DD. Fatigue in multiple sclerosis: Association with disease-related, behavioural and psychosocial factors. *Mult Scler.* 2007;13:985-995.
258. Dinç S. Multipl skleroz hastalarında yorgunluk ve depresyon arasındaki ilişki, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Samsun, 2011.
259. Lerdal A, Celius EG, Moum T. Fatigue and its association with sociodemographic variables among multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2003;9:509-514.
260. Lerdal A, Celius EG, Krupp L, Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2007;14:1338-1343.

261. Tedeschi G.Dinacci D.Lavorgna L.ve ark. Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007;263 :15–19.



8. EKLER

Ek-1:Nörolojik Yorgunluk İndeksi (NFI)

NFI-MS Nörolojik Yorgunluk İndeksi

İsim:

Yaş:

Cinsiyet:

Talimatlar: Açıklamalardan her biri için, son **iki hafta** içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi en iyi öze tleyen yanıtı işaretleyin

1. Kolaylıkla yorulabiliyorum

Kesinlikle Katılmıyorum / Katılmıyorum / Katılıyorum / Kesinlikle Katılıyorum

2. Bazen vücudumun gücünü yitiriyorum

Kesinlikle Katılmıyorum / Katılmıyorum / Katılıyorum / Kesinlikle Katılıyorum

3. Kollarım/bacaklarım çok ağırlaşabiliyor

Kesinlikle Katılmıyorum/ Katılmıyorum /Katılıyorum / Kesinlikle Katılıyorum

4. Vücudum yapmak istediklerime ayak uyduramıyor

Kesinlikle Katılmıyorum / Katılmıyorum / Katılıyorum / Kesinlikle Katılıyorum

5. Bir şeyi ne kadar uzun süre yaparsam o kadar zorlaşıyor

Kesinlikle Katılmıyorum/ Katılmıyorum / Katılıyorum/ Kesinlikle Katılıyorum

6. Bazen yapmakta olduğum şeyi bırakmaktan başka bir seçeneğim kalmıyor

Kesinlikle Katılmıyorum / Katılmıyorum / Katılıyorum / Kesinlikle Katılıyorum

7. Genellikle çoğu gün yoruluyorum

Kesinlikle Katılmıyorum/ Katılmıyorum / Katılıyorum /Kesinlikle Katılıyorum

8. Bir şey yapmıyor olsam bile zayıf düşebiliyorum

Kesinlikle Katılmıyorum / Katılmıyorum/ Katılıyorum /Kesinlikle Katılıyorum

9. Bazen genellikle basit olan şeylere gerçekten konsantre olmam gerekiyor

Kesinlikle Katılmıyorum/ Katılmıyorum/ Katılıyorum/ Kesinlikle Katılıyorum

10. Yorulduğumda konuşmamda sorunlar yaşıyorum

Kesinlikle Katılmıyorum / Katılmıyorum/ Katılıyorum/ Kesinlikle Katılıyorum

11. Gün ilerledikçe koordinasyonum kötüleşiyor

Kesinlikle Katılmıyorum/ Katılmıyorum /Katılıyorum / Kesinlikle Katılıyorum

12. Zihinsel çaba gerçekten bütün gücümü tüketiyor

Kesinlikle Katılmıyorum/ Katılmıyorum/ Katılıyorum / Kesinlikle Katılıyorum

13. Gün içinde dinlenmem gerekiyor

Kesinlikle Katılmıyorum/ Katılmıyorum/ Katılıyorum / Kesinlikle Katılıyorum

14. Gün içinde uyumam gerekiyor

Kesinlikle Katılmıyorum/ Katılmıyorum/ Katılıyorum/ Kesinlikle Katılıyorum

15. Gün içinde uyumak bana gerçekten iyi gelebiliyor

Kesinlikle Katılmıyorum/ Katılmıyorum/ Katılıyorum/ Kesinlikle Katılıyorum

16. Dinlenmek güne devam edebilmemi sağlıyor

Kesinlikle Katılmıyorum/ Katılmıyorum /Katılıyorum/ Kesinlikle Katılıyorum

17. Her şeyi sabahtan halletmeye çalışıyorum

Kesinlikle Katılmıyorum/ Katılmıyorum /Katılıyorum/ Kesinlikle Katılıyorum

18. Çok fazla çaba sarf etmemi gerektirecek bir şey yapmam gerektiğini bildiğim zamanlarda, önceden dinlenmeye ya da uyumaya çalışıyorum

Kesinlikle Katılmıyorum/ Katılmıyorum / Katılıyorum / Kesinlikle Katılıyorum

19. Sanki birkaç gece boyunca uyumamışım gibi hissediyorum

Kesinlikle Katılmıyorum / Katılmıyorum/ Katılıyorum / Kesinlikle Katılıyorum

20. Çok esniyorum

Kesinlikle Katılmıyorum /Katılmıyorum/ Katılıyorum / Kesinlikle Katılıyorum

21. Bazen gece sebepsizce uyanıyorum

Kesinlikle Katılmıyorum / Katılmıyorum / Katılıyorum/ Kesinlikle Katılıyorum

22. Sabah uyandığımda kendimi tazelenmiş hissetmiyorum

Kesinlikle Katılmıyorum /Katılmıyorum/ Katılıyorum/ Kesinlikle Katılıyorum

23. Sık sık sabahları yataktan çıkasım gelmiyor

Kesinlikle Katılmıyorum / Katılmıyorum/ Katılıyorum/ Kesinlikle Katılıyorum

Ek-2: Hasta Takip Formu

Adı- soyadı:	Yaş:
Tel no:	Cinsiyet:
Meslek:	Doğum yeri:
Medeni durum :	
Eğitim durumu:	
Adres :	
Sigara, alkol ve kahve- kafein kullanımı:	
Düşük fiziksel aktivite (immobilizasyon)/ spor yapmıyor:	
Ailede MS hastalığı:	
Kronik hastalık:	
Hastalık süresi:	Hastalık başlangıç yaşı :
Son atak tarihi:	Atak sayısı:
Kullandığı ilaçlar:	
İmmunmodulator tedavi:	
İmmunmodulator kullanma süresi- ay:	
Son EDSS değeri:	
MS türü :	

EK-3: Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale - EDSS) :

Fonksiyonel sistemler

Piramidal fonksiyonlar

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

Serebellar Fonksiyonlar

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

Beyinsapı Fonksiyonları

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

9. Bilinmeyen

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal

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

Bağırsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

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

Görsel (optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan daha iyi olduğu skotom
2. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arasında
3. Daha kötü gözde geniş skotom ya da görme alanlarında orta derecede azalma, fakat fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası
4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve en fazla düzeltilmiş görmekeskinliği 20/100 ile 20/200 arasında; üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözünmaksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/200 den az: dördüncüdereceye ek olarak daha iyi gözde en fazla görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
9. Bilinmeyen

Serebral (mental) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Sadece duygulanımda değişiklik(EDSS skorunu etkilemez)
2. Zihinsel aktivitede hafif azalma
3. Zihinsel aktivitede orta derecede azalma
4. Zihinsel aktivitede belirgin azalma (orta derecede kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu
9. Bilinmeyen

Diğer:

1. Yok
2. MS'e bağlanabilen diğer nörolojik bulgulardan herhangi biri
9. Bilinmeyen

0.0 Normal nörolojik muayene fonksiyonel sistemlerin (FS) tümünde 0 derece

1.0 Özürlülük yok, bir FS' de minimal bulgu

1.5 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 üç veyadört FS' de hafif özürlülük (üç/dört FS 2. derece, diğerleri 0 veya 1) hasta tamamen ambulatuvar

3.5 Tam ambulatuvar 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 ambulatuvar hasta. Bir FS'de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1)günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.

4.5 Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuvar 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 özürlülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metreyürüyebilir.

5.0 Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürlülüğü günlükaktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın

tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak bir FS' de 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)

5.5 Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürlülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak bir FS'de 5. derece, diğerleri 0 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' de3 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 derecedenbozukluk kombinasyonları)

7.0 Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeyebağımlıdır, 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 sandalyegerekebilir. (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 hareketedebilir, 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.

EK-4: Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi

1. Günün ilk sigarasını sabah uyandıktan ne kadar sonra içersiniz?
 - a. İlk 5 dakika içinde (3 puan)
 - b. 6-30 dakika içinde (2 puan)
 - c. 31-60 dakika içinde (1 puan)
 - d. 1 saatten sonra (0 puan)
2. Sigara içmenin yasak olduğu yerlerde sigara içmemek sizi zorlarmı?
 - a. Evet (1 puan)
 - b. Hayır (0 puan)
3. Günün hangi sigarasından vazgeçmek sizin için daha zordur?
 - a. Sabah ilk içilen sigara (1 puan)
 - b. Diğer zamanlarda içilen sigaralar (0 puan)
4. Günde kaç adet sigara içiyorsunuz?
 - a. 31 ve daha fazla (3 puan)
 - b. 21-30 adet (2 puan)
 - c. 11-20 adet (1 puan)
 - d. 10 ve daha az (0 puan)
5. Sabahları günün diğer zamanlarına göre daha fazla sigara içiyormusunuz?
 - a. Evet (1 puan)
 - b. Hayır (0 puan)
6. Yatmanızı gerektirecek kadar hasta olduğunuz zamanlarda dasigara içer misiniz?
 - a. Evet (1 puan)
 - b. Hayır (0 puan)

Değerlendirme

- 0-2 çok düşük düzeyde nikotin bağımlılığı
- 3-4 düşük düzeyde nikotin bağımlılığı
- 5 orta düzeyde nikotin bağımlılığı
- 6-7 yüksek düzeyde nikotin bağımlılığı
- 8-10 Çok yüksek düzeyde nikotin bağımlılığı

Ek-5: BECK Depresyon Ölçeği

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.

- (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
- (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
- (3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.

2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.

- (1) Gelecek için karamsarım.
- (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
- (3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.

- (1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
- (2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
- (3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

- (1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
- (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
- (3) Herşeyden sıkılıyorum.

5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.

- (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
- (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
- (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6 (0) Kendimden memnunum.

- (1) Kendimden pek memnun değilim.
- (2) Kendime kızgım.
- (3) Kendimden nefrete ediyorum.

7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

- (1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
- (2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
- (3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.

8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.

- (1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
- (2) Kendimi öldürmek isterdim.
- (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.

- (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
- (2) Çoğu zaman ağlıyorum.
- (3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.

- 10** (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkkın ve sinirli değilim.
 (1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
 (2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
 (3) Canımı sıkkan şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11** (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
 (1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
 (2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
 (3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12** (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
 (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 (2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
 (3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13** (0) Her zamankinden farklı görüdüğümü sanmıyorum.
 (1) Aynada kendime her zamanklinden kötü görünüyorum.
 (2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
 (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14** (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
 (1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
 (2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
 (3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15** (0) Uykum her zamanki gibi.
 (1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
 (2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
 (3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16** (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
 (1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
 (2) Her şey beni yoruyor.
 (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17** (0) İştahım her zamanki gibi.
 (1) Eskisinden daha iştahsızım.
 (2) İştahım çok azaldı.
 (3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18** (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
 (1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
 (2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
 (3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19** (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
 (1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
 (2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
 (3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.

- 20** (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21** (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilceğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

