



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI

**MULTİPLE SKLEROZVE UYKU BOZUKLUĞU YAKINMALARI
OLAN HASTALARIN PROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Songül BAVLI

TEZ DANIŞMANI

Doç Dr Yılmaz İNANÇ

KAHRAMANMARAŞ-2019



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI

**MULTİPLE SKLEROZVE UYKU BOZUKLUĞU YAKINMALARI
OLAN HASTALARIN PROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Songül BAVLİ

TEZ DANIŞMANI

Doç Dr Yılmaz İNANÇ

KAHRAMANMARAŞ-2019

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA
(Tez Onay Formu)

Arş. Gör. Dr.Songül BAVLI tarafından hazırlanan "Multipl Skleroz ve Uyku Bozukluğu Yakınları Olan Hastaların Prospektif Değerlendirilmesi" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.


(imza)

Doç. Dr. Yılmaz İNANÇ
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 13/02/2019... tarihinde kabul edilmiştir.

Öğretim Üyesi Adı Soyadı		Anabilim Dalı	İmza:
Başkan	Prof. Dr. Deniz TUNCEL	Nöroloji Anabilim Dalı Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniv.	
Öye	Doç. Dr. Yılmaz İNANÇ	Nöroloji Anabilim Dalı Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniv.	
Öye	Prof.Dr. Ahmet Taşkın DUMAN	Nöroloji Anabilim Dalı Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih 13/02/2019


Prof. Dr. Mehmet Bekir Erçin
Dekan

Dekan

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Anabilim dalı başkanı hocamız Prof. Dr. Mustafa Gökçe' ye, öğrettiği bilimsel bilgilerin yanı sıra verdiği manevi desteği ile de her daim yanımda olan, bilim kadını olarak kendime örnek aldığım, tez sürecimde sonsuz katkısı olan değerli hocam Prof. Dr. Deniz Tuncel'e, klinikte tek asistan olarak kaldığım zor zamanlarımda desteğini hiç esirgemeyen, güler yüzüyle her daim bana moral veren tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Yılmaz İnanç'a, değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Cemile Buket Tuğan Yıldız' a ve Dr Öğr. Üyesi Hamza Şahin'e

Tez sürecimde yardımlarını esirgemeyen uyku teknisyenlerimiz Goncağül Bolat ve Mehmet Arslan'a ve 4,5 yıl boyunca birlikte yorulup birlikte büyüdüğüm tüm Nöroloji kliniği aileme

Rotasyon sürem boyunca beni büyük bir içtenlikle ve sevgiyle karşılayıp bilgi ve tecrübelerini paylaşan, kendisi ile tanışmanın hayatımın en güzel şanslarından biri olduğunu düşündüğüm Gazi Üniversitesi Çocuk Nöroloji Anabilimdalı başkanı çok değerli hocam Prof Dr Ayşe Serdaroğlu'na, bilgisini ve güler yüzünü hiç esirgemeyen Prof Dr Ebru Arhan'a, Ankara'da kaldığım 3 aylık sürenin meslek hayatımda geçirdiğim en güzel 3 ay olmasını sağlayan çok sevdiğim Gazi Üniversitesi Çocuk Nöroloji yandal asistanlarına, beni içtenlikle karşılayan video-EEG ve PSG teknisyenlerine

Tezimin istatistiği konusunda bana yardımcı olan değerli arkadaşım Gökhan Karakoç'a ve Prof Dr Gülşah Seydaoğlu hocama

Öğrencisi olmaktan gurur ve onur duyduğum sevgili hocam Prof Dr İsmet Melek'e

Tıp Fakültesi okurken hekim olmayı ve Nörolojiyi bana sevdiren Nöroloji ihtisası seçmeme vesile olan, hayatta her daim bana olan sevgisini ve desteğini arkamda hissettiğim, manevi babam kabul ettiğim çok değerli hocam Prof. Dr. Taşkın Duman'a,

Varlığının bana hissettirdiği duygularıkafıda dökme konusunda aciz kaldığım, bitmek tükenmek bilmez bir sevgiyle sevdiğim, bu hayattaki en vefalı arkadaşım olan Prof. Dr. Mehmet Oğuz Yenidünya'ya, varlıklarına şükrettiğim canım anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürü borç bilirim...

Dr. Songül BAVLİ

**MULTİPLE SKLEROZVE UYKU BOZUKLUĞU YAKINMALARI OLAN
HASTALARIN PROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Songül BAVLİ

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Aralık 2019

ÖZET

Yorgunluk, gündüz aşırı uykululuk ve uyku bozuklukları MS'te çok sık görülebilmekte ve dizabiliteyi sekonder olarak arttırılabilmektedir. Çalışmamızda bu semptomların birbirleriyle ve uyku bozukluklarıyla olan ilişkisini hem öznel skalalarla hem de objektif testlerle değerlendirmeyi amaçladık.

Polikliniklerimize yorgunluk, gündüz aşırı uykululuk ve kötü uyku şikayetleriyle başvuran EDSS skoru 3'ün altında olan, atak döneminde olmayan, son 3 ayda atak geçirmemiş ve steroid kullanmamış olan 30'u kadın, 11'i erkek olmak üzere 18 yaş üstü 41 RRMS hastasını dahil ettik. Hastaların Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ), Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD), yaygın vücut ağrısı için Vizüel Analog Skala (VAS), Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) skorlarını ve bir gece Polisomnografi (PSG) ve ertesi gün yaptığımız Çoklu Uyku Latans Testi (ÇULT) verilerini kaydettik. İnterferon (IFN) kullananlar (n=25) ve diğerleri (n=16) olmak üzere iki gruba ayırarak da değerlendirdik.

YŞÖ'ye göre %73,2 oranında yorgunluk saptadık. EUÖ'ye göre %34 oranında gündüz aşırı uykululuk saptadık. PSG-ÇULT'a göre %60,9 oranında patolojik uykululuk saptadık. PUKİ'ye göre tüm hastalarımızda %66,29 oranında, yorgunluğu olan hastalarda %70 oranında kötü uyku kalitesi saptadık. PSG-ÇULT'a göre ise tüm hastaların %90,24'ünde, yorgunluğu olan hastaların %86,6'sında uyku bozukluğu saptadık.

Tedavide İnterferon beta kullanımı ile ÇULT' ta ortalama uyku latansı arasında korelasyon bulduk (p=0,048).

Yorgunluk skorlarının arttıkça anksiyete ($p=0,019$) ve depresyon ($p<0,001$) skorlarının arttığını saptadık. Anksiyete skorları arttıkça depresyon ($p<0,001$) ve kötü uyku kalitesi ($p=0,014$) skorlarının arttığını saptadık. Depresyon skorları arttıkça ağrı ($p=0,004$) ve kötü uyku kalitesi ($p=0,014$) skorlarının arttığını saptadık.

Çalışmamızda MS dizabilitesine katkıda bulunan uyku bozukluklarının ve ilişkili oldukları durumların mutlaka sorgulanması ve etkin şekilde tedavi edilmesi gerektiği sonucuna varıldı. Uyku problemleriyle başvuran özellikle yorgunluğun da eşlik ettiği MS hastalarının mutlaka bir uyku uzmanına yönlendirilmesinin önemine dikkat çekildi.

Anahtar kelimeler: Yorgunluk, gündüz aşırı uykululuk, uyku bozuklukları, multiple skleroz

Sayfa Sayısı:88

Danışman: Doç Dr. Yılmaz İNANÇ

**PROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS WITH MULTIPLE
SCLEROSIS AND SLEEP DISORDERS**

(Specialty Thesis in Medicine)

MD Songül BAVLI

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

DECEMBER 2019

ABSTRACT

Fatigue, excessive daytime sleepiness and sleep disturbances are very common in MS and may increase disability secondary. In our study, we aimed to evaluate the relationship between these symptoms and sleep disorders with both subjective scales and objective tests.

In our study, 41 RRMS patients over the age of 18, including 30 females and 11 males, who had EDSS score less than 3, who had no relaps during the last 3 months and who had not used steroids in the last 3 months, admitted to our outpatient clinics with complaints of fatigue, excessive daytime sleepiness and poor sleep have included. We recorded the Epworth Sleepiness Scale (ESS), Fatigue Severity Scale (FSS), Hospital Anxiety Depression Scale (HAD), Visual Analogue Scale (VAS) for generalized body pain, Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) scores and one-night Polysomnography (PSG) and the next day Multiple Sleep Latency Test (MSLT) data. Interferon (IFN) users (n = 25) and others (n = 16) were divided into two groups.

We found fatigue in 73.2% of the patients. We found excessive daytime sleepiness by 34%, according to ESS. According to PSG-MSLT, pathological sleepiness was detected in 60.9% of the patients. According to PSQI, 66.29% of all patients and 70% of patients with fatigue had poor sleep quality. According to PSG-MSLT, 90.24% of all patients and 86.6% of patients with fatigue had sleep disturbances.

We found a correlation between the use of interferon beta and the mean sleep latency in MSLT ($p = 0.048$).

As the fatigue scores increased, anxiety ($p = 0.019$) and depression ($p < 0.001$) scores increased. Depression ($p < 0.001$) and poor sleep quality ($p = 0.014$) scores increased with increasing anxiety scores. As depression scores increased, pain ($p = 0.004$) and poor sleep quality ($p = 0.014$) scores increased.

In our study, we concluded that sleep disorders and related conditions that contribute to MS disability should be questioned and treated effectively. It was pointed out the importance of referring MS patients with sleep problems, especially with fatigue, to a sleep specialist.

Key Words: Fatigue, excessive daytime sleepiness, sleep disorders, multiple sclerosis

Page number:88

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Yılmaz İNANÇ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Multiple Skleroz.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe.....	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	2
2.1.4. Etyopatogenez ve genetik.....	3
2.1.5. Klinik özellikler.....	4
2.1.6. Klinik tipler.....	7
2.1.6.1. Radyolojik izole sendrom(RİS).....	7
2.1.6.2. Klinik izole sendrom (KİS).....	8
2.1.6.3. Ataklarla seyreden multiple skleroz (Relapsing Remitting MS).....	8
2.1.6.4. Progresif seyreden multiple skleroz.....	9
2.1.7. Tanı.....	9
2.1.8. Ayırıcı tanı.....	10
2.1.9. Tanıya yardımcı testler.....	13
2.1.10. Tedavi.....	14
2.2. Yorgunluk(fatigue) ve Multiple Skleroz.....	15
2.2.1. Tanım.....	15
2.2.2. Yorgunluk etyopatogenezi.....	15
2.2.3. Yorgunluk tanı ve tedavi.....	16
2.2.4. Yorgunluğa neden olan faktörler.....	16
2.3. Uyku.....	18

2.3.1. Tanım ve epidemiyoloji.....	18
2.3.2. Uyku bozukluklarının sınıflandırılması.....	19
2.3.3. Multiple sklerozda görülen uyku bozuklukları.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR.....	54
7. TABLOLAR DİZİNİ.....	56
8. EKLER DİZİNİ.....	57
9. KAYNAKLAR.....	58
EKLER.....	76

SİMGELER VEKISALTMALAR

MS	: Multiple Skleroz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
GAU	: Gündüz Aşırı Uykululuk
EDSS	: Expanded Disability Status Scale/Genişletilmiş Özürülük Durumu Ölçeği
PSG	: Polisomnografi
ÇULT	: Çoklu Uyku Latans Testi
HLA	: Human Leukocyte Antigens/İnsan lökosit antijeni
EBV	: Epstein-Barr Virüs
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
HAD	: Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği
KİS	: Klinik İzole Sendrom
RİS	: Radyolojik İzole Sendrom
RRMS	: Relapsing-Remitting MS
PPMS	: Primer Progresif MS
SPMS	: Sekonder Progresif MS
OKB	: Oligoklonal Bant
NMOSD	: Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders/Nöromyelitis Optika Spektrum Bozuklukları
ADEM	: Akut Dissemine Ensefalomyelit
MOG	: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein
OUAS	: Obstruktif Uyku Apne Sendromu
HBS	: Huzursuz Bacak Sendromu
PEHB	: Periyodik Extremitte Hareket Bozukluğu
REM	: Rapid Eye Movement/ Hızlı göz hareketleri

RDB	: REM Uyku Davranış Bozukluğu
İFN	: İnterferon
EEG	: Elektroensefalografi
EOG	: Elektrookülografi
EMG	: Elektromiyografi
ICSD	: International Classification of Sleep Disorders (ICSD)/Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması
AASM	: American Academy of Sleep Medicine/Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi
AHI	: Apne Hipopne İndeksi
SOREM	: Sleep Onset REM/Uyku Başlangıçlı REM
SSRI	: Selektif Serotonin (Reuptake) Geri Alım İnhibitörü
SLE	: Sistemik Lupus Eritomatozus
EUÖ	: Epworth Uykululuk Ölçeği
YŞÖ	: Yorgunluk Şiddet Ölçeği
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
PUKİ	: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi
PLMI	: Periyodik ekstremite hareketleri indeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple skleroz(MS) santral sinir sisteminin (SSS) kronik, inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalıdır(1). Dünya çapında yaklaşık 2,2 milyon insanı etkilediği ve yıllar geçtikçe de prevalansında artış olduğu bildirilmiştir(2). MS öldürücü bir hastalık olmasa da komorbid hastalıkların mortaliteyi arttırabileceği ve günlük yaşam faaliyetlerini etkileyebileceği bilinmektedir(3). Ataklar sırasında görülen ciddi motor ve duysal kayıplar nedeniyle hastalığın kendisinin primer olarak yol açtığı özürülüğün yanısıra bu atakların gölgesinde kalabilen ancak aslında hastaların yaklaşık %40'ının kendilerini en dizabil hale getiren yakınma olarak tarifledikleri yorgunluk (4), %20 kadarını etkileyen gündüz aşırı uykululuk (GAU) (5), %25-54 gibi yüksek oranlarda görülebilen uyku bozuklukları(6) ve yine yüksek oranlarda görülen anksiyete, depresyon ve ağrı gibi faktörler de sekonder olarak özürülüğü arttırmaktadır. Ayrıca bu semptomlar hastalar tarafından yanlışlıkla birbirlerinin yerine kullanılabilen, tanı ve tedavi aşamasında hem hastaların kendilerinde hem de hekimlerde konfüzyona sebep olabilmektedir. Yorgunluk primer olarak hastalığın kendisine atfedilebilmekte ve ikincil sebeplerin teşhis ve tedavisi gecikebilmektedir.

Biz bu çalışmamızda, polikliniklerimize yorgunluk, gündüz aşırı uykululuk ve uyku problemleriyle başvuran, atak döneminde olmayan, EDSS (Genişletilmiş Özürülük Durumu Derecesi) skoru 3'ten küçük olan RRMS (Relapsing Remitting Multiple Skleroz) hastalarını hem öznel skalalarla hem objektif testlerle ayrıca ilişkili olabilecek klinik, psikiyatrik ve demografik verilerle prospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaçla hastalarımıza Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ), Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD), yaygın vücut ağrısı için Vizüel Analog Skala (VAS), Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)'ni uygulamayı ve uyku laboratuvarımıza yatırıp bir gece Polisomnografi (PSG) ve ertesi gün Çoklu Uyku Latans Testi (ÇULT) yapmayı planladık. MS hastalarında görülen yorgunluk ve gündüz aşırı uykululuk kavramlarının özelliklerini, altlarında yatan faktörleri ve birbirleriyle olan ilişkilerini belirlemeyi, uyku bozukluklarını ve bu semptomlarla olan ilişkisini saptamayı, öznel ölçeklerin objektif testlere kıyasla ne derece güvenilir olduğunu test etmeyi ve bu tip semptomlarla bize başvuran hastaları ne zaman bir uyku uzmanına yönlendirmemiz gerektiği sorusunun cevabını bulmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Skleroz

2.1.1. Tanım

Multiple skleroz santral sinir sisteminin kronik, inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalıdır. Kompleks gen-çevre etkileşimlerinin neden olduğu heterojen, multifaktöriyel ve immün aracılı bir hastalık olup patolojik özelliği beyin ve spinal kordun beyaz ve gri maddesinde ortaya çıkan demiyelinizasyonların ve akson hasarlarının sonucudur(1). MS genç erişkinlik çağındaki insanlarda travmadan sonraki en sık kronik özürlülük nedenidir(7).

2.1.2. Tarihçe

MS yüzyıllardır insanları etkilemektedir. Çeşitli yazarlar tarafından olası MS vakaları rapor edilmiş; genç insanları etkileyen, kronik, progresif ve tedavisi olmayan bir hastalık olduğu yönünde tanımlamalar yapılmış ancak bilgi ve dokümantasyon eksikliğinden dolayı 19.yüzyıldan önce hastalığa ilişkin genel anlayış sınırlı kalmıştır. 1824 yılında Ollivier bir MS olgusu bildirmiştir. Ondan kısa süre sonra 1838 de Carswell de patolojik anatomi atlasında MS olgusu sunmuştur. Cruveilhier, Hooper, Schwann, Romberg, Frerichs, Türk, Rokitansky ve Rindfleisch de önemli katkıda bulunmuşlardır. 1866 da Vulpian MS olguları sunmuş ve patolojik olarak tanımlanan bu tabloya 'sclerose en plaque' adını vermiştir. Jean Martin Charcot hastalığın histopatolojisinde inflamasyon ve miyelin kaybı olduğuna dikkat çekip, patolojik özellikleri yanısıra klinik karakterizasyonunu ve histolojik görünümünü de tanımlamıştır. 1884'te Pierre Marie MS'in enfeksiyöz bir sebebi olabileceğini öne sürmüştür. 1935'te 'deneysel alerjik ensefalomyelit'in Rivers tarafından tanımlanması da demiyelinizan hastalıkların doğasının anlaşılmasında önemli bir katkı oluşturmuştur(8).

2.1.3. Epidemiyoloji

2016 yılında dünya çapında 2 221 188 kişi MS tanısı ile takip edilmektedir ve prevalansın 100 000 kişide 30.1 olduğu saptanmıştır. 1990-2016 yılları arasında prevalansta %10,4'lük bir oranda artış olduğu görülmüştür. Prevelans Kuzey Amerika, bazı kuzey Avrupa ülkelerinde ve Avustralya'da yüksek iken, Kuzey Afrika, Orta

Doğu, Latin Amerika, Asya, Okyanusya, Karayipler ve Sahra Altı Afrika'da daha düşüktür(2).

Türkiye'de henüz ulusal ölçekte yapılmış bir prevelans çalışması bulunmamakla beraber yerel çalışmalar yapılmıştır. 2017'de Türkiye'de Karadeniz Bölgesinin 6 ilinde yapılan bir prevelans çalışmasında, MS prevelansı 100 000'de 43,2 olarak bulunmuştur(9).

Göç çalışmaları 15 yaşından önce yapılan göçlerde bireylerin yeni yerleştiği bölgenin özelliklerini gösterdiğini gündeme getirmiştir.

MS öldürücü bir hastalık değildir son yıllarda tanı ve tedavi seçeneklerinin gelişmesiyle birlikte sağ kalım artmıştır ancak yine de hastalığın hayat boyu sürmesi ve araya giren enfeksiyonlar nedeniyle hayat kalitesi bozulmuştur. Aynı yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik seviyedeki sağlıklı popülasyonla kıyaslandığında MS hastalarında yaşam beklentisi 7 yıl daha kısa bulunmuştur. Özellikle depresyon, diyabet ve iskemik kalp hastalıkları gibi bazı komorbiditeler MS'te artmış mortalite riski ile ilişkili bulunduğundan komorbiditelerin tedavisi gerekmektedir(3).

2.1.4.Etyopatogenez ve genetik

Hastalığın ailesel kümelenme göstermesi, bazı etnik gruplarda daha yüksek prevelansta görülmesi MS'in genetik temelinin olduğu yönünde güçlü kanıtlar sağlamaktadır(10).

Tüm MS fenotipleri arasında ailesel MS prevelansı yaklaşık %13'tür(11). Genetik paylaşım arttıkça MS görülme prevelansının da arttığı görülmektedir. Monozigotik ikizlerde risk %35 iken dizigotik ikizlerde %6 kardeşlerde ise %3 tür(12).HLA antijen lokusu taşıyan genlerin MS'i etkilediği bilinmektedir. HLA-DRB1*1501 (Human Leukocyte Antigens-İnsan lökosit antijeni) taşıyıcılığının MS riskini 3 kat arttırdığı bilinmektedir(13). Genetik varyantlar ile MS geçişinin %20-30 kadarı açıklanabilirken geriye kalan geçişin de muhtemelen epigenetik faktörler, gen-gen veya gen-çevre etkileşimleri ile oluşturulduğu düşünülmektedir(14).

Birçok çevresel faktörün ve maruziyetin MS geliştirme riskini arttırdığı düşünülse de sadece bazılarının güçlü ilişkisi rapor edilmiştir. Bunlar arasında EBV (Epstein-Barr Virüs) seropozitifliği, adölesan çağ obezitesi, sigara kullanımı, vitamin D eksikliği, yetersiz güneş ışığı, vardiyalı çalışma, enfeksiyöz mononükleoz geçirmiş olma, diyet ve pasif içicilik yer almaktadır(15).

MS patogenezinde immün mekanizmaların ve inflamasyonun öncü olduğu bilinmektedir ancak inflamasyonun patofizyolojik olaylar kaskadının tetikleyicisi mi yoksa henüz bilinmeyen enfeksiyöz bir ajana veya primer intrinsik santral sinir sistemi dejenerasyonuna sekonder bir cevap mı olduğu hala bilinmemektedir(16).

Predispozan genotip ve birtakım çevresel faktörlerin etkileşimi; defektif immün toleransa, SSS'ye geçebilen otoreaktif adaptif immün hücrelerin aktivasyonuna ve bunların sonucunda demiyelinizasyon, aksonal hasar, nöronal hasar ve gliozise neden olan patolojik olayların olmasına yol açmaktadır. Zamanla yetersiz tamir, SSS'deki doğal immünitinin aktivasyonu, oksidatif hasar, anormal enerji metabolizması ve meninkslerde gelişen lenfoid folikülü benzeri yapıların hasarlanmayı arttırdığı ve nörolojik kötüleşmeye neden olduğu düşünülmektedir(17).

Otoreaktif lenfositler SSS'de; demiyelinizasyon, nöroaksonal dejenerasyon, sinaptik kayıp, oligodendroglıopati ve en nihayetinde doku kaybı ve astrogliozis ile sonuçlanan patojenik bir kaskadı başlatmaktadırlar. Bu immünpatolojik olaylar; oligodendosit kaybı, miyelin kılıf kaybı, astrositik skar oluşumu yaparak hem beyaz maddede hem de gri maddede demiyelinizan alanların birikmesine ve sonuç olarak MS'in patolojik özelliği olan demiyelinizan plakların oluşmasına neden olmaktadır(18).

Tarihsel olarak MS'in T lenfosit ilişkili bir hastalık olduğu düşünülmüşse de antijen sunumu, proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımı gibi görevleri olan B lenfositlerin de hastalığın immünpatogenezinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir(19).

MS'in patolojik özelliği olan demiyelinizan plaklar tipik olarak post kapiller venüllerin etrafında lokalize olurlar ve bu alanlarda kan beyin bariyerinin bozulmuş olduğu görülür(20). Kan beyin bariyerindeki lenfositler ve endotel hücrelerinden salınan proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin direkt etkileriyle ve sitokin ve kemokin bağımlı lökosit aracılı hasarlanmanın indirekt etkisi ile hasarlanmanın olduğu düşünülmektedir(21). Beyin, optik sinir ve spinal kord da dahil olmak üzere SSS'de beyaz ve gri maddede plaklar oluşur(22).

2.1.5.Klinik özellikler

MS'in klinik prezentasyonu heterojendir. Belirtiler SSS'nin demiyelinizan lezyonlarla tutulduğu bölgeye göre değişir.Hastalığa spesifik bir klinik bulgu olmamasına rağmen bazı belirtilerin görülmesi hastalık açısından daha karakteristiktir.

Optik nörit ve görsel bozukluklar: Optik nörit bir gözde kısmi veya total görme kaybı, santral skotom, diskromatopsi ve göz hareketleriyle artan ağrı ile karakterizedir(23). Optik nörit MS'te görme yollarının en sık tutulum şeklidir(24). Hastaların %25'inde ilk nörolojik atak optik nörittir ve 15 yıllık süreçte kesin MS'e dönüşüm riski %34-75 arasındadır(25). Hastaların yaklaşık %70'inde hastalık süreci boyunca optik nörit gelişir(26). Bilateral eş zamanlı optik nörit MS'te nadirdir. MS'li hastalarda bilateral optik nörit ortaya çıktığında, bozulma asimetrik olarak başlar ve genellikle bir gözde daha şiddetlidir(24).

MS hastalarında tutulan bölgelerin yerine göre de bir dizi görsel bozukluk meydana gelebilir. Bunlar arasında internükleer oftalmopleji, okuler dismetri, horizontal bakış felci, bir buçuk sendromu, dorsal orta beyin sendromu, nistagmus, opsoklonus ve nadiren de izole okulomotor sinir paralizi sayılabilir(27,28).

Duyusal semptomlar: MS hastalarının %43'ünde ilk klinik manifestasyon duyuşal semptomlarla başlar ve çoğunlukla myelit veya beyin sapı sendromudur(29).

Duyusal semptomlar arasında; genellikle ekstremitelerde veya gövdede uyuşma, iğnelenme, karıncalanma, üşüme gibi kelimelerle ifade edilen parestezi, Lhermitte bulgusu (boynun fleksiyona getirilmesi ile boyundan aşağıya veya ekstremitelere doğru yayılan elektriklenme), vibrasyon ve eklem pozisyon duyusu kaybı, azalmış ağrı ve hafif dokunma duyusunda azalma vardır. Bu semptomlar vücut sıcaklığının arttığı dönemlerde geçici olarak kötüleşebilirler (Uthoff fenomeni)(30).

Motor semptomlar: Hastaların %30-40 kadarında ilk semptomlar motor bulgular olur ve hastalığın seyri boyunca neredeyse tüm hastalar etkilenir. Motor bulgular Babinski işareti, refleks artışı ve klonus, parezi ve spastisite ile karakterizedir(31).

Serebellar belirti ve bulgular: Beyin sapı ve serebellar bulgular MS hastalarında %70'lere varan oranlarda görülür. Oküler hareketlerde bozulma, nistagmus, osilopsi, diplopi, ataksi, yürüme ve denge bozukluğu, dismetri, kompleks hareketlerde bozulma, konuşmada bozulma ve disfaji gibi semptomları içerir(31).

Bilişsel (Kognitif) işlev bozuklukları: Bilişsel bozukluk MS'in başlangıcında bile yaygın olabilir(32). En sık görülen anormallikler dikkatte, yürütücü işlevsellikte, soyut kavramsallaştırmada, kısa süreli hafızada, sözcük hatırlamada ve bilgi işlem hızındadır(33). MS hastalarında bilişsel düşüşün derecesi, T1 kara deliklerinin kalıcılığı (doku yapısının kaybına işaret eden) ve korpus kallosumun atrofisini içeren,

MRG(Manyetik Rezonans Görüntüleme)'de beyin patolojisi ve lezyon yükünün ciddiyeti ile ilişkilidir(34). Depresyonun özellikle kognisyon, hafıza, dikkat ve konsantrasyon üzerinde olumsuz etkileri vardır. Depresyon, sosyal destek eksikliği ve bilişsel bozulma varlığının fiziksel engellilik seviyesinden bağımsız olarak birbirleriyle korele olduğu gösterilmiştir(35).

Duygulanım bozuklukları: MS hastalarında depresyon prevalansı %30 civarındadır(36). Depresyon prevalansı normal popülasyona kıyasla 2 kat daha fazladır(37). Depresyon daha düşük hayat kalitesi skorlarıyla(38), kadınlarda daha yüksek EDSS skorlarıyla ve anksiyete ile ilişkili bulunmuştur(39).

MS hastalarında intihar riski normal popülasyona oranla artmış olabilir. Genelde depresyon ve anksiyete birlikteliği sık olduğundan bunları değerlendirmede HAD (Hastane Anksiyete Depresyon) skalası kullanılabilir(40).

Mesane ve cinsel işlev bozuklukları: Hastalardaki sfinkter tutulumunun boyutu ve seksüel disfonksiyon sıklıkla alt ekstremitelerdeki motor tutulum derecesi ile paraleldir. Disfonksiyon sıklıkla hastalığın ilerleyen süreçlerinde kalıcı hal alır, hastaların %34-99'unu etkiler. En sık mesane disfonksiyon semptomu üriner inkontinanstır(41).

Mide-barsak sorunları: MS hastalarının yaklaşık %50'sinde bağırsak fonksiyon bozukluğu, %75 kadarında mesane fonksiyon bozukluğu bildirilmektedir(42).

Epileptik nöbetler: Epilepsi MS hastalarında normal popülasyona kıyasla daha yaygın olup hastaların%2-3'ünde görülür. MS hastalarındaki nöbetlerin yaklaşık üçte ikisi primer veya jeneralize nöbetler iken kalan üçte biri parsiyel nöbetlerdir(43).

Ağrı: Ağrı, MS hastalarında sık görülen bir semptomdur(44)2013 yılında 7000 MS hastasının dahil edildiği 28 adet çalışma ve derlemenin metanalizinde hastaların %43'ünün baş ağrısından, %26'sının nöropatik ekstremitte ağrısından, %20'sinin sırt ağrısından, %15'inin ağrılı spazmlardan, %16'sının Lhermitte'den, %4'ünün de trigeminal nevraljiden yakındığı saptanmıştır(45). MS ile ilişkili ağrı nörojenik ve nörojenik olmayan kaynaklardan ortaya çıkabilmektedir(46). MS hastalarında ileri yaş, kadın cinsiyet, hastalık süresinin uzun olması ve hastalığın ciddiyeti ile ağrı arasında ilişki olduğu saptanmıştır(47).

Ağrının hastaların günlük aktivitelerini kısıtladığını bilmek önemlidir. MS hastalarının yaklaşık yarısı ağrılarının günlük yaşam aktivitelerini ve hayat kalitelerini etkilediğini, bunun yanısıra uykularını etkilediğini belirtmektedirler(48).

2018 yılında Kanada'da yapılan çalışmada MS hastalarında ağrı prevalansı %42 olarak bildirilmiştir. Ağrı varlığı ve ağrı şiddeti ile en ilişkili faktörün MS'e bağlı dizabilite olduğu saptanmıştır. Yorgunluk (fatigue) ağrı varlığına katkıda bulunan ana faktörlerden biri olarak bulunmuş ayrıca ağrının daha yüksek oranda depresyon, anksiyete, uyku problemleri ve bozulmuş kognisyonla ilişkili olduğu saptanmıştır(49).

Spastisite: Spastisite kortikospinal sistemin demiyelinizasyonu nedeniyle lokal spinal nöronlardaki inhibisyonun ortadan kalkmasıyla birlikte kas tonusunun artmasıdır. Üst motor nöron lezyonuna bağlıdır. Diğer önerilen spastisite mekanizmaları arasında uzamış motor nöron deşarjı, bağ dokusu değişiklikleri ve anormal kas koaktivasyonudur(50).

Yirmibin MS hastasında yapılan çalışmada hastaların %16'sında spastisitenin olmadığı, %31'inde faaliyetlerine müdahale etmeyen minimal spastisite olduğu, %19'unda bazen faaliyetlerini etkileyen hafif spastisite olduğu, %17'sinde sık sık faaliyetlerini etkileyen orta şiddette spastisite olduğu, %13'ünde günlük faaliyetlerini değiştirmesini gerektirecek kadar şiddetli spastisite olduğu, %4'ünde de günlük faaliyetlerini tamamen önleyen spastisite olduğu rapor edilmiştir(51).

2.1.6.Klinik tipler

1996 yılında yalnızca klinik izlenim ve fikir birliğine dayalı olarak 4 başlık altında toplanan MS fenotipleri Lublin ve arkadaşları tarafından potansiyel görüntüleme ve biyolojik korelasyonları gözden geçirilerek ve MS'in yakın zamandaki klinik yönleri de yansıtılarak 2013 yılında Klinik İzole Sendrom (KİS), Relapsing-Remitting (ataklı) MS ve Progresif (kötüleşen) MS olmak üzere üç başlık altında revize edilmiştir(52).

Bu revizyonda özellikle hastalık aktivitesinin (atak gelişmesi, MRG de lezyon aktivitesi) veya hastalık ilerlemesi/özürlülüğün giderek artması hastalığın alt tiplerini belirlemede önem kazanmıştır. KİS MS fenotipleri arasında yerini alırken Radyolojik İzole Sendromlu (RİS) hastalar klinik belirti ve bulguları olmadığından bir MS fenotipi olarak kabul edilmemiştir(52).

2.1.6.1. Radyolojik izole sendrom(RİS)

İlk defa 2009 yılında Okuda ve arkadaşları tarafından isimlendirilmiştir. Klinik semptomları veya bulguları olmadan demiyelinizasyon düşündürülen MRG anormallikleri olan hastalar için kullanılır(53). Mekanda yayılım için orijinal Barkhof kriterleri

kullanılır. Diagnostik kesinliği arttırmak için lezyon spesifik morfolojik özellikler incelenmeli ve migren veya vasküler patolojiler dolayısıyla oluşan nonspesifik beyaz madde değişiklikleri dışlanmalıdır(54).

RIS'in kesin MS'e dönüşüm riskinin araştırıldığı çalışmalarda %30-35 oranlarında risk saptanmıştır(55, 56).

2.1.6.2. Klinik izole sendrom(KİS)

Daha önceleri de bilinmesine rağmen 2012'de terminolojiye girmiştir. Santral sinir sisteminin demiyelinizan doğada etkilendiği ancak kesin MS tanısı için zamanda ve mekanda yayılım kriterlerinin henüz karşılanmadığı ilk klinik olay olarak tanımlanır. Semptomlar genellikle monofokal, günler veya haftalar içinde akut veya subakut bir klinikle izole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde ortaya çıkar. MS ataklarında olduğu gibi epizodun en az 24 saat sürmesi ve ateş veya enfeksiyon olmadan ortaya çıkmış olması gerekmektedir(57). KİS ilerleyen zamanlarda kesin tanı MS'e dönüşme riski barındırmaktadır. KİS ve MS arasındaki ilişki birkaç gözlemsel çalışmaya konu olmuştur ve optik nörit, beyin sapı sendromları ve transvers miyelit gibi KİS ataklarının kesin MS'e dönüşme ihtimali ölçülmüştür. Optik nöritin %85'e varan oranlarda(58), transvers miyelitin %61'e varan oranlarda(59) beyin sapı sendromlarının %60 a varan oranlarda(60)kesin tanı MS e dönüşme riski olduğu bulunmuştur.

2.1.6.3. Ataklarla seyreden multiple skleroz (Relapsing Remitting MS)

Nörolojik disfonksiyon periyotları (relapslar) ve yeni nörolojik semptomların olmadığı klinik olarak stabil olan periyotlarla (remisyonlar) karakterize olan RRMS %85'lik oranla en yaygın MS fenotipidir(61).

Atakların sayısı hastadan hastaya değişmekle beraber genellikle yılda 1.5'i aşmaz. Ataklarda; güçsüzlük, duyu kaybı, denge bozukluğu, görme keskinliğinin azalması veya çift görme gibi çeşitli semptomlar olabilir. Tam veya tama yakın iyileşme olabilmekle beraber atakların yarısına yakınında rezidüel defisitler kalır ve bu da aşamalı bir kötüleşmeye neden olur(62). Atakların sıklığı en fazla genç erişkinlikte fazladır, hastalık süresinin ve yaşın ilerlemesiyle birlikte atak sıklığı azalır(63).Enfeksiyonların ve gebeliğin atakları en sık tetikleyen durumlar olduğu düşünülmektedir (64).

Enfeksiyonlardan üst solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve gastroenteritlerin atakların olası tetikleyicilerinden oldukları rapor edilmiştir(65).

Gebelik ve ilişkili biyokimyasal değişikliklerin MS'de relaps oranını etkilediği bilinmektedir. Gebelik esnasında atak oranı azalırken postpartum dönemde arttığı bulunmuştur(66). RRMS hastaların önemli bir kısmı nihayetinde SPMS'e dönüşmektedir(67).

2.1.6.4. Progresif seyreden multiple skleroz

Hastalık seyri esnasında özür lülüğün eklendiği tiptir. Atak ve iyileşmeler ile giden ortalama 5-6 yıllık bir erken dönem sonrasında atak sayısının azaldığı, düzelmenin de yine az olduğu ancak özür lülüğün giderek arttığı ikincil ilerleyici bir dönem gözlenebilir, başlangıçtan itibaren ataklar yaşansa da devamlı bir özür lülük artışı gözlenebilir veya iyileşme olmadan, başlangıçtan itibaren hastalığın kötüleşmesi gözlenebilir.

Aktif hastalık; klinik olarak tamamen düzelen ya da sekel bırakan atakların olduğu ve/veya MRG'de T1 incelemede kontrast tutan ve/veya T2 incelemelerde hiperintens yeni lezyonların gelişmesi olarak tariflenir(68).

Klinik progresyon; kesin bir iyileşme olmadan, belirli bir süre boyunca (1 yıl) sürekli artan, nesnel olarak belgelenen nörolojik fonksiyon bozukluğu/yetersizliği olarak tanımlanır(68).

2.1.7. Tanı

MS tanısı klinik özelliklere göre konur, gerektiğinde ise görüntüleme veya diğer paraklinik çalışmalar ile desteklenebilir. Tanıdaki temel prensip SSS'deki lezyonların ve sebep oldukları klinik tablonun zamanda ve mekanda yayılımının gösterilmesidir. Ayrıca benzer özelliklerdeki başka hastalıkların klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile dışlanmış olması gerekmektedir(69).

Kesin MS tanısı konulmasını sağlayacak tek bir patognomonik klinik veya laboratuvar bulgusu olmadığından yıllardan beri tanı kriterleri oluşturmak için çalışmalar yapılmıştır.

İlk kez 1965 yılında Schumacher paneli ile MS tanı kriterleri belirlenmiştir. 1983 yılında Poser tanı kriterleri geliştirilmiştir. 2001 yılında Mc Donald

kriterleriyayınlanmıştır.2005, 2010 ve son olarak da 2017 yılında bu kriterler revize edilmiştir(69).

2017 revizyonunda 2010'dan farklı olarak MRG'da alanda yayılım kriterlerine kortikal lezyonlar jukstakortikal lezyonların eş değeri olarak girmiştir. Alanda yayılım kriterlerinde; semptomatik-aseptomatik ayırımı kaldırılmıştır. BOS'da Oligoklonal bant(OKB) varlığı zamanda yayılım kriterine alternatif kriter olarak yer almıştır.

2.1.8.Ayırıcı tanı

MS'in klinik tablolarını ve MRG özelliklerini taklit edebilen hastalıkların listesi uzundur bu nedenle MS tanısı konulurken bu tip hastalıkların dikkatli bir şekilde dışlanması gerekir. MS'i düşündürmeyen klinik ve paraklinik özelliklerin tanımlanması yanlış tanı riskini azaltacaktır. Bu nedenle klinik olarak şüpheli MS hastalarında daha ayrıntılı değerlendirme yapmak ve kırmızı bayraklara dikkat etmek gerekir. NMOSD düşündürebilecek geniş transvers miyelit ve serebrovasküler etyoloji düşündürebilecek kanama veya iskemik lezyonlar bunlar arasında en önemli olanlardır(70).

Multiple skleroz olarak ilk tanı alan hastaların yaklaşık %5-10'unda daha sonradan farklı bir hastalık olduğu saptanmıştır(71,72).

Tablo 1: Revize Mc Donald 2017 Kriterleri

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok (a)
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak (b)	Yok (a)
≥2 atak	1	SSS 'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG(c) ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG(d) ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB(e) varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS' de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG(c) ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG(d) ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB(e) varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

a : Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KIS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılmadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanıları göz önünde bulundurulmalıdır.

b : Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güvenilirdir. Öyküdeki atağa ait dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

c : MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2'sinde ≥1 lezyon olması.

d : MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

e : BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.

MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band

Tablo 2: Multiple sklerozda ayırıcı tanılar

MS AYIRICI TANISI	
İdiyopatik SSS Demiyelinizan hastahkları <ul style="list-style-type: none">○ Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)○ Nöromiyelitis optica spectrum hastahkları (NMOSD)○ Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikorlu ile ilişkili demiyelinizan hastahklar○ Tümeaktif MS○ Balo'nun konsantrik sklerozu○ Akut MS (Marburg tip MS)	Kronik Enfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none">○ Borrelia burgdorferi (Lyme hastahğı)○ Triponema pallidum (sifiliz)○ Brucella melitensis (Brusella)○ Bartonella henselae (Kedi tırmığı hastahğı)○ Mycoplasma pneumoniae○ Rickettsia conorii (Akdeniz benekli ateşi)○ HIV○ HTVL I/ II○ HHV 6○ JC Virüs (Progresif multifokal lökoensefalopati)○ Leptospira serovars (leptospiroz)○ Creutzfeldt-Jacob Hastahğı
Psikiatrik hastahklar <ul style="list-style-type: none">○ Somatizasyon bozuklukları○ Konversiyon bozuklukları○ Tamaruz	Vasküler hastahklar <ul style="list-style-type: none">○ İnme○ Spinal dural arteriovenöz malformasyon○ Lökoriazis○ Primer SSS vaskülitleri○ Susac hastahğı
Hereditör hastahklar <ul style="list-style-type: none">○ Aksonal sferoidlerle seyreden hereditör lökodistrofi○ Adrenolökodistrofi○ Metakromatik lökodistrofi○ Uzama faktör 2a lökodistrofisi○ Lamin B lökodistrofisi○ Mitokondriyal hastahklar○ Serebral otozomal dominant arteriyopati, subkortikal enfarktlar ve lökodistrofi (CADASIL)○ Fabry hastahğı○ Serebrotendinozis ksantomatozis○ Nöronal seroid lipofuksinöz○ Wilson hastahğı○ Alexander hastahğı	Nutrisyonel hastahklar <ul style="list-style-type: none">○ Vitamin B12 eksikliği Sistemik otoimmün hastahklar <ul style="list-style-type: none">○ Sistemik lupus eritomatozus○ Antifosfolipit antikor sendromu○ Sjögren sendromu○ Çölyak hastahğı○ Sarkoidoz Maligniteler <ul style="list-style-type: none">○ Primer SSS lenfoması○ Paraneoplastik sendromlar

2.1.9.Tanıya yardımcı testler

Biyokimyasal-serolojik tetkikler: MS’i diğer hastalıklardan ayırt etmek için hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein, kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroit fonksiyon testleri, B12, folik asit, lipit paneli, anti-ekstre nükleer antijen profili (ENA), antikardiyolipin antikorlar, sifiliz serolojisi ilk başvuruda yapılmalıdır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG): Klinik olarak MS tanısı koymak mümkünse de Revize Mc Donald 2017 kriterleri tüm hastalara beyin MRG çekilmesini önermektedir. En önemli parametre klinikten sonra şüphesiz MRG’dir ve ayırıcı tanı yapmamızı sağlar(69). MRG çekimleri mutlaka kontrastsız ve kontrastlı olarak yapılmalıdır. Hem hastalığın tanısı için hem de aktivasyonunu takip etmek için gereklidir.

Beyin omurilik sıvısı (BOS): BOS’ta IgG indeksinin yüksek olması ve Oligoklonal bant saptanması MS tanısında kullanılan önemli parametrelerdendir. Revize 2017 Mc Donald kriterlerinde BOS’taki OKB pozitifliğinin zamanda yayılımı destekler şekilde ikinci klinik atak ya da MRG da ortaya çıkacak yeni bulgu yerine kullanılabilirdi belirtilmiştir(69). OKB’nin pozitif olması ve IgG indeksi intratekal IgG sentezinin göstergeleridir. Intratekal IgG sentezi MS için karakteristik olsa da MS’e özgül değildir. OKB’nin intratekal IgG sentezini göstermede duyarlılığı ve özgüllüğü IgG indeksinden daha yüksektir. OKB BOS ve serumda izoelektrik fokuslama yöntemi ile bakılmalıdır. Hastalığın başlangıcında negatif olabilirse de ilerleyen dönemlerde pozitifleşebilir. Pozitifleştikten sonra da kaybolmazlar. İzoelektrik fokuslama yöntemi ile kesin MS hastalarının %95’inde OKB pozitifliği saptanmaktadır(73). BOS rutin tetkiklerinin MS tanısına katkısı olmasa da ayırıcı tanıda MS ile karışabilecek hastalıkların dışlanması için mutlaka yapılmalıdır.

Uyandırılmış potansiyeller: Klinik bulgulara yansımamış olan lezyonları ortaya çıkarması ve zamansal ve mekânsal yayılım kriterlerine katkıda bulunması amacıyla uyandırılmış potansiyeller kullanılabilir. En sık kullanılan VEP’tir (Vizüel Evoked Potential). P100 latansındaki uzama tanıda önemlidir(74). Medyan ve tibial somatosensoriyal uyandırılmış potansiyel (SEP) incelemeleri spinal yerleşimli lezyonların tanımlanmasında kullanılabilir.

2.1.10.Tedavi

Atak tedavisi

MS'in ateş veya enfeksiyon yokken, enflamatuar ve demiyelinizan nedenlerden kaynaklanan, yeni bulguların ortaya çıktığı veya önceden var olan bulguların arttığı, en az 24 saat süren yeni nörolojik bulguların saptandığı kötüleşme dönemine atak denir(75).

Ataklar RRMS'in tanımlayıcı özelliklerindedir. MS hastalarının yaklaşık %85 ile %90'ı, hastalıklarının seyri sırasında bir veya daha fazla relaps yaşarlar(76). Şiddetli ataklarda hastanın acil serviste değerlendirilip hastaneye yatırılması gerebilir. Buna karşılık, daha az şiddetli ataklar, oral prednizonun ayakta tedavi programı ile tedavi edilebilir ancak ülkemizde yüksek doz oral metilprednizolon preparatı bulunmadığından dolayı oral tedavi verilememektedir(77). Steroidlere daha önce dirençli olan veya steroid tedavisinden sonra sürekli semptomları olan hastalar için, plazmaferez, intravenöz immünoglobulin (IVIG) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) içeren ikinci basamak tedaviler düşünülebilir.

Koruyucu tedavi

MS'in uzun süreli tedavisindeki ilaçları uygulama yoluna, immün sistemindeki etki ediş biçimine veya tedavideki basamak sırasına göre gruplamak mümkündür. İnterferon Beta'lar ve glatiramer asetat enjeksiyon tedavilerinde yer alırken, teriflunomid, dimetil fumarat, fingolimod, siponimod ve kladribinoral yolla kullanılmakta, alemtuzumab, mitoksantron, natalizumab, ocrelizumab, ritüksimab gibi ilaçlar infüzyon yoluyla uygulanmaktadırlar. İmmün sistemdeki etki ediş biçimlerine göre sınıflanacak olursa; 5 grupta incelenebilir.

- 1) DNA sentezi ile hücreye spesifik olmayan interferans ve DNA onarımlı interferans yapanlar: Mitoksantron ve siklofosfamid
- 2) İmmünsistemde pleiotropik immünmodülasyon yapanlar: İnterferonlar, glatiramer asetat ve dimetil fumarat
- 3) DNA sentezi ile birlikte hücreye spesifik interferans yapanlar: Teriflunomid, kladribin, azatiopürin
- 4) Lökositlerde periferik sekestrasyon yapanlar: Natalizumab, fingolimod
- 5) İmmün hücrelerde deplesyon yapanlar: Alemtuzumab, ritüksimab, ocrelizumab (78).

2.2.Yorgunluk(fatigue) ve Multiple Skleroz

2.2.1.Tanım

Yorgunluk, kişinin kendisi veya bakım vereni tarafından fark edilen, günlük olağan aktiviteleri sürdürmede güçlüğü yol açan sübjektif zihinsel veya fiziksel enerji azlığı olarak tanımlanabilir(79).

MS'de yorgunluk Mills ve Young tarafından 2007'de tanımlanmıştır: Motivasyonda azalma ve dinlenme arzusu ile birlikte; geri dönüşümlü motor ve kognitif bozulmadır. Zihinsel ya da fiziksel aktiviteyle, rutubette, akut enfeksiyonda ve yemek yerken kendiliğinden görünebilir olabilir ya da bunlar gelişmesine neden olur. Her an ortaya çıkabilir ama öğleden sonra daha kötüdür. MS'te yorgunluk, günlük olabilir, genellikle yıllardır mevcuttur ve herhangi bir premorbid yorgunluğa göre daha şiddetlidir(80).

Hastalara günlük görevlerini yerine getirebilme becerilerini sorgulamak yararlı bir yaklaşımdır. Multiple Skleroz Konseyi Klinik Uygulama Kılavuzuyorgunluğu; 'birey tarafından veya bakıcı tarafından algılanan fiziksel ve/veya zihinsel enerjinin sübjektif azlığı' olarak tanımlanmaktadır(81).

2.2.2.Yorgunluk etyopatogenezi

MS'de yorgunluk çeşitli alt gruplara ayrılmaya çalışılmış ve multifaktöriyel doğası nedeniyle altta yatan birçok mekanizma araştırmalara konu olmuştur. Kortiko-striato-talamo-kortikal yolakların demiyelinizan plaklar nedeniyle hasar görmesi, global beyin atrofisi, inflamatuvar mediatörlerin yol açtığı etkilerle meydana gelen nörodejenerasyon, hipotalamo-hipofizier akstaki regulatuar homeostatik mekanizmaların bozulması sonucu oluşan nöroendokrin düzensizlikler, inflamatuvar sitokinlerin yol açtığı inflamasyonla indüklenen sinaptik toksisite, aksonal yaralanma, periferik sinir sistemi anormalliklerinin MS yorgunluğuna katkıda bulunan faktörler arasında olduğu bildirilmiştir(82).

2018 yılında Margarina Novo ve arkadaşlarının 3T MRG kullanarak 60 sağlıklı ve 60 MS hastasını kıyaslayarak yaptığı, MS yorgunluğunun nöral temellerini araştırdıkları çalışmalarında yorgunluğungeniş normal görünümlü beyaz madde hasarı ile ilişkili olduğunu ancak lezyon yüküyle veya gri madde atrofisi ile ilişkili olmadığını saptamışlardır. Beyaz maddedeki diffüz mikroyapısal hasarın fonksiyonel bağlantıyı

bozmasının MS yorgunluğunun altında yatan temel nöral mekanizma olabileceğini ileri sürmüşlerdir(83).

2.2.3. Yorgunluk tanı ve tedavi

Yorgunluğun objektif olarak tanınması için çeşitli skalalar geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları; Fatigue Assesment Scale, Modified Fatigue İmpact Scale, Rochester Fatigue Diary, Fatigue İmpact Scale, Fatigue Severity Scale, Chalder Fatigue Scale, Neurological Fatigue İndex (NFI-MS)'tir(84). Yorgunluğun tedavisinde primer hastalığın kendisinin tedavisi verilmeli, yorgunluğa katkıda bulunan tüm ikincil sebepler gözden geçirilerek tedavileri etkin şekilde sağlanmalıdır.

2.2.4. Yorgunluğa neden olan faktörler

Kos ve arkadaşları yorgunluğun sebeplerini gözden geçirdikleri çalışmalarında yorgunluğu primer ve sekonder olarak ikiye ayırmışlardır. Yorgunluk hastalık mekanizmaları ile doğrudan ilişkiliyse primer yorgunluk, hastalığa özgü olmayan faktörlere ikincil ortaya çıkmışsa bunu da sekonder yorgunluk olarak tanımlamışlardır. Primer yorgunluk inflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal kayıp sonucu oluşabilir. Fonksiyonel kortikal reorganizasyon, bazı beyin alanlarında yorgunluk algısının artmasıyla sonuçlanan daha yüksek enerji talebine neden olabilir. Yorgunluk MS'de sıklıkla mevcut olan uyku bozukluklarına sekonder olabilir. İdrar sorunları, spazmlar, ağrı ve anksiyete de sekonder nedenler arasındadır. MS semptomlarının farmakolojik tedavisi de yorgunluğu şiddetlendirebilir(85).

Uyku bozuklukları: Bozulmuş veya yetersiz uyku MS hastalarında sıkça rapor edilmektedir. Ağrı, spazmlar, üriner semptomlar, anksiyete, depresyon ve ilaçların yan etkileri gibi birçok faktör bu duruma sebebiyet verebilmektedir.

Kronik ağrı MS hastalarını güçsüz bırakan yaygın bir semptomdur(86). Literatürde %29-86 arasında değişen oranlarda olduğu rapor edilmiştir(87). Santral duyuşal yollardaki demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon süreçlerinin yol açtığı alt ekstremitte dizestezi en yaygın ve tedavisi en zor semptomlardandır(87). Mesane disfonksiyonu MS'li hastaları stres altına sokan bir problemdir ve noktüri MS hastalarının uykusunu en çok bozan şikayetlerdendir(88).

Uyku bozuklukları normal toplumla kıyaslandığında MS hastalarında 3 kat daha sık görülür.(89) Obstruktif uyku apnesendromu (OUAS), huzursuz bacak sendromu

(HBS), periyodik ekstremite hareket bozukluğu (PEHB), narkolepsi-katapleksi sendromu ve REM (Rapid Eye Movements)uyku davranış bozukluğu (RDB) MS hastalarındaki uyku bozukluklarına örnek verilebilir(90). Huzursuz bacak sendromunun genel popülasyonla kıyaslandığında MS hastalarında 5.4 kat daha sık görüldüğü rapor edilmiştir(91). Servikal spinal ve hipotalamik lezyonların HBS ve narkolepsi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(92). Dorsal pontin lezyonların da RDB ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(93). OUAS'ın ortaya çıkışında solunum merkezlerini etkileyen beyin sapı lezyonları ve ilaçlarla ilişkili faringeal kasların hipotonisi suçlanmıştır(93).

Uyku bozuklukları ve dinlendirici uyku eksikliği hastalarda hipersomnolansa yol açabilir. Yorgunluğun bir kısmından sorumlu olabilir. Bu nedenle yorgunluğun tedavisinde altta yatan uyku bozukluklarının tedavisi gerekmektedir.

Duygudurum bozuklukları: MS'in kronik ve öngörülemez süreci doğası nedeniyle hastalar çoğu zaman kişisel ve profesyonel gelecekleri konusunda kaygılanırlar ve hergün bu kaygılarla başa çıkmak zorundadırlar. Bu durum sıklıkla MS hastalarında normal popülasyona göre anksiyete ve depresyon gibi duygudurum bozukluklarının daha sık görülmesine neden olur. Ayrıca hastalığıdaki patolojik değişikliklerin kendisi de primer olarak psikiyatrik bozukluklara neden olabilmektedir. İlginç bir şekilde MS hastalarının %95' inde tüm hayatları boyunca psikiyatrik komorbiditeler gelişmekte, en sık depresyon ikinci sırada anksiyete görülmektedir(94).

Endokrin hastalıklar: Tiroid hastalıkları genel popülasyonda yüksek prevalansta görüldüğü kadar MS hastalarını da sıkça etkilemektedir. Genel popülasyonla kıyaslanınca MS hastalarında antitiroid antikor pozitifliğinin daha yüksek olduğu saptanmıştır(95).

Birçok çalışmada uzun süreli İFN beta tedavisinin tiroid otoimmünesini tetikleyebileceğini ve tiroid hastalıklarına yol açabileceğini göstermiştir(96). İnterferon tedavisinin dışında alemtuzumabın da tiroid yan etkileri olduğu bilinmektedir(97).Bu nedenle tiroid hormonlarını ve otoantikorlarını değerlendirmek yorgunluğun tedavisinde yardımcı olabilir.

İlaç yan etkileri: Yeni kullanılmaya başlanan ilaçlar veya önceden kullanılan ilaçlarının dozlarındaki artış yorgunluğa neden olabilir. Özellikle baklofen ve dantrolen gibi kas gevşeticiler, analjezik ilaçlar, antidepresanlar, benzodiazepin gibi anksiyolitikler, hipnotikler, beta blokerler, azatiopürin ve siklofosfamid gibi immunsupresanlar,

immünomodülatörler örnek verilebilir(98). Bunun aksine bir monoklonal antikor olan natalizumab yorgunluğu azaltabilir(99).

Diğer sebepler: Anemi, D vitamini eksikliği, B vitamini eksikliği ve folat eksikliği gibi vitamin eksiklikleri ve sinüzit, bronşit, üriner sistem enfeksiyonu gibi enfeksiyöz süreçler de yorgunluğa katkıda bulunabilir. Bu nedenle yorgunluğun sekonder nedenleri klinisyenler tarafından çok iyi sorgulanmalı sorgulanmalı ve tedavi edilmelidir(82).

2.3.Uyku

2.3.1.Tanım ve epidemiyoloji

Uyku canlının çevreye yanıt vermektan ve çevreyi algılamaktan giderek uzaklaşmasıyla karakterize geri dönüşümlü olan bir davranıştır. Modern araştırmacılar uykuyu hem davranışsal hem de fizyolojik kriterler temelinde tanımlamaktadırlar. Davranış kriterleri arasında; hareketlilikte azalma veya minimal hareketlilik, kapalı gözler, türe özgü uyku postürü, dış uyaranlara verilen yanıtın azalması, sessizlik, tepki verme süresinin uzaması, uyarılma eşiğinin artması, kognitif fonksiyonların azalması ve geriye dönüşlü bir bilinçsizlik vardır. Fizyolojik kriterler ise elektroensefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG), elektromiyografi (EMG) bulgularının yanısıra ventilasyon ve dolaşımdaki diğer fizyolojik değişimlere dayanmaktadır(100).

Uyku, her biri esas olarak, epok adı verilen 30 saniyelik parçalarda analiz edilen EEG özellikleriyle tanımlanan dört aşamadan oluşur. Bunlar N1(Non-rapid eye movement), N2, N3 ve R (REM)'dir. N1 ve N2 "hafif uyku" olarak kabul edilir. N3 ayrıca yavaş dalga uyku, derin uyku veya delta uyku olarak da adlandırılır. NREM'in uyku evrelerinin, vücut için iyileştirici bir dönem olduğu düşünülmektedir ve uyku süresinin %75-80'ine tekabül eder(100).R uykusunda, hızlı göz hareketleri (Rapid eye movements) meydana gelmesine rağmen, otonom dalgalanmalar vardır, solunum düzensizdir ve vücut felç olur, yoğun içerikli rüyalar görülür. Normal genç erişkinlerde uyku tipik olarak% 2-5 N1,% 45-55 N2,% 20-25 N3 ve% 20-25 R'den oluşur. Uyku sırasında, beyin her birkaç saatte bir N1, N2, N3'ten R'ye geçiş yapar (ultradian ritmi).Ancak, N3 uykusunun çoğu gecenin ilk üçte birinde, R uykusunun çoğu da son üçte birinde elde edilir. N3 süreleri aşamalı olarak kısalır, R devirleri kademeli olarak uzar. Uykusuz kalmış bir durumdan iyileşme sırasında, N3'te bir artış ve ardından R uykusunda bir artış bir veya sonraki gecelerde görülür.

2.3.2. Uyku bozukluklarının sınıflandırılması

Uyku bozuklukları ICSD-3(International Classification of Sleep Disorders-third edition)'e göre sınıflandırılır(101).

Tablo 3: Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması

1-İNSOMNİ	3-HİPERSOMNOLENSİN SANTRAL BOZUKLUKLARI
<ul style="list-style-type: none">➤ Kronik insomni bozukluğu<ul style="list-style-type: none">▪ Psikofizyolojik insomni▪ İdiyopatik insomni▪ Paradoksal insomni▪ Yetersiz uyku hijyeni▪ Çocukluk döneminin davranışsal insomnisi▪ Ruhsal durumların neden olduğu insomni▪ Tıbbi durumların neden olduğu insomni▪ İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu insomni➤ Kısa süreli insomni bozukluğu➤ Diğer insomni bozuklukları	<ul style="list-style-type: none">➤ Narkolepsi Tip 1➤ Narkolepsi Tip 2➤ İdiyopatik Hipersomni➤ Kleine-Levin Sendromu➤ Tıbbi durumun neden olduğu Hipersomni➤ İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu Hipersomni➤ Psikiyatrik bozuklukla ilişkili Hipersomni➤ Yetersiz uyku sendromu
<p>İzole semptomlar ve Normal varyantlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Yatakta aşırı zaman geçirme• Kısa uykucu	<p>İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar</p> <ul style="list-style-type: none">○ Uzun uykucular
<p>2-UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Obstrüktif Uyku apne bozuklukları<ul style="list-style-type: none">▪ Obstrüktif Uyku apne▪ Erişkin Obstrüktif Uyku apne, Pediatrik➤ Santral Uyku Apne Sendromları➤ Cheyne-Stokes solunumla birlikte Santral Uyku Apnesi➤ Cheyne-Stokes solunum olmadan Tıbbi bozukluğun neden olduğu Santral Apne➤ Yüksek irtifa periyodik solunumun neden olduğu Santral Uyku Apne➤ İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu Santral Uyku Apne➤ Primer Santral Uyku Apne➤ İnfantın Primer Santral Uyku Apnesi➤ Prematürün Primer Santral Uyku Apnesi➤ Tedavisi acil Santral Uyku Apnesi➤ Uyku ilişkili Hipoventilasyon Bozukluğu➤ Obezite Hipoventilasyon Sendromu	<p>4-SİRKADYEN RİTİM UYKU UYANIKLIK BOZUKLUKLARI</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Gecikmiş Uyku Uyanıklık Faz Bozukluğu➤ Erken Uyku Uyanıklık Faz Bozukluğu➤ Düzensiz Uyku Uyanıklık Ritim Bozukluğu➤ 24 saat olmayan Uyku Uyanıklık Ritim Bozukluğu➤ Vardiyalı Çalışma Bozukluğu➤ Jet Lag Bozukluğu➤ Başka türlü belirlenmemiş Sirkadyen Uyku Uyanıklık Bozukluğu
	<p>5-PARASOMNİLER</p> <ul style="list-style-type: none">➤ NREM İlişkili Parasomniler<ul style="list-style-type: none">▪ Uyanma bozukluğu (NREM uykusundan)▪ Konfüzyonel uyanmalar▪ Uykuda yürüme▪ Uyku terörleri▪ Uyku ile ilişkili Yeme Bozukluğu➤ REM İlişkili Parasomniler<ul style="list-style-type: none">▪ REM Uykusu Davranış Bozukluğu▪ Tekrarlayan İzole Uyku Paralizisi▪ Kabus Bozukluğu➤ Diğer Parasomniler<ul style="list-style-type: none">▪ Patlayan Kafa Sendromu▪ Uyku ile ilişkili Halüsinasyon▪ Uyku Enürezisi▪ Tıbbi durumun neden olduğu Parasomni

-
- Konjenital Santral Alveolar Hipoventilasyon Sendromu
 - Hipotalamik fonksiyon bozukluğu ile birlikte Geç Başlangıçlı Santral Hipoventilasyon
 - İdiyopatik Santral Alveolar Hipoventilasyon
 - İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu uyku ilişkili Hipoventilasyon
 - Tıbbi durumun neden olduğu uyku ilişkili Hipoventilasyon
 - Uykuyla ilişkili Hipoksemik Bozukluk
 - Uykuyla ilişkili Hipoksemi

İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar

- Horlama , Katatreni

6-UYKU İLE İLİŞKİLİ HAREKET BOZUKLUKLARI

- Huzursuz Bacaklar Sendromu (Willis-Ekborn hastalığı)
- Periyodik Ekstremitte Hareket Bozukluğu
- Uykuyla ilişkili Bacak Krampları
- Uykuyla ilişkili Bruksizm
- Uykuyla ilişkili Ritmik Hareket Bozukluğu
- Bebeklik döneminin Benign Uyku Miyoklonusu
- Uyku başlangıcında Propriospinal Miyoklonus
- Tıbbi durumların neden olduğu uykuyla ilişkili hareket bozuklukları
- İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu uykuyla ilişkili hareket bozuklukları
- Uykuyla ilişkili hareket bozuklukları, belirlenmemiş

İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar

- Aşırı Parçalı Miyoklonus,
- Hipnagojik Ayak Tremoru ve Alternan Bacak Kas Aktivasyonu ,Uyku İrkilmeleri)

- İlaç ya da Madde kullanımının neden olduğu Parasomni
- Parasomni, Belirlenmemiş

İzole semptomlar ve Normal Varyantlar

Uykuda konuşma

7-DİĞER UYKU HASTALIKLARI

- Uyku ile ilişkili medikal ve nörolojik hastalıklar
 - Fatal familyal insomni
 - Uyku ilişkili epilepsi
 - Uyku ilişkili baş ağrısı
 - Uyku ile ilişkili laringospazm
 - Uyku ile ilişkili gastroözofagial reflü
 - Uyku ile ilişkili miyokardiyal iskemi

ICD-10-CM ile kodlanan madde kullanımına bağlı uyku bozuklukları

2.3.3. Multiple sklerozda görülen uyku bozuklukları

MS hastalarındaki uyku bozukluğu frekansı ve hayat kalitelerine olan etkisi günlük klinik pratikte genellikle ihmal edilmekte veya dikkatten kaçmaktadır. MS hastalarındaki uyku bozuklukları multifaktöriyel ve kompleks bir konudur bu nedenle hala yeterince tanınıp tanı konamamakta ve dolayısıyla tedavi edilememektedir.(102)

MS hasta popülasyonlarında görülen uyku bozukluklarını saptamak amacıyla çeşitli prevelans çalışmaları yapılmıştır ve bozulmuş uyku paterni prevelansının genel pupulasyona oranla daha fazla olduğu ve %25-54 gibi yüksek oranlarda değiştiği görülmüştür(103). MS hastalarındaki uyku bozukluklarının patofizyolojisi tam olarak anlaşılammış olsa da sık görülen uyku bozuklukları insomni, uyku ile ilişkili hareket bozuklukları, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, sirkadiyen ritm bozuklukları, ilaç ile ilişkili uyku bozuklukları, santral nedenli hipersomniler ve narkolepsi, REM uyku davranış bozukluğu gibi bazı başlıklar altında incelenebilir(104).

İnsomni

İnsomni uyku için yeterli ve uygun koşullar sağlanmış olmasına rağmen ısrarlı ve dirençli bir şekilde uykuya dalmakta zorluk (inisyal insomni), bölünmüş uyku (orta insomni), sabah erken uyanma (terminal insomni) veya dinlendirici olmayan uyku ve sonuç olarak da bu durumun kişinin uyanık yaşamında etkili olması olarak tariflenebilir.

İnsomni prevelansı yapılan çalışmalardaki tanı kriteri farklılıklarından dolayı %10-40 arasında değişmektedir, semptom olarak kabul edildiğinde %30, hastalık olarak kabul edildiğinde %5-10 arasında olduğu söylenebilir(105). MS'teki gerçek insomni prevelansını gösteren geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar olmasa da genel olarak hastaların %40-50'sini etkilediği kabul edilmektedir(106). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada MS hastalarında %42 oranında uykuya başlamada güçlük, %53 oranında artmış uyanma, %58 oranında geri kalan vakitte uyanık kalma problemi olduğu rapor edilmiştir(106).

İnsomnisi olan insanlarda depresyon geliştirme oranı daha yüksektir. Depresyonu olmayan MS hastalarındaki insomni prevelansının da tüm MS hastaları popülasyonu ile kıyaslandığında %12,5 daha az oranda olduğu görülmüştür(107).

MS hastalarında nörojenik mesane, spastisite, seksüel disfonksiyon, nöropatik ağrı, paroksizmal fenomenler, depresyon ve anksiyete gibi durumların insomni ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(108).

Kronik insomni hastaların hayat kalitelerini ve tüm sağlıklarını etkileyen bir faktördür ve mümkün olabildiğince etkin bir şekilde tedavi edilmelidir.(109)Kronik insomni olan hastalar fonksiyonel kapasitelerini, günlük yaşam aktivitelerini ve dolayısıyla fiziksel ve kardiyovasküler sağlıklarını etkileyen gün içi aşırı uykuluktan ve yorgunluktan yakınırlar(110).İnsomni ayrıca duygudurum değişikliklerine, dikkat ve konsantrasyonda azalmaya ve hafıza bozukluklarına da yol açabilir ve MS'in çok sayıda semptomunu şiddetlendirebilir(111). Tedavi seçenekleri arasında stres ve anksiyete seviyelerini azaltmaya yönelik bilişsel davranışçı terapiler yer alır(112). İlaç tedavisi olarak da en çok 5-HT2 liganları kullanılır(113). Bazı çalışmalarda melatoninin uyku latansını düzeltmede etkin olduğu rapor edilmiştir(114).

Uyku ilişkili hareket bozuklukları

MS hastalarında en iyi dokümanite edilmiş uyku ilişkili hareket bozukluğu huzursuz bacaklar sendromu(HBS) ve periyodik ekstremitte hareket bozukluğu (PEHB)'dur(115)ICSD3'e göre HBS tanı kriterleri tabloda belirtilen şekilde tanımlanmıştır(101).

Tablo 4: Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanı Kriterleri

Huzursuz Bacak Sendromu Tanı Kriterleri

A. Genellikle rahatsız edici veya hoş olmayan bir duyumun eşlik ettiği veya bu dürtünün onun sonucu olduğu düşünüldüğü bacakları hareket ettirme dürtüsü olmalıdır ve bu belirtiler;

- Uzanma veya oturma gibi dinlenme veya hareketsizlik dönemlerinde başlar veya kötüleşir
- Yürüme ve germe gibi hareketlerle en azından hareket devam ettiği sürece kısmen veya tamamen rahatlar
- Sadece akşam veya gece saatlerinde ortaya çıkar veya bu zamanlarda gündüze göre belirgin olarak daha şiddetlidir

B.Bu durum başka bir tıbbi veya davranışsal durum nedeniyle açıklanamamalıdır (bacak krampları, pozisyonel rahatsızlık, myalji, venöz staz, bacak ödemi, artrit, habitüel ayak vurma)

C.Bu belirtiler kaygı, stres, uyku bozukluğu veya mental, fiziksel, sosyal, iş, eğitim, davranışsal alanlarda bozukluğa neden olmalıdır

PEHB uyku bozukluğu ve dopaminerjik tedaviye yanıt HBS ile ilişkilidir(116).HBS hala az tanı konabilen bir hastalıktır ve toplumdaki prevalansının %5'ler civarında olduğu tahmin edilmektedir(117). Türkiye'de Batı Karadeniz bölgesinde yapılan bir prevalans çalışmasında HBS sıklığı %3.4 olarak bulunmuş ve özellikle 58-67 yaşları arasında pik yapıp %8,3 e kadar çıktığı saptanmıştır(118).HBS vakalarının çoğu genellikle idiyopatik olarak sınıflandırılır ve sporadik ve kalıtsal formları içerir(119).

Primer HBS'de aile hikayesi %50-70 civarındadır. Sekonder formu ise demir eksikliği, böbrek yetmezliği, gebelik, diabetes mellitus, romatizmal hastalıklar ve bazı nörolojik hastalıklar ile ilişkilendirilebilir. Yakın zamana kadar, MS hastalarında HBS, hastalığın duyusal semptomu olarak bilinirken veya tanıda zorlanılırken, günümüzde MS'in HBS gelişimindeki sekonder sebeplerden olduğu saptanmıştır(120).

HBS'yi MS in duyusal ve motor semptomlarından ayırt etmek zor olabilir çünkü MS hastalarında çoğunlukla spazmlar, pareteziler, dizesteziler ve bacaklarda spastisiteler olabilir. Bu nedenle HBS tanısı konulurken HBS taklitçilerine dikkat edilip, tanı kriterlerinin tamamının karşılanmasına dikkat edilmeli, yanlış pozitif tanılardan kaçınılmalıdır. HBS hastalarının büyük bir çoğunluğuna uykuda PEHB deşlik eder(121).

HBS uyanıklıkla ilişkili bir hastalık iken PEHB uyku ilişkili bir hastalıktır ve özellikle alt extremitelerde görülür. Sıklıkla ayak başparmağında ekstansiyon olur bazen ayak bileğinde, dizde ve kalçadada kısmi bir fleksiyon katılabilir. Bu semptomlar genellikle hastanın uyku kalitesini önemli derecede etkileyen kortikal veya otonomik uyarılmalarla birliktedir(122). Bu nedenle dinlendirici olmayan uykuya, gün içi aşırı uykululuğa ve yorgunluğa neden olurlar.

Tanısı için Amerikan uyku tıbbı akademisinin (AASM) skorlama kitapçığındaki kriterlere göre PSG'de periyodik ekstremit hareketlerinin gösterilmesi gerekmektedir. Ekstremit hareketleri erişkinlerde saatte ≥ 15 , çocuklarda ise saatte ≥ 5 kez görülmelidir. Bu ekstremit hareketlerine bağlı olarak uyku bozulmalıdır ya da klinik olarak anlamlı mental, sosyal, fiziksel, mesleki ya da davranışsal bozukluk ortaya çıkarmalıdır. Bu bulgular başka bir uyku hastalığı, tıbbi bozukluk, nörolojik bozuklukla açıklanamamalıdır(123).

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları

Uykuyu etkileyen solunum bozuklukları arasında uyku apnesi(obstrüktif, santral veya mikst tip) ve hipoventilasyon sendromu bulunur. Hastalıkların ciddiyeti apnelerin ve hipopneelerin doğal uyku döngüsünü bozan kortikal uyarımlara neden olmasından ileri gelir. Obstrüktif uyku apnesi epizotlarında üst solunum yollarında kollaps olması sonucu hava akımı durur ve apne periyodu boyunca da tıkalı solunum yolları açılana kadar diafragmatik kasılmalar olur. Santral uyku apnesinde ise beynin solunum kontrolünde sorun olduğundan hava akımı yokken aynı zamanda solunum çabası da yoktur(124). Hipoventilasyon (alveolar) sendromunda ise PaCO₂ seviyelerinde 45 mm Hg'ya kadar yükselme, hiperkapni ve hipoksemi görülür.(125) AASM'nin OUAS tanı kriterleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. OUAS tanısı için A+B veya C olmalıdır.

Tablo 5: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı Kriterleri

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı kriterleri
A. Aşağıdaki semptomlardan en az birinin olması
➤ hastalar gündüz uyku hali, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk, insomni semptomlarından yakınırılar
➤ nefes durması veya kesilmesiyle boğulur gibi uykudan uyanma vardır
➤ yatak partneri veya başka bir gözlemci habitüel horlama, soluk durması veya ikisini birden bildirir
➤ Hastaya hipertansiyon, duygu durum bozukluğu, bilişsel disfonksiyon, koroner arter hastalığı, inme, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon veya tip 2 diyabetes mellitus tanısı konmuştur.
B.PSG veya taşınabilir cihazlar ile yapılan uyku testinde; ≥ 5 obstrüktif ağırlıklı solunumsal olay izlenir.
C.PSG veya taşınabilir cihazlar ile yapılan uyku testinde; ≥ 15 obstrüktif ağırlıklı solunumsal olay izlenir.

Uykuda görülen apne ve hipopne sayılarının uyku süresine bölünmesi sonucu elde edilen değere AHİ (Apne-hipopne indeksi) denir. Hastaya uyku apne sendromu tanısı koyabilmek için AHİ ≥ 5 /saat olması gereklidir.

Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının ve MS'in bazı bulgu ve belirtileri iç içe geçmiştir ve bunların ayrı antitelerler mi yoksa sinerjistik durumlar mı olduğu açık değildir. Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının uyku kalitesini etkilediği, kronik yorgunluğa, gün içi aşırı uykululuğa, nörokognitif disfonksiyona, depresyona, düşme riskinin artmasına ve kardiyovasküler mortalitenin artmasına neden olduğu iyi dökümanente edilmiştir(124).

Sirkadiyen ritm bozuklukları

Sirkadiyen ritm bozukluğu biyolojik saati etkileyen bir durumdur ve iç biyolojik sirkadiyen ritm ile 24 saatlik dış çevre arasında bir tutarsızlık vardır ve bunun sonucunda da doğal uyku döngüsünde bozulma olur(126).

Hastalığın en sık alt kategorileri, gecikmiş uyku faz bozukluğunu (ergenlerde yaygın) ve ileri uyku faz bozukluğunu (yaşlılarda yaygın) içerir(127). Sirkadiyen ritm bozukluklarının prevalansı bilinmemektedir, ancak son zamanlarda yapılan bir çalışmada, MS hastalarının yaklaşık %30'unu etkilediği ve genel popülasyona göre şiddetli yorgunluğu olan MS hastalarında daha sık olduğu görülmüştür. Ayrıca uyku kalitesini etkileyip insomni, hipersomni ve ciddi yorgunluğa sebep olduğu gösterilmiştir(126). Sirkadiyen ritm bozuklukları vardiyalı çalışma ve jat lag gibi dış çevresel etkenlerden kaynaklanabilir ancak MS'de suprakiazmatik nükleusun (SCN) afferent ve efferent sinir yollarındaki demiyelinizasyonun derecesi gibi iç faktörler de eklenmektedir(128). SCN optik sinir içindeki retinohipotalamik traktus üzerinden aldığı fotik girdilerle ve non-fotik girdilerle iç ritmi dış çevredeki 24 saatlik döngülerle senkronize eder. Çıktılar, ritmik sinyalleri SCN'den davranış ve fizyolojiyi daha doğrudan düzenleyen beyin bölgelerine dağıtır(129).

İlaç ile ilişkili uyku bozuklukları

MS hastalarındaki uyku bozukluklarının iatrojenik nedenlerinden biri de kullanılan bazı ilaçlardır. Örneğin benzodiazepinler ve antispastisite ilaçları gündüz hipersomnolansına, kortikosteroidler de insomni ve hipnogojik halüsinasyonlara sebep olabilirler(130).

Tablo 6'da MS tedavisinde kullanılan bazı ilaçların uyku ve uyanıklıktaki potansiyel etkileri gösterilmiştir(131).

Tablo 6: MS tedavisinde kullanılan ilaçların uyku ve uyanıklığa olan etkileri

İlaçlar	MS'teki endikasyonu	Yan etkileri	PSG verileri	Etki mekanizmaları
İnterferon beta	Hastalık modifiye edici tedavi	Yorgunluk hipersomnolans ve insomni	?	Antijen sunumunu ve T hücre proliferasyonunu azaltır, sitokin ekspresyonunu değiştirir
Metilprednizolon	Akut atak tedavisinde	İnsomni	REM uykusunda azalma	Sitokin kaskadını azaltır, T hücre aktivasyonunu azaltır, immün hücrelerin SSS ye geçişini azaltır
Modafinil	MS yorgunluğu	İnsomni	Ortalama uyku latansını kısaltır	Bilinmiyor
Metilfenidat	MS yorgunluğu	İnsomni	REM i baskılar	Katekolamin salınımını azaltır, geri alınmasını inhibe eder
Amantadin	MS yorgunluğu	İnsomni	?	Presinaptik dopamin salınımını artırır
4-Aminopiridin	MS yorgunluğu	İnsomni	?	Nöronlardaki potasyum kanallarını bloke eder
Baklofen	Spastisite	Sedasyon	Total uyku süresini artırır, uyku başlangıcından sonraki uyanmaları azaltır	GABA-B reseptör agonisti
Klonazepam	Spastisite, anksiyete	Somnolans	Total uyku süresini artırır, uyku latansını ve uyku başlangıcından sonraki uyanmaları azaltır. İğcik aktivitesini artırır. REM i azaltır.	GABA-A reseptör agonistidir
Tizanidin	Spastisite	Gündüz aşırı uykululuk	Uykunun başlamasını ve sürdürülmesini iyileştirir	Santral alfa-2 adreno reseptör agonistidir
Selektif Serotonin Geri alım inhibitörleri	Depresyon, anksiyete	İnsomni veya sedasyon	Total uyku süresini azaltır Evre 1 uykuyu artırır REM i azaltır Uyku latansını artırır Periyodik ekstremite hareketlerini artırır	5-HT geri alım inhibitörü
Gabapentin	Ağrı/Nöbet	Uykululuk	Evre 1 uykuyu azaltır, evre 3 SS deki GABA uykuyu artırır, REM uykusunu artırır, periyodik ekstremite hareketlerini azaltır	formasyonunu artırır
Oksibutin	Üriner inkontinans	Sedasyon	REM uykusunu azaltır, REM latansını artırır	Antikolinergik ajan

Santral nedenli hipersomniler ve narkolepsi

Gündüz aşırı uykululuk(GAU) normal koşullarda uyku uyanıklık döngüsü içinde uyanık kalmada güçlük ve istemsiz uyuklamalar olarak tanımlanır. GAU dinlenme esnasındaki gibi hafif şiddette olabilirken, yemek yeme veya cinsel ilişki gibi aktif durumlarda ortaya çıkabilecek kadar çok şiddetli de olabilir.

Hipersomni ise; uzamış uyku süreleri, her yerde ve kolayca uykuya dalma, tekrarlayan uyku atakları ve gündüz aşırı uykulu olma hali ile karakterize bir klinik tablodur. GAU terimini kapsar ve gece uyku süresindeki artışı da ifade edebilir. ICSD 3'te "Santral Kökenli Hipersomniler" başlığı altında hastalık grubunu belirtir.

GAÜ bir belirti olarak ele alınmalıdır, hipersomni ise tanı düzeyindeki santral kökenli (primer) bozuklukları ifade etmektedir. Hipersomni ile yorgunluk birbirinden ayırt edilmelidir.

ICSD-3' e göre narkolepsi, gün içinde karşı konulamaz uyku ataklarının olduğu, hızlıca REM fazına geçilen ve REM uykusu ile ilişkili hipnogojik/hipnopompik halüsinasyonların, katapleksinin, uyku paralizisinin ve bozulmuş gece uykusunun eşlik ettiği anormalliklerle karakterize kronik bir uyku bozukluğu olarak tariflenir ve bu şikayetler en az 3 aydır olmalıdır.

Narkolepsinin genel popülasyondaki prevalansı her 10 bin kişide 4-5 yani yaklaşık %0,047'dir(132). MS hastalarındaki narkolepsi prevalansı henüz net olarak bilinmemekle beraber, 2015 yılında yapılan bir sistematik gözden geçirme çalışmasında MS hastalarındaki narkolepsi prevalansının %0-1,6 arasında değiştiği bildirilmiştir(133).

Narkolepsinin idiyopatik formu ve çeşitli medikal durumlara sekonder olan semptomatik formu vardır. Narkolepsinin sekonder sebeplerinin araştırıldığı bir çalışmada, SSS tümörleri ve yaralanmaları gibi sebeplerin ardından en sık görülen 4. sebebin MS olduğu bildirilmiştir, bu çalışmadaki vakaların %12'sindeki narkolepsinin MS'e sekonder olduğu düşünülmüştür.

ICSD-3'e göre narkolepsi klinik olarak Tip1 ve Tip 2 olarak ikiye ayrılır. Tip 1 lateral hipotalamustan salınan ve kişide uyanıklık sağlayan hipokretin maddesinin azalması ve/veya katapleksi bulgusunun eşlik etmesi ile tanımlanır. Eğer BOS hipokretin konsantrasyonu ölçülebiliyorsa ≤ 110 pg/mL ya da normal insanlardaki ölçümün 1/3'ünden daha düşük olmalıdır. Tip 2de bu kriterler gösterilemez.

BOShipokretin seviyesi eksikliğinin gösterilmesi zor olabileceğinden klinik pratikte tanı sıklıkla bir gece yapılan PSG ve ertesi gün yapılan ÇULT ile konulur. Tanı için öncelikle eşlik edebilecek başka bir uyku bozukluğu, başka bir hastalık ve ilaç veya madde kullanımı dışlanmalıdır. Ortalama uykuya dalma süresinin (uyku latansı) 8 dakika ve altına düşmesi ve gündüz yapılan ÇULT değerlendirmesinde 2 ve daha fazla sayıda REM uykusu ile başlayan uyku ataklarının(SOREM) gösterilmesi gerekir. Yeni tanı kriterlerine göre saptanan 2 SOREM'den birinin gece çekilen PSG'de görülmesi de kabul edilmektedir. Gece yapılan PSG'de de REM latansı 15 dakikadan daha kısadır.

Tıbbi bozukluğa bağlı hipersomni tanısı için ise yine hastanın en az üç aydır devam eden günlük önlenemez uyku ihtiyaı veya günlük uyku atakları olmalıdır. Gündüz uykululuğu altta yatan önemli bir tıbbi veya nörolojik bozukluğun sonucunda oluşmalıdır. Eğer ÇULT yapılmışsa, ortalama uyku latansı ≤ 8 dakika ve SOREM sayısı ikiden az olmalıdır. Bu semptomlar tedavi edilmemiş başka bir uyku bozukluğu, ilaç ve maddelerin etkileri ile daha iyi açıklanamamalıdır.

MS hastalarındaki narkolepsinin tedavi yönetimi için özel bir kılavuz yoktur. Bununla birlikte eğer narkolepsi akut bir demiyelinizan plağa bağlıysa tedavide öncelikle kortikosteroidler verilmelidir. MS ile ilişkisiz olan narkolepsili hastaların tedavisinde immünsüpresan ilaçların etkinliği gösterilememiştir(134). Narkolepsinin tedavisinde yaşam şekli değişikliği nerileri ve bazı ilaçlar yer alır(135). Modafinil farmakolojik olarak diğer SSS stimlanlarından farklı olarak alfa adrenerjik etki ile uyanıklık durumunun sürdürülmesine katkıda bulunur. Preklinik çalışmalarda modafinilin özellikle lateral hipotalamik nöronlarda uyanıklığın sürdürülmesinden sorumlu hipokretin-1 maddesinin üretimini aktive ettiği gösterilmiştir(136). Modafinilin narkolepsiyle ilişkili gün içi aşırı uykululuğu iyileştirdiği(137) ve MS ilişkili yorgunlukta etkin olabileceği gösterilmiştir(138). Bu da MS narkolepsi hastalarında görülen uykululuğun ve MS hastalarındaki yorgunluğun ortak ve i içe geçen bir immnpatolojik mekanizmaya bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Metilfenidat, sodyum oksibat, SSRI/SNRI larve trisiklik antidepressanlar gibi diğer ilaçlar GAU ve katapleksi tedavisinde kullanılabilirler(135).

REM uyku davranış bozukluğu (RDB)

REM uyku davranış bozukluğu(RDB), normal REM uykusundaki kas atonisi kaybı sonucu, rüyaların canlandırılması, rahatsız edici rüyalarla ilişkili anormal motor ve sözel hareketlerle karakterize bir parasomnidir(139). RDB idiyopatik olabilir veya Multisistem atrofi, Lewy cisimcikli demans ve Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıklarla ilişkili olabilir(140).

Genellikle yaşlı erkekleri etkiler ancak diğer yaş gruplarında ve kadınlarda da görülebilir. Prevelansı %0,38 ila %0,5 arasında değişir(141). Araştırmacılar REM uykusu sırasında kas tonusunun kontrolünü sağlayan, lokus seruleus ve retiküler formasyonla da bağlantılı olan pedinkülopontin nükleustaki lezyonların RDB'ye neden olabileceğine inanmaktadırlar(141). Bu nedenle MS eğer ponsta inflamatuvar destrüktif bir lezyon yaparsa RDB'ye yol açabilir. RDB ayrıca kullanılan birçok ilaçla da tetiklenebilir veya şiddetlenebilir özellikle SSRI'ların tetiklediği bilinmektedir, MS hastalarına da sıkça depresyon tedavisi için SSRI reçete edildiğinden bu konuda dikkatli olunmalıdır(142). MS hastasında RDB eğer akut atak esnasında ortaya çıktıysa tedavisi için kortikosteroidler verilmelidir(143), atağa bağlı değilse tedavideki ilk basamak ilaç klonazepamdır(144). Hastalığın tanısında gece boyunca video-PSG yapılmalıdır. ICSD-3 e göre RDB nin tanısı için hastalarda uyku sırasında ses çıkarma ve/veya kompleks motor hareketler olmalıdır. Bu davranışların REM uykusu sırasında olduğu PSG ile gösterilmeli ya da hastanın kendisirüya sırasında olduğunu tanımlamalıdır. PSG sırasında REM'de atoni görülmemesi gerekir ve bu klinik tablo başka bir uyku bozukluğu, tıbbi nörolojik bozukluğa ilaç ya da madde kullanımı ile açıklanamamalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

01.11.2017-01.11.2018 tarihleri arasında yapılan prospektif çalışmamıza, klinik olarak kesin MS tanısı almış olan, remisyon döneminde olan ve son 3 ayda steroid kullanmamış olan, yorgunluk, gündüz aşırı uykululuk ve uyku bozukluğu yakınması olan, 18 yaş üstü hastalar dahil edildi.

MS ile karışabilecek diğer hastalıkları (SLE, SSS Vaskuliti) olanlar, 18 yaşın altında olanlar, atak döneminde olanlar, son 3 ay içinde atak geçirmiş olanlar, son 3 ay içinde steroid (megadoz) kullanmış olanlar, başta respiratuar nedenli olmak üzere diğer sistemik hastalıklardan dolayı uyku bozukluğu tanısı olanlar, MS tanısı konulmadan önce depresyon, anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik bir bozukluk tanısı almış olanlar, MS tanısı almadan önce çeşitli nedenlerle uyku bozukluğu tanısı alıp bu açıdan çeşitli tedaviler almış olanlar, değerlendirme sırasında ve çok yakın geçmişte benzodiazepin, modafinil, melatonin gibi uyku üzerinedirekt etkili ilaç kullanmış olanlar çalışmamıza dahil edilmediler.

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi (K.S.Ü Tıbbi araştırmalar Etik Kurulundan 08.11.2017 tarih ve 01 karar no ile onay alınarak) Helsinki Deklarasyonu Kurallarına uygun olarak onam alındı.

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı genel ve uyku polikliniğinde nöroloji hekimi tarafından yapılan nörolojik değerlendirme, EDSS değerlendirmesi, nöro-görüntüleme yöntemleri ile takipli olup yorgunluk ve uyku bozukluğu şikayeti ile başvuran, EDSS skoru 3'ün altında olan bir gece boyunca PSG ve ertesi gün 5- nap ÇULT yapılarak toplamda 2 gün uyku laboratuvarımızda yatırılan ve diğer klinik ölçekler ve demografik veriler ile değerlendirilen 18 yaş üstü 41 hasta alındı. Bu hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, sigara kullanımı, ek hastalık olup olmadığı, noktüri olup olmadığı, kullandıkları ilaçlar, hastalık süresi, vücut kitle indeksleri (VKİ), EDSS skorları, Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ), Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ), Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği skorları (HAD-A,HAD-D), Huzursuz Bacaklar Sendromu tanısı olup olmadığı, Vizüel Analog Skalasına (VAS) a göre yaygın vücut ağrısı skorları, Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) skorları, Polisomnografi (PSG) ve ertesi gün yapılan 5- nap Çoklu Uyku Latans Testi (ÇULT) ile elde edilen verileri kaydedildi.

Hastalar hastalık seyrini değiştirici tedavilerden uyku üzerine olumsuz etkileri birçok kez ifade edilmiş olan interferon (IFN) kullananlar (n=25) ve diğerleri (n=16) olmak üzere iki gruba ayrılarak da ayrıca değerlendirildi.

Hastaların öznel ölçeklerinden aldıkları skorların birbirleriyle ve objektif testler sonucunda aldıkları tanılarıyla ve verileriyle aralarındaki ilişkilere bakıldı.

Tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalanarak alındı.

Kriterlere uyan 41 hastanın (30 kadın, 11 erkek) verileri toplandı. Ayrıntılı nörolojik muayeneleri ve özürllük ölçekleri Kurtze'nin genişletilmiş özürllük skorlaması ile yapıldı.

MS'de gündüz aşırı uykululuk, yorgunluk ve uyku bozuklukları ve ilişkili olabilecek durumlarınmtanı ve tespiti için aşağıdaki ölçekler, testler ve kriterler kullanılmıştır.

1) Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ) (Ek 1): Gündüz aşırı uykululuğun değerlendirilmesinde Epworth Uykululuk Ölçeği kullanılır. Bu ölçekte 8 soru bulunur. Her soruya hasta tarafından 0 ile 3 arası bir puan verilir. Toplam puan 0 ile 24 Aralığında hesaplanır. Ölçekte 10 puan üstü "gündüz aşırı uyku" hali olarak değerlendirilir. Bu ölçeğin Türkçe uyarlaması 1999 yılında Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(145).

2) EDSS (Expanded Disability Status Scale/Genişletilmiş Özürllük Durumu Ölçeği) (Ek 2): Hastalarımızda özürllük EDSS skoruna göre değerlenlendirilmiştir. Bu skorlama sistemi piramidal, serebellar, beyin sapı, duyuşal, bağırsak ve mesane, görşel, serebral ve diğer sistemleri değerlendirerek MS hastalarının özürllük düzeyini belirlemede kullanılmaktadır(146).

3) Yorgunluk şiddeti Ölçeği (Ek3): Hastaların yorgunluk yakınmaları Yorgunluk şiddet Ölçeği (YşÖ)kullanılarak değerlendirildi. Bu ölçekte 9 adet soru bulunmaktadır. Her bir soruda hastalardan 1'den 7'ye kadar puan değeri olan cevaplardan birini işaretlemeleri istenir. Toplam puan 9 ile 63 arasındadır, 36 ve üstü puanlar yorgunluk lehine kabul edilir Ölçeğin Türkiye için geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları 2007 yılında Armutlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ve Türkçe versiyonu geçerli ve güvenilir bulunmuştur(147).

4) Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanı Kriterleri (Ek 4): Hastalar Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Klinik Tanı Kriterleri kullanılarak HBS açısından değerlendirilmiştir. 4 klinik sorunun hepsine evet cevabını veren hastalar HBS tanısı almıştır. HBS taklitçisi semptomları olanlardan ayırt edilmiştir(148).

5) Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) (Ek 5): Hastalarda anksiyete ve depresyonu değerlendirmek için Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği kullanılmıştır. Son zamanlardaki günlük yaşam olayları sorgulanarak anksiyete ve depresyon değerlendirilmiştir.(149)HAD ölçeğinin Türkçe formunun kesme noktaları anksiyete alt ölçeği için 10 ve depresyon alt ölçeği için 7 olarak saptanmıştır. Aydemir ve arkadaşları tarafından HAD ölçeğinin Türkçe formunun geçerli ve güvenilir bir biçimde kullanılabileceği saptanmıştır(150).

6) Vizüel Analog Skala (VAS) (Ek 6): Hastaların yaygın vücut ağrılarının değerlendirilmesi için vizüel analog skala kullanılmıştır. Bu skalada hastalara ağrılarını 0 ile 10 arasında bir puan vermeleri istenmiştir.

7)Pittsburg uyku kalitesi indeksi (PUKİ) (Ek 7): Hastaların öznel uyku kalitesini değerlendirmek için Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi kullanılmıştır. Bu ölçekte 7 ana başlıkta sorular sorulur. Öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, uyku etkinliği, olası uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı, gündüz fonksiyonelliğine uykunun etkisi değerlendirilir. 5 ve altındaki puanlar iyi uyku kalitesine işaret ederken 5 in üstü puanlar kötü uyku kalitesini göstermektedir. Türkçe'ye 1996'da Ağargün ve arkadaşları tarafından kazandırılmış, geçerli ve güvenilir bulunmuştur(151).

8) Polisomnografi ve ertesi gün Çoklu Uyku Latans Testi Verileri: PSG Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Akredite Uyku Laboratuvarında bir gece boyunca yapılmıştır. Hastanın görüntüleri sertifikalı uyku teknisyenimiz tarafından infraruj kamera ile monitörize edilmiştir ve tüm gece boyunca ve ertesi gün ÇULT periyotlarında görüntü kaydı da yapılarak tüm bulguları kaydedilmiştir. Embla S4500 ve Embla N7000 marka Polisomnografi cihazları kullanılmıştır. Hastaların gece saat 22:00'de uyku laboratuvarına yatışı, sabah 06:00'de uyanması sağlanmıştır. Ertesi sabah 08:00, 10:00, 12:00, 14:00 ve 16:00 da başlamak üzere 20 şer dakikalık 5 nap (periyot) kayıtlanmıştır eğer uyku teknisyeni uykuya geçişi gördüyse kaydı 15 dakika daha devam ettirmiştir. Standart Polisomnografik kayıta 4 kanal EEG, çift kanal elektrookülogram, submental ve anterior tibial kaslara uygulanan

EMG ve EKG elektrotları kullanılmıştır. Termistör (oronazal airflow), pulsoksimetre, abdominal ve torasik beden hareket sensörleri uygulanmıştır. Tüm kayıtlar uyku uzmanı tarafından değerlendirilip raporlanmıştır.

PSG ve ÇULT skorlaması AASM'nin ICSD-3 sınıflamasına göre ve "AASM Manual for Scoring Sleep" önerilerine göre yapılmıştır.

9)Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Ek 9): Tüm hastalar çalışmamız hakkında bilgilendirilerek hepsinden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalanarak alındı.

Çalışmadan elde edilen verilerde tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama \pm standart sapma, minimum, maksimum ve medyan ile çeyreklikler arası genişlik olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik testi Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında 2x2 tablolarda Pearson Ki-Kare, RxC tablolarda ise Fisher's Exact Test kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman Rho Korelasyon katsayısı kullanıldı. İstatistik analizler için Jamovi ve JASP (jamovi project (2018). jamovi (Version 0.9.6.9) [Computer Software] ve JASP Team (2019). JASP (Version 0.10.2)[Computer software]) programları kullanılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-value) olarak dikkate alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilimdalı polikliniklerinde takip edilen 30'u (%73,17) kadın, 11'i (%26,83) erkek toplam 41 hasta alındı.

MS klinik alt tipi olarak sadece RRMS hastaları dahil edildi. Hastaların EDSS skorları temel alınarak EDSS skoru 3'ten küçük olan hastalar alındı. Hastaların medyan EDSS skorları 1 (1-2,5) idi. Ortalama EDSS skorları $1,2 \pm 0,4$ idi.

Hastalarımızın 27'si (%65,85) enjeksiyon tedavisi, 13'ü (%31,71) oral tedavi almaktaydı. Enjeksiyon tedavisi kullanan hastaların 25'i İnterferon beta kullanmaktaydı.

Tablo 7: Hastaların bazı demografik ve klinik bilgilerine ait tanımlayıcı istatistikler

	n (%) / Ort. \pm SS	Medyan [Min - Maks]
Cinsiyet		
Erkek	11 (26,83)	
Kadın	30 (73,17)	
EDSS	$1,2 \pm 0,4$	1 [1 - 2,5]
Tedavi		
Enjeksiyon tedavisi	27 (65,85)	
Kullanmıyor	1 (2,44)	
Oral	13 (31,71)	
Yaş	35 ± 9	34 [18 - 53]
Medeni Durum		
Bekâr	10 (24,39)	
Evli	31 (75,61)	
Hastalık Süresi (Yıl)	$5,3 \pm 3,04$	5 [1 - 13]
Noktüri	11 (26,83)	
Sigara	12 (29,27)	
Vücut Kitle İndeksi	$25,2 \pm 4,59$	25,63 [17,3 - 36,05]

Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı (%), sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve medyan [minimum – maksimum] şeklinde verildi. Ort. : Ortalama, SS: Standart Sapma, Min. : Minimum, Maks. : Maksimum

Hastaların cinsiyet ve medeni durumlarına göre EUÖ, YŞÖ, HAD-A, HAD-D, HBS varlığı, AHİ skoru, PLMI skoru, ÇULT Uyku latansı, hipersomnolans varlığı ve

OUAS varlığı karşılaştırıldı. Ortanca ve oranlar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 8: Hastaların bazı klinik bilgilerine ait tanımlayıcı istatistikler

	n (%) / Ort. \pm SS	Medyan [Min - Maks]
EUÖ	8 \pm 6	7 [0 - 23]
YŞÖ	45 \pm 17	50 [9 - 63]
HAD-A	10 \pm 4	9 [0 - 21]
HAD-D	8 \pm 5	8 [1 - 20]
VAS	4,7 \pm 3,1	4,5 [0 - 10]
HBS	5 (12,2)	
OUAS	26 (63,41)	
AHİ	9 \pm 9	6 [1 - 39]
Hipersomnolans	23 (56,1)	
Narkolepsi	2 (4,88)	
PEHB	12 (29,3)	
PLMI	16 \pm 35	0 [0 - 188]
Uyku Etkinliği (%)	86,17 \pm 10,72	87 [52,6 - 99]
PUKİ	8 \pm 4	8 [1 - 15]
PUKİ Uyku Kalitesi		
İyi	13 (31,71)	
Kötü	28 (68,29)	
Obezite	6 (14,63)	
Uyku Latansı (Dk)	22,7 \pm 27,3	11,5 [1 - 109]
N1 (%)	2,59 \pm 2,62	2 [0,3 - 17]
N2 (%)	52,5 \pm 9,64	52,2 [28,6 - 71,3]
N3 (%)	29,45 \pm 6,74	28,6 [14,5 - 45,8]
REM (%)	15,76 \pm 7,33	16,8 [1,8 - 34,7]
İlk REM Latansı	147,1 \pm 90,5	116,5 [46 - 376]
ÇULT Uyku Latansı	8,2 \pm 4,5	7,7 [0,8 - 17,5]
SOREM	1 \pm 1	0 [0 - 4]
İnterferon Beta Tedavisi		
Kullanıyor	25 (61,0)	
Kullanmıyor	16 (39,0)	

Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı (%), sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve medyan [minimum – maksimum] şeklinde verildi. Ort. : Ortalama, SS: Standart Sapma, Min. : Minimum, Maks. : Maksimum.

HAD-A ölçeğine göre 20(%48,8) hastada anksiyete vardı. HAD-D ölçeğine göre 24(%58,5) hastada depresyon vardı.

EUÖ'ye göre sadece 14(%34,1) hastada gündüz aşırı uykululuk saptandı. PSG-ÇULT'a göre ise hastaların 23(%56,1)'üne hipersomnolans tanısı konuldu. İki (%4,88) hastada ise narkolepsi tespit edildi. Objektif verilere göre toplamda 25 (%60,9) hastada patolojik uykululuk vardı.

Hastalarımızın VAS'a göre ortalama yaygın vücut ağrısı puanları $4,7\pm 3,1$ di.

PUKİ'ye göre hastaların 28(%68,29)'inin uyku kalitesi kötüydü.

41 hastanın 37(%90,24)'sinde PSG-ÇULT'a göre uyku bozukluğu (OUAS, Hipersomnolans, HBS, PEHB, narkolepsi) saptandı.

Yorgunluk Şiddet ölçeği verilerine göre hastalarımızın 30'unda (%73,2) yorgunluk saptandı.

Yorgunluğu olan hastaların uyku bozukluğu tanıları analiz edildiğinde 15 hastada sadece OUAS, 1 hastada sadece HBS, 2 hastada sadece PEHB vardı. Bir hastada hem HBS hem de PEHB'ünü birlikte saptadık. Bir hastada hem HBS hem OUAS hem de PEHB saptadık. İki hastamızda hem OUAS hem de HBS birlikteliği vardı. İki hastada hem OUAS hem de PEHB birlikteliği vardı. Bir hastamızda hem narkolepsi hem de PEHB'ünü birlikte saptadık. Bir hastamızda sadece hipersomnolans tespit ettik. 4 hastamızın uyku verilerini normal olarak değerlendirdik.

Yorgunluğu olan 30 hastanın 26(%86,6)'sında uyku bozukluğu (OUAS, Hipersomnolans, PEHB, HBS) saptandı. Onbeşinde(%50) anksiyete, 22(%73,3)' sinde depresyon, 14(%46,6)'ünde hem anksiyete hem de depresyon eşlik etmekteydi. Hastaların 15(%50)'inde EUÖ ine göre patolojik uykululuk vardı. Onbeş hastada PSG-ÇULT'a göre hipersomnolans ve narkolepsi olmak üzere toplam 16(%53) hastada patolojik uykululuk vardı.

Yorgunluğu olan 30 hastanın 21(%70)'inde PUKİ uyku kalitesi kötü olarak saptandı.

Hastaların PSG deki ortalama uyku etkinliği $\%86,17\pm 10,72$ idi.

Hastaların 5'i (%12,2) HBS tanısı aldı. Bu olguların 4(%80)'ünde PEHB saptadık.

Periyodik ekstremite bacak hareketleri (PLMI) indeksi ortalama 16 ± 35 ti. PSG kayıtlarında periyodik ekstremite bacak hareketleri olan 19 hasta AASM'ye göre değerlendirildiğinde 12 sinde (%29,3) PEHB tanısı konuldu.

Hastaların 6'sında (%14,63) obezite vardı. VKİ ortalaması 25,2±4,6 ydi medyan 25,6 (17,3-36,1) idi.

PSG sonrasında hastaların 26'sında (%63,41) OUAS tespit edildi. Ortalama AHİ skorları 9±9 du medyan 6 (1-39). AHİ skorlarına göre hastalarımızın 20'sinde (%48,78) hafif şiddette, 4'ünde (%9,75) orta şiddette, 2'sinde (%4,87) ağır şiddette OUAS tespit edildi. OUAS tanısı alan 26 hasta arasından sadece 6 (%23,07)'sında aynı zamanda obezite de vardı. 20'sinde (%76,92) obezite eşlik etmemekteydi. Ağır OUAS tanısı alan hastalarımız 2. kez uyku laboratuvarına yatırılarak n-auto-CPAP tedavisine başlandı. İki hastamızda (%4,87) OUAS 'a ek olarak Santral tipte apne de tespit edildi.

PSG-ÇULT verilerimiz toplumun ortalama uyku parametreleriyle karşılaştırılacak olursa uyku latansında gecikme, N3 süresinde uzama ve REM süresinde kısalma, ilk REM latansında gecikme tespit edildi.

Tablo 9'da hastaların yaş ve hastalık süreleri ile bazı klinik ve objektif parametreler arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı. Buna göre yaş ile AHİ skoru arasında, anlamlı, zayıf, aynı yönlü ve doğrusal bir ilişki saptandı (p=0,023). Hastaların yaşı arttıkça, AHİ skorlarının da arttığı söylenebilir. Diğer yandan hastalık süresi ile uyku latansı arasında aynı yönlü, zayıf, anlamlı ve doğrusal bir ilişki olduğu görüldü (p=0,039). Hastalık süresi arttıkça, uyku latansının da arttığı söylenebilir. Diğer karşılaştırmalar incelendiğinde, değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ve doğrusal ilişki olmadığı saptandı (her biri için p>0,05).

Tablo 9:Yaş ve Hastalık Süresi ile bazı klinik ve objektif parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesi

	Yaş		Hastalık Süresi	
	Spearman's rho	p	Spearman's rho	p
EUÖ	-0.079	0.625	-0.010	0.949
YŞÖ	0.197	0.217	0.115	0.473
HAD-A Skoru	0.213	0.182	0.068	0.673
HAD-D Skoru	0.080	0.621	0.111	0.490
AHİ	0.355*	0.023	0.018	0.910
PLMI	0.171	0.286	0.209	0.190
PUKI	0.001	0.999	0.158	0.324
Uyku latansi (Dk)	0.175	0.274	0.324*	0.039
N1	0.320	0.041	0.094	0.558
N2	-0.007	0.964	0.025	0.879
N3	-0.092	0.565	-0.024	0.880
REM	0.108	0.502	-0.092	0.565
İlk REM latansı	-0.222	0.163	-0.047	0.770
Min O2 saturasyonu	-0.274	0.083	0.075	0.641
ÇULT uyku latansı	0.150	0.350	0.999	0.997
SOREM	-0.141	0.380	0.250	0.115

Spearman Rho Korelasyon katsayısı kullanıldı. Kalın olarak verilen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (*p<0,05).

Tablo 10’da İnterferon beta kullanım durumuna göre bazı klinik parametreler karşılaştırıldı. Buna göre interferon beta kullanımına göre yalnızca ÇULT testindeki uyku latans ortancaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,048$). İnterferon Beta tedavisi kullanan hastaların ÇULT uyku latans ortancası, kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görüldü. Diğer karşılaştırmalar incelendiğinde, tedavide interferon beta kullanım durumuna göre ortanca ve oranlar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varıldı (her biri için $p>0,05$)

Tablo 10: Tedavi kullanma durumuna göre bazı klinik ve objektif parametrelerin karşılaştırılması

	Tedavi İnterferon Beta		p
	Kullanıyor (n=25)	Kullanmıyor (n=16)	
OUAS (%)	15 (60.0)	11 (68.8)	0.814
HBS (%)	2 (8.0)	3 (18.8)	0.362
Hipersomnolans (%)	16 (64.0)	7 (43.8)	0.341
EUÖ (median [IQR])	8.0 [4.0 - 12.0]	6.5 [4.2 - 8.8]	0.376
YŞÖ (median [IQR])	50.0 [31.0 - 61.0]	45.5 [33.2 - 57.8]	0.355
HADA (median [IQR])	9.0 [6.0 - 14.0]	9.5 [7.0 - 12.2]	0.861
HADD (median [IQR])	8.0 [4.0 - 9.0]	7.5 [5.8 - 11.0]	0.397
PLMI (median [IQR])	0.0 [0.0 - 16.0]	2.0 [0.0 - 18.0]	0.652
PUKİ (median [IQR])	8.0 [5.0 - 11.0]	7.0 [4.0 - 12.0]	0.957
ÇULT uyku latansı (median [IQR])	6.1 [3.9 - 10.6]	9.1 [6.7 - 13.8]	0.048
Uyku latansı dk (median [IQR])	10.0 [4.0 - 32.0]	12.5 [4.9 - 35.0]	0.678
N1 (median [IQR])	1.7 [1.3 - 2.4]	2.5 [1.6 - 3.0]	0.177
N2 (median [IQR])	51.2 [46.3 - 56.1]	54.0 [46.8 - 60.1]	0.530
N3 (median [IQR])	28.6 [26.0 - 31.5]	28.2 [24.8 - 32.3]	0.820
REM (median [IQR])	17.0 [9.3 - 21.1]	15.2 [9.9 - 20.6]	0.602
İlk REM Latansı (median [IQR])	105.0 [84.0 - 171.5]	140.2 [88.8 - 190.1]	0.593
Minimum O2 Satürasyonu (median [IQR])	92.0 [90.0 - 93.0]	92.0 [91.0 - 93.2]	0.580
SOREM (median [IQR])	0.0 [0.0 - 0.0]	0.0 [0.0 - 1.0]	0.693

Medyan [IQR] olarak tanımlayıcı istatistik verilen karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayı (%) olarak özetlenen karşılaştırmalarda Fisher Exact testi kullanıldı. Kalın olarak belirtilen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,05$). IQR: Interquartile Range (Çeyreklikler Arası Genişlik)

Tablo 11 ve 12’de hastaların EUÖ, YŞÖ, HAD-A, HAD-D, VAS ve PUKİ skorları ile bazı klinik parametreler arasındaki ilişkiler incelendi. Buna göre YŞÖ skoru ile HAD-A ve HAD-D skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde aynı yönlü, orta düzeyde ve doğrusal bir ilişki olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,019$ ve $p<0,001$). Hastaların YŞÖ skoru arttıkça, HAD-A ve HAD-D skorlarının da arttığı söylenebilir. Diğer yandan HAD-A ile HAD-D ve PUKİ skorları arasında orta düzeyde, aynı yönlü, istatistiksel olarak anlamlı ve doğrusal bir korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,014$). Hastaların HAD-A skorları arttıkça, HAD-D ve PUKİ skorlarının da arttığı söylenebilir. HAD-D skoru ile VAS ve PUKİ skorları arasında istatistiksel olarak

anlamli, orta düzeyde, aynı yönlü ve doğrusal bir ilişki olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,014$). Hastaların HAD-D skorları arttıkça, VAS ve PUKİ skorlarının da arttığı söylenebilir. Diğer karşılaştırmalar incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı ve doğrusal korelasyon olmadığı sonucuna varıldı (her biri için $p>0,05$)

Tablo 11:Hastaların EUÖ, YŞÖ, HAD-A skorları ile bazı klinik ve objektif parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi.

	EUÖ		YŞÖ		HAD-A	
	Spearman's rho	p	Spearman's rho	p	Spearman's rho	p
YŞÖ	0.182	0.256	-	-	-	-
HAD-A	0.079	0.623	0.365*	0.019	-	-
HAD-D	0.170	0.288	0.562*	<0.001	0.646*	<0.001
VAS	-0.103	0.523	0.239	0.132	0.147	0.360
PUKİ	0.128	0.426	0.195	0.223	0.333*	0.033
PLMI	0.212	0.183	-0.040	0.805	-0.099	0.538
Uyku latansı dk	-0.239	0.132	0.285	0.071	0.115	0.475
N1	-0.206	0.197	0.071	0.660	0.279	0.077
N2	0.015	0.928	0.047	0.770	-0.036	0.825
N3	0.068	0.672	0.004	0.982	0.287	0.069
REM	-0.007	0.965	-0.153	0.341	-0.198	0.214
İlk REM latansı	0.218	0.171	0.100	0.533	0.208	0.191
Minimum O2 Satürasyonu	0.304	0.054	-0.040	0.804	0.189	0.238
ÇULT uyku latansı	-0.259	0.102	0.139	0.386	-0.001	0.994
SOREM	0.135	0.401	0.237	0.136	0.239	0.133

Tablo 12:Hastaların HAD-D, VAS ve PUKİ skorları ile bazı klinik ve objektif parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi

	HAD-D		VAS		PUKİ	
	Spearman's rho	p	Spearman's rho	p	Spearman's rho	p
YŞÖ	-	-	-	-	-	-
HAD-A	-	-	-	-	-	-
HAD-D	-	-	-	-	-	-
VAS	0.445*	0.004	-	-	-	-
PUKİ	0.382*	0.014	0.137	0.392	-	-
PLMI	0.022	0.890	0.156	0.329	-	-
Uyku latansı dk	0.238	0.134	0.105	0.515	0.075	0.642
N1	0.192	0.229	0.071	0.661	0.094	0.560
N2	-0.064	0.690	0.068	0.674	-0.079	0.625
N3	0.123	0.444	-0.029	0.857	0.183	0.253
REM	-0.075	0.643	-0.079	0.622	-0.066	0.680
İlk REM latansı	0.179	0.262	0.030	0.852	0.301	0.056
Min O2 Satürasyonu	0.187	0.243	0.023	0.888	-0.020	0.901
ÇULT uyku latansı	0.059	0.712	0.076	0.635	-0.303	0.054
SOREM	0.233	0.142	-0.249	0.117	0.247	0.119

Spearman Rho Korelasyon katsayısı kullanıldı. Kalın olarak verilen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (* $p<0,05$).

Tablo 13'de OUAS varlığı ile bazı klinik ve objektif parametreler arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde herhangi bir anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 13: OUAS varlığı ile bazı klinik ve objektif parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi

	OUAS Varlığı		p
	Var (n=26)	Yok (n=15)	
EUÖ (median [IQR])	7.0 [4.0 - 12.0]	8.0 [4.5 - 10.0]	0.817
YŞÖ (median [IQR])	51.0 [32.2 - 61.0]	50.0 [32.5 - 58.0]	0.625
HADA (median [IQR])	9.0 [7.0 - 11.8]	10.0 [6.0 - 13.5]	0.734
HADD (median [IQR])	8.0 [5.0 - 9.8]	6.0 [4.5 - 9.0]	0.549
PLMI (median [IQR])	0.0 [0.0 - 11.8]	0.0 [0.0 - 18.5]	0.791
PUKI (median [IQR])	8.5 [5.2 - 11.8]	6.0 [5.0 - 9.5]	0.308
ÇULT uyku latansı (median [IQR])	7.3 [4.7 - 10.2]	7.8 [4.0 - 13.2]	0.818
Uyku latansı dk (median [IQR])	11.0 [4.6 - 29.4]	11.5 [4.2 - 37.2]	0.882
N1 (median [IQR])	2.0 [1.4 - 2.9]	1.8 [1.2 - 2.9]	0.674
N2 (median [IQR])	51.3 [46.5 - 60.4]	53.3 [47.8 - 57.0]	0.705
N3 (median [IQR])	27.6 [24.3 - 31.7]	31.3 [26.8 - 33.4]	0.316
REM (median [IQR])	17.9 [12.2 - 21.2]	11.0 [9.3 - 17.4]	0.155
İlk REM latansı (median [IQR])	99.5 [86.2 - 170.1]	143.5 [77.5 - 183.8]	0.685
SOREM (median [IQR])	0.0 [0.0 - 0.0]	0.0 [0.0 - 1.0]	0.414

Mann Whitney U testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler medyan [IQR] olarak verildi. Kalın olarak belirtilen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,05$). IQR: Interquartile Range (Çeyreklikler Arası Genişlik)

Tablo 14'de HBS varlığı ile bazı klinik ve objektif parametreler arasındaki ilişkinin incelendiğinde HBS olan hastalarda PLMI indeksi anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,010$). Diğer karşılaştırmalar incelendiğinde, ortancalar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (her biri için $p>0,05$).

Tablo 14: HBS varlığı ile bazı klinik ve objektif parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi

	HBS Varlığı		p
	Var (n=5)	Yok (n=36)	
EUÖ (median [IQR])	6.0 [1.0 - 7.0]	8.0 [4.0 - 12.0]	0.187
YŞÖ (median [IQR])	52.0 [38.0 - 60.0]	50.0 [30.8 - 61.0]	0.704
HADA (median [IQR])	13.0 [7.0 - 15.0]	9.0 [6.0 - 12.0]	0.289
HADD (median [IQR])	8.0 [7.0 - 17.0]	8.0 [4.8 - 9.0]	0.326
PLMI (median [IQR])	65.0 [28.0 - 87.0]	0.0 [0.0 - 12.2]	0.010
PUKI (median [IQR])	11.0 [7.0 - 12.0]	7.5 [4.8 - 10.2]	0.208
ÇULT uyku latansı (median [IQR])	7.0 [4.8 - 8.0]	7.8 [4.6 - 10.9]	0.577
Uyku latansı dk (median [IQR])	19.0 [4.0 - 58.0]	11.0 [4.5 - 32.6]	0.523
N1 (median [IQR])	2.6 [1.3 - 4.1]	1.9 [1.4 - 2.6]	0.485
N2 (median [IQR])	52.2 [51.2 - 64.8]	52.8 [46.2 - 58.4]	0.647
N3 (median [IQR])	28.6 [27.1 - 31.3]	28.5 [25.0 - 31.9]	0.936
REM (median [IQR])	16.4 [6.5 - 17.9]	16.9 [9.6 - 21.2]	0.381
İlk REM latansı (median [IQR])	116.5 [76.0 - 180.0]	111.5 [85.1 - 179.6]	1.000
SOREM (median [IQR])	0.0 [0.0 - 1.0]	0.0 [0.0 - 0.2]	0.556

Mann Whitney U testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler medyan [IQR] olarak verildi. Kalın olarak belirtilen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,05$). IQR: Interquartile Range (Çeyreklikler Arası Genişlik)

Tablo 15'de hipersomnolans varlığı ile bazı klinik ve objektif parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde hipersomnolans olan hastaların PLMI ve PUKİ skor ortancaları anlamlı düzeyde daha yüksekti (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,028$).

Hipersomnolanslı olan hastaların ÇULT uyku latansı, olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p<0,001$).

Tablo 15: Hipersomnolans varlığı ile bazı klinik ve objektif parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Hipersomnolans Varlığı		p
	Var (n=23)	Yok (n=18)	
EUÖ (median [IQR])	7.0 [4.5 - 12.0]	7.5 [3.2 - 11.8]	0.864
YŞÖ (median [IQR])	52.0 [34.5 - 60.5]	45.5 [27.0 - 60.8]	0.494
HADA (median [IQR])	10.0 [8.0 - 14.0]	7.0 [6.0 - 10.0]	0.071
HADD (median [IQR])	8.0 [5.0 - 9.5]	7.5 [4.2 - 9.0]	0.579
PLMI (median [IQR])	12.0 [0.0 - 26.0]	0.0 [0.0 - 0.0]	0.003
PUKI (median [IQR])	9.0 [6.0 - 12.0]	5.5 [4.0 - 8.0]	0.028
ÇULT uyku latansı (median [IQR])	5.5 [4.4 - 7.0]	12.1 [9.5 - 14.4]	<0.001
Uyku latansı dk (median [IQR])	11.5 [3.2 - 35.0]	12.0 [5.0 - 32.9]	0.554
N1 (median [IQR])	2.0 [1.5 - 3.2]	2.0 [1.2 - 2.5]	0.454
N2 (median [IQR])	52.2 [48.8 - 56.4]	51.3 [45.1 - 60.4]	0.793
N3 (median [IQR])	31.1 [26.2 - 32.1]	27.6 [24.4 - 31.1]	0.408
REM (median [IQR])	13.5 [9.3 - 17.9]	19.6 [10.2 - 21.8]	0.093
İlk REM latansı (median [IQR])	118.0 [87.0 - 202.5]	93.2 [70.0 - 165.1]	0.281
SOREM (median [IQR])	0.0 [0.0 - 0.5]	0.0 [0.0 - 0.8]	0.960

Mann Whitney U testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler medyan [IQR] olarak verildi. Kalın olarak belirtilen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,05$). IQR: Interquartile Range (Çeyreklikler Arası Genişlik)

5. TARTIŞMA

Multiple skleroz santral sinir sisteminin kronik, inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalıdır. Kompleks gen-çevre etkileşimlerinin neden olduğu heterojen, multifaktöriyel ve immün aracılı bir hastalık olup patolojik özelliği beynin ve spinal kordun beyaz ve gri maddesinde ortaya çıkan demiyelinizasyonların ve akson hasarlarının birikimidir(1). Hastalığın kendisinin primer olarak yol açtığı özürllülüğün yanısıra özellikle yorgunluk, gündüz aşırı uykululuk, anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları, ağrı gibi faktörler de sekonder olarak özürllülüğü arttırmakta ve hastaların günlük yaşamsal faaliyetlerini etkilemektedir. Var olan özürllülüğe katkıda bulunan bu çok sayıdaki faktör nedeniyle birçok MS hastası iş ve eğitim hayatlarında çabuk yorulan, uykusuna karşı koyamayan kişiler olarak işten çıkarılma veya eğitim hayatını tamamlayamama gibi tehlikelerle yüzleşmektedirler(152). Bunun sonucu olarak da anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik komorbiditeler geliştirme olasılıkları daha da yükselip kısır döngüye girebilmektedir. Hastaların çoğunluğu motor ve duysal semptomları geliştiğinde atak geçirdiğini anlayıp hekime başvurursa da yorgunluk, gündüz aşırı uykululuk gibi şikayetlerini kolayca ifade edemeyebilir veya diğer gürültülü semptomların gölgesinde hekime söyleyecek kadar önemsemeyebilirler. Ayrıca hastalar birbiriyle iç içe geçen, yakından ilişkili ancak iki ayrı kavram olan yorgunluk ve gündüz aşırı uykululuğu yanlışlıkla birbirlerinin yerine kullanabilmektedirler.

Gündüz aşırı uykululuk ve yorgunluk kolaylıkla karıştırılabilir. Henüz tanı almamış bir uyku bozukluğu olan ve gündüz aşırı uykululuğu olan hastaların çoğu semptomlarını anlatırken yorgunluk kelimesini kullanabilirler. MS olmayan 190 OUAS olan hastanın incelendiği çalışmada gündüz aşırı uykululuğun objektif kanıtları olmasına rağmen hastaların %57'si problemlerini anlatırken yorgunluk kelimesini kullanmışlardır(153).

Yorgunluk, kişinin kendisi veya bakım vereni tarafından fark edilen, günlük olağan aktiviteleri sürdürmede güçlüğü yol açan subjektif zihinsel veya fiziksel enerji azlığı olarak tanımlanır(79). Hastalar bitkinlik, bıkkınlık, tükenmişlik, halsizlik ve yıpranmışlık hissederler ve bunlar her zaman uyku problemleriyle ilişkili olmayabilir anksiyete, depresyon, ağrı, spastisite ve kullanılan tedavilerin de etkisine bakılmalıdır. Hastaların sosyal ve meslek hayatlarını etkileyebilmektedir. Bazı ölçekler ile subjektif

olarak değerlendirilebilir ancak objektif değerlendirme için maalesef güvenilirliği ve geçerliliği ispatlanmış bir test yoktur. Subjektif değerlendirmede Yorgunluk Şiddet Ölçeği kullanılır ve bu ölçek için kritik kesme değeri 36 ve üstüdür.

MS hastalarının %50-80'inde yorgunluk rapor edilmiştir(154). MS hastalarının yaklaşık %55'i yorgunluğun en kötü semptomlarından biri olduğunu belirtmektedir(155). Hastaların %40 kadarı da kendilerini en dizabil hale getiren yakınma olduğunu belirtmektedir(156). Literatürde MS hastalarında yorgunluk sıklığını ve sebeplerini değerlendiren çok sayıda çalışma vardır ve çoğunun bulduğu oranlar benzerdir. Biz çalışmamıza polikliniklerimize yorgunluk, gündüz aşırı uykululuk ve kötü uyku şikayetleriyle başvuran EDSS skoru 3'ün altında olan, ambulatuvar olan, hastalık süreleri nispeten uzun olmayan ve sadece RRMS olan hastaları dahil ettik. Bu dahil edilme kriterleri göz önüne alındığında bu tip hastalarda spastisite, ağrı, özürülük, anksiyete ve depresyon gibi faktörlerin uykuya ve yorgunluğa olan etkisinin göreceli olarak daha az olduğu varsayılabilir.

YŞÖ'ye göre 41 hastamızın 30(%73,2)'unda yorgunluk saptadık.

Kaynak ve arkadaşları yorgunluğu olan 27 MS hastasının uyku yapısını inceledikleri çalışmalarında bu hastalarda PUKİ skorunda, uyku etkinliği indeksinde, uykuyu sürdürme indeksinde, uyku başlangıcı sonrası uyanma süresinde, toplam arousal indeksinde ve periyodik ekstremite hareketleri indeksinde anormallikler saptamışlardır ve MS'in fragmente uykuya yol açabileceği kanaatine varmışlardır(157). Bizim çalışmamızda benzer şekilde YŞÖ ve uyku etkinliği arasında ilişki saptansa da yorgunluğu olan hastalarda PUKİ ve YŞÖ skorları arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.(p=0,223)

Attarian ve arkadaşları 15 yorgunluğu olan ve 15 yorgunluğu olmayan MS hastasının uykusunu aktigrafi kullanarak incelemişler, yorgunluğu olan hastaların 12'sinde bozulmuş uyku ve bozulmuş sirkadien ritim olduğunu saptamışlardır. Ayrıca MS yorgunluğu ile EUÖ ile değerlendirilmiş olan GAU arasında önemli bir korelasyon saptamışlardır(158). Biz PSG-ÇULT tabanlı çalışmamızda EUÖ ve YŞÖ arasında herhangi bir korelasyon saptamadık(p=0,256).

Strober ve arkadaşları MS yorgunluğunun bağımsız belirleyicilerinin neler olabileceğini değerlendirdikleri çalışmalarında en büyük faktörün uyku bozuklukları olduğunu, hastalık ciddiyetinin ve depresyonun da önemli katkı yaptığını

belirtmişlerdir(159). Biz çalışmamızda benzer şekilde yorgunluğu olan hastaların büyük çoğunluğunda uyku bozukluğu olduğunu gördük.

Veauthier ve arkadaşları yorgunluğu olan hangi MS hastasını bir uyku uzmanına yönlendirelim adlı çalışmalarında PUKİ için en iyi kesme değerinin 5'in üstü olduğunu, PUKİ ve yorgunluk skalalarında pozitif olanların sensitivitesinin daha yüksek olduğunu, yorgunluğu olan her hastanın mutlaka uyku bozuklukları açısından dikkatlice değerlendirilmesi gerektiğini ve PUKİ >5 ve MFIS (Modified fatigue İmpact Scala) skoru >34 olan hastaların mutlaka bir uyku uzmanına yönlendirilip PSG yapılması gerektiğini vurgulamışlardır(160). Bu araştırmacılar uyku bozukluğunun objektif değerlendirmesi için sadece PSG kullanmıştır biz ise hem nokturnal PSG ve hem de ertesi gün 5 nap ÇULT kullandık. Yorgunluk değerlendirmesi için YŞÖ kullandık. Hastalarımızda yorgunluk eşlik etse de etmese de PUKİ'nin uyku bozukluklarını göstermede benzer sensitivitede olduğunu gördük. Yorgunluğu olan hastalarımızın PSG-ÇULT verilerini analiz ettiğimizde %86,6'sında altta yatan uyku bozukluğu saptadığımızdan dolayı eğer hasta semptomu olduğundan dolayı bize başvurmuşsa ve öznel ölçeklerde hastamızda yorgunluk saptamışsak bu hastaların mutlaka bir uyku uzmanına yönlendirilmesi ve objektif testlerden PSG'ye ek olarak ertesi gün ÇULT da yapılmasını önermekteyiz.

Hastalarımızın özellikle de yorgunluk şikayetini primer olarak hastalığın kendisine atfedip sekonder olarak altta yatan ve katkıda bulunan sebepleri tanımayıp tedavi etmemek çok büyük bir yanlış olacaktır. Yorgunluğu olan 30 hastanın 26(%86,6)'sında uyku bozukluğu (OUAS, Hipersomnolans, PEHB, HBS) saptandı. Onbeşinde(%50) anksiyete, 22(%73,3)'sinde depresyon, 14(%46,6)'ünde hem anksiyete hem de depresyon eşlik etmekteydi. Hastaların 15(%50)'inde EUÖ'ye göre patolojik uykululuk vardı. Onbeş hastada PSG-ÇULT'a göre hipersomnolans ve narkolepsi olmak üzere toplam 16(%53) hastada patolojik uykululuk vardı. Bu da EUÖ nin tek başına sensitivitesi düşük iken yorgunluğu olan hastalarda sensitivitesinin daha yüksek olduğuna işaret etmektedir.

Uykululuğun tanımı ise ICSD-3'te açıkça yapılmıştır ve yorgunluktan farklıdır. Günün uyanık kalınması gereken epizotlarında uyanık kalmakta zorlanma, önlenemez uyku atakları ve uyuma ihtiyacı hissetmektir. Uyanıklık seviyesinde azalma vardır. Uyuyakalmaya eğilim vardır. Dinlenmek için uzanıldığında uyanık kalmakta zorlanılır. Subjektif olarak değerlendirilmesinde EUÖ kullanılır. EUÖ inin kritik kesme değeri

10'un üzeridir. Objektif olarak değerlendirilmesi için Uyanıklığı sürdürme testi veya ÇULT kullanılır. Bu nedenle değerlendirilmesi, tanısı ve tedavi yönetimi birbirinden farklı olan bu iki kavramı hekim olarak ayırt etmemiz gerekmektedir(161). Bu iki kavramı ayırt ederek değerlendirmek bu patolojilerin altta yatan biyolojik mekanizmalarını da anlamamıza yarar sağlayacaktır.

Merkelbach ve arkadaşları MS hastalarının %20 kadarında patolojik uykululuk olduğunu rapor etmişlerdir(162). Çalışmamızda EUÖ ölçeğine göre sadece 14(%34,1) hastada gündüz aşırı uykululuk saptandı. PSG-ÇULT'a göre ise hastaların 23(%56,1)'üne hipersomnolans tanısı konuldu. İki hastada ise (%4,88) narkolepsi tespit edildi. Objektif verilere göre toplamda 25 (%60,9) hastada patolojik uykululuk vardı. Bu açıdan bakıldığında semptomu olan hastalarda gündüz aşırı uykululuğutek bir öznel ölçek ile değerlendirip, ölçekten patolojik puan almayanları normal kabul edecek olursak ve objektif testler uygulamazsak hastaların yaklaşık olarak yarısını atlıyor olacağımız gerçeğiyle yüzleşiriz. Bu nedenle gündüz aşırı uykululuk değerlendirmesinde EUÖ nin tek başına yetersiz kaldığını ve şikayeti olan hastalara mutlaka PSG ve en önemlisi de ertesi gün ÇULT yapmamız gerektiğini düşünmekteyiz.

Uyku kalitesini öznel bir ölçek olan PUKİ ile kesme değerini 5'in üstü olarak kabul edip değerlendirdiğimizde hastalarımızın 28(%68,29)'inin uyku kalitesi kötüydü, 13(%31,71)'ünün uyku kalitesi iyiydi. Kırkbir hastanın 37(%90,24)'sinde PSG-ÇULT a göre uyku bozukluğu tanısı (OUAS, Hipersomnolans, HBS, PEHB, narkolepsi) saptandı. Bu nedenle MS hastalarında uyku kalitesini değerlendirmede hastaların yorgunluğu olsa da olmasa da PUKİ nin yol göstericilik oranının iyi olduğu sonucu çıkarılabilir.

Yorgunluk ile iç içe geçebilen gündüz aşırı uykululuğu ve yorgunluğa katkıda bulunan uyku bozuklukları son yıllarda birçok çalışmaya konu olmuştur. Özellikle MS yorgunluğu, sebepleri ve ilişkili oldukları durumlarla ilgili literatürde oldukça fazla yayın bulunmaktadır. Ancak MS hastalarında uykululuğu ve sıklığını değerlendiren sistematik bir çalışma yoktur. Popp ve ark, 2017 yılında literatürde EUÖ'nin değerlendirme ölçeği olarak kullanıldığı tüm çalışmaları tarayarak sistematik bir gözden geçirme yapmışlardır.48 tane orijinal makale incelemişlerdir. 19 çalışmada EUÖ ve YŞÖ arasında korelasyon olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamız bu bilgiyi desteklememiştir. EUÖ skorları ile YŞÖ skorları arasında bir herhangi bir korelasyon saptamadık (p=0,256). MS hastalarındaki uyku bozukluklarını objektif olarak

değerlendiren 9 tane PSG çalışması ve 2 tane de aktigrafi çalışması bulmuşlardır. Çalışmaların birçoğunda MS hastalarındaki yorgunluğun klinik önemi vurgulanırken gündüz aşırı uykululuğunun daha az sıklıkta ve ciddiyette olduğu belirtilmiştir. Biz de çalışmamızda yorgunluğun öneminin altını çizdik ve literatür ile uyumlu bulduk. Ancak gündüz aşırı uykululuğun daha az sıklıkta olmasını, literatürde yapılan çalışmalarda sadece EUÖ gibi öznel ölçekler kullanılmasına bağlıyoruz zira bizim çalışmamızda da EUÖ göre %34,1 imiş gibi görünen patolojik uykululuk oranını PSG ve ertesı gün yaptığımız ÇULT verilerine göre gerçekte %60,9 oranındaydı. Bu nedenle öznel ölçeklerin gündüz aşırı uykululuk değerlendirmesinde yetersiz kaldığına bir kez daha vurgu yapmak isteriz. Genellikle yorgunluk ve gündüz aşırı uykululuk ile uykuda solunum bozuklukları ve PEHB ilişkilendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda gündüz aşırı uykululuğunun eşlik etmediği yorgunluk sık iken, yorgunluk olmadan gündüz aşırı uykululuğun nadir olduğu kanaatine varılmıştır(161). Bizim çalışmamızda da bu bilgilerle uyumlu olarak en sık uykuda solunum bozuklukları ve PEHB altta yatan sebepler olarak saptanmıştır.

Chen ve ark. Çindeki MS hastalarındaki uyku bozukluklarını saptamak için bir polisomnografi çalışması yapmışlardır. Bu çalışmaya 1 yıllık periyotta 18 yaşından büyük 21 ardışık ve ilişkisiz MS hastası ve 10 kontroldahil edilmiştir. Hastalara PUKİ, YŞÖ, EUÖ, anksiyete ve depresyon ölçekleri uygulanmıştır. Hastalar yorgunluğu olan, yorgunluğu olmayan ve kontrol olarak ayırılıp verileri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak MS hastalarının %61,9 unda uyku kalitesinin kötü olduğunu saptamışlardır. PUKİ'nin EDSS skorlarıyla korele olduğunu bulurken, depresyon ve anksiyete skorlarıyla korelasyon saptamamışlardır. YŞÖ skorları ile EUÖ skorlarının, periyodik extremitte hareketlerinin, PLMI'm, REM latansının ve toplam arousal indeksinin korele olduğunu saptamışlardır. YŞÖ depresyon ve anksiyete skorları ile korele bulunmamıştır. Ayrıca depresyon ve anksiyete skorları yorgunluğu olan ve olmayan grup arasında da farklı bulunmamıştır(163). Bu araştırmacılar ardışık ve ilişkisiz MS hastalarını değerlendirdikleri halde PUKİ indeksi ile saptadıkları kötü uyku kalitesi yüzdesi bizim çalışmamıza yakın bulunmuştur(%61,9&%68,2). Biz çalışmamızda YŞÖ ile EUÖ (p=0,256), PLMI (p=0,805) ve ilk REM latansı (p=0,533) arasında herhangi bir korelasyon saptamadık. Ancak YŞÖ ile HAD-A ve HAD-D arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde aynı yönlü orta düzeyde ve doğrusal bir ilişki olduğunu saptadık

(sırasıyla $p=0,019$ ve $p<0,001$).Çalışmamıza göre yorgunluk şiddeti arttıkça hastaların depresyon ve anksiyete şiddetlerinin de arttığı söylenebilir.

Neau ve arkadaşlarının MS hastalarında uyku bozukluklarını klinik ve polisomnografik olarak araştırdıkları çalışmada 205 MS hastasına uyku kalitesi, gündüz aşırı uykululuk, yorgunluk, depresyon, anksiyete ve hayat kalitesini değerlendiren anket ve ölçekler uygulanmıştır. Bunlar arasından gündüz aşırı uykululuğun eşlik ettiği ve etmediği 25 yorgunluğu olan hastaya PSG ve ertesi gün 4-nap ÇULT yapılmıştır. Hastaların subjektif uyku kalitesini değerlendirmek için EUÖ ve PUKİ kullanılmıştırancak bu ölçekler objektif değerlendirme olan PSG-ÇULT verileriyle korele bulunmamıştır. Bu çalışmadaki amaçları MS hasta popülasyonunda değişik uyku bozukluklarını ve gündüz aşırı uykululuğu değerlendirmek, seçilen hastalara nokturnal PSG ve ÇULT yapmak ve PUKİ ve EUÖ gibi öznel skalaların güvenilirliğini test etmektir. Literatürde bizim çalışmamıza en benzeyen çalışmalardan biridir. Ayrıca hastaların demografik verileri ve anksiyete ve depresyon, spastisite gibi klinik özellikleri, kullandıkları immünomodülatuar ve semptomatik tedaviler de kayıtlanmıştır. PUKİ skorları ile dizabilite, depresyon, anksiyete, ağrı ve spastisite ile korele saptanmıştır. PUKİ skorları kullanılan ilaçlara göre karşılaştırıldığında aralarında farklılık saptanmamıştır. VAS ile değerlendirilen yorgunluk skorlarında %53,7 hastada yorgunluk olduğu saptanmıştır. Yorgunluk puanları; dizabilite, uyku bozuklukları, noktüri ile korele bulunurken yaş, klinik alt tip ve hastalık süresi ile korelasyon bulunamamıştır. Öznel sklalara dayanarak %30,6 oranındaki hastada gündüz aşırı uykululuk saptamışlardır. Gündüz aşırı uykululuk uyku bozuklukları, depresyon, gece uyanmaları, periyodik ekstremite hareketleri, noktüri ve yorgunluk ile korele bulunurken dizabilite, noktürnal ağrı ve spastisite ile korele bulunmamıştır. Anksiyete %36,6 depresyon da %29,3 olarak saptanmıştır ve yorgunluk ve PUKİ ilekorelasyon bulunmuştur. Bu çalışmada narkolepsi tanısı konulan hasta olmamıştır. Subjektif skala olan EUÖ ile ve ÇULT ile tanı konulan gündüz aşırı uykululuk oranları sırayla %30,6 ve %32 bulunmuş olmasına ve istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen yazarlar ÇULT ile EUÖ arasında korelasyon saptayamamışlardır. Bu nedenle MS hastalarında gündüz aşırı uykululuğun yorgunluktan ayırt edilmesinde EUÖ nin uygun bir ölçek olmadığını düşündüklerini belirtmişlerdir(164). Bizim çalışmamızda noktüri, yaş ve hastalık süresi ile YŞÖ arasında korelasyon bulamadık ($p=0,090$, $p=0,217$, $p=0,473$). EUÖ ile PLMI,PUKİ, noktüri, anksiyete ve depresyonu korele bulmadık ancak PSG-

ÇULT'a göre hipersomnolans tanısı alanlarla PLMI ve PUKİ skor oranlarının anlamlı derecede korele olduğunu ($p=0,003$ ve $p=0,028$) gördük. Hipersomnolansı olan hastalarımızın beklendiği üzere ÇULT'taki uyku latansları da anlamlı derecede daha düşüktü. Biz de bu çalışmayı destekler şekilde YŞÖ ve PUKİ ile anksiyete ve depresyon skorları arasında güçlü korelasyonlar saptadık.

Chinnadurai ve ark. Yaptıkları çalışmada uyku bozukluklarıyla fiziksel ve kognitif yorgunluğun ilişkisini araştırmışlardır. Bu amaçla çalışmalarına uyku bozukluğu olan 43 hasta ve yorgunluk şikayeti olan 88 hasta dahil etmişlerdir. Tüm hastalarına 1 gece PSG yapmışlardır ve N1, N2,N3,REM yüzdeleri, SOREM sayıları, uyku etkinliği, WASO (wake after sleep onset), Respiratory event indeks (REI), PLMI ve sleep onset latans (SOL) gibi verilerini kaydetmişlerdir. Azalmış uyku etkinliğini, artmış SOL'ü, azalmış N3 ve N3'e girememeyi, azalmış REM'i, artmış WASO'yu, artmış REI'yi ve artmış PLMI'yı PSG anormalliği olarak kabul etmişlerdir. PSG sonuçlarına göre hastaları 1,2,3,4,5 PSG anormalliği olan hastalar olarak gruplamışlardır. Sadece 11 hastada (%9,73) hiçbir PSG anormalliği saptamamışlardır. Yaş, hastalık süresi ve EDSS skorları ile PSG verileri korelasyon göstermemiş dolayısıyla yazarlar bunu uyku bozukluğu MS'in her evresinde ortaya çıkabilir, genç ve profesyonel aktif olan MS'lilerde de olabilir şeklinde yorumlamışlardır. EUÖ ile uyku etkinliği korele çıkmış, EUÖ ile PLMI ve REI korele çıkmamıştır. Fiziksel yorgunluk skalaları ile PSG ölçümleri korele çıkmazken kognitif yorgunluk ile PSG verileri korele çıkmış. Bu çalışmaya göre hastaların sadece %38 i uyku problemim var dediği halde %88,5'unda en az bir tane PSG anormalliği saptanmıştır. Ayrıca EUÖ ile bakıldığında patolojik olan 13 yani sadece %11,5 hasta olduğundan yazarlar EUÖ gibi anketler yerine PSG yapmanın daha güvenilir olacağını vurgulamışlardır. Hastaların uykularında N1 süresinde artış olurken, N2, N3 ve REM de azalma saptanmıştır. Öğrenme ve sinaptik homeostazın özellikle yavaş dalga uykusu olarak adlandırılan N3'te olduğu bilindiğinden N3 eksikliğinin bireylerde öğrenme zorluğuna yol açabileceği, REM uykusu bozulursa da hafızanın zayıflaması ve yeni bilgileri öğrenme kapasitesinin azalacağı düşünülerek uyku bozukluğu olan hastaların etkin tedavisine dikkat çekmişlerdir(165). Biz çalışmamızda kognisyon ile ilgili herehangibir değerlendirme yapmadık ancak bizimde hastalarımızın birçoğunda birden fazla sayıda PSG anormalliği olduğunu saptadık. Toplumdaki uyku verileri yüzde ortalamalarına bakarak hastalarımızda uyku latansında gecikme, N3 süresinde uzama ve REM

süresinde kısalmama, ilk REM latansında gecikme olduğunu söyleyebiliriz ancak bu ilk gece PSG etkisine bağlanabilir.

Lanza ve ark. MS ilaçlarının uyku üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında İnterferon Beta tedavisinin her ne kadar uzun dönem kullanımının objektif verileri eksik olsa da tedavinin erken fazlarından itibaren uykunun devamlılığını etkilediğinin iyi bilindiğini belirtmişlerdir(166). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada yorgunluğun İFN beta'nın kortikotropin releasing hormon (CRH) sentezinde ve adrenokortikotropik aksın fonksiyonunda aktivasyon yaparak ve (interlökin) İL-1 ve İL-6 üretimindeki etkileri nedeniyle SSS üzerinden direkt ve indirekt etkileriyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. SSS'de özellikle hipotalamus ve limbik sistem düzeyinde pro ve anti-inflamatuar sitokinler arasındaki immün dengenin bozulmasıyla sonuçlanabilir(167). Bu bağlamda literatür gündüz yorgunluğu ile hipersomnolansı eşleştirmemeye dikkat etmesine rağmen uyku bozukluğu olan MS olmayan hastalarda da gece serumdaki İL-6 seviyelerinin yüksek bulunmuş olması bu bulguların ve bu ajanların uyku üzerindeki etkisinin objektif olarak araştırılması gerektiğini göstermektedir(168). Lunde ve arkadaşlarının kötü uykuya etki eden faktörleri araştırdıkları bir çalışmada interferon beta'nın kötü uyku kalitesiyle ilişkili bağımsız bir faktör olduğunu saptamışlardır(169).

Mendozzi ve arkadaşları beta interferonların uzun süreli tedavide uyku kalitesine ve yorgunluğa olan etkisini araştırmak için yaptıkları aktigrafi çalışmasına 42 tane ambulator RRMS hastası dahil etmişler ve en az 7 gece monitorize etmişlerdir. Aktigrafi boyunca da her gün uyku kalitelerini değerlendirmişlerdir. Hastaları immünmodulator tedavi almayanlar, glatiramer asetat kullananlar, haftada 3 gün interferon beta kullananlar ve haftada 1 gün interferon beta kullananlar olarak gruplayıp verilerini karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak interferon beta enjeksiyonu yapılan gecelerin 2/3 ünde uyku etkinliğinde diğer gecelere göre %5 lik bir düşük olduğunu, glatiramer asetat kullanan hastalarda da ilaç kullanmayanlara göre uyku etkinliğinde düşüş olduğunu saptamışlardır ve uzun süreli tedavi planlanırken uyku üzerindeki bu tip yan etkilerinin de göz önüne alınması gerektiğini vurgulamışlardır(170).

Biz çalışmamızda interferon beta kullanan ve kullanmayan hastaları ayırıp öznel anketlerden aldıkları skorları, aldıkları uyku bozukluğu tanımlarını ve PSG-ÇULT verilerini kıyasladık ve sadece ÇULT'taki uyku latans ortancaları arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark bulduk. ($p=0,0048$). MS pratiği yapan hekimler olarak kullandığımız tedavilerin de uyku üzerindeki etkilerini bilmenin yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

MS hastalarında gündüz uyanıklığının subjektif olarak ölçüldüğü bir noktürnal PSG çalışmasında ne PLMI ne de subjektif uykululuk ölçeği skorlarında intrerferon beta kullanımıyla bir ilişki gösterilemiştir(171).

Motor ve kognitif dizabilite MS hastalarının hayat kalitelerini etkileyen önemli faktörlerdir ancak genelde hastalığın daha geç dönemlerinde gözlenirler. Erken dönemlerde henüz motor dizabilite yokken ise psikolojik ve emosyonel değişiklikler günlük yaşam faaliyetlerini kısıtlamada anahtar rol oyanayabilirler. Bu nedenle ortaya çıktıklarında teşhis edilip etkin biçimde tedavi edilmeleri gerekir. MS hastalarında anksiyete oranı %21.9, depresyon oranı da %23.7 olarak bulunmuştur. Hastalar bu şikayetlerini yorgunluk tükenmişlik olarak dile getirebilirler(172). MS hastalarının yaklaşık yarısında hayat boyu depresyon epizotları olabilir.(94) Depresyon epizotları genellikle hastalığın başında ilk tanı alındığı sırada görülmektedir(173). MS hastalarının %15-30 kadarında ciddi depresyon görülür ki bu da normal popülasyona oranla 3-10 kat daha fazladır(174). Depresyon hastaların hastalığın fonksiyon kaybıyla ilerleyen ve kür sağlanamaz bir hastalık olduğunun farkına varmalarıyla oluşabilir veya SSS'deki fonksiyonel değişiklikler veya tedavilerin yan etkisi olarak da gelişebilir(175,176). Anksiyete ve uyku bozuklukları da katılabilir. Nadiren tanınıp tedavi edilseler de hastaları %25-40'a varan oranlarda etkilemektedirler(177). Bizim çalışmamızda tüm hastalarımıza bakılacak olursa HAD-A ölçeğine göre 20 hastamızda (%48,8) anksiyete vardı. HAD-D ölçeğine göre 24 hastamızda (%58,5) depresyon vardı. Yorgunluğu olan 30 hastamızın 15(%50)'inde anksiyete eşlik etmekteydi, 22(%73,3)'sinde depresyon eşlik etmekteydi. Yorgunluğu olan 30 hastamızın 14(%46,6)'ünde hem anksiyete hem de depresyon aynı anda bulunmaktaydı. Bu verilere göre anksiyete ve depresyonun da yorgunluğa neden olan önemli faktörlerden olduğu çıkarımını yapabiliriz. Bu nedenle bu gibi faktörleri de akılda tutup mutlaka etkin bir şekilde tedavi etmenin önemli olduğu kanaatindeyiz.

Ağrı, MS hastalarında sık görülen bir semptomdur(44).2013 yılında 7000 MS hastasının dahil edildiği 28 adet çalışma ve derlemenin metanalizinde hastaların %43'ünün baş ağrısından, %26'sının nöropatik ekstremitte ağrısından, %20'sinin sırt ağrısından, %15'inin ağrılı spazmlardan, %16'sının Lhermitte'den, %4'ünün de trigeminal nevraljiden yakındığı saptanmıştır(45). MS ile ilişkili ağrı nörojenik ve

nörojenik olmayan kaynaklardan ortaya çıkabilmektedir(46). MS hastalarında ileri yaş, kadın cinsiyet, hastalık süresinin uzun olması ve hastalığın ciddiyeti ile ağrı arasında ilişki olduğu saptanmıştır(47). Ağrının hastaların günlük aktivitelerini kısıtladığını bilmek önemlidir. MS hastalarının yaklaşık yarısı ağrılarının günlük yaşam aktivitelerini ve hayat kalitelerini etkilediğini, bunun yanısıra uykularını etkilediğini belirtmektedirler(48). 2018 yılında Kanada’da yapılan çalışmada MS hastalarında ağrı prevalansı %42 olarak bildirilmiştir. Ağrı varlığı ve ağrı şiddeti ile en ilişkili faktörün MS’e bağlı dizabilite olduğu saptanmıştır. Yorgunluk ağrı varlığına katkıda bulunan ana faktörlerden biri olarak bulunmuş ayrıca ağrının daha yüksek oranda depresyon, anksiyete, uyku problemleri ve bozulmuş kognisyonla ilişkili olduğu saptanmıştır(49).

Shahrbanian ve arkadaşlarının yaptığı 78 ağrısı olan ve 110 ağrısı olmayan MS hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada MS hastalarında ağrı prevalansı %42 saptanmıştır. Ağrı varlığı ve ağrı şiddeti ile en ilişkili faktörün MS’e bağlı dizabilite olduğu gösterilmiştir. Yorgunluk ağrı varlığına katkıda bulunan ana faktörlerden biri olarak bulunmuştur. Ayrıca ağrı daha yüksek oranda depresyon, anksiyete, uyku problemleri ve bozulmuş kognisyonla ilişkili bulunmuştur(49). Biz çalışmada VAS’a göre yaygın vücut ağrılarını değerlendirdiğimizde hastalarımızın ağrılarına verdikleri puan ortalaması $4,7 \pm 3,1$ di. Bizim hastalarımızın ağrı şiddetinin çok yüksek olmamasının sebebi henüz spastisite ve sakatlık gelişmemiş, EDSS skoru 3’ten küçük olan RRMS hastaları gibi seçili bir grubu dahil etmemiz olabilir. Biz de çalışmamızda VAS’a göre verilen yaygın vücut ağrısı puanları ile depresyon arasında ($p=0,004$) korelasyon saptadık ancak PUKİ ile arasında korelasyon saptamadık($p=0,392$).

HBS’nin, MS hastalarının %32,7’sinde görülmekte olduğunu ve primer progresif formda sıklığının artıp ve daha yüksek dizabilite skorlarına yol açtığını bildiren çalışmalar literatürde mevcuttur(178). MS hastalarındaki HBS için prediktif faktörler; ileri yaş, hastalık süresinin uzun olması, primer progresif form, daha yüksek dizabilite skoru, uyumadan önce bacakların sallanması olarak bulunmuştur. Dahası MS ile ilişkili HBS semptomları, MS ile ilişkili olmayan HBS’lerden daha ciddi olduğu saptanmıştır(179). Konvansiyonel ve konvansiyonel olmayan MRG teknikleri ile değerlendirildiğinde HBS olan MS hastalarında HBS olmayan MS hastalarına göre daha fazla servikal kord lezyonu olduğu saptanmıştır(92). Bu lezyonlar muhtemelen asendan ve desendan yolakları etkileyerek serebrospinal diskonneksiyona yol açıp

semptomları yaratmaktadırlar. Bizim çalışmamızda 41 hastamızın 5(%12,2)'inde HBS saptadık. HBS ile PLMI arasında korelasyon bulduk ($p=0,010$).

Bir PSG çalışmasında kontrollerle kıyaslandığında (%36 ya karşı %8) MS hastalarında PEHB'nin yüksek prevalansta olduğu gösterilmiştir. Bu hareketler PEHB olan bireylerdeki bölünmüş uykuyu kısmen açıklayabilir ancak anatomik olarak özel bir bölge veya nörofizyolojik mekanizmaları hala tam olarak bilinmemektedir, serebellum ve beyin sapındaki lezyonların bu hastalarda artmış olabileceği düşünülmektedir(180). Bizim çalışmamızda 12(%29,3) hastada PEHB bulunmaktaydı.

5 tane çalışmanın incelendiği bir gözden geçirmede MS hastalarında OUAS prevalansının %7.14 ile %58.1 arasında bildirildiği saptanmıştır(133). Santral uyku apnesi normal toplumda %1 den daha az sıklıkta görülürken bazı çalışmalarda MS'te özellikle de beyin sapı tutulumu olanlarda %0-8 arasındaki oranlarda saptandığı gözlenmiştir(181). Biz çalışmamızda 26(%63,41) hastada OUAS saptadık. İki(%4,88) hastamızda ise santral apne ile birlikte gösteren mikst tip apne saptadık.

Narkolepsinin genel popülasyondaki prevalansı her 10 bin kişide 4-5 yani yaklaşık %0,047'dir.(132) MS hastalarındaki narkolepsi prevalansı henüz net olarak bilinmemekle beraber, 2015 yılında yapılan bir sistematik gözden geçirme çalışmasında MS hastalarındaki narkolepsi prevalansının %0-1,6 arasında değiştiği bildirilmiştir(133). Biz çalışmamızda 2(%4,88) hastamıza narkolepsi tanısı koyduk. Hastalarımızın birine PEHB eşlik ederken diğer hastamıza ise OUAS eşlik etmekteydi. Hastalığın genetiğine bakılacak olursa narkoleptik hastaların %95'inde ve MS hastalarının da %50-60'ında DR2 haplotipinin pozitif olduğu bilinmektedir. Narkolepsi için iyi bilinen bir genetik risk faktörü olan insan lökosit antijeni DQB1 * 0602, MS'in varlığını ve ciddiyetini de etkiler(182).

MS hastalarındaki RDB prevalansı net olarak bilinmemektedir, RDB'nin MS'in ilk semptomu olabileceğine dair çok az sayıda vaka sunumu vardır(183,184). İlişkisiz ardışık 135 MS hastasının ve 118 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada MS hastalarında RDB prevalansı %2,9 olarak saptanırken sağlıklı kontrollerde RDB tanısı alan olmamıştır(144). Biz ise çalışmamızda hiçbir hastamıza RDB tanısı koymadık.

Bizim çalışmamız polikliniğimizde yorgunluk, gündüz aşırı uyku ve uyku bozuklukları semptomları ile başvuran hasta grubunda yapılmıştır. Yorgunluk ve uyku bozukluğunun bu kadar yüksek prevalansta olduğunu ve yorgunluğun sekonder

sebepleri arasında çok büyük oranda uyku bozukluklarının olduğunu akılda tutmak önem arz etmektedir. Bizim çalışmamız yorgunluk ve uyku bozukluklarını hem öznel hem de nesnel testlerle değerlendirip birbirleriyle karşılaştırması, literatürden farklı olarak gündüz aşırı uykululuğu hem PSG hem de ertesı gün yapılan 5 nap ÇULT ile değerlendirmesi, bu konuda sadece öznel testlerin yetersiz olduğunu vurgulması açısından önemli bir çalışmadır.

Sonuç olarak MS pratiği yapan ve tedavisinde görev alan her klinisyenin hastalığın dizabilitesini arttıran yorgunluk, gündüz aşırı uykululuk ve diğer uyku bozukluklarını doğru tanıyıp tedavi etmesi gerekmektedir. Bu tür bozuklukların yüksek prevalansları ve multifaktöriyel olmaları göz önüne alındığında öznel sklaların ne derece güvenilir olduğu, bu tür hastaların ne zaman bir uyku uzmanına yönlendirilip objektif testler uygulanması gerektiği önem kazanmaktadır. Bu yoldaki ilk ve en önemli adım ise hastaların iyi dinlenip, iyi anamnez alınmasıdır. Bu tür bozukluklar altta yatan anksiyete ve depresyonun tedavisi ile, uyku bozuklukları uyku hijyeni, yaşam tarzı değişiklikleri, bilişsel davranışçı terapi, cihaz destekli tedavilerle sıklıkla düzeltilebilir bozukluklardır. Hekim olarak bizlerin de farkındalığının artması ve multidisipliner yaklaşımlarla hastalarımızın dizabilitesini arttıran faktörleri doğru tedavi edip hayat kalitelerini de yükseltmemiz gerekmektedir.

5. SONUÇLAR

Multiple skleroz hastalığının kendisinin primer olarak yol açtığı özürllülüğün yanısıra özellikle yorgunluk, gündüz aşırı uykululuk, anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları, ağrı gibi faktörler de sekonder olarak özürllülüğü arttırmakta ve hastaların günlük yaşamsal faaliyetlerini etkilemektedir. MS hastalarının %50-80'inde yorgunluk rapor edilmiştir. MS hastalarının yaklaşık %55'i yorgunluğun en kötü semptomlarından biri olduğunu belirtmektedir. Hastaların %40 kadarı da kendilerini en dizabil hale getiren yakınma olduğunu belirtmektedir. MS hasta popülasyonunda bozulmuş uyku paterninin ise %25-54 gibi değişen oranlarda olduğu, gündüz aşırı uykululuğun ise yaklaşık %20 oranında olduğu literatürde bildirilmektedir. Üstelik bu semptomlar birbirlerinin yerine de kullanılabilir.

Biz çalışmamıza polikliniklerimize yorgunluk, gündüz aşırı uykululuk ve kötü uyku şikayetleriyle başvuran EDSS skoru 3'ün altında olan, ambulatuar olan, hastalık süreleri nispeten uzun olmayan ve sadece RRMS olan hastaları dahil ettik. Bu dahil edilme kriterleri göz önüne alındığında bu tip hastalarda spastisite, ağrı, özürllülük, anksiyete ve depresyon gibi faktörlerin uykuya ve yorgunluğa etkisinin göreceli olarak daha az olduğu varsayılabilir.

YŞÖ'ye göre 41 hastanın 30(%73,2)'unda yorgunluk saptadık. EUÖ'ye göre sadece 14(%34,1) hastada gündüz aşırı uykululuk saptadık. Objektif bir test olan PSG-ÇULT'a göre ise hastaların 23(%56,1)'üne hipersomnolans tanısı koyduk. İki hastada (%4,88) narkolepsi tespit ettik. Objektif verilere göre toplamda 25(%60,9) hastaya patolojik uykululuk tanısı koyduk. Bu açıdan bakıldığında semptomu olan hastalarda gündüz aşırı uykululuğu tek bir öznel ölçek ile değerlendirip, ölçekten patolojik puan almayanları normal kabul edecek olursak ve objektif testler uygulamazsak hastaların yaklaşık olarak yarısını atlıyor olacağımız gerçeğiyle yüzleşiriz. Bu nedenle gündüz aşırı uykululuk değerlendirmesinde EUÖ'nin tek başına yetersiz kaldığını ve şikayeti olan hastalara mutlaka PSG ve en önemlisi de ertesi gün ÇULT yapmamız gerektiğini düşünmekteyiz. Öznel bir ölçek olan EUÖ ile saptadığımız gündüz aşırı uykululuk ve objektif test olan PSG-ÇULT'a göre saptadığımız hipersomnolans ile YŞÖ skorları arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu bilgilere göre sıklıkla birbirlerinin yerine yanlışlıkla kullanılan gündüz aşırı uykululuk ve yorgunluğun iki farklı antite olduğunu söyleyebiliriz.

Tüm hastalara uygulandığında %34,1 oranında patolojik uykululuk saptayan ve objektif verilere (%60,9) yaklaşmayan, ancak yorgunluğu olan hastalara uygulandığında %50 oranında patolojik uykululuk saptayıp objektif verilere çok yakın (%53) bilgiler veren EUÖ'nin tek başına sentivitesi düşük iken yorgunluğu olan hastalarda sensivitesinin daha yüksek olduğu düşünülmüştür.

Tüm hastalara uygulandığında %68,29 oranında kötü uyku kalitesi saptayan, yorgunluğu olan hastalara uygulandığında da %70 oranında kötü uyku kalitesi saptayan PUKİ'nin hastaların yorgunluğu olsa da olmasa da uyku kalitesini göstermede aynı sensivitede olduğu çıkarımı yapılabilir.

PSG-ÇULT verilerimiz toplumun ortalama uyku parametreleriyle kıyaslandığında uyku latansında gecikme, N3 süresinde uzama ve REM süresinde kısalma, ilk REM latansında gecikme saptanmıştır. Bu sonuçlar PSG laboratuvarında ilk gece etkisine bağlı olabilir.

Hastalığın 1.basamak tedavisinde sıklıkla kullandığımız İnterferon beta tedavilerinin ÇULT uyku latansı ile korele olduğunu ($p= 0,048$) saptadık ancak diğer klinik ve objektif parametrelere etkisini saptamadık.

Yorgunluk skorlarının arttıkça anksiyete ($p=0,019$) ve depresyon ($p<0,001$) skorlarının arttığını saptadık. Anksiyete skorları arttıkça depresyon ($p<0,001$) ve kötü uyku kalitesi ($p=0,014$) skorlarının arttığını saptadık. Depresyon skorları arttıkça ağrı ($p=0,004$) ve kötü uyku kalitesi ($p=0,014$) skorlarının arttığını saptadık.

Çalışmamızda %63,4 oranında OUAS, %4,88 oranında santral apne ile birliktelik gösteren mikst tip apne saptadık.

HBS'nin, MS hastalarının %32,7'sinde görülmekte olduğunu ve primer progresif formda sıklığının artıp ve daha yüksek dizabilite skorlarına yol açtığını bildiren çalışmalar literatürde mevcuttur. Sadece RRMS hastalarının dahil edildiği çalışmamızda 41 hastamızın 5' (%12,2) inde HBS saptadık. HBS ile PLMI arasında korelasyon bulduk ($p=0,010$).

MS pratiği yapan ve tedavisinde görev alan her klinisyenin hastalığın dizabilitesini arttıran yorgunluk, gündüz aşırı uykululuk ve diğer uyku bozukluklarını doğru tanıyıp tedavi etmesi gerekmektedir. Bu tür bozuklukların yüksek prevalansları ve multifaktöriyel olmaları göz önüne alındığında bu tür hastaların bir uyku uzmanına yönlendirilip objektif testler uygulanması gerektiği önem kazanmaktadır.

6. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Revize Mc Donald 2017 Kriterleri.....	11
Tablo 2: Multiple sklerozda ayırıcı tanılar	12
Tablo 3: Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması	19
Tablo 4: Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanı Kriterleri.....	22
Tablo 5: Obstruktif Uyku Apne Sendromu Tanı Kriterleri	24
Tablo 6: MS tedavisinde kullanılan ilaçların uyku ve uyanıklığa olan etkileri.....	26
Tablo 7: Hastaların bazı demografik ve klinik bilgilerine ait tanımlayıcı istatistikler...34	
Tablo 8: Hastaların bazı klinik bilgilerine ait tanımlayıcı istatistikler.....	35
Tablo 9: Yaş ve Hastalık Süresi ile bazı klinik ve objektif parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesi.....	37
Tablo 10: Tedavi kullanma durumuna göre bazı klinik ve objektif parametrelerin karşılaştırılması.....	38
Tablo 11: Hastaların EUÖ, YŞÖ, HAD-A skorları ile bazı klinik ve objektif parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	39
Tablo 12: Hastaların HAD-D, VAS ve PUKİ skorları ile bazı klinik ve objektif parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	39
Tablo 13: OUAS varlığı ile bazı klinik ve objektif parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	40
Tablo 14: HBS varlığı ile bazı klinik ve objektif parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	40
Tablo 15: Hipersomnolans varlığı ile bazı klinik ve objektif parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi	41

7. EKLER DİZİNİ

Ek 1. Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ).....	76
Ek 2. EDSS (Expanded Disability Status Scale) Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi.....	77
Ek 3. Yorgunluk Şiddeti Ölçeği	79
Ek 4. Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanı Kriterleri.....	80
Ek 5. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği.....	81
Ek 6. Vizüel Analog Skala	82
Ek 7. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi	83
Ek 8. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	84
Ek 9. Etik Kurulu Karar Formu	85
Ek 10. İntihal Raporu.....	87

8. KAYNAKLAR

1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nature reviews Disease primers*. 2018;4(1):43.
2. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(3):269-85.
3. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, Cossoy M, Blanchard J, Leung S, et al. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;85(3):240-7.
4. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988;45(4):435-7.
5. Merkelbach S, Schulz H, Kolmel HW, Gora G, Klingelhofer J, Dachsel R, et al. Fatigue, sleepiness, and physical activity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011;258(1):74-9.
6. Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, Kraft GH. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008;14(8):1127-30.
7. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*. 2011;29(2):207-17.
8. Grzegorski T, Losy J. Multiple sclerosis - the remarkable story of a baffling disease. *Reviews in the neurosciences*. 2019;30(5):511-26.
9. Akdemir N, Terzi M, Arslan N, Onar M. Prevalence of multiple sclerosis in the middle Black Sea region of Turkey and demographic characteristics of patients. *Archives of Neuropsychiatry*. 2017;54(1):11.
10. Ebers G, Sadovnick A, Risch N. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. *Nature*. 1995;377(6545):150-1.
11. Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, Honarvar NM, Bitarafan S. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018;20:43-7.

12. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 24;360(9333):648
13. Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, Dilthey AT, Xifara DK, Ban M, et al. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nature genetics*. 2015;47(10):1107.
14. Baranzini SE, Oksenberg JR. The genetics of multiple sclerosis: from 0 to 200 in 50 years. *Trends in Genetics*. 2017;33(12):960-70.
15. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2017;13(1):25.
16. Wootla B, Eriguchi M, Rodriguez M. Is multiple sclerosis an autoimmune disease? *Autoimmune diseases*. 2012;2012.
17. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):183-93.
18. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(9):942-55.
19. Wekerle H. B cells in multiple sclerosis. *Autoimmunity*. 2017;50(1):57-60.
20. Minagar A, Alexander JS. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2003;9(6):540-9.
21. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Macías-Islas MÁ, Flores-Alvarado LJ, Mireles-Ramirez MA, González-Renovato ED, et al. Role of the blood–brain barrier in multiple sclerosis. *Archives of medical research*. 2014;45(8):687-97.
22. Gilmore CP, Donaldson I, Bö L, Owens T, Lowe J, Evangelou N. Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009;80(2):182-7.
23. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *The Lancet Neurology*. 2014;13(1):83-99.

24. Balcer LJ. Optic neuritis. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(12):1273-80.
25. Petzold A, Wattjes MP, Costello F, Flores-Rivera J, Fraser CL, Fujihara K, et al. The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol. *Nature Reviews Neurology*. 2014;10(8):447-58.
26. Galetta SL, Villoslada P, Levin N, Shindler K, Ishikawa H, Parr E, et al. Acute optic neuritis: unmet clinical needs and model for new therapies. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2015;2(4):e135.
27. Barnes D, McDonald W. The ocular manifestations of multiple sclerosis. 2. Abnormalities of eye movements. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1992;55(10):863.
28. Cruysberg JR. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2005;4(4):209.
29. Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Multiple Sclerosis Journal*. 1999;5(3):179-83.
30. Kanchandani R, Howe J. Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1982;45(4):308-12.
31. McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED. *Multiple sclerosis: a reappraisal*: Churchill Livingstone; 1972.
32. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(4):443-6.
33. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41(5):685-91.
34. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1144-50.

35. Gilchrist AC, Creed FH. Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis. *Journal of psychosomatic research*. 1994;38(3):193-201.
36. Viguera AC, Fan Y, Thompson NR, Lapin B, Chaitoff A, Griffith SD, et al. Prevalence and Predictors of Depression Among Patients With Epilepsy, Stroke, and Multiple Sclerosis Using the Cleveland Clinic Knowledge Program Within the Neurological Institute. *Psychosomatics*. 2018;59(4):369-78.
37. Marrie RA, Fisk JD, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, Tennakoon A, et al. Differences in the burden of psychiatric comorbidity in MS vs the general population. *Neurology*. 2015;85(22):1972-9.
38. Berrigan LI, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: Direct and indirect effects of comorbidity. *Neurology*. 2016;86(15):1417-24.
39. McKay KA, Tremlett H, Fisk JD, Zhang T, Patten SB, Kastrukoff L, et al. Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(15):e1316-e23.
40. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361-70.
41. Dillon BE, Lemack GE. Urodynamics in the evaluation of the patient with multiple sclerosis: when are they helpful and how do we use them? *The Urologic clinics of North America*. 2014;41(3):439-44, ix.
42. DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. *Drugs*. 2003;63(2):153-66.
43. Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S, De Keyser J. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia*. 2008;49(6):948-53.
44. Hadjimichael O, Kerns RD, Rizzo MA, Cutter G, Vollmer T. Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis. *Pain*. 2007;127(1-2):35-41.

45. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2013;154(5):632-42.
46. Kahraman T, Ozdogar AT, Ertekin O, Ozakbas S. Frequency, type, distribution of pain and related factors in persons with multiple sclerosis(). *Multiple sclerosis and related disorders*. 2019;28:221-5.
47. Douglas C, Wollin JA, Windsor C. Illness and Demographic Correlates of Chronic Pain Among a Community-Based Sample of People With Multiple Sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2008;89(10):1923-32.
48. Kalia LV, O'Connor PW. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2005;11(3):322-7.
49. Shahrbanian S, Duquette P, Mayo N. Impairment, disability and fatigue in multiple sclerosis. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2018;9(3):244-51.
50. Trompetto C, Marinelli L, Mori L, Pelosin E, Curra A, Molfetta L, et al. Pathophysiology of spasticity: implications for neurorehabilitation. *BioMed research international*. 2014;2014:354906.
51. Thompson AJ, Jarrett L, Lockley L, Marsden J, Stevenson VL. Clinical management of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(4):459-63.
52. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
53. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PloS one*. 2014;9(3):e90509.
54. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*. 1997;120(11):2059-69.

55. Okuda D, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini S, Goodin D, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009;72(9):800-5.
56. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, Wiertlevski S, Brassat D, de Seze J, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Archives of neurology*. 2009;66(7):841-6.
57. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *The Lancet Neurology*. 2012;11(2):157-69.
58. Group ONS. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Archives of neurology*. 2008;65(6):727.
59. Young J, Quinn S, Hurrell M, Taylor B. Clinically isolated acute transverse myelitis: prognostic features and incidence. *Multiple Sclerosis Journal*. 2009;15(11):1295-302.
60. Tintore M, Rovira A, Rio J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*. 2008;70(13 Pt 2):1079-83.
61. Klineova S, Lublin FD. Clinical course of multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2018;8(9):a028928.
62. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology*. 2003;61(11):1528-32.
63. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 2002;59(7):1006-10.
64. Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Bmj*. 2004;328(7442):731.
65. Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2007;256:S5-S13.

66. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovia-Tourniaire P, Moreau T, Group PiMS. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(5):285-91.
67. Tutuncu M, Tang J, Zeid NA, Kale N, Crusan DJ, Atkinson EJ, et al. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;19(2):188-98.
68. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
69. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018;17(2):162-73.
70. Gherardi R, Ciccarelli O, Barkhof F, De Stefano N, Enzinger C, Filippi M, et al. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nature Reviews Neurology*. 2018;14(4):199.
71. Toledano M, Weinshenker BG, Solomon AJ. A clinical approach to the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Current neurology and neuroscience reports*. 2015;15(8):57.
72. Brust JC. *Current diagnosis & treatment neurology*: McGraw Hill Professional; 2018.
73. Fitzner B, Hecker M, Zettl UK. Molecular biomarkers in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(10):903-13.
74. Chirapapaisan N, Laotaweerungsawat S, Chuenkongkaew W, Samsen P, Ruangvaravate N, Thuangtong A, et al. Diagnostic value of visual evoked potentials for clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 2015;130(1):25-30.
75. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*. 2011;69(2):292-302.

76. Repovic P, Lublin FD. Treatment of multiple sclerosis exacerbations. *Neurologic clinics*. 2011;29(2):389-400.
77. Wang C, Ruiz A, Mao-Draayer Y. Assessment and treatment strategies for a multiple sclerosis relapse. *Journal of immunology and clinical research*. 2018;5(1).
78. Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, et al. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2019;12:1756286419836571.
79. Guidelines MSCfCP. *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis: Clinical Practice Guidelines*: The Council; 1998.
80. Mills RJ, Young CA. A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2008;101(1):49-60.
81. Guidelines MSCfCP. *Fatigue and multiple sclerosis*. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America. 1998.
82. Ayache SS, Chalah MA. Fatigue in multiple sclerosis–Insights into evaluation and management. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2017;47(2):139-71.
83. Novo AM, Batista S, Alves C, d’Almeida OC, Marques IB, Macário C, et al. The neural basis of fatigue in multiple sclerosis: A multimodal MRI approach. *Neurology: Clinical Practice*. 2018;8(6):492-500.
84. Gümüş H. Fatigue Can Be Objectively Measured in Multiple Sclerosis: Multipl Sklerozda Yorgunluk Objektif Olarak Ölçülebilir. *Noro Psikiyatr Ars*. 2018;55(Suppl 1):S76-S9.
85. Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe MB, Ilsbroukx S. Origin of Fatigue in Multiple Sclerosis: Review of the Literature. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2008;22(1):91-100.
86. Ehde DM, Osborne TL, Jensen MP. Chronic pain in persons with multiple sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*. 2005;16(2):503-12.

87. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *PAIN®*. 2008;137(1):96-111.
88. Strober L, Arnett P. Sleep changes in multiple sclerosis (MS): from the individual's perspective. *J Sleep Disord Treat Care*. 2013;2(4).
89. Clark CM, Fleming JA, Li D, Oger J, Klonoff H, Paty D. Sleep disturbance, depression, and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 1992;49(6):641-3.
90. Fleming WE, Pollak CP, editors. *Sleep disorders in multiple sclerosis. Seminars in neurology*; 2005: Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
91. Group IRS, Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, Bonanni E, Iudice A, et al. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep*. 2008;31(7):944-52.
92. Manconi M, Rocca M, Ferini-Strambi L, Tortorella P, Agosta F, Comi G, et al. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Multiple Sclerosis Journal*. 2008;14(1):86-93.
93. Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Sleep medicine reviews*. 2010;14(2):121-9.
94. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, Koutsis G, Papadimitriou GN. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. *International review of psychiatry*. 2010;22(1):14-21.
95. Munteis E, Cano J, Flores J, Martinez-Rodriguez J, Miret M, Roquer J. Prevalence of autoimmune thyroid disorders in a Spanish multiple sclerosis cohort. *European journal of neurology*. 2007;14(9):1048-52.
96. Rotondi M, Oliviero A, Profice P, Mone C, Biondi B, Del Buono A, et al. Occurrence of thyroid autoimmunity and dysfunction throughout a nine-month follow-up in patients undergoing interferon- β therapy for multiple sclerosis. *Journal of endocrinological investigation*. 1998;21(11):748-52.

97. Mahzari M, Arnaout A, Freedman MS. Alemtuzumab induced thyroid disease in multiple sclerosis: a review and approach to management. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2015;42(5):284-91.
98. Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep*. 2010;33(8):1061-7.
99. Hoepner R, Faissner S, Salmen A, Gold R, Chan A. Efficacy and side effects of natalizumab therapy in patients with multiple sclerosis. *Journal of central nervous system disease*. 2014;6:JCNSD. S14049.
100. Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders. *The Indian journal of medical research*. 2010;131:126-40.
101. American Academy of Sleep Medicine International Classification of Sleep Disorders, 3rd Ed IL:American Academy of Sleep Medicine,2014
102. Brass SD, Li C-S, Auerbach S. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014;10(09):1025-31.
103. Bamer A, Johnson K, Amtmann D, Kraft G. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2008;14(8):1127-30.
104. Caminero A, Bartolomé M. Sleep disturbances in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2011;309(1-2):86-91.
105. Akyıldız UO. İnsomni, Nöronal Mekanizmalar. *Journal of Turkish Sleep Medicine*. 2017;4(1):141.
106. Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12(4):481-6.
107. Alhazzani AA, Alshahrani A, Alqahtani M, Alamri R, Alqahtani R, Alqahtani M, et al. Insomnia among non-depressed multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2018;54(1):17-.
108. Alarcia R, Ara JR, Martin J, Lopez A, Bestue M, Bertol V, et al. [Sleep disorders in multiple sclerosis]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2004;19(10):704-9.

109. Espie CA, Luik AI, Cape J, Drake CL, Siriwardena AN, Ong JC, et al. Digital Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia versus sleep hygiene education: the impact of improved sleep on functional health, quality of life and psychological well-being. Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):257.
110. Vitkova M, Gdovinova Z, Rosenberger J, Szilasiova J, Nagyova I, Mikula P, et al. Factors associated with poor sleep quality in patients with multiple sclerosis differ by disease duration. *Disability and health journal*. 2014;7(4):466-71.
111. Winkelman J, Kotagal S, Olson C, Scammell T, Schenck C, Spielman A. The international classification of sleep disorders. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2006.
112. Morin CM, Beaulieu-Bonneau S, Belanger L, Ivers H, Sanchez Ortuno M, Vallieres A, et al. Cognitive-behavior therapy singly and combined with medication for persistent insomnia: Impact on psychological and daytime functioning. *Behaviour research and therapy*. 2016;87:109-16.
113. Braley TJ, Chervin RD. A practical approach to the diagnosis and management of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8(6):294-310.
114. Sanchez-Barcelo EJ, Mediavilla MD, Reiter RJ. Clinical uses of melatonin in pediatrics. *International journal of pediatrics*. 2011;2011:892624.
115. Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, Bonanni E, Iudice A, Murri L, et al. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep*. 2008;31(7):944-52.
116. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology: a report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep medicine*. 2003;4(2):101-19.

117. Garcia-Borreguero D, Egatz R, Winkelmann J, Berger K. Epidemiology of restless legs syndrome: the current status. *Sleep medicine reviews*. 2006;10(3):153-67.
118. Taşdemir M, Erdoğan H, Börü ÜT, Dilaver E, Kumaş A. Epidemiology of restless legs syndrome in Turkish adults on the western Black Sea coast of Turkey: A door-to-door study in a rural area. *Sleep medicine*. 2010;11(1):82-6.
119. Winkelmann J, Schormair B, Xiong L, Dion PA, Rye DB, Rouleau GA. Genetics of restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2017;31:18-22.
120. Bilgilişoy Filiz M, Çakır T. Restless Legs Syndrome with Current Diagnostic Criteria. *Osteoporoz*. 2015;21(2):0-.
121. Gomez-Choco M, Iranzo A, Blanco Y, Graus F, Santamaria J, Saiz A. Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2007;13(6):805-8.
122. De Buisseret F-XH, Mairesse O, Newell J, Verbanck P, Neu D. While isolated periodic limb movement disorder significantly impacts sleep depth and efficiency, co-morbid restless leg syndrome mainly exacerbates perceived sleep quality. *European neurology*. 2017;77(5-6):272-80.
123. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, et al. AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(05):665-6.
124. Hensen HA, Krishnan AV, Eckert DJ. Sleep-disordered breathing in people with multiple sclerosis: Prevalence, pathophysiological mechanisms, and disease consequences. *Frontiers in neurology*. 2018;8:740.
125. Force AAoSMT. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22:667-89.
126. Najafi MR, Toghianifar N, Etemadifar M, Haghighi S, Maghzi AH, Akbari M. Circadian rhythm sleep disorders in patients with multiple sclerosis and its

- association with fatigue: A case-control study. *J Res Med Sci.* 2013;18(Suppl 1):S71-3.
127. Lunde H, Bjorvatn B, Myhr KM, Bø L. Clinical assessment and management of sleep disorders in multiple sclerosis: a literature review. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2013;127:24-30.
 128. Taphoorn M, Van Someren E, Snoek F, Strijers R, Swaab D, Visscher F, et al. Fatigue, sleep disturbances and circadian rhythm in multiple sclerosis. *Journal of neurology.* 1993;240(7):446-8.
 129. Cohen R, Kronfeld-Schor N, Ramanathan C, Baumgras A, Smale L. The substructure of the suprachiasmatic nucleus: similarities between nocturnal and diurnal spiny mice. *Brain, behavior and evolution.* 2010;75(1):9-22.
 130. Tachibana N, Howard R, Hirsch N, Miller D, Moseley I, Fish D. Sleep problems in multiple sclerosis. *European neurology.* 1994;34(6):320-3.
 131. Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Sleep Med Rev.* 2010;14(2):121-9.
 132. Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S, Paiva T. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology.* 2002;58(12):1826-33.
 133. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Trojano M, Sorensen PS, Cutter G, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2015;21(3):342-9.
 134. Vetrugno R, Stecchi S, Plazzi G, Lodi R, D'Angelo R, Alessandria M, et al. Narcolepsy-like syndrome in multiple sclerosis. *Sleep medicine.* 2009;10(3):389-91.
 135. Cao M. Advances in narcolepsy. *Medical Clinics.* 2010;94(3):541-55.
 136. Scammell TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, Chemelli RM, Yanagisawa M, Miller MS, et al. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *Journal of Neuroscience.* 2000;20(22):8620-8.

137. Kato T, Kanbayashi T, Yamamoto K, Nakano T, SfflMIZU T, Hashimoto T, et al. Hypersomnia and low CSF hypocretin-1 (orexin-A) concentration in a patient with multiple sclerosis showing bilateral hypothalamic lesions. *Internal medicine*. 2003;42(8):743-5.
138. Rammohan KW, Rosenberg J, Lynn D, Blumenfeld A, Pollak C, Nagaraja H. Efficacy and safety of modafinil (Provigil®) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(2):179-83.
139. Sateia M. *International Classification of Sleep Disorders-Third Edition*. Chest. 2014;146:1387-94.
140. Iranzo A, Santamaria J, Rye D, Valldeoriola F, Marti M, Munoz E, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology*. 2005;65(2):247-52.
141. Frenette E. REM sleep behavior disorder. *Medical Clinics*. 2010;94(3):593-614.
142. Schenck CH, Mahowald MW, Kim SW, O'Connor KA, Hurwitz TD. Prominent eye movements during NREM sleep and REM sleep behavior disorder associated with fluoxetine treatment of depression and obsessive-compulsive disorder. *Sleep*. 1992;15(3):226-35.
143. Tippmann-Peikert M, Boeve BF, Keegan BM. REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66(8):1277-9.
144. Gomez-Choco MJ, Iranzo A, Blanco Y, Graus F, Santamaria J, Saiz A. Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007;13(6):805-8.
145. Ağargün M, Çilli A, Kara H, Bilici M, Telcioğlu M, Semiz Ü, et al. Epworth Uykululuk Ölçeği'nin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1999;10(4):261-7.
146. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.

147. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1121-3.
148. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria–history, rationale, description, and significance. *Sleep medicine.* 2014;15(8):860-73.
149. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *Journal of psychosomatic research.* 1997;42(1):17-41.
150. Aydemir O, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. Reliability and Validity of the Turkish version of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Türk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry.* 1997;8:280-7.
151. Agargun MY. Pittsburgh Uyku Kalitesi indeksinin Gecerligi ve Guvenirligi. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 1996;7:107-15.
152. Smith MM, Arnett PA. Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2005;11(5):602-9.
153. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2000;118(2):372-9.
154. Freal J, Kraft G, Coryell J. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 1984;65(3):135-8.
155. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray T. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences.* 1994;21(1):9-14.
156. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Archives of neurology.* 1988;45(4):435-7.

157. Kaynak H, Altıntaş A, Kaynak D, Uyanik Ö, Saip S, Ağaoğlu J, et al. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2006;13(12):1333-9.
158. Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross AH. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 2004;61(4):525-8.
159. Strober LB, Arnett PA. An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2005;20(5):631-46.
160. Veauthier C, Paul F. Fatigue in multiple sclerosis: which patient should be referred to a sleep specialist? *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(2):248.
161. Popp RF, Fierlbeck AK, Knüttel H, König N, Rupprecht R, Weissert R, et al. Daytime sleepiness versus fatigue in patients with multiple sclerosis: a systematic review on the Epworth sleepiness scale as an assessment tool. *Sleep medicine reviews*. 2017;32:95-108.
162. Merkelbach S, Schulz H, Kölmel H, Gora G, Klingelhöfer J, Dachsel R, et al. Fatigue, sleepiness, and physical activity in patients with multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2011;258(1):74-9.
163. Chen J-H, Liu X-Q, Sun H-Y, Huang Y. Sleep disorders in multiple sclerosis in China: clinical, polysomnography study, and review of the literature. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2014;31(4):375-81.
164. Neau J-P, Paquereau J, Aucho V, Mathis S, Godeneche G, Ciron J, et al. Sleep disorders and multiple sclerosis: a clinical and polysomnography study. *European neurology*. 2012;68(1):8-15.
165. Chinnadurai SA, Gandhirajan D, Pamidimukala V, Kesavamurthy B, Venkatesan SA. Analysing the relationship between polysomnographic measures of sleep with measures of physical and cognitive fatigue in people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2018;24:32-7.
166. Lanza G, Ferri R, Bella R, Ferini-Strambi L. The impact of drugs for multiple sclerosis on sleep. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(1):5-13.

167. Spirin NN, Kasatkin DS. The influences of cytokines as a possible substrate for the psychological effects of immunomodulation therapy in multiple sclerosis. *Neuroscience and behavioral physiology*. 2009;39(1):25-30.
168. Rothaug M, Becker-Pauly C, Rose-John S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. *Biochimica et biophysica acta*. 2016;1863(6 Pt A):1218-27.
169. Bøe Lunde HM, Aae TF, Indrevåg W, Aarseth J, Bjorvatn B, Myhr K-M, et al. Poor sleep in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(11):e49996-e.
170. Mendozzi L, Tronci F, Garegnani M, Pugnetti L. Sleep disturbance and fatigue in mild relapsing remitting multiple sclerosis patients on chronic immunomodulant therapy: an actigraphic study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2010;16(2):238-47.
171. Neau JP, Paquereau J, Auché V, Mathis S, Godeneche G, Ciron J, et al. Sleep Disorders and Multiple Sclerosis: A Clinical and Polysomnography Study. *European Neurology*. 2012;68(1):8-15.
172. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015;21(3):305-17.
173. Palasik W. Fatigue syndrome, depression and cognitive dysfunction-basic factors changing quality of life of patients with multiple sclerosis. *Actualn Nuerol*, 2009;9(4):267-71.
174. Pucak ML, Carroll KA, Kerr DA, Kaplin AL. Neuropsychiatric manifestations of depression in multiple sclerosis: neuroinflammatory, neuroendocrine, and neurotrophic mechanisms in the pathogenesis of immune-mediated depression. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2007;9(2):125.
175. Giordano A, Granella F, Lugaesi A, Martinelli V, Trojano M, Confalonieri P, et al. Anxiety and depression in multiple sclerosis patients around diagnosis. *Journal of the neurological sciences*. 2011;307(1-2):86-91.
176. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in immunology*. 2006;27(1):24-31.

177. Florkowski A, Chmielewski H, Gałeczki P. Zaburzenia psychiczne w stwardnieniu rozсіяnym. *Aktualności Neurologiczne*. 2009;9(4):264-6.
178. Manconi M, Fabbrini M, Bonanni E, Filippi M, Rocca M, Murri L, et al. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2007;14(5):534-9.
179. Italian R. Study Group Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, Bonanni E, Iudice A, et al. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep*. 2008;31(7):944-52.
180. Ferini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, Oldani A, Rovaris M, Zucconi M, et al. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *Journal of the neurological sciences*. 1994;125(2):194-7.
181. Lin M, Krishnan AV, Eckert DJ. Central sleep apnea in multiple sclerosis: a pilot study. *Sleep Breath*. 2017;21(3):691-6.
182. Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep medicine reviews*. 2005;9(4):269-310.
183. Tippmann-Peikert M, Boeve BF, Keegan BM. REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66(8):1277-9.
184. Plazzi G, Montagna P. Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis. *Sleep medicine*. 2002;3(5):437-9.

EKLER

Ek 1. Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ)

Durum	Uyuklama olasılığım			
	Hiçbir zaman uyuklamam (0)	Nadiren uyuklarım (1)	Zaman zaman uyuklarım (2)	Büyük olasılıkla uyuklarım (3)
1. Oturmuş birşeyler okurken				
2. Televizyon seyrederken				
3. Toplum içinde hareketsizce otururken.(örneğin: herhangi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde)				
4. Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken				
5. Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda, dinlenmek için uzanmışken				
6. Birisiyle oturmuş konuşurken				
7. Alkol almadığım bir öğleyemeginden sonra sessizce otururken				
8. İçinde olduğum araba, trafikte bir kaç dakika için durduğunda				
Toplam Puan				

Ek 2.EDSS (Expanded Disability Status Scale) Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi

0= Normal nörolojik muayene (fonksiyonel sistemlerin tümünde 0 derece; serebral derece 1 ise kabul edilebilir)

1.0= Özürlülük yok, bir FS'de minimal bulgu (örn; 1. derece – serebral 1. derece hariç)

1.5= Özürlülük yok, birden fazla FS'de minimal bulgu (1. dereceden fazla – serebral 1. derece hariç)

2.0= Bir FS'de minimal özürlülük (bir FS 2.Basamak; diğerleri 0 ya da 1)

2.5= İki FS'de minimal özürlülük (iki FS 2.Derece, diğerleri 0 ya da 1)

3.0= Bir FS'de orta derecede özürlülük (bir FS 3.derece, diğerleri 0 ya da 1); ya da 3 veya 4 FS'de hafif özürlülük (3/4 FS 2.Derece, diğerleri 0 ya da 1), tam ambulatuar hasta.

3.5= Tam ambulatuar hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürlülük (bir adet 3.derece) ve bir ya da iki FS 2.derece; veya beş FS 2.derecede (diğerleri 0 ya da 1)

4.0=Yardımsız tam ambulatuar hasta, bir FS'de 4.derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın günde 1 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 ambulatuar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlılıklar olabilir veya minimal 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 metre yürüyebilir.

5.0=Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi) (Genel olarak FS eşdeğeri tek başına bir FS'de derece 5, 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 aktivitelerini engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de tek

başına 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 tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston, vb.) gerekir (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

6.5=Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir (FS eşdeğerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

7.0=Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS'de 4.dereceye 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 günü geçiremez; motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir (Genel olarak FS eşdeğerleri 4.derece bozukluk içeren birden fazla FS)

8.0=Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri 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 4 ve üstü dereceleri içerir)

9.0=Ümitsizce yatağa bağımlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS eşdeğerleri çoğu 4.derece ve üstünde olan kombinasyonlar)

9.5=Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma-yeme bozulmuştur. (FS eşdeğerleri neredeyse tümü 4.derece üstünde olan kombinasyonlardır)

10.0=MS'e bağlı ölüm.

Ek 3.Yorgunluk Şiddeti Ölçeği

Aşağıda yorgunluğunuzla ilgili ifadeler vardır.

Yorgunluk derken bitkinlik hissi, enerji yetersizliği ve bedenin tümüyle takatsiz kalmasından söz ediyoruz.

Lütfen her cümleyi dikkatle okuyunuz ve 1'den 7'ye kadar olan rakamlardan birini seçiniz; burada 1 sizin ifadeye hiç katılmadığınızı, 7 ise bütünüyle katıldığınızı göstermektedir.

Lütfen soruları son iki haftaya uygulayarak cevaplandırınız.

Lütfen her soruya cevap vermeye çalışınız.

Uygun sayıyı daire içine alınız	Hiçbir şekilde katılmıyorum			Tamamen katılıyorum			
Yorgun olduğumda bir şeyler yapmak için harekete geçme isteğim daha az oluyor.	1	2	3	4	5	6	7
Egzersiz beni yorgun hale getiriyor.	1	2	3	4	5	6	7
Kolaylıkla yorgun düşüyorum.	1	2	3	4	5	6	7
Yorgunluk, bedensel işlevlerime engel oluyor.	1	2	3	4	5	6	7
Yorgunluk, benim için çok sık sorunlara yol açıyor	1	2	3	4	5	6	7
Yorgunluğum, uzun süreli bedensel işlevlerimi yürütmeme engel oluyor	1	2	3	4	5	6	7
Yorgunluğum, belirli görev ve sorumlulukları yerine getirmeme engel oluyor	1	2	3	4	5	6	7
Yorgunluğum, beni çok yetersiz hale getiriyor	1	2	3	4	5	6	7
Yorgunluk, iş, aile ve toplum hayatımı olumsuz etkiliyor	1	2	3	4	5	6	7

Ek 4.Huzursuz Bacaklar Sendromu Tanı Kriterleri

Esansiyel Kriterler

- 1. Bacaklarınızı oynatmaya zorlayan, rahatsız edici hisler var mı? (uyuşma, karıncalanma, yanma, ağrı vb.)** (Bacakları hareket ettirme isteği. Buna genellikle bacaklarda rahatsız edici ya da nahoş duyuşsal semptomlar eşlik eder ya da neden olur)
- 2. Bu hisler sadece otururken veya yatarken mi oluyor?** (Hareket etme isteği ya da rahatsız edici duyular, uzanma ya da oturma gibi istirahat ya da inaktivite dönemlerinde başlar ya da kötüleşir)
- 3. Bu hisler bacaklarınızı hareket ettirince geçiyor ya da azalıyor mu?** (Hareket etme isteği ya da rahatsız edici duyular, yürüme ya da gerinme gibi hareketlerle, en azından hareket sırasında kısmen ya da tümüyle düzelir)
- 4. Bu hisler nedeniyle uykunuz kaçıyor mu?** (Hareket etme isteği ya da rahatsız edici duyular, akşam vakti ya da gece, gün içine kıyasla kötüleşir ya da yalnızca akşam vakti ya da gece ortaya çıkar)
- 5. Hastaya huzursuz bacaklar sendromu tanısı konabilmesi için tüm sorulara evet yanıtı vermiş olmalıdır.**

Destekleyici kriterler

1. Ailede huzursuz bacaklar sendromu hikayesi
2. Dopaminerjik ilaçlara olumlu yanıt
3. Uyanırken ya da uyku sırasında polisomnografi ya da bacak aktivite cihazları ile değerlendirilen periyodik ekstremite hareketleri.

Tanısı zor ya da komplike huzursuz bacaklar sendromu olgularında bir ya da daha fazlasının varlığı tanıyı destekler.

İlişkili özellikler

1. Huzursuz bacaklar sendromu her yaşta başlayabilir ancak klinikte görülen hastaların çoğu orta yaşlı ya da yaşlıdır. Hastaların çoğu ilerleyici bir seyir gösterir ancak bazen statik bir seyir de görülebilir. Bir aylık ya da uzun süreli remisyonlar bildirilmiştir.
2. Uyku bozuklukları sık ancak nonspesifik bir semptomdur
3. Nörolojik muayene genelde normaldir. Sekonder huzursuz bacaklar sendromunun olası sebepleri dışlanmalıdır. Huzursuz bacaklar sendromu hastalarında serum ferritini düşük (4550 µg/mL) bulunabilir.

Ek 5. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

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

Kendimi gergin, 'patlayacak gibi' hissediyorum. <input type="radio"/> Çoğu zaman <input type="radio"/> Birçok zaman <input type="radio"/> Zaman zaman, bazen <input type="radio"/> Hiçbir zaman	Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum. <input type="radio"/> Hemen hemen her zaman <input type="radio"/> Çok sık <input type="radio"/> Bazen <input type="radio"/> Hiçbir zaman
Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum. <input type="radio"/> Aynı eskisi kadar <input type="radio"/> Pek eskisi kadar değil <input type="radio"/> Yalnızca biraz eskisi kadar <input type="radio"/> Neredeyse hiç eskisi kadar değil	Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir kaplıyorum. <input type="radio"/> Hiçbir zaman <input type="radio"/> Bazen <input type="radio"/> Oldukça sık <input type="radio"/> Çok sık
Sanki kötü bir şey olacaktı gibi bir korkuya kapılıyorum. <input type="radio"/> Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli <input type="radio"/> Evet, ama çok da şiddetli değil <input type="radio"/> Biraz, ama beni endişelendiriyor <input type="radio"/> Hayır, hiç de öyle değil	Dış görünüşüme ilgimi kaybettim. <input type="radio"/> Kesinlikle <input type="radio"/> Gerektiği kadar özen göstermiyorum <input type="radio"/> Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum <input type="radio"/> Her zamanki kadar özen gösteriyorum
Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum. <input type="radio"/> Her zaman olduğu kadar <input type="radio"/> Şimdi pek o kadar değil <input type="radio"/> Şimdi kesinlikle o kadar değil <input type="radio"/> Artık hiç değil	Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum. <input type="radio"/> Gerçekten de çok fazla <input type="radio"/> Oldukça fazla <input type="radio"/> Çok fazla değil <input type="radio"/> Hiç değil
Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor. <input type="radio"/> Çoğu zaman <input type="radio"/> Birçok zaman <input type="radio"/> Zaman zaman, ama çok sık değil <input type="radio"/> Yalnızca bazen	Olacakları zevkle bekliyorum <input type="radio"/> Her zaman olduğu kadar <input type="radio"/> Her zamankinden biraz daha az <input type="radio"/> Her zamankinden kesinlikle daha az <input type="radio"/> Hemen hemen hiç
Kendimi neşeli hissediyorum. <input type="radio"/> Hiçbir zaman <input type="radio"/> Sık değil <input type="radio"/> Bazen <input type="radio"/> Çoğu zaman	Aniden panik duygusuna kapılıyorum. <input type="radio"/> Gerçekten de çok sık <input type="radio"/> Oldukça sık <input type="radio"/> Çok sık değil <input type="radio"/> Hiçbir zaman
Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum. <input type="radio"/> Kesinlikle <input type="radio"/> Genellikle <input type="radio"/> Sık değil <input type="radio"/> Hiçbir zaman	İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum. <input type="radio"/> Sıklıkla <input type="radio"/> Bazen <input type="radio"/> Pek sık değil <input type="radio"/> Çok seyrek

Ek 6.Vizüel Analog Skala



Ek 7. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

Aşağıdaki sorular sadece son bir ay içindeki uyku alışkanlıklarınızla ilişkilidir. Cevaplarınızı son bir ayda, çoğu gün ve geceyi kapsayan en uygun cevaba göre işaretleyiniz. **Son bir ayda,**

1. Genellikle ne zaman yatarsınız?
2. Yattıktan sonra uykuya dalmak ne kadar zaman alır (dakika)
3. Genellikle sabah kaçta kalkarsınız?
4. Gece uyuduğunuz süre kaç saattir? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)

5. Son bir aydır ne kadar sıklıkla nedeniyle uyku sorunu yaşadınız?	Geçtiğimiz ay içinde hiçbir zaman (0)	Haftada birden az (1)	Haftada bir ya da iki defa (2)	Haftada üç ya da daha fazla (3)
a. 30 dakika içinde uykuya dalamama				
b. Gecenin ortasında ya da sabah erken uyanma				
c. Tuvalete kalkmak zorunda olma				
d. Rahat nefes alamama				
e. Öksürük ya da gürültülü horlama				
f. Üşüme				
g. Sıcak hissetme				
h. Kötü rüyalar				
i. Ağrı				
j. Diğer nedenler, lütfen neden(ler)i tanımlayın, ne kadar sıklıkla bu neden(ler)den ötürü uyku sorunu yaşadınız				
6. Son bir aydır ne kadar sıklıkta uyumak için ilaç kullandınız?				
7. Son bir aydır ne kadar sıklıkla, araba kullanırken, yemek yerken ya da sosyal aktivitelerde kendinizi uyanık tutmada güçlük yaşadınız ?				
8. Son bir aydır, bir şeyler yaparken konuya ilginizi devam ettirmede sorun ne sıklıkla yaşadınız?				
	Çok iyi (0)	Kısmen iyi (1)	Kısmen kötü (2)	Çok kötü (3)
9. Son bir aydır, uyku kalitenizi genel olarak nasıl puanlarsınız?				

Ek 8.Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın adı: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi nöroloji polikliniğine başvuran hastalarda ‘Nöroloji polikliniğine başvuran,uyku bozukluğu yakınmaları olan multiple skleroz hastalarının prospektif değerlendirilmesi’ isimli bir araştırma yapmaktayız. Bu araştırmadan elde edilecek veriler yalnızca bilimsel amaçla kullanılacak olup hiçbir şekilde başka amaçlar için kullanılmayacaktır. Araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz.Araştırma gönüllülük esasına dayanmaktadır.İstedığınız zaman bize başvurarak çalışmadan çekilme hakkına sahipsiniz.Bu çalışmaya katıldığınız için sizden ek bir ücret talep edilmeyecek ve size de bir ücret ödenmeyecektir. Kararınızı vermeden önce lütfen bu formu dikkatle okuyarak katılmaya karar vermeniz halinde imzalayınız.

Katılımcı beyanı: KSÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi tarafından bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukardaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya ‘katılımcı’ olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim i,le aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen araştırma projesinde ‘katılımcı’ (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı-soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme Tanığı

Adı-soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı-soyadı, ünvanı:

İmza:

Ek 9. Etik Kurulu Karar Formu

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Multiple Skleroz ve Uyku Bozukluğu Yakınmaları Olan Hastaların Prospektif Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	173

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	KSD Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Üzri Aygır Yerleşkesi 46000/K.MARAŞ
	TELEFON	(0344)3003424
	FAKS	(0344)3003409
	E-POSTA	tipkack@ksu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd.Doç.Dr. Yılmaz İNANÇ				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji AD				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ				
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI					
	DESTEKLEYİCİ	Yok				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>			
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>			
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>				
- Rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyaller ile yapılacak araştırma						
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr. Emel ŞAHİN
İmza: 

MULTİPLE SKLEROZVE UYKU BOZUKLUĞU YAKINMALARI OLAN HASTALARIN PROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Yazar Songül Bavli

Gönderim Tarihi: 09-Ara-2019 02:39PM (UTC+0400)

Gönderim Numarası: 1230511161

Dosya adı: U_YAKINMALARI_OLAN_HASTALARIN_PROSPEKT_F_DE_ERLEND_R_LMES.docx (334.21K)

Kelime sayısı: 16006

Karakter sayısı: 111697

MULTİPLE SKLEROZVE UYKU BOZUKLUĞU YAKINMALARI OLAN HASTALARIN PROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%7	%7	%1	%4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.noroimmunoloji.org İnternet Kaynağı	%3
2	www.noroloji.org.tr İnternet Kaynağı	%1
3	dergipark.ulakbim.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
4	studylibtr.com İnternet Kaynağı	%1
5	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%1
6	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	%1

Alıntılarını çıkart

Kapat

Eşleğmeleri çıkar

< %1

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat