



**T.C**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**HASTANESİNE BAŞVURAN MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA**  
**DEPRESYON, UYKU KALİTESİ VE BİLİŞSEL FONKSİYONLARIN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mehmet Berat DAĞ**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**Yrd. Doç. Dr. Ebru FINDIKLI**

**KAHRAMANMARAŞ-2017**



**T.C**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**HASTANESİNE BAŞVURAN MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA**  
**DEPRESYON, UYKU KALİTESİ VE BİLİŞSEL FONKSİYONLARIN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mehmet Berat DAĞ**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**Yrd. Doç. Dr. Ebru FINDIKLI**

**KAHRAMANMARAŞ-2017**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**




**Tıp Fakültesi Dekanlığı'na**

**Arş. Gör. Dr. Mehmet Berat DAĞ** tarafından hazırlanan “**Multipl Skleroz Hastalarında Depresyon Uyku Kalitesi ve Bilişsel Fonksiyonların Değerlendirilmesi**” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

**Yrd. Doç. Dr. Ebru FINDIKLI**

**Danışman**

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi **Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında** Tıpta Uzmanlık tezi olarak **20/12/2017** tarihinde kabul edilmiştir.

<b>Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:</b>			<b>İmza:</b>
Başkan	Doç. Dr. Fatma Özlem ORHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Ebru FINDIKLI	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Gülçin ELBOĞA	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fak. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih 20/12/2017

  
Prof. Dr. Tufan MERT  
Dekan  
Dekan

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

## TEŐEKKÖR

Mesleki eğitimim boyunca bilgilerimin ve becerilerimin olgunlaşmasında engin tecrübelerinden faydalandığım, uzmanlık tezimin hazırlanmasında birlikte çalıştığımız, tez danışmanım olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ebru Fındıklı'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerinden ve klinik tecrübelerinden faydalandığım, kıymetli hocam Doç. Dr. Fatma Özlem Orhan'a ve rotasyonum boyunca çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hocalarıma,

MS hastalarına ulaşmamda yardımını esirgemeyen ve kolaylık sağlayan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Yılmaz İnanç'a

İhtisasım süresince birlikte çalıştığım, iyi ve kötü günlerimde yanımda yer alan asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığım psikiyatri hemşireleri ve personeline, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli aileme canı gönülden teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Berat DAĞ  
Kahramanmaraş 2017

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
HASTANESİNE BAŞVURAN MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA  
DEPRESYON, UYKU KALİTESİ VE BİLİŞSEL FONKSİYONLARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**(Tıpta Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Mehmet Berat DAĞ**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Kasım 2017**

**ÖZET**

**Amaç:** Multipl skleroz (MS) enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. Güçsüzlük, duysal belirtiler, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, diplopi, görme bulanıklığı gibi görsel belirtiler, dizatri, bellek-konsantrasyon-dikkat bozukluğu gibi kognitif belirtiler sık görülen belirtilerdir. Genellikle ılıman iklim bölgelerinde görülür. Başlangıç yaşı genellikle 20-40'tır. Kadınlarda erkeklerden 2 kat daha sık görülür. Prevalansı coğrafi özelliklere bağlı olarak 100.000'de 2 ile 200 arasında değişmektedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmese de immünolojik, genetik ve çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir.

MS hastalığında, etkilenen bireylerde fiziksel belirtilerin yanı sıra psikiyatrik belirtilerin görülmesi oldukça sıktır. Bu tür hastalarda depresif belirtiler, uyku kalitesinde bozulma ve yürütücü işlevler, bellek, lisan, dikkat gibi bilişsel fonksiyonlardaki bozulmalar, kişinin işlevselliğini bozmakta ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. MS özellikle genç yaştaki popülasyonu etkileyen kronik bir hastalıktır.

MS hastalarında depresyon görülme sıklığı % 27-54, uyku kalitesinde bozulma % 47,5, uyku bozuklukları % 25-54, kognitif fonksiyonlarda bozulma ise % 40-65 oranlarında bildirilmiştir.

Daha önceki çalışmalarda MS ile depresyon, uyku kalitesi ve bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişki ayrı ayrı ele alınmıştır. Çalışmamızda hastanemizde takip

edilen MS hastalarının her üç belirti kümesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** KSÜ Tıp Fakültesi hastanesinde takip edilen ve 2010 McDonald tanı kriterlerine göre tanı konulan 50 MS hastası ve 50 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. Her iki gruba Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D), Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) ve Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOBİD) skalaları uygulanmıştır. Verilerin analizi SPSS versiyon 22 paket programında gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda MS grubunda HAM-D, PUKİ ve MOBİD skorları, kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. PUKİ bileşenlerine bakıldığında daha çok öznel uyku, alışılmış uyku ve uyku bozukluğunda yüksek skorlar alınmıştır. MOBİD bileşenlerinden ise görsel beceri, dikkat, lisan ve gecikmeli hatırlamanın bozulduğu saptanmıştır. HAM-D ve MOBİD skorları arasında negatif korelasyon saptanırken, PUKİ ve MOBİD skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. PUKİ ve HAM-D skorları arasında ise pozitif korelasyon gösterilmiştir.

**Sonuç:** Multipl Skleroz hastalarında depresif belirtilerin, uyku problemlerinin ve kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın normal popülasyona göre daha yüksek oranlarda görüldüğü bilinmektedir. Ancak bu üç belirti kümesinin birbiri ile ilişkisi yeterince aydınlatılamamıştır. Bizim çalışmamızda da depresyon, uyku problemleri ve bilişsel bozukluğun sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğunu gösterdik. Çalışmamızda depresyonun bilişsel fonksiyonlar üzerinde negatif etkisini saptamamıza rağmen, uyku bozukluğu ile bilişsel fonksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Multiple Skleroz hastalarında depresyon ve uyku bozuklarının kognisyon üzerine etkisini araştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu etkinin daha iyi anlaşılması MS hastalarına yönelik daha stratejik tedavilerin geliştirilmesini sağlayacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Multipl Skleroz, depresyon, uyku kalitesi, uyku bozukluğu, kognisyon, bilişsel fonksiyonlar

**Sayfa Adedi :** 83

**Danışman:** Yrd. Doç. Dr. Ebru FINDIKLI

**EVALUATION OF DEPRESSION, SLEEP QUALITY AND COGNITIVE  
FUNCTIONS IN MULTIPLE SKLEROSIS APPLICATIONS TO  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ IMAM UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL  
HOSPITAL**

**(Specialization Thesis)**

**Dr. Mehmet Berat DAĞ**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ IMAM UNIVERSITY  
FACULTY OF MEDICINE**

**November 2017**

**ABSTRACT**

**Objective:** Multiple Sclerosis (MS) is an otoimmun central nerveus system (CNS) disease characterized by inflammation, demyelination and axonal injury. Symptoms such as weakness, ataxia, bladder problems, sensorial problems, fatigue, diplopia, dysarthria, memory-concentration-attention problems are often in MS. It's usually seen in climatic climate regions. Onset age is generally 20-40 and twice as many women are affected as men. Prevalance is between 2-200/100000 depend on geographical features. The etiology is unknown accurately but is considered the role of immunologic, genetic and environmental factors.

It's often either physcal or psychiatric symptoms in patients affected MS. In these patients, depressive symptoms, sleep disturbances, cognitive impairments such as executive functions, attention, language, memory disrupt functionality and affect quality of life negatively. Young generation usually suffer from MS.

In MS patients, prevalance of depression is %27-54, prevalance of sleep problems is %25-54, of sleep quality decline is %47.5 and prevalance of cognitive impairments is %40-65.

Previus studies have reported the relationship between MS and depression, sleep disturbances and cognitif decline seperately. We aimed to consider the relationship between all three grup above and MS patients treaten in our hospital.

**Method:** We included 50 MS patients diagnosed according to 2010 McDonald criteria from the Department of Neurology in KSÜ Medicine Faculty and compared them with 31 healthy controls. Hamilton depression scale (HAM-D), Pittsburg sleep quality index

(PSQ) and Montreal cognitive assesment (MOCA) were performed to both MS patients and healthy controls. Data analyzed with SPSS 22 program.

**Results:** In our study, HAM-D, PSQ and MOCA scores were distinctly higher in MS group than control group. When looking at components of PUKİ, there are higher scores especially in subjective sleep quality, habitual sleep efficiency and sleep disturbances than others. We have found in MOBİD components; visuopatial functions, attention, language and delayed recall disrupted more than others. We found negative correlation between HAM-D and MOCA scores but no differences were found between PSQ and MOCA scores. A positive correlation were found between HAM-D and PSQ measurements.

**Conclusion:** It's known that depressive symptoms, sleep disturbances and cognitive decline are often in MS patients compared to normal population. However, the relationship to each other of all these three symptom groups is not solved sufficiently. We also showed that depression, sleep problems and cognitive impairment prevalance is higher than healthy people. Although we reported negative effect of depression on cognition in our study, no difference was found between sleep disturbances and cognition. MS patients should be investigated in more depth to understand the complex interplay between depression, sleep and cognitive decline. Understanding this relationship will supply to improve more strategic treatments in MS.

**Key Words:** multiple sclerosis, depression, sleep quality, sleep disturbances, cognition, cognitive functions

**Page Number:** 83

**Advisor:** Yrd. Doç. Dr. Ebru FINDIKLI



# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>i</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vi</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Multipl Skleroz .....	<b>3</b>
2.1.1. Multipl Skleroz Tanımı.....	<b>3</b>
2.1.2. Multipl Skleroz Tarihçesi .....	<b>3</b>
2.1.3. Multipl Skleroz Epidemiyolojisi .....	<b>4</b>
2.1.4. Multipl Skleroz Etiyolojisi.....	<b>4</b>
2.1.5. Multipl Skleroz Patolojisi .....	<b>5</b>
2.1.6. Multipl Skleroz Kliniği .....	<b>6</b>
2.1.6.1. Klinik bulgular:.....	<b>8</b>
2.1.6.2. Klinik alt tipler .....	<b>10</b>
2.1.6.3. Klinik gidiş ve prognoz:.....	<b>11</b>
2.1.7. Multipl Skleroz Tanı Kriterleri .....	<b>12</b>
2.1.8. MS Tanısında Tetkikler ve Ayırıcı Tanı.....	<b>15</b>
2.1.8.1. MS Tanısında Tetkikler.....	<b>15</b>
2.1.8.2. Ayırıcı Tanı.....	<b>16</b>
2.1.9. MS Tedavisi .....	<b>17</b>
2.2. Multipl Skleroz ve Depresyon .....	<b>19</b>
2.3. Multipl Skleroz ve Uyku .....	<b>21</b>
2.4. Multipl Skleroz ve Kognitif Fonksiyonlar .....	<b>24</b>
<b>3-GEREÇVEYÖNTEM</b> .....	<b>27</b>
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi.....	<b>27</b>
3.1.1. Olgular .....	<b>27</b>
3.2. Değerlendirme Gereçleri .....	<b>28</b>
3.3. Verilerin istatistiksel analizi .....	<b>29</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>31</b>

<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>37</b>
<b>6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....</b>	<b>46</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>48</b>
<b>8. TABLOLAR DİZİNİ.....</b>	<b>60</b>
<b>9. EKLER .....</b>	<b>1</b>



## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ALS</b>	: Amiyotrofik Lateral Skleroz
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>CNS</b>	: Central Nerveus System
<b>EDSS</b>	: Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürlülük Durum Skalası)
<b>GYA</b>	: Günlük Yaşam Aktivitesi
<b>HDÖ</b>	: Hamilton Depresyon Ölçeği
<b>HLA</b>	: Human Leukocyte Antigen
<b>ICSD</b>	: International Classification of Sleep Disorders
<b>IgG</b>	: İmmünglobulin G
<b>INO</b>	: İnternükleer Oftalmopleji
<b>KBB</b>	: Kan Beyin Bariyeri
<b>KFB</b>	: Kognitif Fonksiyon Bozukluğu
<b>KİS</b>	: Klinik İzole Sendrom
<b>KSÜ</b>	: Kahramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi
<b>MACFIMS</b>	: Minimal Assesment of Cognitive Functions in Multiple Sclerosis
<b>MOBİD</b>	: Montreal Bilişsel Değerlendirme
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MS</b>	: Multipl Skleroz
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>NREM</b>	: Non-Rapid Eye Movement
<b>OKB</b>	: Oligoklonal Bant
<b>OSAS</b>	: Obstructive Sleep Apnea Syndrome
<b>PPMS</b>	: Primer Progressive Multiple Sclerosis
<b>PSG</b>	: Polisomnografi
<b>PUKİ</b>	: Pittsburg Uyku Kalite İndeksi
<b>REM</b>	: Rapid Eye Movement
<b>RRMS</b>	: Relapsing Remitting Multiple Sclerosis
<b>SMMT</b>	: Standardize Mini Mental Test
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler İstatistik Programı)

**SSS** : Santral Sinir Sistemi  
**VEP** : Visuel Evoked Potentials  
(Görsel Uyarılmış Potansiyaller)



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple skleroz (MS) genç erişkinlerde görülen Merkezi Sinir Sistemi (MSS) hastalıklarının en sık nedenlerinden birisidir. Beyin ve spinal kordda plakların varlığıyla karakterize, ilerleyici bir hastalıktır. Bu lezyonlar aksonal kayıp ve demiyelinizasyonla karakterizedir. Hastalığın erken döneminde inflamatuvar süreç yaygın görülürken ilerleyen dönemlerinde dejeneratif süreç baskın olur [1, 2].

Kadınlarda erkeklerden 2 kat daha sık görülmekte ve genellikle 20-40 yaşlarında tanı konmaktadır [3].

Kesin etyolojisi hala bilinmemesine rağmen, kabul edilenler arasında immünolojik ve genetik hipotezler ile çevresel faktörlerin etkisi vardır. MS'de farklı karakterde plakların yerleşim yerine bağlı olarak çeşitli motor, duysal, görsel, koordinasyon ve sfinkterle ilgili belirtiler yanında bilişsel belirtiler ve bulgular görülür [2, 4].

Multipl skleroz klinik tablosunda, psikiyatrik bozukluklar çok sık ortaya çıkmaktadır [5]. Depresyon, en yaygın görülen psikiyatrik bozukluktur ve genel popülasyona ve başka kronik hastalıklara göre, MS hastalarında oldukça yüksek olduğu ileri sürülmektedir [6]. Multipl sklerozlu hastalarda yapılan araştırmalarda majör depresyonun yaşam boyu görülme oranı %22-54 olarak verilmektedir [7, 8].

Nöropsikolojik testlerle yapılan değerlendirmeler MS'li hastaların %40-65'inde kognitif disfonksiyonun varlığını göstermektedir. Oysa poliklinik kontrolleri ya da yatak başı muayenelerinde, hastaların ancak %5'inde bozukluk saptanabilmektedir [9]. Kognitif fonksiyon bozukluğu (KFB) hastalığın oluşturduğu fiziksel özürülükten bağımsız olarak, kişinin günlük yaşam aktivitelerini ve iş verimini olumsuz etkileyen önemli bir unsurdur [1, 2, 10]. Ancak hastalığın yarattığı fiziksel özürülüğün hasta ve hekim tarafından daha fazla önemsenmesi, poliklinik ve yatak başı değerlendirmelerinde kullanılan klasik ölçeklerin bu alandaki yetersizliği nedeni ile göz ardı edilmekte ve çoğu zaman yeterince tanımlanamamaktadır [11].

MS hastaları uyku problemleri için artmış riske sahiplerdir. Yapılan çalışmalar MS hastalarının genel popülasyona göre artmış uyku problemi olduğunu ortaya koymaktadır. Prevelans %25-34 arasında tespit edilmiştir. MS hastalarında kadınlarda uyku problemi erkeklere göre fazla olarak tespit edilmiştir. Hafif veya ciddi uyku problemleri kadın ve erkeklerde toplam olarak %51.5 olarak tespit edilmiştir [12].

Sonuç olarak MS hastalarında fiziksel belirtilerin yanı sıra psikiyatrik belirtilerin görülmesi oldukça sıktır. Bu tür hastalarda depresif belirtiler, uyku kalitesinde bozulma ve yürütücü işlevler, bellek, lisan, dikkat gibi bilişsel fonksiyonlardaki bozulmalar, kişinin işlevselliğini bozmaktadır. Multiple Skleroz özellikle genç yaştaki popülasyonu etkileyen kronik bir hastalıktır. Daha önceki çalışmalarda multipl skleroz ile depresyon, uyku kalitesi ve bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişki ayrı ayrı ele alınmıştır. Çalışmamızda hastanemizde takip edilen multiple skleroz hastalarının her üç belirti kümesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Önceki bir çalışmada uyku etkinliği, depresyon, halsizlik ve kognisyon arasındaki ilişki farklı gereçlerle araştırılmıştır ancak olgularımıza uyguladığımız ölçeklerle yapılan ilk çalışmadır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Multipl Skleroz**

#### **2.1.1. Multipl skleroz tanımı**

Multipl Skleroz (MS) Merkezi Sinir Sisteminde (MSS) ak madde ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır [13].

Demiyelinizasyonun yanı sıra gelişen aksonal dejenerasyonun MS’de ortaya çıkan geri dönüşümsüz nörolojik bozukluğun temel nedeni olduğu artık bilinmektedir. Bu yönüyle MS; inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [14].

#### **2.1.2. Multipl skleroz tarihçesi**

Multipl skleroz ilk olarak 19. yüzyıl ortalarında vaka bildirimleri olarak tarif edilmeye başlanmış, 20. yüzyıl başlarında sık görülen bir klinik nörolojik tablo haline gelmiştir. MS ile ilgili ilk bilgiler ise Charles Prosper Ollivier d’Angers’in 1824 yılında yaptığı bildiriye dayanmaktadır [15].

İlk histolojik çalışmalar 1863 yılında Eduard Rindfleisch tarafından yayınlanmıştır. Bundan kısa bir süre sonra, 1868 de Charcot, topladığı 33 vaka üzerinden, bu hastalık tablosunu klinik ve nöropatolojik olarak ayrıntılı şekilde tarif etmiştir [16].

Bu dönemde (19. yüzyıl sonlarında) sık görülmeye başlanan tablo için Avrupa’nın çeşitli ülkelerinde farklı isimler kullanılmıştır. Charcot’nun tablodan bahsederken kullandığı Fransızca isim “la sclerose generalisee”dir. İngiltere de “disseminated cerebrospinal sclerosis” olarak, Avustralya ve Amerika’da “diffuse sclerosis” olarak, Almanya’da, İtalya’da sinir sisteminin yaygın sklerozu anlamına gelen isimlerle tablo tarif edilmiştir. Dünyanın her yerinde kullanılan “multiple skleroz” isminin kaynağı, Douglas Mc Alpine, Nigel Compston ve Charles Lumsden tarafından 1955’de yayımlanan “Multiple Sclerosis” isimli kitaptır [17].

### **2.1.3. Multipl skleroz epidemiyolojisi**

MS genç erişkinlerde ki MSS hastalıklarının en sık nedenlerinden birisidir [1]. Hastaların 2/3'de semptomlar 20-40 yaş arasında başlar. Semptomların 15 yaşından önce ve 50 yaşından sonra görülmesi oldukça nadirdir.

Kadınlarda görülme olasılığı erkeklerden 2-3 kat fazladır. Bu durum genellikle immün ve inflamatuvar durumların kadınlarda daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır [18].

MS coğrafik değişkenlik gösteren bir hastalıktır. Dünyanın her yöresinde eşit sıklıkta görülmez. Kurtzke çok sayıdaki epidemiyolojik çalışma sonuçlarını toplayarak yüksek, orta, düşük prevalans oranları gösteren coğrafi bölgeleri tarif etmiştir [19]. Bütün Avrupa, ABD'nin kuzeyi, Kanada, Güney Avustralya ve Yeni Zelanda yüksek prevalans; Asya, Karayipler, Meksika, Güney Amerika'nın kuzeyi, Venezuela ve Kolombiya düşük prevalans bölgeleri olarak kategorize edilmiştir [19, 20]. Enlemin artması ile birlikte MS gelişme riskinin artması Barlow ve Kurtzke ve arkadaşları tarafından doğrulanmıştır [18].

Göç verileri çoğunlukla çevresel bir faktörün MS'in patogenezinde rol aldığını desteklemek amaçlı kullanılmıştır. Bu verilere göre, puberte yaşından sonra yüksek risk taşıyan bir alandan düşük riskli alana göç eden kimselerde önceki risk devam etmektedir. Çocukluk çağında göç edenlerde ise risk yeni yaşam bölgesini andırmaktadır [20].

Türkiye'de MS görülme sıklığı 30-40/100.000 olduğu ileri sürülmektedir. Edirne'de yapılmış bir epidemiyolojik çalışmada 30/100.000 oranında görüldüğü bildirilmiştir [21].

Kadın cinsiyet ağırlıktadır, olguların yaklaşık %70'lik kısmını kadınlar oluşturur [22].

### **2.1.4. Multipl skleroz etyolojisi**

Multipl skleroz, etyolojisinde genetik, çevresel, viral ve otoimmün etkenlerin rol aldığı otoimmün bir hastalık olarak düşünülmektedir [23, 24].

Hastalığa duyarlılık genellikle genetik olarak tespit edilmekle birlikte başlangıcın bir çevre faktörü tarafından tetiklendiği kabul edilmektedir [18].



Farklı etnik gruplarda farklı “human leukocyt antigen” (HLA) ilişkileri bildirilmiştir. Kuzey Avrupalılar’da MS; “Class I HLA” A3, B7 ve özellikle de “Class II HLA” DR2, DQW1 ve DQB1 ile bağlantılıdır [25].

Tek yumurta ikizlerinin birinde MS varken, diğerinin de MS olma riskinin yalnızca %30 olması, MS etyolojisinin yalnızca genetik bakımdan açıklanamayacağını gösterir. Yeterli veri bulunmamasına rağmen bazı gıda maddeleri, infeksiyöz ajanlar, toksinler, psikolojik stres, anestezi, ameliyat ve travma dahil olmak üzere bir çok çevresel faktörün MS’i tetiklediği belirtilmektedir [26-28].

Beyaz ırk, siyah ve doğu ırklarına göre MS’e daha yatkındır [26]. Multipl sklerozun, ılıman iklimlerde daha sık görülmesi, yüksek riskli bölgelerden düşük riskli bölgelere puberte öncesi göç edilmesi ile MS riskinin azalması, tersi yönde bir göç olayında riskin artması, MS olgularının serum ya da beyin omurilik sıvısı (BOS)’nda yüksek seviyelerde bir çok infeksiyöz ajanın tespit edilmiş olması çevresel faktörlerin MS etyolojisinde önemli olduğunu göstermektedir [29].

### **2.1.5. Multipl skleroz patolojisi**

MS patolojisi, beyin ve spinal kordda fokal primer demyelinizan plaklar ve inflamatuvar bir süreç şeklinde tanımlanmaktadır. İnflamasyon T hücreleri, aktive makrofaj veya mikroglia hücreleri tarafından oluşturulur. Aktif lezyonlarda bu inflamatuvar süreç kan beyin bariyeri (KBB) yıkımı, proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin lokal ekspresyonu ile birlikte. Demyelinizasyona değişik derecelerde akut aksonal kayıp eşlik eder [13].

Demyelinizasyon alanlarını içeren serebral ve spinal plaklar MS’deki en belirgin patolojik bulgudur. Plaklar sıklıkla periventriküler beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kord gibi yerlerde perivenüler yerleşimli gelişirler [20].

MS’in progressif döneminde patolojik tablo değişir, plakların giderek sınırlarını genişlettikleri gözlenir. Plaklar dışındaki normal görünen ak madde büyük oranda anormal bulgular gösterir. Diffüz inflamatuvar süreç, jeneralize mikroglial aktivasyon, diffüz aksonal hasar ve sekonder demyelinizasyon tabloyu oluşturur. Ak madde tutulumunun yanısıra korteks de açık bir şekilde hasarlanmıştır [13].

MS’in primer olarak T hücrelerince yönetilen bir hastalık olduğu düşünülmektedir [30]. MS lezyonlarında hem CD4+, hem de CD8+ T hücreleri bulunmaktadır. CD4+ T hücreleri çoğunlukla perivasküler alanda, CD8+ T hücreleri de

çoğunlukla lezyonların merkezinde ve sınırına yakın bölgelerdedir [31]. Ancak MS hastalarının kanlarında ve beyin omurilik sıvısında tespit edilen myelin proteinlerine spesifik CD4+ T hücrelerinin, sağlıklı kontrollerde de bulunmuş olması, varlıklarının doğrudan hastalıkla ilişkilendirilebilmesini zorlaştırmaktadır [32]. Birçok çalışma yapılmasına rağmen, bu hücrelerin MS patogeneziindeki rolleri kesin olarak netleştirilememiştir [30].

Multipl skleroz patogenezi ile ilgili en çok kabul gören hipotezler şunlardır:

1- “Myelin basic protein” ya da diğer miyelin proteinleri için spesifik periferik T hücreleri, virüs, diğer infeksiyöz ajanlar veya çevresel uyarıcıların etkisi ile aktive edilir [33].

2- Aktif T hücreleri kan-beyin bariyerini geçer ve MSS’ye girer. Bu süreç adhezinler, selektinler, integrinler ve matris metalloproteinazlar dahil olmak üzere çeşitli moleküller aracılığıyla oluşmaktadır. En erken bulgu, kan-beyin bariyeri devamlılığının lokalize kaybıdır [34].

3- Merkezi sinir sistemine geçtikten sonra, aktif T hücreleri, sitokinler ve kemokinler gibi immün medyatörlerin sekresyonuyla oligodendrositlerin ölümü, miyelin kılıfının hasar görmesi ve akson dejenerasyonu ile sonuçlanan bir inflamatuvar kaskadı başlatır. Bazı bulgular, oligodendrosit ölümünün en azından apoptozun bir parçası olarak oluştuğunu göstermektedir [34, 35].

MS patogenezi ve patolojisi konusunda göz ardı edilemeyecek tek gerçek kalıcı doku hasarının erken dönemde ortaya çıkmasıdır. Kalıcı yeti yitiminin ileri sürülen en güçlü nedeni aksonal hasarlanmadır. Erken hastalık dönemlerinde çok belirgin olan remiyelinizasyon ileri evrelerde giderek azalmaktadır. Bu nedenle MS patogenezinin daha iyi anlaşılması, erken ve etkin yeni tedavilerin geliştirilmesi açısından önemlidir [36].

#### **2.1.6. Multipl skleroz kliniği**

MS klasik olarak genellikle genç erişkin yaşta başlayan, MSS’de multipl ak madde yollarını etkileyen relaps-remisyonla giden bir hastalık olarak tanımlansa da hastalık belirgin klinik heterojenite gösterir. Bu farklılık başlangıç yaşında, başlangıç şeklinde, sıklıkta, relapsların şiddet ve sekellerinde, progresyonun yaygınlığında ve zaman içindeki kümülatif defisitte olabilir [20].

MS inflamasyonu beyin, spinal kord veya optik sinirin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Dolayısıyla MS merkezi sinir sistemi ile ilişkili her türlü belirtiyeye yol açabilir [37]. MS'de demiyelinizasyon, epizodlar/ataklar halinde oluşur ve bu epizodlar sırasında hasarlanan bölgeler plak olarak adlandırılır. Plak bölgelerinde lenfosit ve astrosit infiltrasyonu olmakla birlikte aksonlar ve hücre gövdeleri göreceli olarak sağlam kalır. Ancak, buralarda aksiyon potansiyelinin iletimi bozulur. Bu da klinik olarak bulanık görme, çift görme, optik nörit, vertigo, güçsüzlük, paresteziler, dengesizlik, serebellar bulgular gibi lezyonun yerine göre değişebilen pek çok nörolojik belirti ile kendini gösterir [3].

Hastalığın kendisine bağlı demiyelinizasyon ile ilişkili semptomlara “*primer semptom*” denir. Beyinde motor liflerle ilgili bir alanda demiyelinizasyon var ise kuvvetsizlik, koordinasyon ile ilgili bir alan etkilenmiş ise koordinasyon bozukluğu, duyu ile ilgili bir alan etkilenmiş ise uyuşma, yanma, karıncalanma hissi gibi semptomlar görülür. “*Sekonder semptom*” ise primer patolojiye direkt bağlı olmayan semptomlardır. Örneğin bazı hastalarda hareketsizlik, osteoporoz ve kontraktürlere bağlı güçsüzlük ve sertlik gelişebilir. Kronik bir hastalık olarak MS, kişinin hayata bakışı ve mücadelesi ile ilgili değişikliklere, dolayısı ile depresyon, öfke ve evlilik sorunlarına yol açabilir. Bunlara da “*tersiyer semptom*” denir [37].

Çoğu hastada belirtiler saatler günler içinde artar, tipik olarak 2-6 hafta sürer ve sonra düzelir. Düzelmeye bazen tamdır. Ancak bu atakların % 40 kadarında kalıcı sekeller ortaya çıkar [38]. Bazı hastalarda öyküde nörolojik bulgular ortaya çıkmadan birkaç hafta ile birkaç ay öncesinde aşırı yorgunluk, enerji kaybı, kilo kaybı ve müphem kas ve eklem ağrıları bulunabilir [18].

#### **Hastalık başlangıcındaki belirtiler ve sıklıkları**

Bir ya da daha fazla ekstremitede güçsüzlük %35

Optik nörit %20

Parestezi %20

Diplopi %10

Vertigo %5

Mesane problemleri %5

Diğer <5

### 2.1.6.1. Klinik bulgular:

**Motor bozukluklar:** Multipl sklerozda ilk belirti olarak motor tutulum hastaların %32-41'de görülür. En sık güçsüzlük görülür. Daha çok alt ekstremitelerde olur. Derin tendon reflekslerinde artış saptanır. Patolojik refleksler ortaya çıkar. Spastisite, refleks spazmlar, koordinasyon bozukluğu izlenebilir. Spastik paraparezi de MS'de çok sık görülür [39].

**Somatosensoriyal bozukluklar:** Multipl sklerozun başlangıç bulgularının büyük bir çoğunluğunu oluşturur. Hastaların %52-70'de görülür. Uyuşukluk, iğnelenme ve yanma hissi vardır. Pozisyon ve vibrasyon duyusunda bozulma olur. Daha nadir olarak ağrı, ısı ve dokunma duyusu bozulabilir. MS'de Lhermitte belirtisi oluşabilir. Tat almada bozukluk, işitmede bozukluk ve vertigo olabilmektedir [39, 40].

**Beyin sapı belirtileri:** En sık nistagmus ve diplopi görülür. MS'nin karakteristik belirtilerinden birisi de internükleer oftalmoplejidir [39, 40]. MS'de en iyi bilinen okulomotor patoloji INO (internükleer oftalmopleji)'dir. INO en sık MS'de %34-53 oranında oldukça sık izlense de diğer beyinsapı lezyonlarında da oluşabilir. Bilateral de olabilir, özellikle hastalık ilerleme sürecinde gözlenir [41].

**Serebellar belirtiler:** MS hastalarının %50'sinde görülür. En sık olarak gövde ataksisi bulunur. İntansiyonel tremor, dismetri, disdiakokinezi ve serebellar dizartri olabilir [18, 40].

**Mesane ve bağırsak fonksiyon bozuklukları:** Multipl sklerozlu olguların %80'inde mesane fonksiyon bozukluğu vardır. Yetiştirememe, idrar yapamama, sık idrar yapma gibi belirtiler görülebilir. MS'de sık görülen nörojenik mesanede ya dolumda yetersizlik, ya boşaltmada yetersizlik ya da her ikisi de olabilir. En sık dolumda yetersizlik görülmektedir [40]. Bağırsak fonksiyon bozukluğu, MS olgularında %60 oranında görülür. En yaygın yakınma kabızlıktır. Diğer bağırsak fonksiyon bozuklukları ise, diyare, gaz sıkıntısı, kolon hareketlerinde yavaşlama ve ileustur [40].

**Spastisite:** Multipl skleroz olgularında yaygın olarak karşımıza çıkan, hareket kısıtlılığına, eklem kontraktürlerine, yürüme ve transfer zorluklarına, kötü hijyene ve günlük yaşam aktivitesi'nin (GYA) kısıtlanmasına yol açan önemli bir sorundur. Geçici

ya da sürekli kas tonusu artışı bazen de ağrılı kramplar şeklindedir. Özellikle alt ekstremitelerde olur. PP-MS özellikle spastik paraparezi ile başlayabilir [39, 40].

**Görsel fonksiyon bozuklukları:** Multipl sklerozun başlangıç bulgularının %14-23'ünü oluşturur. Optik nörit en sık görülen bulgulardandır. Olgu genellikle tek taraflı görme kaybıyla gelir. Ayrıca çift görme, fotofobi ve göz hareketleriyle artan ağrı tanımlanan sık belirtilerdir. Muayenede görme keskinliğinde azalma ve santral skotom görülür [40].

**Cinsel fonksiyon bozuklukları:** Erkeklerin %91'ini, kadınların %72'sini etkilemektedir. Erkeklerde en sık olarak erektil disfonksiyon görülür. Ayrıca libido azalması ve ejakulasyon bozukluğu olabilir. Kadınlarda libido azalması, vajinal sekresyon azalması ve genital duyu kaybı olabilir. MS'de özellikle yorgunluk, spastisite, ağrı, mesane ve barsak disfonksiyonları cinsel fonksiyonları etkileyebilir [40].

**Bilişsel fonksiyon bozuklukları:** Multipl sklerozlu olgularda mental değişiklikler ve çeşitli bilişsel bozukluklar %30-70 oranında görülmektedir. En sık hafıza, dikkat ve konsantrasyon bozuklukları olur. Sorunlarla başa çıkmada güçlük, depresyon, öfori ve emosyonel labilite karşılaşılan diğer sorunlardır [42, 43].

**Yorgunluk:** Multipl sklerozun en önemli belirtilerinden birisidir. %50-90 oranında görüldüğü bildirilmektedir [40]. MS olgularında tipik olarak, sıcaklık ile artıp soğuk ile azalan ve GYA'yı etkileyen bir yorgunluk vardır. MS'de oluşan yorgunluk özellikle öğleden sonraları meydana gelir. Depresyona bağlı olan yorgunluk ve bitkinlik ise genellikle sabah saatlerinde başlar. Bu iki farklı durumun klinik ayrımının yapılması önerilmektedir [44, 45].

**Parestezi ve ağrı:** Multipl skleroz olgularında %40-65 oranında gözükmektedir. %10'u akut geri kalanı kronik ağrı şeklinde karşımıza çıkar [46-48]. Akut ağrı çoğunlukla şiddetli, ani ve yanıcı tarzda olur. Uzun sürelidir ve radikülopati veya yumuşak doku yaralanması ile karıştırılmamalıdır. Tedaviye dirençli olabilir. Bu tür olgularda genellikle posterior kolon demyelinizasyonu bulunmuştur ve trisiklik antidepresanlar etkili değildir [49]. Femurdan dize kadar yayılan ancak daha aşağıya gitmeyen kronik ağrı diğer sık görülen belirtidir. Bu genellikle postüre bağlıdır ve sıklıkla skolyoz ile ilişkilidir. Ağrılı bacak spazmları siktir. Bunlar genellikle sakatlığı artmış, basınç yaraları olan olgularda görülmektedir [50, 51]. Ağrı doğrudan MS ile ilişkili olabileceği gibi, yanlış postüre bağlı kas ve eklem ağrıları şeklinde de

olabilmektedir. Sebebi bilinmeyen ağrı ve üst motor nöron tutulum bulguları olan olgularda MS olasılığı akla gelmelidir [50].

**Paroksizmal belirtiler:** Multipl skleroz olgularının %15-17'sinde görülür. Duysal uyaran, anksiyete, hiperventilasyon, gövde ve ekstremitte hareketi ile tetiklenebilir [39]. MS olgularında görülen paroksizmal belirtiler; tonik nöbetler, ağrılı tonik spazm, epilepsi, istem dışı hareketler, dizartri, ataksi, Lhermitte belirtisi, kaşıntı, parestezi / ağrı / yanma, trigeminal nevralji, atipik nevralji, baş ağrısı olarak sıralanabilir.

**Psikiyatrik Bozukluklar:** Kesitsel çalışmalarda MS'li hastaların çoğunda değişik oranlarda duygudurum bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Depresyon en sık gözlenen bulgudur ve çoğunlukla hastalığın kısıtlayıcı yanlarına tepki olarak gelişir. Buna rağmen MS'de diğer kronik hastalıklardan daha fazla oranda görülmektedir ve bu durum hastalığın kendi yapısal etkisinin de depresyonun ortaya çıkmasında rol oynadığını düşündürmektedir. Depresyon sıklığı 2-3 kat fazladır ve yaşam boyu prevalansı %50 civarındadır. Ayrıca intihar oranı 7 kat daha fazladır, bazı araştırmalarda ölümlerin %15'nin nedeni olarak gösterilmektedir. Bazı veriler MS ve bipolar hastalık arasında tahminen genetik olduğu düşünülen komorbid ilişki göstermiştir. MS hastalarında psikotik epizod görülebilir, nadir olmakla birlikte hastalığın başlangıç belirtisi olabilir [18, 20, 37, 52].

#### 2.1.6.2. Klinik alt tipler

1996 yılından beri dört başlık altında tanımlanan klinik seyir Lublin ve ark. tarafından yapılan çalışmalar ile 2013 yılında Klinik izole sendrom (KİS), relapsing (ataklı) MS ve progresif (ilerleyici) MS olarak üç başlık altında tanımlanmıştır. Bu temel seyirler içerisinde hastalık aktivitesinin (atak gelişmesi, MR'da lezyon aktivitesi) ya da hastalık ilerlemesi/özürlülüğün giderek artması hastalığın alt seyirlerini belirlemede önem kazanmıştır. Progressif-relapsing terimi artık kullanılmamaktadır, çünkü bu hastalar progressifaktif hastalar grubu içine alınmıştır. KİS, MS fenotipleri arasına sokulmuştur. Radyolojik izole sendromlu hastalar klinik belirti ve bulgulara sahip olmadığından bir MS fenotipi olarak belirlenmemiştir [53].

**Klinik izole sendrom (KIS):** İzole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde klinik bulgu vererek ortaya çıkan, MR'da MS'i düşündürten semptomatik ya da asemptomatik (sessiz)

lezyonların gözleendiği, merkezi sinir sisteminin enflamatuvar-demyelinizan doğada etkilendiği ilk nörolojik tablo KİS olarak adlandırılmaktadır.

**Ataklarla seyreden MS (RRMS):** Akut atakları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri mevcuttur. Ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez.

- Aktif RRMS
- Non Aktif RRMS

**Progresif seyreden MS (PMS):** Hastalık seyri sırasında özür lülüğün eklendiği seyirdir. Atak ve iyileşmeler ile giden ortalama 5-6 yıllık erken dönem sonrası atak sayısının azaldığı, düzelmenin az olduğu, özür lülüğün giderek arttığı ikincil ilerleyici dönem gözlenebilir, başlangıçtan itibaren ataklar yaşansa da sürekli bir ilerleme gözlenebilir, iyileşme kaydedilmeden, başlangıçtan itibaren hastalığın kötüleşmesi gözlenebilir.

- Aktif, progresif
- Aktif, nonprogresif
- Nonaktif, progresif
- Nonaktif, nonprogresif (stabil hastalık)

**Benign MS:** Ciddi sekel bırakmayan seyrek ataklar ile karakterize, MRG'de düşük lezyon yükünün saptandığı retrospektif olarak konulan bir tanıdır. Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra EDSS skorları  $\leq 3$  olan hastalar benign MS olarak kabul edilir.

\*Aktif hastalık; klinik olarak tam düzelen ya da özür bırakan atakların olduğu ve/veya manyetik rezonans görüntüleme de (MRG) T1 incelemede kontrast tutan ve/veya T2 incelemelerde hiperintens yeni lezyon gelişmesi olarak tanımlanmaktadır [53].

#### 2.1.6.3. Klinik gidiş ve prognoz:

Klinik belirtilerin aralıklı olarak gelmesi MS'in en önemli klinik özelliklerinden biridir, hastalık ataklar halinde ilerler ve her bir ataktan sonra giderek daha az remisyon gerçekleşir. Bazı hastalarda ilk ataktan sonra tam bir klinik remisyon görülebilir, bazılarında her biri tam remisyonla sonlanan birçok atak görülebilir. Ortalama atak sıklığı yılda 0.3 ile 0.4 arasında değişmektedir. Klinik olarak saptanan atakların geri dönüşümsüz özür lülüğün birikimine katkısı oldukça sınırlıdır. Özür lülüğün ilerleyişı atak sıklığı ve formlarında olduğu gibi olgu bazında çok geniş yelpazeye dağılır. Ancak genel olarak 10 yılda yürümenin etkilendiği, 15-

20 yıl içinde desteksiz yürüyemedikleri, 30 yıl içerisinde ise ancak bir-iki adım atabildikleri belirtilmektedir. Tekerlekli sandalyeye bağlanma RRMS hastalarında hastalığın başlangıcından ortalama 18-30 yıl, PPMS hastalarında ise 20 yıl sonradır. Yaşam süresi beklentisi hastalıktan çok az etkilenir [18, 54].

Prognostik faktörler şu şekilde özetlenebilir;

**Tablo 1.** Prognostik Faktörler

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

#### **Tanıda Kırmızı Bayraklar**

- 60 yaş üstü veya adolesan öncesi başlangıç
- Ailede benzer hastalık öyküsü
- Genç bir hastada primer progressif gidiş
- Erken kognitif bozulma
- Kortikal belirtiler
- SSS tutuluğu dışı semptomlar
- Ekstrapiramidal belirtiler
- Poliradikülopati veya multipl kranial sinir tutuluğu
- Amyotrofi
- Hipotalamik bozukluklar
- Diabetes insipitus [53]

Ayrıca bazı az sayıda makalede ailede MS öyküsü, düşük sosyoekonomik seviye, ısı hassasiyeti ve polisemptomatik başlangıç da olumsuz prognostik faktörler olarak gösterilmiştir [18, 20, 54].

#### **2.1.7. Multipl skleroz tanı kriterleri**

MS tanısındaki temel prensip, SSS içindeki lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve mekanda yayılımının gösterilmesi ve benzer özelliklere sahip alternatif



hastalıkların klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile dışlanmasıdır. Bazı olgularda tanı klinik ve laboratuvar bulguları ile kolaylıkla konulabilir. Ama bazıları için bu kadar kolay değildir. Özellikle KİS döneminde ve atipik klinik özellikler ve MRG görüntülerine sahip olgularda tanı güçlükleri yaşanmaktadır. Böyle olgularda bazen tanı, klinik ve radyolojik takip sonunda kesinleştirilir.

Kesin MS tanısını koymayı sağlayacak patognomik bir klinik veya laboratuvar bulgu olmadığı için yıllardan beri tanı kriterleri oluşturmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. İlk kez 1965 yılında Schumacher Paneli ile kesin MS tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler, klinik özellikler temelinde belirlenmiştir ve daha sonra geliştirilen tüm klinik tanı kriterlerinin temelini oluşturmuştur.

Tanıda temel prensip SSS'deki hastalığın klinik olarak zamanda ve mekanda yayılımının gösterilmesi olmuştur. Daha sonrasında bazı yazarlar tarafından revizyonlar yapılsa da 1983 yılında geliştirilen Poser tanı kriterleri Schumacher kriterlerinin yerini almış ve uzun yıllar MS tanısında kullanılmıştır. 2001 yılında McDonald öncülüğünde toplanan uluslararası panelde McDonald kriterleri olarak adlandırılan yeni tanı kriterleri geliştirildi ve yayınlandı. Bu tanı kriterlerinde MRG'nin katkısı artırıldı, uyandırılmış potansiyellerden görsel uyandırılmış potansiyeller (VEP) ön plana çıkarıldı ve progresif MS tanı kriterleri eklendi. BOS bulguları tanıya katkısını korudu. Ancak pozitif BOS olarak sadece OKB pozitifliği değil IgG indeks yüksekliği de kabul edildi. Böylece ilk atakda dahi MS tanısı koyma olasılığı ortaya çıktı. 2001 McDonald kriterleri hastaları MS, olası MS ve MS değil kategorilerine ayırdı. 2005'de uluslararası panel Polman öncülüğünde tekrar toplandı ve 4 yıl süresince toplanan verileri değerlendirerek yeni bir revizyon yaptı. Bu revizyonda kriterlerin temel özellikleri korundu fakat özellikle görüntüleme ve BOS ile ilgili kafa karıştırıcı, yanlış yorumlamaya neden olan özellikler basitleştirildi ve berraklaştırıldı. Son olarak McDonald kriterleri 2010 yılında gözden geçirildi [53].

**Tablo 2.** 2010 revize McDonald kriterleri

Atak	Klinik Bulgular	Gerekli Ek Veri
≥2 atak <sup>a</sup>	≥2 lezyona ait objektif klinik bulgu veya 1 lezyona ait objektif klinik bulgu + önceki atağa ait güvenilir öykü <sup>b</sup>	Yok <sup>c</sup>
≥2 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	Mekanda yayılım: Yeni bir atak veya MRG'de MS tipik (periventriküler, juxtakortikal, posterior fossa, spinal kord) <sup>d</sup> alanların ≥2'sinde ≥1 lezyon
1 atak	≥2 lezyona ait objektif klinik bulgu	Zamanda yayılım: Yeni bir atak veya MRG'de kontrast tutmayan bir lezyonla asemptomatik kontrastlanan bir lezyonun birlikte bulunması veya İlk MRG'dan sonra herhangi bir zamanda yapılan takip MRG'lerinde yeni T2 lezyon saptanması
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	Mekanda yayılım + zamanda yayılım Yeni bir atak veya Zamanda ve mekanda yayılımı karşılayan MRG bulguları
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif)	Aşağıdakilerin ikisi *Beyinde ≥1 lezyon *Spinal kordda ≥2 lezyon *BOS'da izoelektrik foküsleme ile OKB pozitifliği veya IgG indeksinde ↑

**a. Bir atak:** ateş ya da enfeksiyon olmaksızın, en az 24 saat süren, SSS'de akut enflamatuvar demiyelinizan bir olaya ait tipik bir belirtinin hasta tarafından bildirilmesi ya da objektif olarak gözlenmesi olarak tanımlanır. Eş zamanlı olarak nörolojik bulgular dökümanente edilmelidir. Fakat öyküde MS için karakteristik özellikler gösteren semptomların olması objektif nörolojik bulgu olmasa bile önceki demiyelinizan olay için mantıklı bir kanıt sağlar. Yirmi dört saatten uzun süre tekrarlayan multipl paroksizmal belirtiler atak sayılır. Kesin MS tanısı konmadan önce en az 1 atak nörolojik muayene bulguları, önceden görme bozukluğu tanımlayan hastalarda görsel uyandırılmış potansiyel yanıtları veya öyküsünde nörolojik semptomu olanlarda SSS'de demiyelinizasyon ile uyumlu MRG bulguları ile doğrulanmalıdır.

b. İki atak için: objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güvenilirdir. Dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yokluğunda, geçmişteki bir atak için uyumlu öyküsel kanıt, önceki enflamatuvar demiyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir.

c. Ek bir teste gerek yoktur. Ancak MS tanısının bu kriterler temelinde MRG görüntüleri ile konulması beklenmektedir. Görüntüleme ve BOS gibi diğer tetkikler yapılmadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce çok dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

d. Gadolinyum tutan lezyona ihtiyaç yoktur; Beyin sapı ve Spinal kord sendromu olan kişilerde semptomatik lezyonlar değerlendirme dışında tutulmalıdır.

Eğer kriterleri tam olarak karşılıyorsa ve klinik prezentasyon için daha iyi bir açıklama yoksa tanı “MS”dir. Eğer şüpheli ise ve kriterleri tam olarak karşılamıyorsa tanı “olası MS”dir. Eğer klinik prezentasyonu tanımlayan daha iyi bir tanı varsa tanı “MS değil”dir [53].

## **2.1.8. MS tanısında tetkikler ve ayırıcı tanı**

### **2.1.8.1. MS tanısında tetkikler**

Tanı kriterlerine göre, her ne kadar sadece klinik özellikler ile kesin MS tanısı konulabilirse de hiçbir zaman tetkikler yapılmadan bu tanıyı koymamak lazım. Çünkü klinik tablosu MS ile benzeşen birçok hastalık vardır. Tablo 3; MS tanı ve ayırıcı tanısında kullanılan tetkikleri içermektedir [53].

**Tablo 3.** MS tanısında ve ayırıcı tanısında kullanılan tetkikler

<b>1. Primer testler</b>
I. Kan tetkikleri
II. MRG
III. BOS analizleri
<b>2. Sekonder testler</b>
I. Uyandırılmış Potansiyeller (Görsel, somatosensoryal)
II. Optik Koherens Tomografi
III. Ürodinami
IV. Nörokognitif testler
<b>3. Diğer testler</b>
I. Biopsi (Deri, Lenf nodülü, beyin-leptomeninks, diğerleri)
II. Angiografi (serebral, fluorescein, MR)
III. Elektrofizyoloji (Sinir iletimleri, EMG)
IV. Akciğer grafisi (hiler adenopati)
V. Diğerleri (Schirmer testi, tükürük bezi sintigrafisi, SPECT, Kveim testi, Gallium scan gibi)

### **Her Hastaya MS Tanısı Koyarken Yapılması Önerilen Tetkikler**

Hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein, kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, D vitamini, B12, folik asit, lipid paneli, ANA (>1/320, paternleri), ANA pozitif ise ENA profili, antifosfolipid antikorlar, VDRL ilk başvuruda yapılması önerilen tetkiklerdir. Bu tetkik yelpazesine hasta bazında, özellikle atipik klinik tablo varlığında Tablo 3’de yer alan tetkikler eklenebilir [53].

#### **2.1.8.2. Ayırıcı tanı**

MS’in ayırıcı tanısında, inflamatuvar hastalıklar (granulamatoz anjitis, sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu, Behçet hastalığı, poliaretritis nodoza, paraneoplastik ensefalomiyelopati, akut dissemine ensefalomyelit, postenfeksiyöz ensefalomyelit), enfeksiyon hastalıkları (Lyme nöroborelyozis, insan T hücreli lenfotropik virüsü tip 1 enfeksiyonu, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, progresif multifokal lökoensefalopati, nörosifiliz), granülomatöz hastalıklar (sarkoidoz, wegenger granülomatozu, lenfomatooid granülomatozis), myelin hastalıklar (metakromatik lökodistrofi, adrenomyelolökodistrofi), genetik hastalıklar (Adult polyglusan body

hastalığı, Herediter serebro-retinal vaskülopati, Herediter spastik paraparezi, Lizozomal enzim hastalığı, Mitokondrial sitopatiler, Organik asidemi, Peroksizomal hastalık, Wilson hastalığı), metabolik hastalıklar (kobalamin eksikliği, folat eksikliği, vitamin eksikliği), tümörler, psikiyatrik hastalıklar (anksiyete, depresyon, konversif hastalıklar), toksik hastalıklar (nitroz oksit toksisitesi, santral pontin myelinosis, radyasyon), vasküler patolojiler (antifosfolipit sendromu, CADASIL, vaskülit), yapısal bozukluklar (vasküler malformasyon, disk servikal spondiloz, Arnold Chiari malformasyonu) ve diğer hastalıklar (kronik yorgunluk sendromu, komplike migren, nöroretinitis, santral seroz koroidopati) söz konusudur [55-57].

### **2.1.9. MS tedavisi**

Akut Atak Tedavisi: MS ataklarında glukokortikoid tedavisi Kuzey Amerika ve Avrupa Nöroloji Federasyonu (EFNS) tarafından ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir. MS atak dönemi tedavisinde klinik düzelmede etkili olmasına rağmen uzun dönem tedavide etkinliği gösterilememiştir [58, 59]. Metilprednizolon orta etki süreli bir glukokortikoiddir. Dolaşımda kalış süresi 12-36 saattir. Etki başlama süresi genomik etkileri için 15-30 dk ile saatler arasında değişirken, non genomik etkileri saniyeler içinde başlar. MS atak tedavisinde glukokortikoid tedavisinin inflamatuvar yanıtı azaltmadaki temel etki mekanizmaları arasında; inflamatuvar sitokin kaskadını kırmak, T hücre aktivasyonunu baskılamak, immün hücrelerin santral sinir sistemine geçişini yavaşlatmak, aktive olmuş immün hücrelerin apoptozunu kolaylaştırmak, nitroz oksit ve tümör nekroz faktör alfanın sitotoksik etkilerini dolaylı yollardan azaltmak sayılmaktadır. Metilprednizolon tedavisinin uygulama şekli ve dozu 5-10 gün süre ile 1gr/gün intra venöz uygulanma olarak önerilmektedir [60]. MS akut atak döneminde kan beyin bariyerindeki defekt sonrası kranial MRG'de kontrast tutulumu olan lezyon sayısında 3 günlük i.v. metilprednizolon tedavisi sonrasında %96 azalma olduğu gösterilmiş olmakla beraber metilprednizolon tedavisinin tamamlanması ardından bir çok lezyonun geri döndüğü gözlenmiştir.

Plazmaferez, glukokortikoid tedavisine yanıt alınmayan ağır ataklarda kullanımı 1990'lı yıllarda önerilmiş olan bir tedavi alternatifidir [61]. Glukokortikoid tedavisine dirençli RRMS olgularında %40 yarar bildiren çalışmalar mevcuttur [62].

Profilaktik Tedavi: Profilaktik tedavideki ana hedeflerden biri hastalığın doğal seyrini değiştirmektir. Atakların sıklık ve şiddetinin azaltılması, süregelen ilerleyici

döneme girişi önleme, özür lülüğün ilerlemesini durdurma hedeflenir. Manyetik Rezonans Görüntüleme''de görülen hastalık aktivitesini etkileme ve değiştirme ikinci hedefdir. İmmünmodulatuvar ajanlar atak ve iyileşmelerle giden MS formunda etkilidirler [63].

İmmünmodulatuvar Tedavi: İmmünmodulatuvar ilaçların proinflamatuvar sitokinleri baskıladığı, supressor T hücrelerini arttırdığı, genel olarak Th1 tipi immün yanıtı Th2 tipi yanıtı dönüştürdüğü bilinmektedir. İnterferon beta ve glatiremer asetat bu grubta sayılan ilaçlardır [63].

İnterferonlar (IFN): İki tip interferon vardır (a ve b). MS''de IFN b kullanılır. IFN b''nın iki şekli vardır; IFN b 1a ve IFN b 1b''dir. IFN''lar immünoşpresif sitokinleri indüklemek suretiyle inflamatuvar olayların üzerinde etki gösterirler [64]. T hücrelerin SSS içine migrasyonunu azaltırlar. Otoreaktif T hücrelerin proliferasyonunu inhibe ederler. MHC Class II moleküllerini inhibe ederler, böylece MSS içine daha az antijen girer [65].

IFN''lar gebelerde, IFN b ve human albumine karşı hipersensitivitesi, intihar öyküsü olanlarda, karaciğer hastalarında ve 18 yaş altında olanlarda kontrendikedir. IFN b''nın genel yan etkileri arasında grip benzeri semptomlar (burun akıntısı, kas ağrısı, güçsüzlük, terleme), enjeksiyon yerinde kızarma, şişme, ağrı, karaciğer enzimlerinde artma, kemik iliği depresyonu, hipersensitivite reaksiyonları, antinökleer antikor gelişimi ve depresyon yer alır [66].

Kullanılmakta olan 3 tip interferon preparatı bulunmaktadır:

1. IFN b 1b (Betaferon): Gün asırı 8 milyon ünite subkutan yapılır. RRMS formu dışında sekonder progresif formda da etkili olduğu bildirilmektedir [63].

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

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

Glatiramer Asetat (Copaxone): Alanin, glutamin, lizin ve tirozinden oluşan sentetik bir kopolimerdir; myelin bazık proteininin yapısını taklit eder. RRMS''de 20mg. subkutan her gün uygulanır. Yan etki olarak enjeksiyon yeri reaksiyonu, „flushing“, göğüste sıkısma hissi, dispne ve anksiyete yaratabilir [67, 68].

Glatiramer asetat ile iki yıllık relaps oranında %28 azalma gösterilmiştir. IFN beta 1b'nin 2 yıllık klinik izlem çalışmasında atak sıklığını %34 azalttığı saptanmıştır. IFN b 1a'nın iki yıllık izlemde atak sıklığında azalma sıklığı %32'dir [65, 68-72].

İmmünmodulator tedaviler ile beklenen sonuç elde edilemeyen hastalarda alternatif tedavi seçenekleri olarak immünglobulin tedavisi, fingolimod, natalizumab ve immün supresan tedaviler alternatifidir.

IV İmmünglobulin: RRMS'de 2 yıl boyunca her ay 150-200 mg/kg uygulanmış ve relaps hızını %42-59 oranında azalttığı görülmüştür. Ancak bu konuda yapılan araştırmaların metodolojik problemleri olduğu bildirilmiştir [73].

Natalizumab: Görece yeni ve güvenilirliği kuşkulu bir ilaçtır.  $\alpha$  4 integrin antagonistidir. Atak sıklığını %68'lere varan oranda azalttığı bildirilmiştir. 4 haftada bir 300mg IV infüzyon şeklinde verilir. En sık görülen yan etki alerjik reaksiyonlardır. Aynı zamanda immünmodulator (interferon $\beta$ ) veya immünsupresan (azothioprin) tedavi alan 3 vaka progresif multifokal lökoensefalopati tanısı almıştır. İmmünmodulator veya immünsupresan tedavi olarak immün sistemi baskılanan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir [74].

İmmünsüpresif tedavi: Azatiopürin, metotreksat, siklofosfamid, cladribine ve mitoksantrone MS'de kullanılan immünsüpresif tedavi seçenekleridir. Mitoksantron ve siklofosfamidin immünmodulator etkileri de bildirilmiştir [63].

MS tedavisinde yeni kullanılan ve araştırma aşamasında olan ilaçlar bulunmaktadır. Bunlar alemtuzumab, daclizumab, rituksimab gibi monoklonal antikorlar ile teriflunamid, cladribin, laquinimod ve fumarik asit esterleridir [74-78].

Semptomatik Tedavi: Önlenemeyen veya kür sağlanamayan bir hastalıkta fonksiyonel etkilenmeyi en aza indirecek semptomatik tedavi çok önemlidir. Bu nedenle spastisite, ağrı, konstipasyon, mesane fonksiyon bozuklukları, empotans ve depresyon tedavi edilmelidir [63].

## **2.2. Multipl Skleroz ve Depresyon**

Depresif bozukluk ya da major depresyon; anhedoni, depresif duygudurum, psikomotor ve bilişsel baskılanma ve işlevsellikte bozulma ile giden kronik bir hastalıktır [79]. Hastalar sıklıkla enerji kaybı, konsantrasyon güçlüğü, iştahsızlık, uyku sorunları, ilgi kaybı, etkinliklere başlamakta güçlük çekme, öznel ajitasyon hissi, düşüncelerin yavaşlaması, kararsızlık, özkıyım düşünceleri, kilo kaybı, ağlamaklı olma, davranışlarda

yavaşlama, iritabilite ve umutsuzluk gibi belirtilerden yakınılar [80]. Depresyon tanısı koyulabilmesi

için depresif duygudurum ya da ilgi azlığı ve anhedoni belirtilerinden birinin bulunması zorunludur. Ayrıca bu belirtilerin birisi veya her ikisine ek olarak tanı ölçütlerinde sıralanan diğer belirtilerden dört veya daha fazlasının bulunması gereklidir ve belirtiler en az 2 hafta sürmelidir.

MS 'de en yaygın görülen psikiyatrik bozukluk depresyondur. Görülme sıklığı % 27 -54 arasında değişmektedir [81]. MS'li hastalarda depresyon oranı normal popülasyondan, değişik medikal ve nörolojik hastalıklardan, santral sinir sistemini tutmayan disabiliteye neden olan hastalıklardan (ALS, spinal kord yaralanmaları...) daha yüksektir [81, 82]. Atakdaki hastalarda depresyon remisyon dönemine göre daha fazladır. Diğer kronik hastalıklara göre üç kat daha fazla görülür. Yapılan çalışmalarda, kadın hastalarda depresyon ölçümlerinin erkek hastalardan daha yüksek bulunduğu görülmüştür [83].

Sadovnick ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MS'li hastalarda depresyon için genetik bir orjin tanımlayamamışlardır [82]. Serebral atrofi bulguları frontal lobda daha yaygın olmak üzere, beraberinde derin beyaz cevherde frontal loba ait lokalize anormallikler, bazal ganglia/frontal sirkülasyonundaki anormallikler mood hastalıklarının patofizyolojisinde rol oynamaktadır [82].

Hastalığın kronik, progresif seyretmesi ve özürüllüğe yol açıyor olması depresif duygudurumun daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Depresyon hastalık süreci sırasında ya da başlangıç semptomu olarak ortaya çıkabileceği gibi, uygulanan tedavilerin yan etkisi olarak da gelişebilmektedir.

Minden ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, depresyon ve emosyonel stresle nörolojik bulguların şiddeti, MS tipi, semptomların süresi, özürüllüğün tipi ve şiddetini ilişkisiz bulmuşlardır [81].

Günümüzde genel olarak bu hastalarda izlenen depresyonun hastalığın hem psikolojik hem de organik etkenlerin bileşiminden kaynaklanabileceği kabul görmektedir [83]. Honer ve arkadaşlarının yaptığı , psikiyatrik hastalığı olan ve olmayan MS'li hastaların kranial MRI görüntülerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; total MS plak volümleri arasında farklılığa rastlanmazken, psikiyatrik belirti gösteren hastaların temporal loblarında daha fazla plak olduğu saptanmıştır [81].

Bu hastalarda izlenen depresyon belirtileri orta şiddette olup öfke, iritabilite, sıkıntı,



cesaretsizlik izlenir. Konsantrasyon güçlüğü, somatik yakınmalar, sosyal geri çekilme, dikkat eksikliği, kendini suçlama, ilgi kaybı ve daha az oranda anksiyete izlenmektedir [83]. Campbell ve arkadaşlarının bir çalışmasında, uyku sorunu olan MS'li hastalarda depresyon düzeyinin de anlamlı oranda yüksek bulunduğu belirtilmektedirler. Yine aynı çalışmada, uyku

probleminin, sağ ve sol frontal supraventriküler beyaz cevher, derin beyaz cevherde sağ insuladaki lezyonlar ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir [84]. Kronik seyirli MS hastalarında bilişsel fonksiyonlardaki bozuklukların depresyonla ilişkili olmadığı akılda tutulmalıdır.

Depresyon, anksiyete ve kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde değişik nöropsikolojik testler kullanılmaktadır. Kliniklerde farklı testler kullanılabilir (Hamilton Depresyon Skalası, Beck Depresyon Skalası, Hastane Depresyon Skalası gibi...).

### **2.3. Multipl Skleroz ve Uyku**

Uyku, canlının dış uyaranlara cevap eşiğinin yükseldiği, geri dönüşümlü olan bir durumdur. Uyku yapısının homojen olmadığı bilinmektedir. Elektrofizyolojik, davranışsal ve nöronal aktivite özellikleri temelinde; uykunun hızlı göz hareketi (rapid eyemovement, REM) ve yavaş göz hareketi (nonrapid eye movement, NREM) olmak üzere 2 tip uyku evresi tanımlanmıştır. NREM uyku jeneratörleri medulla ve bazal ön-beyin bölgesine, REM uyku jeneratörleri pons ve bazal ön-beyin bölgesine lokalizedir. Uyanıklık ise beyin sapı retiküler formasyonun dorsal yollarla nonspesifik talamokortikal projeksiyon sistemini, ventral yollarla da posterior hipotalamus ve bazal önbeyini fasilite eden nöronlarca sağlanır [85].

Uykunun REM ve NREM dönemleri, gece boyunca dönüşümlü biçimde sürer. REM uykusu ile NREM uykusu arasında 'resiprokal' bir ilişki vardır. Yani birisinin etkisi zayıflarken diğeri güçlenerek uykuyu ele geçirir. Genellikle uyanık olunan başlangıç döneminden sonra NREM uykusunun sırasıyla 1., 2., 3. dönemi oluşur. Uykunun başlamasından yaklaşık 90 dakika sonra ilk REM dönemi görülür. Uykunun başlangıcından ilk REM uykusunun sonuna kadar olan süre bir uyku siklusudur. Bu siklus 90–120 dakika arasında değişkenlik gösterir ve bir gecede 4-6 kez tekrarlanır. İlk REM dönemi genellikle daha kısadır ve yaklaşık 5–15 dakika sürer. Süre açısından

gecenin ilk yarısında NREM, ikinci yarısında ise REM uykusu ağırlık kazanmaktadır. Kişinin, kısa süre uyusa bile bu döngünün bittiği anlarda uyandırıldığında daha dinlenmiş şekilde kalktığı bildirilmektedir [86].

Uyku içinde NREM 1: %2-5, NREM 2: %45-55, NREM 3: %20-25, REM: %20-25 gibi paylara sahiptirler. Uyanıklık süresi ise uyku içinde normalde uykunun %5'inden azdır [87].

Gece uykusunun uzunluğu çok sayıda faktöre (yaş, genetik faktörler, alışkanlıklar) bağlıdır [85]. Yetişkin insanda 7,5-8 saat uyku yeterli olmaktadır. Ancak uyku süresinin 4 saatten az ve 9 saatten fazla olması normal olarak değerlendirilmemektedir. Uyku süresinin artışı ile etkinliği azalmaktadır.

Uykunun olası fonksiyonları: yenilenme (NREM'de vücut dokuları, REM'de beyin dokuları), enerjiyi koruma, yaşlanma sürecine direnç, immünolojik, termoregülasyon, korneal anoksinin önlenmesi, nöronal bütünlüğün devamının sağlanması şeklindedir [88].

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (International Classification of Sleep Disorders Third Edition, ICSD-3)' na göre uyku bozuklukları ise şu şekilde sıralanabilir:

- 1- İnsomni
- 2- Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
- 3- Hipersomnolensin santral bozuklukları
- 4- Sirkadyen ritim uyku uyanıklık bozuklukları
- 5- Parasomniler
- 6- Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
- 7- Diğer uyku bozuklukları

Multipl skleroz hastalarında görülen uyku problemleri hiç de azımsanmayacak oranlardadır. Bu hastaların %47.5'inde PUKİ ile kötü uyku kalitesi belirlenmiştir [89]. Hatta ciddiyetinin de değerlendirildiği çalışmalarda %13.3'ünde hafif, %21.5'inde orta, %30.0'da ciddi derecede uyku problemleri olduğu gösterilmiştir [12].

Multipl skleroz hastalarında spastisite, immobilite ve sfinkter bozuklukları uykunun bölünmesine neden olabilmektedir [90]. Hastalığın seyrinde %40-70

oranlarında görülen özellikle bacakları etkileyen ve ağrılı olabilen spastisite insomni oluşumunda önemli bir faktördür [91].

Multipl sklerozlu hastalarda %50-80 oranlarında görülen nörojenik mesane semptomları uykunun bozulmasına katkıda bulunmaktadır [92]. Noktüri her gece hastanın birkaç kez yataktan kalkmasına ve uykunun bölünmesine neden olmaktadır. Bir çalışmada MS'li hastalarda uykusuzluk Epworth uykusuzluk skalasıyla değerlendirilmiş ve bu hastalarda %42 hafif insomni, %53 orta derecede ve %58 ciddi insomni olduğu tespit edilmiştir [93].

Multipl sklerozlu hastalarda bulber kasların ve diyafragmanın etkilenmesi sonucunda uyku sırasında olan solunum anormallikleri gelişmektedir. Diyafragmanın etkilenmesiyle noktürnal desatürasyon daha çok REM uyku döneminde izlenmektedir. Diyafragma aktivitesi korunsa da iskelet kas aktivitesinin azalmasına bağlı olarak da REM uykusu etkilenmektedir. Araştırmacılar bu anormalliklerin beyin sapı çevresindeki özellikle retikülospinal yolaktaki demiyelinizan lezyonlarla üst solunum yollarındaki regülomotor kontrolün bozulmasından kaynaklandığı üzerinde durmaktadır [94]. Yine bir çalışmada da MS'li hastalarda medüller tegmentumun etkilenmesiyle obstrüktif apne oluşabildiği ifade edilmiştir [95].

Bu konuda yapılmış net çalışmalar olmasa da MS'da kullanılan steroidler, immunomodülatörler, kemoterapotikler, antidepresanlar, antikonvülzanlar, opioidler, antispastik ajanlar uyku bozukluklarına yol açabilmektedir [96]. İnterferon beta enjeksiyonunu takiben gecenin üçte ikisinde uyku etkinliğinde azalma olduğu gösterilmiştir [97].

Literatürde de huzursuz bacak sendromunun MS hastalarında prevalansı %4.2-19 arasındadır [98]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada da huzursuz bacak sendromunun MS'larda

sağlıklı insanlara göre 2.55 kat daha çok görüldüğü, depresyon ve yorgunlukla ilişkili olduğu gösterilmiştir [99].

Geleneksel MS tedavisinde primer olarak motor semptomların tedavisine odaklanılmaktadır. Oysa MS hastalarında uyku bozukluğu fonksiyonel durumla yakından ilişkilidir, yaşam kalitesini düşürmektedir bunun için hastanın tedavisi bir bütün olarak düşünülüp uyku problemleri en aza indirilmesi gerekmektedir.

## 2.4. Multipl Skleroz ve Kognitif Fonksiyonlar

Bilişsel (kognitif) terimi, bilinç, bellek, dikkat, yönelim, algılama, dil, yargılama, gerçeği değerlendirme, zeka, düşünme yetilerini kapsayan zihinsel süreçleri içerir [100].

MS'li hastalarda kognitif bozulma sık görülen ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir sorundur. Hastaların yaklaşık %40-65 'ini etkiler ve tipik olarak bellek, dikkat, bilgi işleme fonksiyonlarında bozulma gözlenir [101, 102].

MS'de mental semptomların varlığı uzun zamandır bilinmesine karşın bu alandaki çalışmalar son yıllarda artmıştır [103]. Otuz yıl önce yapılan çalışmalarda MS'li hastalarda görülen kognitif ve affektif bozuklukların prevalansı %3 olarak gösterilirken son çalışmalarda bu oran %50 olarak bildirilmektedir [103, 104].

MS'de ortaya çıkan kognitif bozuklukların etyopatogenezi halen tam olarak anlaşılammıştır [105, 106]. Son yıllarda özellikle radyoloji alanındaki gelişmeleri takiben bu konu üzerinde etyopatogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmalar ivme kazanmış ve konu üzerinde yoğunlaşan çalışmalar MS'de görülen kognitif bozuklukların daha önce bilinenin aksine çok yaygın olduğunu ortaya koymuştur [105].

Her ne kadar MS hastalarında tam gelişmiş bir demans nadir görülsede, görece hafif bilişsel bozukluklar bile işlevsel özre neden olabilmektedir. MS hastalarında bilişsel bozulması olan bireyler de, bilişsel bozulması olmayan bireylere kıyasla daha az iş bulma, daha az sosyal etkinlikte bulunma, ev işlerini yürütmede daha fazla zorluk bildirme, rehabilitasyon terapilerinden daha az yararlanma görülmektedir [107, 108].

Bilişsel bozulmanın olası olumsuz etkisi erken tanıyı önemli hale getirmektedir. Ancak hastalığın yarattığı fiziksel özürülülüğün hasta, hasta yakını ve hekim tarafından daha fazla önemsenmesi ve standart değerlendirmede kullanılan klasik ölçeklerin (Genişletilmiş Özürülülük Durum Skalası (EDSS), Standardize Mental Durum Muayenesi (SMMT)) bu alandaki yetersizliği nedeniyle göz ardı edilmekte, çoğu zaman yeterince tanımlanamamaktadır [9].

Bugüne kadar bilişsel bozulmanın muhtemel sebepleri olarak depresyon ve yorgunluk gibi psikososyal faktörler, inflamasyon, nörodejenerasyon, nöroendokrin disregülasyon gibi çeşitli faktörler ileri sürülmüş olmakla birlikte bu farklı sistemlerin etkisi paralel olarak çalışılmamış ve MS'de görülen bilişsel bozulmaya katkıları ayrı ayrı değerlendirilmemiştir [109].

Nörogörüntüleme alanında yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, hastalığın ana patolojisi olan periventriküler ak madde de demiyelinizan plakların ve son yıllarda

üzerinde önemle durulan ve geri dönüşümsüz nörolojik hasarla birebir ilişkilendirilen aksonal kaybın bilişsel etkilenimin fizyopatogenezinden sorumlu olduğu düşünülmektedir [110].

Yaygın ak madde hasarının bir sonucu olarak büyük ölçekli nöronal ağlarda işlevsellik yaygın bir şekilde yavaşlamakta ve bozulmaktadır. Enflamasyona ve demiyelinizasyona ek olarak, hem beyaz hem gri maddedeki nöronal kayıp, hastalığın başlangıcında ya da erken dönemlerinde ortaya çıkan kognitif bozulmanın patofizyolojisinin bir bileşeni olarak tanınmaktadır. Temporal ve frontal korteksteki gri madde MS'te nöronal kayıba özellikle yatkın görünmektedir ve bölgesel atrofinin derecesi MS'teki bilişsel bozulmanın bir bileşeni olarak tanınmaktadır [111].

MS olgularında en çok etkilenen kognitif alanlar yakın bellek, dikkat, bilgi işlem süreci ve hızı, görsel-mekansal algı ve yönetici işlevler olup, entelektüel yetiler ve dil görece korunmuştur. İlk çalışmalardan itibaren serbest hatırlama (geri çağırma) sorununun en önemli kayıp parametresi olduğu bilinmektedir. Uzun süreli bellek ve çalışma belleği ön planda olmak üzere kısa süreli bellek etkilenimi belirgindir. Serbest hatırlama süreci bozulmuş ancak tanıma süreci korunmuştur [112].

MS'i olan bireylerin %40-60'da bellek bozukluğu bildirilmekte ve bellek MS'de en çok etkilenen bilişsel alan olarak görünmektedir [111, 113]. MS'de en sık görülen bellek bozukluğu uzun süreli bellekten geri çağırmadaki bozulmalar ile karakterizedir [111].

MS hastalarında dikkat ve bilgi işleme hızı görevlerindeki performans da yaygın olarak bozulmuş durumdadır [112]. Bilgi işleme, kısa zaman periyodları süresince beyinde bilginin değiştirilmesi ve korunabilmesiyle ilişkilidir [2]. MS'i olan bireyler anlamlı olarak uzamış basit ve karmaşık tepki süreleri ve bellek taraması hızında yavaşlama göstermektedirler [114]. MS'i olan bireyler üzerine yapılan araştırmalar karmaşık dikkat görevlerinde tekrarlayıcı biçimde bozulma göstermişlerdir. Sıklıkla çalışma belleğinin ya da yönetici dikkatin işlevleri olarak kavramsallaştırılan süreçler olan zihinde bilgiyi tutma ve değiştirme kapasitesinin azaldığı bildirilmektedir [111].

MS hastalarında kavram oluşturma, soyut düşünme ve sözel akıcılıktaki eksiklikleri içeren yönetici işlev bozukluğu sıklıkla görülmektedir [115].

Görsel uzaysal algıda bozuklukların ortaya çıkması hekimler tarafından bir şekilde görmezden gelinmektedir; ancak yine de MS'de yaygın durumdadır. Bu bozuklukların primer görsel ve motor bozukluklar mı olduğu, ya da görsel-uzaysal

işlemlerle ilgili daha karmaşık bir bozukluk olup olmadığını kesin olarak tanımlamak her zaman mümkün olmamaktadır [116].

Sonuç olarak duyuşal ve motor işlev bozukluğuna ek olarak, bilişsel bozulma da MS'de sık görülen bulgular arasındadır. Bilişsel bozulma farklı klinik türdeki MS olgularının %40-70'inde görülebilmekte, hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkabilmekte ve bazen hastalığın ilk belirtisi olabilmektedir [111].



### **3-GEREÇVEYÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Grubunun Seçimi**

Bu çalışmaya, Ocak 2017-Agustos 2017 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran, ve Mcdonalds 2010 tanı kriterlerine göre Multipl Skleroz tanısı konulan, 18-65 yaş arası 50 MS hastası ve 50 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 100 kişi dahil edilmiştir. Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan “01.03.2017 tarih, 2017/03 oturum, 4 sayılı” izin alınmıştır. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış aydınlatılmış olur formu alınmıştır.

##### **3.1.1. Olgular**

Çalışmamıza alınan MS hastalarının hiçbiri atak döneminde değildi dolayısıyla steroid kullanımı söz konusu değildi. MS hastalarının tümü interferon grubu ilaç kullanmaktaydı (interferon beta 1a ve 1b). Sağlıklı kontrol grubunda ise fiziksel veya psikiyatrik hastalık yada ilaç kullanımı mevcut değildi. Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri aşağıdaki gibidir:

##### **Çalışmaya dahil olma kriterleri:**

1. Multiple skleroz hastalığı olması veya sağlıklı olması
2. 18-65 yaş arası olması
3. Okuma yazma biliyor olmaları
4. Aydınlatılmış onam formunu okumuş ve imzalamış olmaları

##### **Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:**

1. Ek psikiyatrik hastalığı olması (şizofreni, zeka geriliği vb.)
2. Uyku düzenini bozacak bir işte çalışıyor olması
3. Ek kronik hastalığı olması (hipotiroidi, anemi vb.)
4. Steroid ilaçlar kullanmıyor olması

##### **Gönüllülerin çalışmadan çıkarılma kriterleri:**

Bilgilendirilmiş olurdan vazgeçtiğini beyan etmesi rıza beyanını geri alması

Hastalar ve kontrollerin tamamı ile yüz yüze görüşüldü, çalışmada kullanılan soru formu ve ölçekler de yüz yüze görüşme yoluyla görüşmeci tarafından değerlendirildi. İki gruba Sosyodemografik Veri Formu, Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D), Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) ve Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD) uygulandı.

### **3.2. Değerlendirme Gereçleri**

#### **Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (EK I)**

Çalışmaya katılan her gönüllüye çalışmanın özetini, amacını ve kısaca yöntemini içeren ‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’ verilerek gerekli açıklamalar yapılmıştır. Bu formda kişisel bilgilerin gizliliğinin ihlal edilmeyeceği, araştırmaya katılımın tamamen gönüllü olduğu, istediği zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılacağı ve her türlü sorularıyla ilgili araştırmacı doktora ulaşabileceği anlatılmıştır. Katılımcılardan bu formu dikkatlice okumaları ve özgür iradeleriyle çalışmaya katılmaya karar verdikleri takdirde imzalamaları istenmiştir.

#### **Sosyodemografik Veri Formu (EK II)**

Tarafımızdan geliştirilen bu form hem MS grubu hem de kontrol grubu için ortak sorular içermektedir. Bu formda kişinin adı, soyadı, cinsiyeti, yaşı, eğitim durumu, medeni durumu, çocuk sayısı, memleketi, iş durumu, herhangi bir hastalığı olup olmadığı, varsa hastalığının süresi, herhangi bir madde kullanıp kullanmadığı, kullandığı bir ilaç olup olmadığı eğer varsa ilaç kullanım süresi gibi sorular sorulmuştur.

#### **Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (EK III)**

Hamilton tarafından geliştirilen Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) en yaygın kullanılan klinisyenin uyguladığı depresyon değerlendirme ölçeğidir. Klinisyen tarafından yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik belirtiler, üreme organları ile ilgili belirtiler, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Her bir maddenin puanı toplanarak toplam puana ulaşılır. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede



depresyonu göstermektedir. En yüksek 53 puan alınır. Ölçeğin Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve ark. tarafından yapılmıştır.

#### **Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) (EK IV)**

PUKİ, 1989 yılında Buysse ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. PUKİ vasıtasıyla uyku kalitesinin güvenilir, geçerli ve standart bir ölçümü sağlanabilmektedir. “Uykusu iyi olanlar (good sleepers)” ve “uykusu kötü olanlar (poor sleepers)” arasında istenilen düzeyde güvenilir bir ayırım yapılabilmektedir. Ölçek toplam 24 soru içerir, bu soruların 19’u kendini değerlendirme sorusudur. 5 tanesi ise bireyin eşi veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanır, yalnız klinik bilgi için kullanılır ve puanlamaya katılmaz. Kendini değerlendirme sorularından 19. soru bir oda arkadaşının ya da eşin bulunup bulunmadığı ile ilgilidir ve ölçeğin toplam ve bileşen puanlarının saptanmasında dikkate alınmaz. Uyku kalitesini saptayan ölçek soruları, uyku kalitesi ile ilgili değişik faktörleri içerir. Bu sorular, uyku süresini, uyku latansını ve uyku ile ilgili özel problemlerin sıklık ve şiddetini saptamak içindir. Puanlanan 18 madde, 7 bileşen puanı şeklinde gruplandırılmıştır. Türk toplumu için geçerlik ve güvenilirliği Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

#### **Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği (MOBİD) (EK V)**

Özellikle bilişsel bozukluğun ilk evrelerini tanımlamak üzere geliştirilmiş bir tarama ölçeğidir. Bellek, görsel-mekansal beceriler ve yürütücü işlevler, dikkat, konsantrasyon, soyut düşünme, oryantasyon fonksiyonları ile lisana ilişkin fonksiyonlar değerlendirilmektedir. Tek sayfalık bir ölçektir ve yaklaşık 10 dakika sürmektedir. Görsel yapılandırma becerileri testi 5 puan, adlandırma testi 3 puan, dikkat testi 6 puan, lisan testi 3 puan, soyut düşünme testi 2 puan, gecikmeli hatırlatma 5 puan ve yönelim testi 6 puandır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 30’dur. 21 puan ve üzeri hastalar bilişsel olarak normal kabul edilmektedir. Ülkemizde Selekler ve arkadaşları tarafından Türkçe’ye uyarlama, geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

### **3.3. Verilerin istatistiksel analizi**

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için vaka ve kontrol grubu karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki dağılımların değerlendirilmesi Exact test ve Kikare testi ile incelendi. İstatistik

parametreleri medyan (min-max) olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Bu çalışmadaki verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for the Social Science) versiyon 22 paket programında gerçekleştirildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza 50 MS hastası ve 50 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 100 kişi alınmıştır. Sosyodemografik verilerin analizine bakılacak olursa; MS grubundaki hastaların %28 (n:14)'i erkek, %72 (n:36)'si kadın iken, kontrol grubunun %40 (n:20)'i erkek, %60 (n:30)'i kadın cinsiyetten oluşmaktadır. Cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Yaş olarak ise MS grubunda mean değeri 34,08, SD±9,78 iken, kontrol grubunda mean değeri 27,36, SD ±7,09 olarak tespit edilmiştir. Medeni durum açısından vaka grubunda % 60 (n:30) evli, %36 (n:18) bekar, %4 (n:2) boşanmış olarak bulunurken, kontrol grubunda %30 (n:15) evli, %64 (n:32) bekar, %6 (n:3) boşanmış olarak saptanmıştır. Eğitim düzeyine bakacak olursak; vaka grubunda %50 (n:25) ilköğretim mezunu, %24 (n:12) lise mezunu, %26 (n:13) üniversite mezunu varken, kontrol grubunda ise %16 (n:8) ilköğretim mezunu, %44 (n:22) lise mezunu ve %40 (n:20) üniversite mezunu saptandı. Kontrol grubunun eğitim düzeyi, vaka grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu. Yaşanılan yer bakımından vaka grubunda %6 (n:3) köy, %20 (n:10) kasaba, %74 (n:37) şehir , kontrol grubunda %4 (n:2) köy, %20 (n:10) kasaba, %76 (n:38) şehir olarak belirlendi. Yaşanılan yer açısından anlamlı bir fark saptanmadı. İş durumu bakımından vaka grubunun %30 (n:15)'u çalışırken, %70 (n:35)'i herhangi bir iş yapmamaktadır. Kontrol grubunda ise %80 (n:40) çalışırken, %20 (n:10) çalışmamaktadır. Gruplarda madde kullanımı değerlendirildiğinde; vaka grubunun %74 (n:37)'ü herhangi bir madde kullanmamakta, %20 (n:10)'si sigara kullanmakta, %4 (n:2)'ü maraş otu kullanmakta, %2 (n:1)'si ise alkol kullanmaktadır. Kontrol grubunun ise %62 (n:31)'si herhangi bir madde kullanmamakta, %36 (n:18)'sı sigara içmekte, %2 (n:1)'si ise alkol kullanmaktadır.

Genel olarak bakıldığında cinsiyet, yaşanılan yer ve madde kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunmazken, MS grubunda eğitim düzeyi ve çalışma durumu kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur(**Tablo 4-5**).

**Tablo 4.** Sosyodemografik verilerin dağılımı

		Grup				p
		Vaka (n:50)		Kontrol (n:50)		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	14	28,0	20	40,0	0,205
	Kadin	36	72,0	30	60,0	
Medeni durum	Evli	30	60,0	15	30,0	<b>0,010*</b>
	Bekar	18	36,0	32	64,0	
	bosanmis	2	4,0	3	6,0	
	Dul	0	0,0	0	0,0	
Eğitim düzeyi	ilkogretim	25	50,0	8	16,0	<b>p&lt;0,001*</b>
	Lise	12	24,0	22	44,0	
	universite	13	26,0	20	40,0	
Çocuk sayısı	0	21	42,0	37	74,0	<b>0,002*</b>
	1	6	12,0	6	12,0	
	2	9	18,0	5	10,0	
	3+	14	28,0	2	4,0	
Yasadiginiz yer	Koy	3	6,0	2	4,0	0,899
	kasaba	10	20,0	10	20,0	
	Sehir	37	74,0	38	76,0	
	Diğer	0	0,0	0	0,0	
Yaptiginiz is varmi	Evet	15	30,0	40	80,0	<b>p&lt;0,001*</b>
	Hayir	35	70,0	10	20,0	
Fiziksel ruhsal rahatsızlık	Evet	50	100,0	0	0,0	<b>p&lt;0,001*</b>
	Hayir	0	0,0	50	100,0	
kullanilanmaddeler	madde yok	37	74,0	31	62,0	0,246
	Sigara	10	20,0	18	36,0	
	Alkol	1	2,0	0	0,0	
	uyusturucu madde	0	0,0	0	0,0	
	maras otu	2	4,0	1	2,0	
	Diğer	0	0,0	0	0,0	
kullanilanilac	Evet	50	100,0	0	0,0	<b>p&lt;0,001*</b>
	Hayir	0	0,0	50	100,0	

Exact test; $\alpha$ :0,05; gruplar arasındaki dağılım farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 5.** Yaş, hastalık süresi ve ilaç kullanım süresi ortalamaları

	Mean	vaka ±SD	Grup	
			Mean	Kontrol ±SD
Yas	34,08	±9,78	27,36	±7,09
Hastalik suresi	5,36	±4,80		
İlaç kullanım suresi	3,41	±4,10		

Her iki grubun Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ), Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) ve Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOBİD) skorları **Tablo 6**'de verilmiştir. MS grubunda HDÖ ortalama değeri 15.00 (6.00-30.00) bulunurken, kontrol

grubunda ise bu değer 4.00 (0.00-11.00) olarak saptanmıştır. PUKİ skorları açısından bakılınca ise; MS grubunda ortalama 6.00 (1.00-15.00) değeri belirlenirken, kontrol grubunda ise 4.00 (0.00-12.00) değeri bulunmuştur. MOBİD toplam skoru açısından incelendiğinde; MS grubunda 19.00 (14.00-29.00) değeri saptanmış, kontrol grubunda ise bu değer 24.00 (18.00-29.00) olarak değerlendirilmiştir. Bu veriler ışığında MS grubu hastalarda depresif belirtiler ve depresyon daha sık görülmekte, uyku kaliteleri daha verimsiz olmakta ve bilişsel fonksiyonları da daha bozulmuş olarak saptanmaktadır. Her üç ölçek değerlendirmesinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Table 6.** HDÖ, PUKİ ve MOBİD skorlarının gruplardaki dağılımı

	Grup		p
	vaka	Kontrol	
	Median(Min-Max)	Median(Min-Max)	
Hamilton Depresyonu	15,00(6,00-30,00)	4,00(0,00-11,00)	<b>p&lt;0,001*</b>
Pittsburg Uyku Kalitesi	6,00(1,00-15,00)	4,00(0,00-12,00)	<b>p&lt;0,001*</b>
Montreal Bilişsel	19,00(14,00-29,00)	24,00(18,00-29,00)	<b>p&lt;0,001*</b>

Mann-Whitney U test; $a:0,05$ ; \*gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

HDÖ skorlarına göre depresyon dereceleri incelendiğinde; vaka grubunun %6 (n:3)'sında depresyon yok, %46 (n:23)'sında hafif derece depresyon, %46 (n:23)'sında orta derece depresyon ve %2 (n:1)'sinde ağır derece depresyon saptanırken, kontrol grubunun %88 (n:44)'inde depresyon olmadığı ve %12 (n:6)'sinde hafif derece depresyon saptanmıştır.

Aynı şekilde PUKİ skorlarına göre uyku kalitesinin dereceleri değerlendirildiğinde; vaka grubunun %16 (n:8)'sında iyi uyku kalitesi, %84 (n:42)'ünde kötü uyku kalitesi mevcutken, kontrol grubunun %54 (n:27)'ünde iyi uyku kalitesi, %46 (n:23)'sında kötü uyku kalitesi olduğu belirlenmiştir.

Her iki ölçek için de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (**Tablo 7**) .

**Tablo 7.** HDÖ ve PUKİ ölçeklerinin değerlendirilmesi

		grup				p
		vaka		kontrol		
		n	%	n	%	
Hamilton Depresyonu	depresyon yok	3	6,0	44	88,0	<b>p&lt;0,001*</b>
	hafif depresyon	23	46,0	6	12,0	
	Orta şiddetli depresyon	23	46,0	0	0,0	
	şiddetli depresyon	1	2,0	0	0,0	
Pittsburg Uyku Kalitesi	iyi uyku kalitesi	8	16,0	27	54,0	<b>p&lt;0,001*</b>
	kötü uyku kalitesi	42	84,0	23	46,0	

Exact test; Kikare test; a:0,05;\* dağılımlar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

Pittsburg uyku kalite indeksi bileşenlerine bakıldığında da özellikle öznel uyku, alışılmış uyku ve uyku bozukluğu bakımından vaka grubuyla kontrol grup açısından anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (**Tablo 8**).

**Table 8.** PUKİ alt bileşen skorlarının gruplardaki dağılımı

	Median	vaka			kontrol			P
		Min	Max	Median	Min	Max		
Oznel uyku	1,00	0,00	3,00	1,00	0,00	2,00	<b>p&lt;0,001*</b>	
Uyku latansi	1,00	0,00	3,00	1,00	0,00	3,00	0,101	
Uyku suresi	1,00	0,00	3,00	1,00	0,00	3,00	0,612	
Alisilmis uyku	,00	0,00	3,00	0,00	0,00	1,00	<b>p&lt;0,001*</b>	
Uyku bozuklugu	1,00	0,00	2,00	1,00	0,00	1,00	<b>p&lt;0,001*</b>	
Uyku ilaç kullanimi	,00	0,00	3,00	0,00	0,00	0,00	0,080	
Gunduz işlev bozuklugu	1,00	0,00	3,00	1,00	0,00	3,00	0,085	

Mann-Whitney U test;a:0,05; \*gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

Montreal bilişsel değerlendirmenin bileşenleri değerlendirildiği zaman ise özellikle görsel-mekansal becerilerin, dikkat, lisan ve gecikmeli hatırlama alanlarında MS grubunun skorlarının kontrol grubuna göre düşük olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ) (**Tablo 9**).

**Tablo 9.** MOBİD'in alt bileşen skorlarının gruplar arasındaki dağılımı

	Media	grup			p		
		vaka	kontrol				
	n	Min	Max	Median	Min	Max	
Montreal görsel	4,00	0,00	5,00	5,00	1,00	5,00	<b>p&lt;0,001*</b>
Montreal adlandırma	3,00	0,00	3,00	3,00	1,00	3,00	0,070
Montreal dikkat	3,00	0,00	6,00	4,00	1,00	6,00	<b>0,022*</b>
Montreal lisan	2,00	1,00	3,00	2,50	0,00	3,00	<b>0,004*</b>
Montreal soyut düşünme	1,00	0,00	2,00	1,00	0,00	2,00	0,078
Montreal gecikmeli hatırlama	2,00	0,00	5,00	3,00	0,00	5,00	<b>0,027*</b>
Montreal yönelim	6,00	3,00	6,00	6,00	4,00	6,00	0,056

Mann-Whitney U test;  $\alpha:0,05$ ; \*gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

MS ve kontrol gruplarının HDÖ, PUKİ ve MOBİD puan ortalamaları arasındaki korelasyon (r) tablo 10 ve 11'de özetlenmiştir. MS grubunda pittsburg uyku kalite indeksi ile Montreal bilişsel değerlendirme skorları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $r:-0,266$  ;  $p:0,062>0,05$ ). Kontrol grubunda da pittsburg kalite indeksi ile Montreal bilişsel değerlendirme skorları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $r:-0,154$  ;  $p:0,284>0,05$ ). MS grubunda Hamilton depresyon ölçeği ile Montreal bilişsel değerlendirme skorları arasında zayıf, negatif yönde korelasyon saptanmıştır ( $r:-0,370$  ;  $p:0,008<0,05$ ). Kontrol grubunda ise Hamilton depresyon ölçeği ile Montreal bilişsel değerlendirme skorları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $r:0,082$  ;  $p:0,571>0,05$ ).

MS grubunda pittsburg uyku kalite indeksi ile Hamilton depresyon ölçeği arasında orta derece, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ( $r:0,635$  ;  $p:0,001<0,05$ ). Kontrol grubunda da pittsburg uyku kalite indeksi ile Hamilton depresyon ölçeği arasında zayıf, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ( $r:0,442$  ;  $p:0,001<0,05$ ).

**Tablo 10.** HDÖ, PUKİ ve MOBİD arasındaki korelasyon

	grup			
	vaka		kontrol	
	Montreal Bilişsel	Montreal Bilişsel	Montreal Bilişsel	Montreal Bilişsel
	r	p	r	p
Pittsburg Uyku Kalitesi	-0,266	0,062	-0,154	0,284
Hamilton Depresyonu	-0,370	<b>0,008*</b>	0,082	0,571

Pearson Correlation test;  $\alpha:0,05$ ; \*değişkenler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı

**Table 11.** HDÖ ve PUKİ arasındaki korelasyon

		Pittsburg Uyku Kalitesi	
		r	p
Vaka	Hamilton Depresyonu	0,635	<b>p&lt;0,001*</b>
Kontrol	Hamilton Depresyonu	0,442	<b>0,001*</b>

Pearson Correlation test;a:0,05; \*değişkenler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı



## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Multipl Skleroz hastalarındaki depresyon, uyku kalitesi ve bilişsel fonksiyonları; bu durumların birbiri ile ilişkisini değerlendirmeyi ve ortaya çıkan verileri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmayı amaçladık. Ayrıca sosyodemografik veriler açısından da bir değerlendirme yapmayı amaçladık.

Çalışmamıza, Ocak 2017-Agustos 2017 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran, McDonalds 2010 tanı kriterlerine göre Multipl Skleroz tanısı konulan, 18-65 yaş arası 50 MS hastası ve 50 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 100 kişi dahil edilmiştir.

Multipl Skleroz (MS) Merkezi Sinir Sisteminde (MSS) ak madde ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır [13]. Hastaların 2/3'de semptomlar 20-40 yaş arasında başlar. MS'in kadınlarda görülme olasılığı erkeklerden 2-3 kat fazladır. Bu durum genellikle immün ve inflamatuvar durumların kadınlarda daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır [18].

Bizim çalışmamızda 50 MS hastası alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 34,08 ±9,78 olarak saptanmıştır. Ayrıca hastaların %72 (n:36)'si kadın, %28 (n:14)'i erkektir. Kadın:erkek oranı yaklaşık olarak 2,5/1 olarak belirlenmiştir. Bu değerler de epidemiyolojik verilerle uyumludur.

Çalışmamızdaki hasta ve kontrol gruplarına bakıldığında cinsiyet, yaşanılan yer ve madde kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunmazken, MS grubunda eğitim düzeyi ve çalışma durumu kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. İş durumu açısından hastaların %70 (n:35)'i çalışmazken, %30 (n:15)'u çalışmaktadır. Bu verilere göre hastaların kendi istekleri ile mi çalışmadığı, yoksa hastalığa bağlı nedenlerle mi çalışmadığını söylemek zordur. Ancak işsizlik MS hastalarının önemli sorunlarından birisidir. MS hastalarındaki işsizlik oranının fazla olmasının nedenleri arasında nörolojik yetmezlik dışında bilişsel işlev bozukluğu da yer almaktadır [117]. Literatürde bilişsel işlev bozukluğunun hastanın işe devam etme becerisi, bağımsız yaşama becerileri ve sosyal ilişkileri üzerinde yıkıcı etkilerinin olabileceği bildirilmiştir [112]. 2001 yılında yapılan boylamasına bir çalışma da bilişsel değerlendirme de hafif ya da orta dereceli bozulması olan 25 hastadan 17'si iş değiştirmek ya da işi bırakmak zorunda kalmışlardır. Ayrıca bilişsel bozulması olan 18 hasta sosyal etkileşimlerde şiddetli kısıtlılık yaşamışlardır ve bireysel yaşamlarında desteğe gereksinim

duymuşlardır. Buna karşın, bilişsel bozulması olmayan grubun yalnızca iki üyesi kısıtlılık göstermiştir [118].

MS hastalarının 2/3'ünde semptomlar 20-40 yaş arasında başlamaktadır [19]. Bizim araştırmamızda MS hastalık süresi ortalama  $5,36 \pm 4,80$  olarak tespit edilmiştir. MS hastalarının yaş ortalaması ise  $34,08 \pm 9,78$ 'dir. Yani hastalığın ortalama başlangıç yaşı dikkate alınırca bu bulguda literatürle uyumlu görünmektedir.

Araştırmamıza, araştırma süresince nöroloji polikliniğine başvuran, McDonald 2010 tanı kriterlerine göre MS tanısı konan, araştırmaya dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 50 MS hastası alınmıştır. Hasta grubunun klinik özelliklerine baktığımızda MS hastalarının 45'i (%90) RRMS, 5'i (%10) PPMS tanısı almıştır. Literatürde de relaps ve remisyonlarla seyreden tipi (Relapsing-Remitting MS) MS'in en yaygın görülen tipi olarak bildirilmektedir. MS olgularının %85'i relapsing remitting seyir ile karakterizedir, geri kalan %15'lik kısım progresif başlar [119].

Çalışmamıza alınan MS hastalarının tamamı interferon tedavisi almaktadır. İnterferonların nöropsikiyatrik yan etkileri arasında; depresyon, irritabilite, anksiyete, ajitasyon, iştahsızlık, halsizlik, uyku ve kognisyon bozuklukları görülmektedir. Ancak önemli bir nokta olarak, bütün bu sorunları interferon tedavisine bağlamak zordur çünkü interferon tedavisi gerektiren durumların bizzat kendileri de nöropsikiyatrik semptomlarla ilişkilidir[120].

Multipl sklerozlu (MS) hastalarda psikiyatrik bozukluklar hastalığın seyri sırasında depresyondan öforiye ve psikotik bozukluğa kadar değişen bir yelpazede ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda MS'li hastaların 2/3'ünde farklı derecelerde psikopatoloji gösterilmiştir [121]. Genç erişkinlerde özürülüğe yol açan kronik bir hastalık olan MS 'de en yaygın görülen psikiyatrik bozukluk depresyondur [121]. Farklı ve geçerliliği olan ölçümler kullanılarak yapılan değerlendirmelerde depresyon sıklığının % 27-54 arasında değiştiği belirtilmektedir [81]. Diğer kronik hastalıklara göre üç kat daha fazla görülür. MS'li hastalarda yaşam boyu depresyon görülme sıklığı diğer medikal ya da nörolojik hastalıklardan daha yüksektir. Bu durumun nedenleri tam olarak aydınlatılamamakla beraber biyolojik, sosyal ve psikolojik faktörlerinin etkileşimi sonucu geliştiği düşünülmektedir [81]. Yapılan çalışmalarda, kadın hastalarda depresyon ölçümlerinin erkek hastalardan daha yüksek bulunduğu görülmüştür [83]. Kronik hastalıkların seyri sırasında yaklaşık % 12.9 oranında depresyon gelişebilir. Genel popülasyonda depresyon görülme oranı ise % 9.7'dir.

Hastalığın kronik, progresif seyretmesi ve özürllülüğe yol açıyor olması depresif duygudurumun daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Depresyon hastalığın seyri sırasında ya da başlangıç semptomu olarak ortaya çıkabileceği gibi, uygulanan tedavilerin yan etkisi olarak da gelişebilmektedir. MS'de depresyon etyolojisinde, immun disregülasyon, nöroendokrin anormallikler, artmış sosyal stres, yetersiz aile ve sosyal çevre desteği suçlanmaktadır. Depresyonun değerlendirilmesinde değişik nöropsikolojik testler kullanılmaktadır.

Bizim çalışmamızda vaka ve kontrol grubuna depresyonu değerlendirme açısından Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) uygulanmıştır. MS grubunda HDÖ skorları ortalaması 15 bulunurken, kontrol grubunda HDÖ skor ortalaması 4 olarak saptanmıştır. Depresyon şiddetinin derecelerine bakıldığında ise; MS grubunun %6 (n:3)'sında depresyon yok, %46 (n:23)'sında hafif derece depresyon, %46 (n:23)'sında orta derece depresyon ve %2 (n:1)'sinde ağır derece depresyon saptanırken, kontrol grubunun %88 (n:44)'inde depresyon olmadığı ve %12 (n:6)'sinde hafif derece depresyon saptanmıştır.

Depresyon MS'de en sık psikiyatrik tablo olması yanında morbidite ve mortaliteyi artıran ana faktör, yaşam kalitesinin muhtemelen hastalık alevlenmeleri ve fiziksel sonuçlarının bilişsel işlevselliğin immunmodulatuvar tedavilere uyumun ve intiharın anahtar yordayıcısıdır. Bu nedenle erken evrede yakalanması ve tedavi edilmesi son derece önemlidir [122-128].

Depresyon, interferon tedavisi sırasında sık görülen komplikasyonlardan biridir ve %30-70 oranlarında saptanmıştır. Depresif semptomların, tedavinin erken evrelerinde görülmesi yaygındır ve tipik olarak 4-16 haftalar arasında pik yapar. Bununla birlikte, depresyonun tedavinin sonucu mu yoksa tedavi gerektiren hastalığın sonucu mu olduğunu belirtmek kolay değildir. Yapılan randomize kontrollü çalışmaların bazılarında interferon tedavisiyle depresyon riskinde herhangi bir artış olmadığı belirtilirken, diğerlerinde de depresyon için net veriler elde edilememiştir[120].

Multipl skleroz hastalarında depresyon ve bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çalışmaların birçoğunda depresyonun multipl sklerozdaki bilişsel yükü artırdığını göstermiştir [129].

Bir çalışmada multipl skleroz hastalarında dikkat dağınıklığı ve depresyonun rolü incelenmiştir. Dikkat dağınıklığı olan ve olmayan MS hastalarında depresyon ve

anksiyete açısından değerlendirilmiş. Depresyon olan gruptaki dikkat dağınıklığı, anksiyetesi olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [129].

Yine 16 erkek ve 24 kadın toplam 40 MS hastası ve 42 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada, depresyonun MS grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Depresyon ve bilişsel fonksiyonlar, özellikle kısa süreli görsel hafıza, arasında negatif korelasyon saptanmıştır [130].

Bir başka çalışmada 161 MS hastasında objektif ve sübjektif bilişsel bozulmalarda depresyonun rolü araştırılmıştır. Sonuçta bilişsel bozulmalar ile depresif semptomlar arasında yüksek bir korelasyon saptanmıştır [131].

Bizim çalışmamızda da MS grubunda HDÖ ile yapılan depresyon ortalama skoru 15.00 (6.00-30.00) bulunmuştur. HDÖ skorlarına göre depresyon dereceleri incelendiğinde; vaka grubunun %6 (n:3)'sında depresyon yok, %46 (n:23)'sında hafif derece depresyon, %46 (n:23)'sında orta derece depresyon ve %2 (n:1)'sinde ağır derece depresyon saptanırken, kontrol grubunun %88 (n:44)'inde depresyon olmadığı ve %12 (n:6)'sinde hafif derece depresyon saptanmıştır. MS grubunda Hamilton depresyon ölçeği ile Montreal bilişsel değerlendirme skorları arasında zayıf, negatif yönde korelasyon saptanmıştır ( $r:-0,370$  ;  $p:0,008<0,05$ ). Bu açıdan literatür ile uyumlu olduğu düşünülmüştür.

MS'de uyku bozukluğu olup olmamasını Pittsburgh Uyku Kalite İndeksine göre değerlendirdik. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksine göre 5 ve üstünde puan alan grubu uyku bozukluğu olan grup, 5'in altında değeri olanları uyku bozukluğu olmayan grup olarak sınıflandırdık. Ayrıca uyku kalitesi ile bilişsel fonksiyonlar ve depresyon arasındaki ilişkiyi de değerlendirmeyi amaçladık.

MS hastalığında uyku problemleri ile çeşitli değişkenlerin araştırıldığı farklı çalışmalar mevcuttur.

MS hastalarında uyku problemi prevelansı sağlıklı popülasyona göre daha yüksektir. Farklı çalışmalarda farklı oranlarda gösterildiği üzere %25 (n=28) (33), %54 (n=143) (34) oranında uyku problemleri gösterilmiştir. 1063 hasta ile yapılmış olan geniş tabanlı kesitsel klinik bir çalışmada MS hastalarının %13.3'ünde hafif, %21.5'inde orta, %30'unda ciddi uyku problemleri gösterilmiştir [12].

Uyku problemi sıklığının araştırıldığı bir çalışmada 28 MS hastası değerlendirilip uyku problemleri ortaya konmuştur. Bu hastaların %54'ünde (n=15) uyku problemi tespit edilmiş olup; sekizinde uykuya başlama ve/veya bacaklarda spazmlara bağlı uyanma, üçünde erken uyanma (ikisinde ilaç ilişkili, birinde nokturi

ilişkili), beşinde horlama uyku problemine neden olarak gösterilmiştir. Üç hastada uyku ile ilişkili oksijen desatürasyonu tespit edilmiştir, bu hastalarda MRG’da beyin sapı lezyonları farklı bölgelerde gösterilmiştir [90].

Yüzkırküç MS hastası ve 70 sağlıklı gönüllünün çalışmaya dahil edilmiş olduğu bir çalışmada MS hastalarının %25.2’sinde, sağlıklı gönüllülerin %8.2’sinde uyku problemi gösterilmiştir. Bu hastaların MRG değerlendirmeleri yapılmış olup en az 3 bölgede lezyon olan hastaların uyku problemi ile yüksek ilişkisi gösterilmiştir [132].

MS hastalarında nöropsikiyatrik semptomların araştırılmış olduğu bir çalışmada 86 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastalarda depresyondan sonra en sık olarak uyku bozukluğuna %48 oranında rastlanmıştır [133].

Başka bir çalışmada çalışmaya katılan 53 hastanın %18.9’u yeterince uykusunu alamamaktan, %34’ü uyku kalitesi düşüklüğünden, %37.7’si uykuya dalma güçlüğü, %35.8’i çok erken uyanma, %71.7’si gece boyunca defalarca uyanma probleminden yakınmaktaydı [134].

Benzer bir çalışmada kesin MS tanısı olan 120 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların %47.5’i (n=57) Pittsburgh Uyku Kalite İndeksine göre 5 ve üzeri puan alarak uyku problemi olan hastalar olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada vücut ağırları, depresyon, anksiyete bozukluğu ile uyku problemi arasında ilişki bulunmuştur [89].

Uyku kalitesinin sınıflandırılarak araştırıldığı bir çalışmada 141 MS hastası değerlendirilmiştir. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksine göre hastaların %1.4’nün (n=2) uyku kalitesi iyi, %11.3’ünün (n=16) uyku kalitesi orta, %87.2’sinin uyku kalitesi kötü (n=123) olarak ortaya konmuştur [135]. Yüz MS hastası ile yapılmış olan bir çalışmada depresyon ve uyku problemleri arasında anlamlı ilişki gösterilebilmiştir [136].

Bizim çalışmamızda PUKİ skorları açısından bakılınca ise; MS grubunda ortalama 6.00 (1.00-15.00) değeri belirlenirken, kontrol grubunda ise 4.00 (0.00-12.00) değeri bulunmuştur. Aynı şekilde PUKİ skorlarına göre uyku kalitesinin dereceleri değerlendirildiğinde; vaka grubunun %16 (n:8)’sında iyi uyku kalitesi, %84 (n:42)’ünde kötü uyku kalitesi mevcutken, kontrol grubunun %54 (n:27)’ünde iyi uyku kalitesi, %46 (n:23)’sında kötü uyku kalitesi olduğu belirlenmiştir.

Bu veri önceki çalışmalarla uyumlu olarak MS hastalarında uyku bozukluklarının sağlıklı kontrollere göre daha sık olduğu, uyku kalitesinin daha kötü olduğunu desteklemektedir.

Uyku bozuklukları MS'de sık görülmekle birlikte, uykunun bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisi yeterince aydınlatılamamıştır [137]. Literatürde bu konuyla ilgili sonuçları açısından çelişkili çalışmalar bulunmaktadır.

Yapılan bir çalışmada 38 MS hastası alınmış, polisomnografi (PSG) ile özellikle obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) uyku bozuklukları ve MS hastalarında kognitif fonksiyonların minimal değerlendirilmesi (MACFIMS) ölçeği ile taranmıştır. Uyku bozukluğu olan ve olmayan grup kognitif fonksiyonlar açısından karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak MS hastalarında OSAS ve uyku bozukluğunun özellikle görsel-sözel hafıza, yürütücü fonksiyonlar, dikkat, bilgi işleme hızı ve çalışma hafızasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır [138].

Bir başka çalışmada ise 71 MS hastası ve 40 sağlıklı kontrol arasında uyku bozukluklarının kognisyon ve hipotalamus ve talamusun işlevsel bağlantısı üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Sonuçta uyku bozukluğu olan ve olmayanların bilişsel fonksiyonları ve sMRI sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [137].

Bizim çalışmamızda 50 MS hastası ve 50 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Her iki grup da MOBİD ve PUKİ ölçekleri ile değerlendirilmiştir. MS grubunda Pittsburg Uyku Kalite İndeksi ile Montreal Bilişsel Değerlendirme skorları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $r:-0,266$  ;  $p:0,062>0,05$ ). Kontrol grubunda da pittsburg kalite indeksi ile Montreal bilişsel değerlendirme skorları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $r:-0,154$  ;  $p:0,284>0,05$ ).

Bilişsel bozulma MS'de özür lülüğün önemli bir bileşenidir ve hastaların yarısından fazlasını etkilemektedir. Nörolojik yetmezlik olsa da olmasa da hastalık seyrinin herhangi bir döneminde bilişsel bozulma gelişebilmekte ve bazen hastalığın ilk belirtisi olabilmektedir [36].

Literatürde yakın zamandaki çalışmalar, MS hastalığında bilişsel işlev bozukluğunu yordayan ya da bununla ilişkisi olan olası etkenleri belirlemeye çalışmışlardır. Hastalığın klinik özellikleri, psikiyatrik rahatsızlıklar ve yorgunluğun biliş üzerindeki etkisini ayrı ayrı inceleyen birçok çalışma bulunsa da bilişsel bozulmanın bu klinik değişkenlerden hangisi ya da hangileri ile ilişkili olduğu henüz netleşmemiştir [36].

Son yıllarda bilişsel bozulma MS hastalarının %65 kadarını etkileyen önemli bir sorun olarak görünmeye başlanmıştır [139].

Araştırmalarda bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi amacıyla birçok nörokognitif test kullanılmıştır.

Biz çalışmamızda Montreal Bilişsel Değerlendirme ölçeğini kullandık. Bu ölçekte bellek, görsel-mekansal beceriler ve yürütücü işlevler, dikkat, konsantrasyon, soyut düşünme, oryantasyon fonksiyonları ile lisana ilişkin fonksiyonlar değerlendirilmektedir. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 30'dur. 21 puan ve üzeri hastalar bilişsel olarak normal kabul edilmektedir. Ülkemizde Selekler ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye uyarlama, geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır.

Her ne kadar MS'de bilişsel bozulmanın semptomları ve şiddeti bireyler arasında büyük farklılıklar gösterse de, literatürde en çok etkilenen bilişsel alanlar öğrenme, bellek, dikkat, bilgi işleme süreci ve hızı, görsel-uzaysal beceriler ve yönetici işlevler şeklinde sıralanmış olup, entellektüel yetiler ve dilin görece korunmuş olduğu bildirilmektedir [111, 112].

Bellek MS'de en çok etkilenen bilişsel alan olarak görünmektedir, en sık görülen bellek bozukluğu ise MS hastalarının %53'ünde görülen uzun süreli bellekten geri çağırmadaki bozulmalar ile karakterizedir [111, 113, 119, 140].

Ayrıca MS hastalarında sözel ve görsel-uzaysal materyalin hatırlanmasında bozulma olduğu da bildirilmektedir. MS'le ilgili birçok çalışma sözel ve uzaysal materyal için kısa süreli bellekte ve gecikmeli geri çağırmada bozulmalar olduğunu bulmuştur. Sözel bellek bozuklukları daha şiddetli olabilmekte ve hastalığın erken aşamalarında ortaya çıkabilmektedir [111, 113].

MS hastalarında sık etkilenen diğer bir bilişsel alan dikkat ve bilgi işleme süreçleridir. Dikkatte bozulma ve bilgi işlemede ki yavaşlama subkortikal demansın temel noktalarındır [141].

MS hastaları ve kontrol katılımcıların bilgi işleme özellikleri açısından karşılaştırıldığı 2002 yılında yapılan bir çalışmada; odaklanmış, bölünmüş, sürdürülen dikkat ve yönetici işlevleri değerlendirmek üzere tasarlanmış bir batarya kullanılmış ve MS hastalarında değerlendirilen tüm alanlarda anlamlı bozukluklar olduğu gösterilmiştir [142].

Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda, depresyonda olan MS hastalarının depresyonda olmayan MS hastalarına göre nörolojik yetmezlikten bağımsız olarak daha fazla nöropsikolojik işlevlerde bozulma (öğrenme ve bilgi işleme hızı) gösterdikleri saptanmıştır [127, 143].

1997 yılında yapılan bir meta-analizde depresyon ve çalışma belleği arasında güçlü bir korelasyon olduğu ancak depresyon ve kısa süreli ya da uzun süreli bellek arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir [116].

İlginç olarak bir başka araştırmada, MS hastalarının kendilerinin bildirdikleri bellek sorunlarının objektif nöropsikolojik değerlendirme ile korele olmadığı ancak bu hastaların daha fazla depresyon, anksiyete ve nörotisizmlerinin olduğu bildirilmiştir [144].

Arnett ve ark. (1999a, 1999b, 2001) majör depresyonun bilişsel kapasitede bir düşüşe neden olabileceği ve kapasite gerektiren görevlerde çalışan hastaların dikkat kaynaklarının azalacağı hipotezini araştırmışlar ve bu çalışmaların sonucunda depresyondaki multipl skleroz hastalarında, depresyonda olmayanlara kıyasla bilgi işleme hızının ve yönetici becerilerin daha yavaş olduğuna yönelik kanıtlar bildirmişlerdir. Ayrıca depresyondaki hastalarda yavaşlamış bilgi işleme hızının bilişsel eksikliklerin altında yatan temel bozukluk olabileceğini ileri sürmüşlerdir [126, 145].

Çalışmamızda MOBİD toplam skoru açısından incelendiğinde; MS grubunda 19.00 (14.00-29.00) değeri saptanmış, kontrol grubunda ise bu değer 24.00 (18.00-29.00) olarak değerlendirilmiştir. Montreal Bilişsel Değerlendirmenin bileşenleri değerlendirildiği zaman ise özellikle görsel-mekansal becerilerin, dikkat, lisan ve gecikmeli hatırlama alanlarında MS grubunun skorlarının kontrol grubuna göre düşük olduğu gözlenmiştir. HDÖ ile MOBİD skorlarının korelasyonu incelendiğinde ise MS grubunda zayıf, negatif yönde korelasyon saptanmıştır ( $r:-0,370$  ;  $p:0,008<0,05$ ). Kontrol grubunda ise Hamilton Depresyon Ölçeği ile Montreal Bilişsel Değerlendirme skorları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $r:0,082$  ;  $p:0,571>0,05$ ).

### **Çalışmadaki Kısıtlılıklar**

Araştırmamızın en önemli kısıtlılığı kesitsel bir çalışma olmasıdır. Uzunlamasına izlem çalışmaları, depresyon, uyku bozuklukları ve bilişsel bozulmanın ilerleyici bir özellik gösterip göstermediği, bu faktörlerin zaman içindeki değişimini belirlemek için çok değerli çalışmalar olmakla birlikte bizim çalışmamız hastaların kesitsel değerlendirmesi ile sınırlı olup uzunlamasına izlem yapılmamıştır.

Bir başka kısıtlılık ise MS ve sağlıklı kontrol grubunun yaş gruplarının dağılımının farklı olması ya da hastalık üzerine olan etkisini değerlendirmede bir sorun teşkil etmektedir. Kontrol grubunun yaş ortalamasının daha düşük olması çalışma değerlendirilirken dikkate alınmalıdır.



Çalışmaya aldığımız iki grup arasındaki eğitim düzeyi farkı bir diğer kısıtlılığı teşkil etmektedir. Araştırma incelenirken bu durum da göz önüne alınmalıdır.

MS 'de sık görülen psikiyatrik tablolardan biri de anksiyete bozukluğudur. Anksiyetenin genel olarak nedenleri arasında, iç görüşü olan hastaların kendilerindeki bilişsel, mental ve fonksiyonel kayıpları farketmeleri (katastrofik anksiyete), çevreden gelen uyaranların yeterli değerlendirilememesi, olayların üstesinden gelememe, sosyal kayıplar, yalnız kalma, depresyon yer alabilir. Araştırmamızda anksiyete bozukluğuna dair bir değerlendirme yapılmaması da bir diğer kısıtlılıktır. Anksiyete bozukluğunun MS hastalarında uyku ve kognisyon üzerinde muhtemel olumsuz etkileri mevcuttur.

Ayrıca immünmodülatör ilaç kullanımının depresif belirtiler, uyku problemleri ve bilişsel fonksiyonlar üzerine olumlu ve olumsuz etkilerini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızdaki hastaların tamamı interferon dışında ilaç kullanmamakla beraber, interferon tedavisinin muhtemel olumsuz etkilerini de unutmamak gerekir.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Multipl Skleroz özellikle genç yaştaki bireyleri etkileyen bir hastalıktır. Bu hastalıkta depresif şikayetler, uyku bozuklukları ve bilişsel problemler çok yaygın görülmektedir. Bu durum bireylerin işlevselliğini bozmakta ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Genç popülasyonu etkilediğinden toplum için de hem iş hem zihin gücü kaybı anlamına gelmektedir. Bu yüzden fiziksel belirtilerin yanında özellikle stres yükünü artıran ve prognozunu kötüleşmesine neden olan bu semptomları da iyi tanımak ve belirlemek gereklidir.

MS'de depresyon en sık görülen psikiyatrik hastalıktır. Depresyon durumuyla anhedoni, avolüsyon gibi belirtiler, fiziksel sekellerden dolayı zorlanan hastayı bir kısır döngü içine sokmaktadır. Ayrıca uyku problemleri, iştah değişiklikleri gibi problemler de eşlik edebilmektedir. Nihayetinde ölüm düşünceleri, intihar girişimleri yoğun bir şekilde hastalar tarafından düşünülmektedir. Depresyon hastalığının seyri sırasında ortaya çıkabileceği gibi steroid ve interferon grubu ilaçların yan etkisi olarak da oluşabilmektedir.

Multipl Skleroz hastalığında uyku bozuklukları yaygın olarak görülmektedir. Bu durum depresyon ve anksiyete, immünmodulator ilaç yan etkilerine bağlı olabileceği gibi hastalığın seyri sırasında tek başına uyku bozukluğu olarak da görülebilir. Uyku problemlerinin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi ile ilgili de çeşitli çalışmalar mevcuttur, ancak tartışmalı sonuçlar saptanmıştır. Uykusuzluğun irritabilite ve distraktibiliteye neden olduğu düşünülmektedir. Hastalarda daha fazla dikkat, bellek ve bilgi işleme hızında yavaşlama gibi problemlere sebep olduğu tartışılmaktadır. Bu etkinin daha iyi anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

MS hastalarının yarısında kognitif bozukluklar görülmektedir. Dikkat eksikliği, bellek bozuklukları, görsel becerilerde yetersizlikler özellikle olabilmektedir. MS hastalarında tutulan beyin bölgesine göre bilişsel problemler görülebileceği gibi, depresyon ve uyku bozuklukları da bu durumu tetikleyebilir. Bilişsel fonksiyon kaybı MS hastalarında hayatın her alanında stres yükü oluşturmaktadır.

MS hastalarında kognitif bozukluklar, depresyon ve uyku bozukluklarının birbiri ile ilişkisine bakıldığında ise tartışmalı sonuçlar görülmektedir. Depresyonun bilişsel fonksiyonları düşürdüğü birçok çalışmada gösterilmiştir. Bunun yanında uyku bozukluklarının bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran bazı çalışmalarda,

uykunun negatif etkisi olduğu belirlenirken, diğer bazı çalışmalarda anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Sonuç olarak MS, hem kronik hastalık olması hem fiziksel sekellerin yoğun olması hem de geçen yaşlarda sık görülmesi bireyin kendisi ve toplum açısından ciddi bir sorundur. Klinikler ve profesyoneller genellikle hastalığın fiziki belirtilerine yoğunlaşırken, depresyon, uyku sorunları ve kognitif semptomları göz ardı edebilmektedir. Ancak bu sorunlar, hastalığın prognozu, tedavi başarısı ve kişinin yaşam kalitesi bakımından olumsuz etkilere neden olmaktadır. İleride yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ve bulgular MS hastalığında daha stratejik tedavilerin oluşturulmasına olanak sağlayacaktır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Winkelmann A, E.C., Apel C, Zettl UK. Cognitive impairment in Multiple Sclerosis. *J Neurol* 2007; 254 (2): 35-42.
2. Chiaravalloti ND, Deluca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1139-1151.
3. Tihan AK. Multiple Skleroz ve Tedavisindeki Gelişmelerin Psikiyatrik Yönü. *Nöropsikiyatri Arşivi Özel sayı* 2008, -.
4. Amato MP, P.E., Zipoli V. Are the protective treatments for cognitive decline in MS? *J Intern Neurol Scien* 2006; 245: 183-186.
5. Garland EJ, Zis AP. Multiple sclerosis and affective disorders. *Can J Psychiatry* 1991;36:112-117.
6. Feinstein A, Feinstein K. Depression associated with multiple sclerosis looking beyond diagnosis to symptom expression. *J Affect Disord* 2001;66:193-198.
7. Whitlock FA, Siskind MM. Depression as a major symptom of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:861-865.
8. Dalos NP, Rabins PV, Brooks BR, O'Donnell P. Disease activity and emotional state in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1983;13:573-577.
9. Tuncer N. Multipl sklerozlu olgularda kognitif fonksiyon bozuklukları. *Türkiye Klinikleri* 2006;26:559-564.
10. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1995;8:216-220.
11. Çevik A. Psikosomatik bozukluklar. *Hekimler Yayın Birliği* 1996:138-143.
12. Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, Kraft GH. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008 Sep;14(8):1127-30. Epub 2008 Jul 16.
13. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview. *Brain Pathol* 2007; 17: 210–218.
14. Trapp BD, Stys P. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2009; 8: 280-91.

15. Victor M and Ropper AH. Adams and Victor's Principles of Neurology..7th ed. Newyork NY: Mc Graw-Hill; 2001: 954-979 .
16. Compston A, McDonald I, Noseworthy J, Lassmann H, Miller DH, Smith KJ, Wekerle H, Confavreux. McAlpine's Multiple Sclerosis. 4th ed. Churchill Livingstone; 2005.
17. Mutlu M, Demir GA. Multipl Skleroz Tanısında Tarihsel Gelişim ve Son Durum. Nöropsikiyatri Arşivi Özel Sayı 2008; 45: 1-5.
18. Ropper AH, Brown RH. Multiple Skleroz ve İlişkili Demiyelinizan Hastalıklar. Adams and Victor's Principles of Neurology. Demir GA. (çeviri editörü) 8. Baskı. Ankara Güneş Kitabevi; 2006: 771- 790.
19. Mirza M, Multipl Sklerozun Etyolojisi ve Epidemiyolojisi. Erciyes Medical Journal, 2002; 24 (1): 40- 47.
20. Lublin FD, Miller AE. Multipl Skleroz ve Santral Sinir Sisteminin Diğer Demiyelinizan Hastalıkları. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (editors). Neurology in Clinical Practise. Kurne A. (çeviri editörü), 5. Baskı. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008: 1583-1605.
21. Celik Y, Birgili O, Kiyat A. Prevalence of multiple sclerosis in the metropolitan area of Edirne city, Turkey. Mult Scler 2003;9(1):47-48.
22. Pittock SJ, M.W., McClelland RL, Jorgensen NW, Weigand SD, Noseworthy JH, Weinshenker BG, Rodriguez M. Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study. Neurology. 2004;13(62):51-59.
23. Hemmer B, Cepok S, Nessler S, Sommer N. Pathogenesis of multiple sclerosis: An update on immunology. Curr Opin Neurol 2002;15(3):227-231.
24. Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O'Connor KC, De Jager P, Baecher-Allan C. Multiple sclerosis. Immunol Rev 2005;204(1):208-231. 24-
25. Compston A, Wekerle H. The genetics of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). McAlpine's multiple sclerosis, 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006.p.113-81.
26. Compston A, Confavreux C. The distribution of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). McAlpine's multiple sclerosis, 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006.p.71-111.

27. Coo H, Aronson KJ. A systematic review of several potential non-genetic risk factors for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2004;23(1):1-12.
28. Siva A, Radhakrishnan K, Kurland LT, O'Brien PC, Swanson JW, Rodriguez M. Trauma and multiple sclerosis: a population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota *Neurology*. 1993 Oct;43(10):1878-1882.
29. Pugliatti M, S.S., Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol and Neurosurg* 2002;104(3):182-191.
30. Sospedra M and Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 683-747.
31. Altıntaş A, Esen F. Multipl Skleroz immunopatogenezi. *Nöropsikiyatri Arşivi Özel Sayı* 2008; 45:10-4.
32. Pette M, Fujita K, Kitze B ve ark. Myelin basic protein-specific Tlymphocyte lines from MS patients and healthy individuals. *Neurology* 1990; 40: 1770-6.
33. Zipp F, O.K., Dichgans J, Martin R, Weller M. Serum CD95 of relapsing remitting multiple sclerosis patients protects from CD95-mediated apoptosis. *J Neuroimmunol* 1998;86(2):151-154.
34. Dowling P, Shang G, Raval S, Menonna J, Cook S, Husar W. Involvement of the CD95 (APO-1/Fas) receptor/ligand system in multiple sclerosis brain. *J Exp Med* 1996;184(4):1513-1518.
35. D'Souza SD, Bonetti B, Balasingam V, Cashman NR, Barker PA, Troutt AB et al. Multiple sclerosis: Fas signaling in oligodendrocyte cell death. *J Exp Med* 1996;184(6):2361-2370.
36. Karadayı, H., 2011, Multipl sklerozu olan hastalarda bilişsel işlevlerin nörolojik ve psikiyatrik değişkenlerle ilişkisi, Tıpta uzmanlık tezi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu.
37. Schapiro R. Managing the symptom of multiple sclerosis. 4th ed. Newyork. Demos Medical Publishing Inc; 2006:25-33.
38. Lublin FD, Baier M and Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61 (11): 1528-32.
39. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple sclerosis in clinical practice. 1st ed. London and New York: Martin Dunitz, 2003:1-217.

40. McDonald I, Compston A. The symptoms and sign of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). McAlpine's multiple sclerosis. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006.p.287-346.
41. Barnes D, McDonald WI The ocular manifestations of multiple sclerosis. 2. Abnormalities of eye movements.J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55(10):863-868.
42. Wallin MT, Wilken JA, Kane R. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Assessment, imaging, and risk factors. J Rehabil Res Dev 2006;43(1):63-72.
43. Piras MR, Magnano I, Canu ED, Paulus KS, Satta WM, Soddu A et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74(7):878-85.
44. Béthoux F. Fatigue and multiple sclerosis. Ann Readapt Med Phys 2006;49(6):355-60.
45. Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F, Vandenberghe N, Anxionnat R, Vespignani H. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. J Neurol Sci 2006;243(1-2):39-45.
46. Boneschi FM,Colombo B,Anno- vazzi P, Martinelli V,Bernasconi L, Solaro C, Comi G. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiplesclerosis. Mult.Scler. 2008;14(4): 514–521.
47. Stenager E,Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiplesclerosis. Acta Neurol.Scand. 1991; 84(3): 197–200.
48. 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.
49. Solaro C, Lunardi GL, Mancardi GL. Pain and MS. Int MS J. 2003;10(1):14-9.
50. Henze T. Managing specific symptoms in people with multiple sclerosis. Int MS J 2005;12(2):60-68.
51. Thompson AJ. Multiple sclerosis: Symptomatic treatment. J Neurol 1996; 243(8): 559-565.
52. Boz C. Multiple Sklerozda Klinik Bulgular ve Semptomlar. Türkiye Klinikleri Multiple Skleroz Özel Sayısı 2009; 2 (2): 9-14.
53. TND (Türk Nöroloji Derneği) , 2016. Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Klavuzu 2016, İstanbul, 116s.

54. Bir LS. Multiple Skleroz: Doğal Seyir ve Prognoz. Türkiye Klinikleri Multiple Skleroz Özel Sayısı 2009; 2 (2): 29-36.
55. Akasbi M, Berenguer J, Saiz A, Brito-Zerón P, Pérez-De-Lis M, Bové A et al. White matter abnormalities in primary Sjogren syndrome. QJM. 2012;105(5):433-443.
56. Owens GP, Gilden D, Burgoon MP, Yu X, Bennett JL. Viruses and multiple sclerosis. Neuroscientist. 2011 ;17(6):659-676.
57. Sadiq S.A. Multiple Sclerosis. In: Rowland LP eds. Merrit's Textbook of Neurology 9th ed. New York: Williams & Wilkins, 2000: 941-962.
58. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for clinical Practice Guidelines. Neurology 2002; 58(3):169-178.
59. Losy J, Wende G, Wender M. the effect of large dose prednisone on Ig G subclasses in MS. Acta Neurol Scand 1994; 89(1): 69-71.
60. Miller DH, Thompson AJ, Morrissey SP, Macmanus DG, Moore SG, Kendall BE. High dose steroids in acute relapses of multiple sclerosis: MRI evidence for a possible mechanism of therapeutic effect. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55(6):450-453.
61. Rodriguez M, Karnes WE, Bartleson JD, Pineda AA. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. Neurology. 1993;43(6): 1100-1104
62. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, Pineda AA, Stevens LN, Rodriguez M. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol. 1999 Dec;46(6):878-886.
63. Calabresi P. Multiple Sclerosis. In: Johnson RT, Griffin JW, McArthur JC, eds. Current Therapy in Neurologic Disease 7th ed. Baltimore: Mosby, 2007: 189-193.
64. Ramgolam VS, Sha Y, Jin J, Zhang X, Markovic-Plese S. IFN-beta inhibits human Th17 cell differentiation. J Immunol. 2009 Oct 15;183(8):5418-27
65. Arnason Barry GW. Interferon beta-1b in MS. Neurology 1993; 43(6): 641-643.



66. Riecmán P, Weber F. The phosphodiesterase inhibitor pentoxifylin reduces early side effects of IFN beta 1-b treatment in patients with MS. *Neurology* 1996; 47(2): 604.
67. Bornstein M, Johnson K. Treatment of MS with copolymer. Trial design results of future perspectives. Edited by Rucid A. And Goodkin D. Springer-Verlag chap 1991; 8:173-197.
68. Johnson K.P, Brooks B.R, Ford C.C, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak R.P. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 multiple Sclerosis Study Group. *Multiple Sclerosis* 2000;6(4):255-266.
69. IFN beta MS Study Group. Interferon beta 1-b is effective in RRMS. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43(4):655-661.
70. Mieno MN, Yamaguchi T, Ohashi Y. Alternative statistical methods for estimating efficacy of interferon beta-1b for multiple sclerosis clinical trials. *BMC Med Res Methodol.* 2011;26(11):80.
71. Filippi M, Rocca MA, Camesasca F, Cook S, O'Connor P, Arnason BG et al. Interferon  $\beta$ -1b and glatiramer acetate effects on permanent black hole evolution. *Neurology.* 2011;5(76):1222-1228.
72. Paty DW, IFN Study Group. Interferon beta 1-b is effective in RRMS. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43(5): 662-667.
73. Rodríguez M, Miller J. Immunoglobulins reactive with myelin basic protein promote CNS remyelination. *Neurology* 1996; 46(2):545-583.
74. Wingerchuk DM. Current Evidence and Therapeutic Strategies for Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology* Volume 28, Number 1,2008.
75. Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH. Rituximab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A 72- Week, Open-Label, Phase I Trial. *Ann Neurol* 2008;63(3):395-400.
76. Kappos L, Antel J, Comi G. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;355(3):1124-1140.
77. O'Connor PW, Li D, Freedman MS. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006;66(6):894-900.

78. Linker RA, Kieseier BC, Gold R. Identification and development of new therapeutics for multiple sclerosis. *Trends Pharmacol Sci.* 2008 Nov;29(11):558-65
79. Işık E. Depresyonda klinik görünüm. In: Işık E, ed. *Duygu durumu Bozuklukları Depresyon ve Bipolar Bozukluklar*. 1. Baskı. Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık; 2003. p.33-51.
80. Köroğlu E. Depresif Durumların Kliniği. *Depresyon Monografileri Serisi* 1993;1:19-48.
81. Minden SL, Schiffer RB: Affective disorders in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 47:98-104, 1990.
82. Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, et al: Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol* 248(5):416-21, 2001.
83. İrkeç C, Işık E: Multiple skleroz. *Organik Psikiyatri*. (ed) Işık E. Ankara, s.219-248, 1999.
84. Campbell MC, Fleming JA, Li D, et al: Sleep disturbance, depression and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 49:641-643, 1992.
85. Jones, B.E. Kryger, M.E. Roth, T. Dement, W.C. (2005). *Principles and practice of sleep Medicine*. Elsevier. Philadelphia
86. Öge, E. Baykan, B. (2011). *Nöroloji*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
87. Pagel, J.F. Barnes, B.L. (2001). Medications for the treatment of sleep disorders: An overview. *J Clin Psych*, 3, 118–125.
88. Emre, M. (2013). *Nöroloji Temel Kitabı*. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara
89. Merlino G, Fratticci L, Lenchig C, Valente M, Cargnelutti D, Picello M, Serafini A, Dolso P, Gigli GL. Prevalence of 'poor sleep' among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status. *Sleep Med* Jan 2009;10(1):26–34.
90. Tachibana N, Howard RS, Hirsch NP, Miller DH, Moseley IF, Fish D. Sleep problems in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 1994;34(6):320-3.
91. Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Sleep Med Rev* 2010;14(2):121–9.
92. Valiquette G, Herbert J, Maede-d'Alisera P. Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis. A double-blind crossover trial. *Arch Neurol* 1996;53(12):1270–5.

93. Roehrs T, Hollebeek E, Drake C, Roth T. Substance use for insomnia in Metropolitan Detroit. *J Psychosom Res* 2002;53(1):571-6.
94. Ferini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, Oldani A, Rovaris M, Zucconi M, Comi G, Smirne S.. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci* 1994;125(2):194–7.
95. Trojan DA, Da Costa D, Bar-Or A, Benedetti A, Lapierre Y, Arnold DL. Sleep abnormalities in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2008;14(6):160.
96. Kaminska M, Kimoff RJ, Schwartzman K, Trojan DA. Sleep disorders and fatigue in multiple sclerosis: Evidence for association and interaction. *J Neurol Sci.* 2011;15;302(1-2):7-13.
97. Mendozzi L, Tronci F, Garegnani M, Pugnetti L. Sleep disturbance and fatigue in mild relapsing remitting multiple sclerosis patients on chronic immunomodulant therapy: an actigraphic study. *Mult Scler* 2010;16(2): 238–247.
98. Högl B, Kiechl S, Willeit J, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, Müller J, Rungger G, Gasperi A, Wenning G, Poewe W. Restless legs syndrome: a communitybased study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology* 2005;64(11):1920–4.
99. Aydar G, Kurt S, Karaer Unaldi H, Erkorkmaz U. Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2011;65(5):302-6.
100. Öztürk, M. O. , Uluşahin, N. A., 2016, *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, 14. baskı, Bayt Yayın Hizmetleri, Ankara, 788s.
101. Lanz M, Hahn HK, Hildebrandt H. Brain atrophy and cognitive impairment in multiple sclerosis: a review. *J Neurol* 2007; 254 2:II 43-8.
102. Christodoulou C, MacAllister WS, McLinskey NA and Krupp LB. Treatment of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis Is the Use of Acetylcholinesterase Inhibitors a Viable Option *CNS Drugs* 2008 ;22(2):87-97.
103. Calabrese P. Neuropsychology of multiple sclerosis, *J Neurol* 2006; 253 Suppl 1: I10-5
104. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11):1444-52.

105. Calabrese M, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, Atzori M et al. Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. *Neurology* 2010;74(4):321-8.
106. Inglese M, Adhya S, Johnson G, Babb JS, Miles L, Jaggi H et al. Perfusion magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28(1):164-71.
107. Beatty WW, Blanco CR, Wilbanks SL ve ark. Demographic, clinical and cognitive characteristics of multiple sclerosis patients who continue to work. *J Neurol Rehabil* 1995; 9: 167-73.
108. Benedict RHB. Integrating Cognitive Function Screening and Assessment into the Routine Care of Multiple Sclerosis Patients. Review Article. *CNS Spectrums* 2005;10 (5): 384-391.
109. Heesen C, Schulz KH, Fiehler J ve ark. Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain Behav Immun.* 2010; 24(7): 1148-55.
110. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM ve ark. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278-85
111. Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: Evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience* 2007;14: 919–927.
112. Bobholz JA and Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology* 2003; 16: 283–288.
113. Calabrese P. Neuropsychology of multiple sclerosis An overview. *J Neurol* 2006; 253 (1): 10–15.
114. Zarei M, Chandran S, Compston A, Hodges J. Cognitive presentation of multiple sclerosis: Evidence for a cortical variant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74: 872-877.
115. Henry JD, Beatty WW. Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2006; 44: 1166-1174.
116. DeSousa EA, Albert RH, Kalman B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: A review. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 2002;17(1):23-29.
117. Smith MM, Arnett PA. Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 602-9.

118. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G ve ark. Cognitive Dysfunction in Early-Onset Multiple Sclerosis A Reappraisal After 10 Years. *Arch Neurol* 2001; 58: 1602-1606.
119. Ferreira MLB. Cognitive deficits in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68(4): 632-641.
120. Pinto, E. F, Andrade, C, 2016, Interferon-Related Depression: A Primer Mechanisms, Treatment and Prevention of a Common Clinical Problem, *Current Neuropharmacology*, 14(7): 743-748
121. Gordon SF, Duquette P, Antel JP: Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. In: *Neurology in clinical practise*, 2nd edn. Bradley WG, Daroff DB, Fenichel GM, Marsden CD (eds). Sutter Wart-Heinemann, USA, p.1307-1343, 1996. 97.
122. Ghaffar, O. and A. Feinstein, *The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments*. *Curr Opin Psychiatry*, 2007. 20(3): p. 278-85.
123. Mohr, D.C., et al., *Depression, coping and level of neurological impairment in multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 1997. 3(4): p. 254-8.
124. D'Alisa, S., et al., *Depression is the main determinant of quality of life in multiple sclerosis: a classification-regression (CART) study*. *Disabil Rehabil*, 2006. 28(5): p. 307-14.
125. Figved, N., et al., *Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis*. *Acta Psychiatr Scand*, 2005. 112(6): p. 463-8.
126. Arnett, P.A., et al., *Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity*. *Neuropsychology*, 1999. 13(4): p. 546-56.
127. Demaree, H.A., E. Gaudino, and J. DeLuca, *The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis*. *Cogn Neuropsychiatry*, 2003. 8(3): p. 161-71.
128. Feinstein, A., *An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis*. *Neurology*, 2002. 59(5): p. 674-8.[125]
129. Patel V. P, Zambrana A, Walker L, Herrmann N, Swartz R.H, Feinstein A, 2016, Distractibility in multiple sclerosis: The role of depression, *Multiple Sclerosis Journal*, 2:1-5
130. Hegedüs K, Kárpáti J, Szombathelyi É, Simó M, 2015, Association between depression and cognitive decline in sclerosis multiplex patients, *Neuropsychopharmacol Hung* 2015, 17(1):31-6.

131. Maor Y, Olmer L, Mozes B, 2001, The relation between objektive and subjektive impairment in cognitive function among multiple sclerosis patients-the role of depression, *Multiple Sclerosis Journal*, 2: 131-135.
132. Clark CM, Fleming JA, Li D, Oger J, Klonoff H, Paty D. Sleep disturbance, depression, and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1992 Jun;49(6):641-3.
133. Figved N, Benedict R, Klevan G, Myhr KM, Nyland HI, Landrø NI, Larsen JP, Aarsland D. Relationship of cognitive impairment to psychiatric symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008 Sep;14(8):1084-90.
134. Klewer J, Pöhlau D, Nippert I, Haas J, Kugler J. Problems reported by elderly patients with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs*. 2001 Jun;33(3):167-71.
135. Ghaem H, Borhani Haghighi A. The impact of disability, fatigue and sleep quality on the quality of life in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2008 Oct;11(4):236-41.
136. Alarcia R, Ara JR, Martín J, López A, Bestué M, Bertol V, Vergara JM. Sleep disorders in multiple sclerosis *Neurologia*. 2004 Dec;19(10):704-9
137. Van Geest Q, Westerik B, Van Der Werf Y.D, Geurts J.J.G, Hulst H.E, 2017, The role of sleep on cognition and functional connectivity in patients with multiple sclerosis, *Journal of Neurology*, 1: 72-80.
138. Braley T.J, Kratz A.L, Kaplish N, Chervin R.D, 2016, Sleep and cognitive functions in MS, *Sleep and Neurological Disorders*, 39(8):1525–1533.
139. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: A review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006; 245: 41-6.
140. Karakaş S. *Kognitif Nörobilimler*. 8.baskı. Ankara. MN Medikal & Nobel; 2008: 4-30.
141. Balzano J, Chiaravalloti N, Lengenfelder J ve ark. Does the scoring of late responses affect the outcome of the paced auditory serial addition task (PASAT)? *Arch Clin Neuropsychol* 2006;21: 819-825.
142. De Sonneville LM, Boringa JB, Reuling IEW ve ark. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002; 40: 1751-1765.

143. Landro NI, Celius EG, Sletvold H. Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). *J Neurol Sci* 2004; 217: 211–216.
144. Bruce JM, Bruce AS, Hancock L ve ark. Self-reported memory problems in multiple sclerosis: influence of psychiatric status and normative dissociative experiences. *Arch Clin Neuropsychol* 2010; 25(1): 39-48.
145. Arnett PA, H.C., Randolph JJ. Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ability. *Int Neuropsychol Soc* 2001; 7: 665-674. *Neuropsychology* 1999; 13: 434-46.



## 8. TABLOLAR DİZİNİ

### Sayfa No

<b>Tablo 1.</b> Prognostik Faktörler.....	12
<b>Tablo 2.</b> 2010 revize McDonald kriterleri .....	14
<b>Tablo 3.</b> MS tanısında ve ayırıcı tanısında kullanılan tetkikler.....	16
<b>Tablo 4.</b> Sosyodemografik verilerin dağılımı .....	32
<b>Tablo 5.</b> Yaş, hastalık süresi ve ilaç kullanım süresi ortalamaları .....	32
<b>Table 6.</b> HDÖ, PUKİ ve MOBİD skorlarının gruplardaki dağılımı.....	33
<b>Tablo 7.</b> HDÖ ve PUKİ ölçeklerinin değerlendirilmesi .....	34
<b>Table 8.</b> PUKİ alt bileşen skorlarının gruplardaki dağılımı.....	34
<b>Tablo 9.</b> MOBİD'in alt bileşen skorlarının gruplar arasındaki dağılımı .....	35
<b>Tablo 10.</b> HDÖ, PUKİ ve MOBİD arasındaki korelasyon .....	35
<b>Table 11.</b> HDÖ ve PUKİ arasındaki korelasyon .....	36



## 9. EKLER

### EK I BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

##### LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. **Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız**

##### ARAŞTIRMANIN ADI :

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi'nde takip edilen multiple skleroz hastalarında depresyon, uyku kalitesi ve kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi

##### ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Multiple skleroz hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde depresyon sıklığı, uykunun kalitesinin ölçülmesi ve bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi

##### KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

- 1-18 yaşından büyük olmak
- 2-Okuma yazma biliyor olmak
- 3-Bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olmak

##### NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dahil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü (*Hastanın anlayabileceği şekilde anlatılmalıdır.*)

Araştırma sırasında depresyon, uyku kalitesi ve bilişsel işlevler ile ilgili anket formları doldurulacaktır.

**GÖNÜLLÜ SORUMLULUKLARI** (örn. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacının, vb.).

- 1-Anket formlarını doğru bir şekilde tamamlamak
- 2-
- 3-

Bu koşullara uymadığınız takdirde araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

#### **UYGULANACAK DENEY YÖNTEMLERİ**

- |   |                                  |
|---|----------------------------------|
| 1- Sosyodemografik veri formu             | 4-Pittsburg uyku kalitesi ölçeği |
| 2- Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği | 5-                               |
| 3- Hamilton depresyon ölçeği              | 6-                               |

#### **İLACIN SAKLAMA KOŞULLARI**

#### **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı :100 'dür.

#### **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 30-60 dakikadır.

#### **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

*(örn, çalışma ilaçlarıyla uygulanan tedavi ile hastalığın kontrol altına alınabilme olasılığı, sonuçların başka insanların yararına kullanılabilir olması, yalnızca araştırma amaçlı olduğu ve doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesinin beklenmeyeceği vb.)*

- 1-multiple skleroz hastalarında, hastalığın dışındaki belirtilerin sıklığını saptamak
- 2-hastalığın gidişatını olumsuz etkileyen belirtileri tedavi etmek

#### **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

(gözlenebilecek istenmeyen etkiler, karşılaşılabilecek sorunlar (allerji,enfeksiyon,başağrısı, bayılma, morarma vb.)

- |    |    |
|----|----|
| 1- | 4- |
| 2- | 5- |
| 3- | 6- |

## GÖNÜLLÜYE UYGULANABİLECEK OLAN ALTERNATİF YÖNTEMLER VEYA TEDAVİ ŞEMASI VE BUNLARIN OLASI YARAR VE RİSKLERİ

1-	4-
2-	5-

### GEBELİK

..... nin doğmamış fetus ya da anne sütü emen çocuk için riskleri bilinmemektedir. Gebe ya da çocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılamazlar. En iyisi gebe olmadığınızdan ve çalışma boyunca gebe kalmamaya niyetli olduğunuzdan emin olmalısınız. Çocuk doğurma potansiyeliniz varsa çalışma doktoru sizinle uygun doğum kontrol yöntemlerini konuşacaktır. Çalışma sırasında gebe kaldığınızdan şüphelenirseniz, hemen çalışma doktoruna haber vermelisiniz. Gebe iseniz izniniz alınmadan araştırmadan çıkarılacaksınız.

### ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

1-	4-
2-	5-
3-	6-

### HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz,

Çalışma programını aksatmanız,

Gebe kalmanız

Çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

### DİĞER TEDAVİLER NELERDİR? (şimdilik uygulanmayacak olup ilerde uygulanabilecek tedavi yada işlemler ve bunların riskleri)

1-	4-
2-	5-
3-	6-

### İLGİ MEVZUAT GEREĞİNCE GEREKİYORSA, GÖNÜLLÜYE VERİLECEK TAZMİNAT VE/VEYA SAĞLANACAK TEDAVİLER, YAPILACAK ULAŞIM, YEMEK GİBİ MASRAFLARA İLİŞKİN ÖDEMELERİN MİKTARI, YÖNTEMLERİ VE ÖDEME PLANI HAKKINDAKİ BİLGİLER

(Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil ) güvence altına alınmaktasınız, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir. Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir)

## ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için sorumlu araştırmacıya başvurabilirsiniz. .

## İSTEDİĞİM ZAMAN ARAŞTIRMADAN AYRILABİLİRMİYİM

Araştırmaya katılımınızın isteğe bağlı olduğu ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

## KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

## ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Çalışma sırasında elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda (BGOF):

- “[Çalışmanın Adı] çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);
- (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)
- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.”

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TELEFON		
TARİH		

<b>RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>GÖREVİ</b>		
<b>TELEFON</b>		
<b>TARİH</b>		



## EK II: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

### SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1-Ad,Soyadı:

2-Yaş:

3-Cinsiyet: a)erkek b)kadın

4-Medeni Durumunuz: a)evli b)bekar c)boşanmış d)dul

5-Memleketiniz:

6-Eğitim Düzeyiniz: a)ilköğretim b)lise c)yüksekokul veya üniversite

7-Sahip olduğunuz çocuk sayısı:

8-Yaşadığınız yer: a)köy b)kasaba c)şehir d)diğer

9-Yapmakta olduğunuz bir iş var mı? a)evet b)hayır

10-Fiziksel yada ruhsal bir rahatsızlığınız var mı?

a)evet ise lütfen belirtiniz:

b)hayır

11-Varsa hastalığınızın süresi ne kadar?

12-Kullanmış olduğunuz maddeler var mı?

a)sigara b)alkol c)uyuşturucu madde d)maraş otu e)diğer

13-Kullandığınız bir ilaç var mı?

a)evet ise lütfen belirtiniz

b)hayır

14-Varsa ilaç kullanım süreniz ne kadar?

## EK III: HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

# HAMILTON DEPRESYONU DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1. Depresif ruh hali  
(keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)
  0. Yok
  1. Yalnızca soruları cevaplarırken anlaşılıyor.
  2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
  3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
  4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.
2. Suçluluk duyguları
  0. Yok
  1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
  2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
  3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
  4. Kendisini ihbar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.
3. İntihar
  0. Yok.
  1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
  2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor.
  3. İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor.
  4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir).
4. Uykuya dalamamak
  0. Bu konuda zorluk çekmiyor.
  1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi.
  2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyet ediyor.
5. Geceyarısı uyanmak
  0. Herhangi bir sorunu yok.
  1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi.
  2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).
6. Sabah erken uyanmak
  0. Herhangi bir sorunu yok.
  1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
  2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.
7. Çalışma ve aktiviteler
  0. Herhangi bir sorunu yok.
  1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
  2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor).
  3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.



4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işler bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.
8. Retardasyon  
(düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)
9. Ajitasyon
10. Psikik anksiyete
11. Somatik anksiyete
12. Somatik semptomlar  
Gastrointestinal
13. Somatik semptomlar  
Genel
14. Genital semptomlar  
(libido kaybı, adet bozuklukları vb.)
15. Hipokondriyaklık
16. Zayıflama  
(A ya da B'yi doldurunuz)
0. Düşünceleri ve konuşması normal.
1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor
4. Tam stuporda.
0. Yok.
1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.
0. Herhangi bir sorun yok.
1. Subjektif gerilim ve irritabilite.
2. Küçük şeylere üzülüyor.
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.
0. Yok.
1. Hafif
2. İlimli
3. Şiddetli
4. Çok şiddetli
- Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:  
*Gastrointestinal:* Ağız kuruması, yellenme sindirim bozukluğu, kramp, geçirme  
*Kardiyovasküler:* Palpitasyon, baş ağrısı  
*Solunumla ilgili:* Hiperventilasyon, iç çek sık idrara çıkma  
Terleme
0. Yok.
1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor
2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.
0. Yok.
1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrı kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.
0. Yok.
1. Hafif.
2. Şiddetli.
3. Anlaşılamadı.
0. Yok.
1. Kuruntulu
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda.
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4. Hipokondriyaklık delüzyonları.
- A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)
0. Kilo kaybı yok.
1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama.
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

## EK IV: PİTTSBURG UYKU KALİTE İNDEKSİ

# Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar geçen ay içindeki gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

- Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? \_\_\_\_\_
- Geçen ay geceleri uykuya dalmamız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? \_\_\_\_\_ dakika
- Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? \_\_\_\_\_
- Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) \_\_\_\_\_ saat
- Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'den Çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyanınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c	Tuvalete gittiniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d	Rahat bir şekilde nefes alı veremediniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e	Aşırı derecede üşüdünüz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g	Kötü rüyalar gördünüz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h	Ağrı duydunuz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i	Diğer nedenler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Geçen hafta uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

<input type="checkbox"/> Çok iyi	<input type="checkbox"/> Oldukça iyi	<input type="checkbox"/> Oldukça kötü	<input type="checkbox"/> Çok kötü
----------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------
- Geçen hafta uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

<input type="checkbox"/> Hiç	<input type="checkbox"/> 1'den az	<input type="checkbox"/> 1 - 2 kez	<input type="checkbox"/> 3'den Çok
------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	------------------------------------
- Geçen hafta araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

<input type="checkbox"/> Hiç	<input type="checkbox"/> 1'den az	<input type="checkbox"/> 1 - 2 kez	<input type="checkbox"/> 3'den Çok
------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	------------------------------------
- Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istikle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

<input type="checkbox"/> Hiç problem oluşturmadı	<input type="checkbox"/> Bir dereceye kadar problem oluşturdu
<input type="checkbox"/> Yalnızca çok az bir problem oluşturdu	<input type="checkbox"/> Çok büyük bir problem oluşturdu
- Bir yatak partneriniz var mı?

<input type="checkbox"/> Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok	<input type="checkbox"/> Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
<input type="checkbox"/> Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var	<input type="checkbox"/> Partner aynı yatakta
- Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun.

	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'den Çok	
a	Gürültülü horlama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e	Diğer huzursuzluklarınız:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# EK V: MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

## MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:  
Eğitim:  
Cinsiyet:

Protokol:  
Test Tarihi:  
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN			
		<p>Küp Kopyalama</p>					
[ ]		[ ]					
		Çevresi	Rakamlar	Kollar			
		[ ]	[ ]	[ ]			
				___/5			
ADLANDIRMA							
[ ]		[ ]		[ ]			
				___/3			
BELLEK							
Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin, iki deneme yapın, 5 dakika sonra tekrar sorun		BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	Puan yok
1.deneme							
2.deneme							
DİKKAT							
Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı		[ ] 2 1 8 5 4					
Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı		[ ] 7 4 2		___/2			
Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin.		[ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB		___/1			
100 den başlayarak yedişer çıkarma		[ ] 93	[ ] 86	[ ] 79	[ ] 72	[ ] 65	___/3
4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.							
LİSAN							
Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.		[ ]		[ ]	___/2		
Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydırın.		[ ] _____		N ≥ 11 kelime	___/1		
SOYUT DÜŞÜNME							
Benzerlik, Örn. muz-portakal = meyve, [ ] tren - bisiklet [ ] saat- cetvel				___/2			
GECİKMELİ HATIRLAMA							
Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama		BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	___/5
[ ]		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
SEÇMELİ		Kategori ipucu		Çoklu seçmeli ipucu		Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin	
YÖNELİM							
[ ] Gün		[ ] Ay	[ ] Yıl	[ ]Gün adı	[ ]Yer	[ ]Şehir	___/6
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004		www.mocatest.org		Normal 21 / 30		TOPLAM ___/30	
Türkçe versiyon 2009. K. Selekler & B. Cangöz							