



T.C

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA UYKUYA İLİŞKİN
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan YILMAZER

HATAY 2011

III



T.C

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA UYKUYA İLİŞKİN
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan YILMAZER

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Esra OKUYUCU

HATAY 2011

IV

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle yetiştirmemi sağlayan, teşvik edici tutumları ile bizlere güven veren, sabrını ve bilgisini her zaman kendime örnek aldığım ve tezimin her aşamasında katkısı olan değerli hocam Prof. Dr. Taşkın Duman'a,

Mesleki bilgilerini cömertlikle paylaşan, bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, her zaman destekleyen değerli hocam Doç.Dr. İsmet Melek'e

Eğitimim ve tezimin her aşamasında bilgi, deneyim, klinik yaklaşımlarımı örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Esra Okuyucu'ya,

Rotasyonlarım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Hasan Kaya'ya, Prof. Dr. Asena Akdemir'e, Doç Dr. Cahide Yılmaz'a ve EMG' de çalışmalarım sırasında emeği geçen Prof. Dr. Ayşe Dicle Turhanoglu' na,

İstatistiksel testlerin yürütülmesinde yardımcı olan Doç. Dr. Cahit Özer 'e,

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Uyum içinde çalıştığım hastane hemşire ve personeline,

Bugüne gelmemde büyük pay sahibi olan annem, babam ve kardeşime,

İyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Cemile Ece YILMAZER' e,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım...

Dr. Serkan YILMAZER

Hatay-2011

ÖZET

Yılmaz S, “Multipl Skleroz Hastalarında Uykuya İlişkin Parametrelerin Değerlendirilmesi” Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Uzmanlık Tezi, Hatay 2011

MS hastalarında uyku bozukluklarının normal popülasyona göre daha sık olduğu bildirilmekte olup hastaların yaklaşık %24 -54 ünü etkileyebilmektedir. İnsomnia, solunum ile ilişkili uyku bozuklukları, sirkadiyen ritim ile ilişkili uyku bozuklukları, Huzursuz Bacak Sendromu, narkolepsi ve REM uyku bozuklukları MS’te sık gözlenen uyku bozukluklarıdır. İmmobilite, spastisite ve sfinkter bozuklukları MS’te uyku bozukluklarının temelinde yatan sorunlar olarak düşünülmektedir. Uyku ve kişinin günlük aktivitelerini ayak spazmları, trigeminal nevralji ve Lhermitte semptomları gibi ağrılı sendromlarında etkilediği bildirilmektedir. Ayrıca tedavide kullanılmakta olan gabapentin gibi ilaçlar hipersomniaya neden olabilmektedir.

Depresyon MS hastalarında sık görülmekte olup prevalansı yaklaşık %60 olarak belirtilmektedir ve bu hastalar genellikle İnsomnia yada hipersomniadan şikayet etmektedirler.

Bu çalışma MS hastalarında motor ve duyuşsal semptomlar kadar yüksek düzeyde yaşam kalitesini etkileyen bir şikayet olan uyku bozukluklarının değerlendirilmesi amacıyla planlandı. Haziran-eylül 2010 tarihleri arasında kliniğimizde izlenen toplam 60 hasta (43 kadın +17 erkek) ve bulgular 56 (39 kadın, 17 erkek) sağlıklı kontrolden elde edilen veriler ile karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan kişiler arasında uyku düzenini ve kalitesini etkileyebilecek bedensel veya ruhsal bir bozukluğu olanlar veya bu nedenle halen tedavi görenler ve uyku bozukluğu yapabilecek ilaç kullananlar değerlendirmeye alınmadı.

MS hastalarının uyku kalitelerini değerlendirmek amacıyla Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) kullanıldı. Ayrıca gündüz aşırı uykululuk değerlendirmesi için Epworth Skalası (EUS) kullanılmıştır.

Sonuçlar MS hastalarının kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık uyku bozukluğu yaşadıklarını göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Multipl Skleroz , Uyku bozukluğu , PUKİ, Epworth Uyku skalası

ABSTRACT

**Yilmazer S, “Assesments Of Sleep Parameters İn Multiple Sclerosis Patients”
Mustafa Kemal University Faculty Of Medicine, Thesis in Neurology, Hatay 2011**

Sleep disturbances are reportedly more frequent in patients with multiple sclerosis (MS), affecting about 24-54% of the patients. Insomnia, sleep disordered breathing, sleep disorders related with circadian rhythm, Restless Leg Syndrome, narcolepsy and REM sleep disorders are the most frequent sleep disturbances seen in patients with MS(3). Immobility, spasticity and sphincter disorders are thought to be the underlying problems in sleep disturbances in MS. Painful syndromes such as spasms in the leg, trigeminal neuralgia and Lhermitte symptoms are also reported to play a role, and medications like gabapentine used in the treatment may cause hypersomnia.

Depression is seen frequently in patients with MS, with a reported prevalence of about 60%, and these patients generally complain about insomnia or hypersomnia.

This study was planned to evaluate sleep disturbances, which is a complaint that affect the quality of life of patients with MS in a degree reaching motor and sensory symptoms. The findings of 60 patients (43 females and 17 males) seen in our clinics between June – September 2010 were compared with data from 56 healthy controls (39 females, 17 males). Patients and controls with an organic or psychiatric disorder that may affect sleep pattern or quality, or being treated with medications for this illness were excluded.

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used to evaluate the sleep quality of patients with MS. Also, Epworth Scale was used in assessment of daytime sleepiness.

The results show that patients with MS experience sleep disturbances in statistically significantly higher frequency than controls.

Keywords: Multiple Sclerosis , Sleep disturbance, PSQI, Epworth Sleep scale

VII

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
KISALTMALAR.....	IX
TABLolar.....	XI
GRAFİKLER.....	XV
ŞEKİL.....	XVIII
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.A. MULTİPL SKLEROZ.....	3
2.A.1.EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.A.2.ETYOLOJİ.....	4
2.A.3. İMMUNOPATOGENEZ.....	5
2.A.4. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	6
2.A.5. TANI VE AYIRICI TANI.....	11
2.A.6. TEDAVİ.....	17
2.B. Uyku	20
2.B.1. Tanım	20
2.B.2. Uykunun Gelişimi	20
2.B.3. Uykunun Doğumdan Sonraki Gelişimi.....	20
2.B.4. Uyku ve Uyanıklığın Nöroanatomisi.....	21

VIII

2.B.5. Uyku Fizyolojisi	22
2.B.6. Uyku- Uyanıklığın Biyokimyası	22
2.B.7. Nöroendokrinoloji ve Nöroimmunoloji	24
2.B.8. Uyku Evreleri ve Özellikleri	24
2.B.9. Uyku Yoksunluğu	26
2.B.10.Uyku kalitesini etkileyen faktörler	26
2.B.11.Uyku Bozuklukları	27
B.11.1. Uyku bozukluklarının sınıflandırılması.....	27
B.11.2. Uyku Bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırılması	28
2.B.12. Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	33
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	78
6. EKLER	82
7. KAYNAKLAR	87

KISALTMALAR

MS:	Multipl Skleroz
SSS:	Santral Sinir Sistemi
REM:	Rapid Eye Movement
NREM:	Non- Rapid Eye Movement
KBB:	Kan Beyin Bariyeri
RR-MS:	Relapsing remitting multipl skleroz
PP-MS:	Primer progresif multipl skleroz
SP-MS:	Sekonder progresif multipl skleroz
PR-MS:	Progresif relapsing multipl skleroz
B-MS:	Benign multipl skleroz
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
OKB:	Oligo klonal band
EFNS:	Kuzey Amerika ve Avrupa Nöroloji Federasyonu
SSRI:	Selektif serotonin geri alım inhibitörü
OSA:	Obstrüktif uyku apne sendromu
CSA:	Santral sinir sistemi apnesi
RBD:	REM uykusu davranış bozukluğu
ARAS:	Ascending retikuler activating system
EMG:	Elektromiyografi
CRD:	Sirkadiyen ritim bozuklukları
RLS:	Huzursuz bacak sendromu

FDA: Food and Drug Administration

PUKI: Pittsburgh uyku kalitesi indeksi

EUS: Epworth uyku skalası

EDSS: Expanded disability status scala

TABLolar

Tablo.1: Schumacher kriterleri

Tablo.2: Poser kriterlerine göre multipl skleroz sınıflaması

Tablo.3: MC.DONALD 2005 Tanıda MRG kriterleri (alan içinde dağılım)

Tablo.4: MC.DONALD 2005 Tanıda MRG kriterleri (zaman içinde dağılım)

Tablo.5:Gözden geçirilmiş McDonald kriterleri (2005)

Tablo.6: MS 'te Ayırıcı Tanı

Tablo.7: Semptomatik tedavide seçilebilecek tedavi seçenekleri

Tablo.8: Yaşa göre uyku evrelerinin dağılımı

Tablo.9: MS te kullanılan ilaçların uyku üzerine etkileri

Tablo.10: Hasta ve kontrollerin yaş dağılımları

Tablo.11: Hasta ve kontrollerin yaş ortalamaları

Tablo 12: Hastaların kullanmakta olduğu ilaç tedavileri

Tablo.13: EDSS ve hasta sayıları

Tablo.14 : Hasta ve atak sayıları

Tablo .15: Hasta ve kontrollerin uyku süresi, latansı ve yatış-kalkış saatleri ortalaması

Tablo.16: “Geçen ay 30 dakika içinde uykuya dalamama şikayetini ne kadar sıklıkla yaşadınız?” sorusuna verilen cevaplar

Tablo.17: “Geçen ay ne kadar sıklıkla gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız ? ” sorusuna verilen cevaplar

Tablo.18: ‘Geçen ay ne kadar sıklıkla banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız?’ Sorusuna verilen cevaplar

Tablo.19: Geçen ay ne kadar sıklıkla ‘Rahat bir Şekilde nefes alıp veremediniz?’ Sorusuna verilen cevaplar

Tablo.20: Geçen ay ne kadar sıklıkla ‘Öksürdünüz veya gürültülü bir Şekilde horladınız?’ Sorusuna verilen cevaplar

Tablo.21:” Geçen ay ne kadar sıklıkla ‘AŞırı derecede üşüdünüz ?” Sorusuna verilen cevaplar

Tablo .22: “Geçen ay ne kadar sıklıkla ‘AŞırı derecede sıcaklık hissettiniz ?” sorusuna verilen cevaplar

Tablo.23: Geçen ay ne kadar sıklıkla ‘kötü rüyalar gördünüz ?” sorusuna verilen cevaplar

Tablo.24: “Geçen ay ne kadar sıklıkla ‘ağrı duydunuz ?” sorusuna verilen cevaplar

Tablo.25: Geçen ay uyku Kalitenizi nasıl değerlendirirsiniz? sorusuna verilen cevaplar

Tablo.26: Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı aldınız? sorusuna verilen cevaplar

Tablo.27: Geçen ay araba sürerken , yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız? sorusuna verilen cevaplar

Tablo.28: Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu? sorusuna verilen cevaplar

Tablo.29:Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız varmı? sorusuna verilen cevaplar

Tablo.30: “Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay gürültülü horlama durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun?” sorusuna verilen cevaplar

Tablo.31:“Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun?”sorusuna verilen cevaplar

Tablo.32:“Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun?” sorusuna verilen cevaplar

Tablo.33:“Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun? “ sorusuna verilen cevaplar

Tablo.34: Uyku kalitesi (Bileşen-1)

Tablo.35: Uyku latansı (Bileşen-2)

Tablo.36: Uyku süresi (Bileşen-3)

Tablo.37: Alışılmış uyku etkinliği (Bileşen-4)

Tablo.38: Uyku bozukluğu (Bileşen-5)

Tablo.39: Uyku ilacı kullanımı (Bileşen-6)

Tablo.40: Gündüz işlev bozukluğu (Bileşen-7)

Tablo.41:”Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklarmısınız?”sorusuna verilen cevaplar

Tablo.42:“Televizyon seyrederken uyuklarmısınız?” sorusuna verilen cevaplar

Tablo.43:“Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada yada tiyatrodada uyuklarmısınız?” sorusuna verilen cevaplar

Tablo.44:“Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklarmısınız?” sorusuna verilen cevaplar

Tablo.45:“Öğleden sonra uzanınca uyuklarmısınız?” sorusuna verilen cevaplar

Tablo.46:“Birisi ile oturup konuşurken uyuklarmısınız?” sorusuna verilen cevaplar

Tablo.47: “Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklarmısınız?” sorusuna verilen cevaplar

Tablo.48:“Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken uyuklarmısınız?” sorusuna verilen cevaplar

Tablo.49: Hastaların ve kontrollerinin cinsiyetlerine göre dağılımları

Tablo.50: Hasta ve kontrollerin PUKİ ve Epworth uyku skalası ortalama değerleri

GRAFİKLER

Grafik. 1: Hastaların kullanmakta olduğu ilaç tedavileri

Grafik.2: Hasta ve kontrollerin uyku süresi, latansı ve yatış-kalkış saatleri ortalaması

Grafik.3: “Geçen ay 30 dakika içinde uykuya dalamama şikayetini ne kadar sıklıkla yaşadınız?” sorusuna verilen cevaplar Grafik.4: Gece yarısı veya sabah erken uyandınız?

Grafik.4: “Geçen ay ne kadar sıklıkla gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız ? ” sorusuna verilen cevaplar

Grafik.5: “Geçen ay ne kadar sıklıkla banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız?” Sorusuna verilen cevaplar

Grafik.6: “Geçen ay ne kadar sıklıkla Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz?” Sorusuna verilen cevaplar

Grafik.7: “Geçen ay ne kadar sıklıkla Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız?” Sorusuna verilen cevaplar

Grafik.8: “Geçen ay ne kadar sıklıkla Aşırı derecede üşüdünüz ?” Sorusuna verilen cevaplar

Grafik.9: “Geçen ay ne kadar sıklıkla Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz ?” sorusuna verilen cevaplar

Grafik.10: Geçen ay ne kadar sıklıkla kötü rüyalar gördünüz ?” sorusuna verilen cevaplar

Grafik.11: “Geçen ay ne kadar sıklıkla ağrı duydunuz ?” sorusuna verilen cevaplar

Grafik.12: “Geçen ay uyku Kalitenizi nasıl değerlendirirsiniz?”sorusuna verilen cevaplar

Grafik.13: “Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı aldınız?” sorusuna verilen cevaplar

Grafik.14: “Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?” sorusuna verilen cevaplar

Grafik.15: “Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?” sorusuna verilen cevaplar

Grafik.16: “Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız varmı?” sorusuna verilen cevaplar

Grafik.17: “Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay gürültülü horlama durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun?” sorusuna verilen cevaplar

Grafik.18: “Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun?” sorusuna verilen cevaplar

Grafik.19: “Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun?” sorusuna verilen cevaplar

Grafik.20: “Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun? “ sorusuna verilen cevaplar

Grafik.21: Uyku kalitesi (Bileşen-1)

Grafik.22: Uyku latansı (Bileşen-2)

Grafik.23: Uyku süresi (Bileşen-3)

Grafik.24: Alışılmış uyku etkinliği (Bileşen-4)

Grafik.25: Uyku bozukluğu (Bileşen-5)

Grafik.26: Uyku ilacı kullanımı (Bileşen-6)

Grafik.27: Gündüz işlev bozukluğu (Bileşen-7)

Grafik.28: Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklarmısınız? sorusuna verilen cevaplar

Grafik.29: Televizyon seyrederken uyuklarmısınız? sorusuna verilen cevaplar

Grafik.30: Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada yada tiyatrodada uyuklarmısınız? sorusuna verilen cevaplar

Grafik.31: Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklarmısınız? sorusuna verilen cevaplar

Grafik.32: Öğleden sonra uzanınca uyuklarmısınız? sorusuna verilen cevaplar

Grafik.33: Birisi ile oturup konuşurken uyuklarmısınız? sorusuna verilen cevaplar

Grafik.34: Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklarmısınız? sorusuna verilen cevaplar

Grafik.35: Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklarmısınız? sorusuna verilen cevaplar

Grafik.36: Hastaların ve kontrollerinin cinsiyetlerine göre dağılımları

Grafik.37: Hasta ve kontrollerin PUKİ ve Epworth uyku skalası ortalama değerleri

Grafik.39: Epworth Uyku Skalası ve atak sayısı arasındaki korelasyon grafiği

Grafik.40: Epworth Uyku Skalası hastalık yaşı arasında korelasyon grafiği

XVIII

ŞEKİL

Şekil.1: Uyku histogramı

1-GİRİŞ VE AMAÇ:

Multipl Skleroz (MS), santral sinir sisteminde (SSS) beyaz cevher ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri cevheri de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır(1). Hastalık genellikle 20-50 yaş arasında ortaya çıkar. Hastalığın yaşamın çeşitli süreçlerinde tekrar eden kuvvet kayıpları, görme kaybı, çift görme duyuusal kayıplar, vertigo atakları ve kognitif değişiklikler ile seyredildiği bildirilmiştir(2).

Uyku kişinin uygun duyuusal yada başka uyaranlarla uyandırılabilceği bir bilinçsizlik durumu olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde uykunun evre 1 (hafif uyku), evre 2, evre 3, evre 4 (derin veya delta uykusu) ve REM uykusu olmak üzere 5 evreden oluştuğu kabul edilmektedir(3).

Uyku insan bedeninin restorasyonu yeni bir güne hazırlanması için önemlidir. Uyku esnasında metabolizma hızı yavaşalar dolayısıyla enerji korunur(4). Bunun yanında uyku organizmanın gelişmesi içinde önemlidir. Anabolik hormonlar olan büyüme hormonu, testesteron, prolaktin ve luteinleştirici hormon geceleri uykuda salgılanır. Uyku yoksunluğunda immun baskılanma, performans ve motivasyon azalması, bellek bozuklukları, dikkat ve konsantrasyon azalması görülür(5).

Bir çok nörolojik hastalığa uyku bozuklukları eşlik eder. Epilepsi hastalarında uykuya dalmada gecikme, gece uyku bölünmelerinde artış ve buna bağlı uyku evrelerinde değişimler, 3 ve 4 dönem uykusunda azalma, 1 dönem uykusunda artma gözlenirken REM uykusunda genellikle değişim olmaz. Serebrovasküler olaylarda akut ve subakut dönemlerde uykuya daldıktan sonra uyanmalarda artış, yavaş dalga uykusunda ve REM uykusunda azalma eşlik edebilmektedir(4). İdiyopatik Parkinson hastalığında uykuya başlama ve devam ettirebilme zorluğu, gece uykunun sık bölünmesi, gece kabusları ve gündüz uyuklamaları sık görülen uyku bozukluklarıdır(6).

NREM uykusunu başlatma ve sürdürmekte görevli en önemli sinir sistemi yapıları bazal ön beyin, anterior hipotalamus-preoptik alan, beyin sapı orta hat yapıları ve dorsalateral medüller retiküler formasyondur. REM uykusunun oluşması için gereken yapılar dorsolateral pons yerleşimlidir(7). MS'de SSS'nin bir çok bölgesinin etkilenebilmesi nedeniyle uyku bozukluğu hastalığa çok sık eşlik eder. MS hastalarında insomnia, solunum ile ilişkili uyku bozuklukları, sirkadiyen ritim ile ilişkili uyku bozuklukları, Huzursuz Bacak Sendromu,

narkolepsi, REM uykusu davranış bozuklukları sık gözlenen uyku bozukluklarıdır(2). İmmobilite, spastisite ve sfinkter bozukluklarının MS' te uyku bozukluklarının temeline yatan sorunlar olduğu bildirilmektedir(8,9).

Uyku bozuklukları MS hastalarında motor ve duyuşal semptomlar kadar yaşam kalitesini etkiler. MS' te uyku bozuklukları sık görülen ancak az dikkate alınan durumlardandır. Bu araştırma MS Hastalarında görülen uyku bozukluğunun değerlendirilmesi amacıyla planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.A Multipl Skleroz

2.A.1. Tanım

Multipl Skleroz, santral sinir sisteminde beyaz cevher ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri cevheri de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır(1). Hastalığın çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık ilişkileri ile tetiklenen otoimmünite nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir(10,11,12). MS inflamasyonu beyin, spinal kord veya optik sinirin herhangi bir yerinde ortaya çıkabildiğinden SSS ile ilişkili her semptomu yol açabilir(13).Genellikle relaps ve remisyon atakları ile karakterize olabilen ve histolojik olarak demyelinizasyon, inflamatuvar değişiklikler ile gliosisin belirgin olarak izlendiği, santral sinir sisteminde multifokal bozukluklara yol açan bir hastalıktır(10).

2.A.2.EPİDEMİYOLOJİ

MS 'in dünyada yaşları 17-65 arasında değişen yaklaşık 1.000.000 insanı etkilediği bilinmektedir(14). MS'in kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (15).

MS semptomları hastaların 2/3'ünde 20-40 yaş arasında başlar . Semptomların 15 yaşından önce ve 50 yaşından sonra görülmesi oldukça nadirdir (16). Hastalığın ortalama başlangıç yaşı kadınlarda 32,4, erkeklerde 34,3 tür (15).

MS dünyada yayılımı güneyden başlayarak kuzeye doğru artış göstermektedir. Genel bir kural olarak prevalans oranları enlem derecesi ile paralel artış göstermektedir. Kuzey yarım kürede güneyden kuzeye, güney yarım kürede ise kuzeyden güneye doğru prevalans artmaktadır (17,18,19).

MS için yüksek riskli bölgeler; kuzey ve orta Avrupa, Amerika'nın kuzeyi, Kanada, Avustralya'nın güneyi, Yeni Zelanda ve İsrail'dir. Bu bölgelerdeki prevalans 30/100.000'den fazladır. En yüksek prevalans 250/100.000 ile Orkney adalarındadır(20). Düşük riskli bölgeler ise; Afrika ve Asya'nın geri kalan kısımları ve Meksika'dır. Prevalans 5/100.000'den daha düşüktür (21).

Yüksek riskli bir bölgeden düşük riskli bir bölgeye göç edilmesi eğer puberte öncesinde ise MS riskini azaltır. Örneğin İngiltere ve Avrupadan Güney Afrika'ya göç edenlerde göç yaşının önemli olduğu, oranların 15 yas öncesi göç edenlerle 15 yas sonrası göç edenlerde birbirinden farklı olduğu gösterilmiştir. 15 yas öncesi göç edenlerde risk Güney Afrika popülasyonuna benzer şekilde düşük iken, 15 yas sonrası göç edenlerde riskin göç öncesi yaşadığı Avrupa ülkesine benzer şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (21).

Ülkemizde MS epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar henüz sürdürülmektedir, fakat komşu ülkelerdeki prevalansa uyan değerlerin elde edileceği tahmin edilmektedir (30-40/100.000) (22). Edirne'de yapılan bir epidemiyolojik çalışmada 30/100.000 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir(23).

2.A.3.ETİYOLOJİ

MS etiolojisi henüz net olarak bilinmemesine rağmen genetik, çevresel, viral ve otoimmün etkenlerin rol aldığı otoimmün bir hastalık olarak düşünülmektedir(24,25).

MS' in bazı ırklarda daha yüksek oranda görülmesi, yapılan ikiz çalışmalarında konkordansın daha yüksek olması ve hastaların birinci derece yakınlarında daha sık oranda gözlenmesi nedeniyle genetik etkenler giderek değer kazanmaktadır(16). Popülasyon tabanlı pek çok çalışmada monozigot ikizlerde konkordans %26, dizigotiklerde ise %2,4 olarak saptanmıştır(26,27).

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(28,29).

MS sosyokültürel düzeyi daha yüksek kişilerde görülür(30,31). İsrail ve İngilterede yapılan bir çalışmada MS hastalarının sosyo-kültürel düzeyinin kontrol gruba göre daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır(32). Kanada ve Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda ise kırsal kesimde yaşayan hastalarda MS'in daha sık gözleendiği ileri sürülmektedir(33).

MS prevalansının yüksek olduğu ülkelerden riskin düşük olduğu bölgelere göç edenlerde eğer göç yaşı 15'in altında ise prevalans göç edilen ülkeye uymaktadır. 15 yaşından sonraki göçlerde ise prevalansın terk edilen ülkeninki ile uyum göstermesi genetik etkenler ile beraber çevresel faktörlerinde MS gelişiminde önemli olduğunu göstermektedir(34).

2.A.4.İMMUNPATOGENEZ

MS'in histopatolojik belirleyicisi beyin ve spinal kordda fokal primer demiyelinizan plaklar ve inflamatuvar bir süreç şeklinde tanımlanmaktadır(35). İnflamasyon T hücreleri, aktive makrofaj veya mikrogliya hücreleri tarafından oluşturulur. Aktif lezyonlarda bu inflamatuvar süreç Kan beyin bariyeri (KBB) yıkımı, proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin lokal ekspresyonu ile birliktedir. Demiyelinizasyona değişik derecelerde akut aksonal yıkım ve aksonal kayıp eşlik eder(1).

MS'in progressif döneminde fokal demiyelinize ak madde lezyonları hala saptanabilmesine rağmen, daha önce var olan plakların giderek sınırlarını genişlettikleri gözlenir(1). Diffüz inflamatuvar süreç, jeneralize mikrogliyal aktivasyon, diffüz aksonal hasar ve sekonder demiyelinizasyon tabloyu oluşturur. Akut MS hastalarının tersine Kronik MS hastalarında korteks de demiyelinizan lezyonlar sıktır(36).

Multipl skleroz patogenezi ile ilgili hipotezler şunlardır;

1-“Myelin basic protein” ya da diğer miyelin proteinleri için spesifik periferik T hücreleri, bir virüs, diğer bir infeksiyöz ajan ya da çevresel uyarıcıların etkisi ile aktif edilir (37,38).

2-Aktif T hücreleri kan-beyin bariyerini geçer ve MSS'ye girer. Bu süreç adhezinler, selektinler, integrinler ve matriks metalloproteinazlar dahil olmak üzere çeşitli moleküller aracılığıyla oluşmaktadır. En erken bulgu lokalize kan-beyin bariyerinin devamlılığının kaybıdır(36).

3-Merkezi sinir sistemine geçtikten sonra, aktif T hücreleri, sitokinler ve kemokinler gibi immün medyatörlerin sekresyonundan sonra oligodendrositlerin ölümü, miyelin kılıfının hasar görmesi ve akson demiyelinizasyonu ile sonuçlanan bir inflamatuvar kaskat başlatır. Bazı bulgular, oligodendrosit ölümünün en azından apoptozun bir parçası olarak oluştuğunu göstermektedir(39,40).

Kronik ve erken MS lezyonlarında akut aksonal hasar sık olarak saptanmaktadır, ayrıca aksonal hasar normal beyaz cevher bölgeleri ve plak çevresindeki beyaz cevherde de gösterilmiştir(41,42). Aksonal hasar demiyelinizasyon aşamasında oluşabileceği gibi hastalık oluşumunun erken evrelerinden itibaren de gözlenebilir(43,44). Aksonal hasarın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte akut döneminde inflamatuvar mediatörler aksonal hasarda rol oynayabildikleri düşünülmektedir. Ayrıca aksonlarla yakın temasta bulunan makrofaj ve

mikroglia hücrelerinin de proteaz, sitokin ve serbest radikal salınımı ile aksonal hasara yol açabilecekleri düşünülmektedir(45). Yine akson spesifik antikolar ve kompleman etkisiyle de aksonal hasar oluşabileceğine ilişkin bulgular da mevcuttur(46,47).

2.A.5.KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastalığın Klinik Tipleri

“Relapsing remitting” multipl skleroz (RR-MS):

Multipl sklerozun en sık görülen (%55-85) formudur(17,48). Ataklar ve remisyonlar ile seyreder. Ataklar esnasında kalan sekellere bağlı olarak özürülük ilerleyebilir ancak ataklar arası progresyon söz konusu değildir(49). Ataklar en az yirmi dört saat sürmeli ve bir önceki atakla arasında en az bir ay olmalıdır(48,50).

Primer progresif multipl skleroz (PP-MS):

%5-10 oranında görülür. Başlangıçtan itibaren özürülüğün ilerleyici seyir gösterdiği MS olgularını kapsar(49). En sık motor tutulum ve özellikle sürekli progresyon gösteren bir paraparezi ile başlar. Başlangıç yaşı bu formda daha geçtir. Prognoz kötüdür(17,48).

Sekonder progresif multipl skleroz (SP-MS):

%30-50 oranında görülür . RR-MS tanısı alan hastaların çoğunun geçiş gösterdiği bu formda özürülük ataklardan bağımsız olarak ilerleyici bir seyir gösterir(bir ls). Prognoz kötüdür(17,48).

Progresif “relapsing” multipl skleroz (PR-MS):

Multipl sklerozun en kompleks olan formudur. %4-5 oranında görülür. PP-MS’de görüldüğü gibi belirtiler ilerleyici bir özelliğe sahiptir. Fakat PP-MS’den farklı olarak RR-MS’ye benzer akut alevlenmelerle seyreder. Oluşan nörolojik defisitlerdeki kayıp geri dönmez. Mortalite oranı çok yüksektir(17,50,51).

Benign multipl skleroz (B-MS):

Tanımlamalar farklılık göstermekle birlikte 10 yıl içerisinde EDSS skoru 3 ve altında seyir gösteren hastalar bu grup içerisinde sınıflandırılırlar(49). Başlangıçta ataklar görülebilir. Bir veya iki atak sonra tamamen iyileşme olur ya da minimal bir nörolojik defisit kalabilir. MS’nin bu formunda kesinlikle progresyon görülmez(48,52).

Klinik Bulgular

Multipl Skleroz'da beyin, optik sinir ve spinal kordun herhangi bir yerinde tutulum olabileceğinden başlangıç bulgu ve belirtileri ile hastalığın genel gidişi çok değişkendir(13). Duyusal semptomlar en sık görülen başlangıç semptomları olup hastaların % 90 ın da görülür(13). Serebellar belirtiler hastalık ilerledikçe artar ve sakatlığa yol açabilir(53).

Motor bozukluklar:

Motor belirtiler ve dizabilite kortikospinal ve kortikobulber yolların tutulumu, serebellar ve duyuusal yollardaki patolojilerin de birlikteliğiyle oluşur(13). Kuvvetsizlik, spazmlar ya da spastisite ile klinik bulgu verir. Tipik olarak üst motor nöron tipi kuvvetsizlik izlenir, alt ekstremitelerde ekstensörler fleksörlere oranla daha çok etkilenirler(54).

Somatosensoriyal bozukluklar:

Multipl sklerozun başlangıç bulgularının büyük bir çoğunluğunu oluşturur. MS hem pozitif duyuusal semptomlara (dizestezi, allodini) hem de negatif duyuusal semptomlara (hipoestezi) neden olmaktadır(13). MS'de Lhermitte belirtisi (özellikle başın fleksiyonu ile gövdeye ve bacaklara doğru bir elektriklenme hissi yayılması) oluşabilir(55,5657). MS hastalarında gelişen karakteristik duyuusal bir bulgu "beceriksiz el " sendromudur. Bu sendromda da, hastalarda üst ekstremitelerde seçici olarak proprioseptif duyu kaybı vardır ama dokunma duyuusu, motor ve serebellar muayene normaldir(13).

Beyin sapı belirtileri:

En sık nistagmus ve diplopi görülür. MS'nin karakteristik belirtilerinden birisi de internükleer oftalmoplejidir(16,17,58).

Serebellar belirtiler:

- a. Ataksi: MS sürecinde fiziksel özörlülüğe katkısı en fazla olan semptomdur. Genellikle titubasyon, intansiyonel tremor, dizartri, gövde ya da ekstremitelerde ataksisi gibi semptomlarla birlikte ortaya çıkar.
- b. Dizartri
- c. Nistagmus
- d. Paroksizmal ataksik dizartri(54).

Mesane ve bağırsak fonksiyon bozuklukları:

Multipl sklerozlu olguların %80'inde mesane fonksiyon bozukluğu vardır(13). Yetiştiremememe, idrar yapamama, sık idrar yapma gibi belirtiler görülebilir. MS hastalarında bu durumun kaynağı çoğunlukla spinal kord tutulumudur(54).

İdrar yapma depolama ve boşaltma evresi olmak üzere 2 evreden oluşur. Depolama evresinde sempatik uyarı artar ve parasempatik uyarı baskılanarak mesane içi basınç düşük tutulur. Sıkışma hissi ile detrüör kası gevşer sfinkteri kasan refleks mekanizmalar aktive olur(59). Depolama evresinde düşük mesane içi basınçlarda sempatik sinirler, yüksek mesane içi basınçlarda pelvik-pudental sinirler aracılığı ile detrüörün refleks inhibisyonu sağlanır(60). Sakral segment arka boynuzuna gelen afferent aktivite aranöronlar tarafından baskılanabilir. Kapı-kontrol teorisi olarak açıklanan, kalın somatik duyuşal lifler ile ince mesane afferentleri arasındaki inhibitör etkileşim de buna katkıda bulunur. Boşaltma evresinde mesaneden gelen uyarılar ve dorsolateral pons ve mamiller cisimlerde giderek artan aktivite işeme eşiğini düşürür(13,54,61).Sfinkter mekanizmasının sakral işeme merkezine refleks inhibisyonu ortadan kalkar, sempatik aktivite inhiye olur, parasempatik yolaklar aktive olur ve sonuçta detrüör kasılır(59).

MS hastalarında konstipasyon ve fekal inkontinans izlenebilmektedir(62,63). Konstipasyon MS hastalarının yaklaşık yarısında izlenir. Barsakta yavaş transfer, otonomik disfonksiyon ve anormal rektal fonksiyona bağılı oluşabilmektedir. Ayrıca diğer bir nedende sık idrara çıkış nedeniyle hastaların az sıvı almasıdır(13,54).

Fekal inkontinans: Rektal dolun hissinde azalma yada kaybolması, anal sfinkter, pelvik tabanın yavaş istemli kontraksiyonu, rektal kompiansda azalma, anal sfinktere obstetrik hasar nedeni ile gelişmektedir(54).

Spastisite:

MS hastalarının yaklaşık % 90' nın farklı dereceli de olsa spastisiteden yakınırılar(kurme a). MS 'te spastisite; hareket kısıtlılığına, eklem kontraktürlerine, yürüme güçlüğü, kötü hijyen ve günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanmasına yol açan önemli bir sorundur.(17,58,64). Spastisite klinik gözlemede tonusda artış, klonus varlığı, derin tendon

reflekslerinde artış, kas spasmları ve eklemlerde fiksasyon gibi sonuçlarına neden olmaktadır(54).

Görsel fonksiyon bozuklukları:

a. Görme keskinliğinde azalma: Hastalığın başlangıcında %30 iken süreç içinde %60 oranında izlenebilir. Akut görme kaybı en sık nedeni oluştururken kronik görme kaybı daha az izlenmektedir. Görme keskinliğinde azalma ile birlikte ağrı varlığı optik nöritte izlenebilir.

b. Renkli görme kaybı: Genellikle kırmızı renk içindir. Akut ya da optik nörit sekeli olarak ortaya çıkabilir.

c. Optik disk bulguları: Optik solukluk, atrofi izlenebilir.

d. Pupiller anomaliler: Marcus Gunn pupil

e. Skotom(54).

Cinsel fonksiyon bozuklukları:

MS hastalarında cinsel disfonksiyonlar önemli bir stres faktörüdür. İnervasyonlarındaki ortak yollardan dolayı mesane problemi olan hastaların cinsel problemlerinde olabileceği vurgulanmaktadır(54). 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 (58,65).

Bilişsel fonksiyon bozuklukları:

MS hastalarının yaklaşık %60'ın da değişik düzeyler de kognitif bozulmalar görülür(13). MS olgularında en çok etkilenen kognitif alanlar yakın bellek, dikkat, bilgi işlem süreci ve hızı, görsel-mekansal algı olup, entellektüel yetiler ve dil görece korunmuştur(66,67). Hastalarda en önemli kayıp parametresinin serbest hatırlama (geri çağırma) sorunu olduğu bilinmektedir(68,69). Uzun süreli bellek ve çalışma belleği ön planda olmasına rağmen kısa süreli bellek etkilenimi de belirgindir(70). Serbest hatırlama süreci bozulmuş ancak tanıma süreci korunmuştur(66).

Yorgunluk:

Multipl sklerozun en önemli belirtilerinden birisidir. Yorgunluk MS hastalarının %84'ün de önemli bir yakınma olarak görülmektedir(13). Yorgunluk, depresyon ya da kuvvetsizlik ile ilişkisi olmaksızın enerjide azalma hissi olarak tanımlanabilir(54). MS olgularında tipik olarak yorgunluk sıcaklık ile artar ve özellikle öğleden sonraları meydana gelir(13). Depresyona bağlı olan yorgunluk ve bitkinlik sabah saatlerinde başlar. İkisinin ayrımı yapılmalıdır. MS hastalarında yorgunluk primer ve sekonder nedenlere bağlı olarak gelişir. Giovanni-heesen ve ark. göre yorgunluğun primer nedeni inflamasyon nedeniyle oluşan proinflamatuvar sitokinlere bağlı oluşmaktadır(71). Diffüz aksonal hasar ve beyin atrofisi olası yorgunluk mekanizmalarının diğer primer nedenleridir. Sekonder nedenler arasında sıcaklık artışı, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, enfeksiyonlar, anemi, semptomatik tedaviler için kullanılan bazı ilaçlar sayılabilir(72).

Ağrı :

MS hastalarının üç te ikisi hastalık süre içinde belli zamanlar da ağrıdan yakınır(73). MS hastaların da şu ağrı paternleri görülebilir:

- Fokal demiyelinizasyona bağlı santral nöropatik ağrı (trigeminal nevralji, dizestezi ve nonspesifik ağrılar),
- Efaptik geçişle ilişkili dizesteziler (lhermitte belirtisi, radiküler ağrı, tonik spazmlar),
- inflamasyon veya şişmeye bağlı (optik nöropati, baş ağrısı),
- Kronik konstipasyona bağlı veya ağrılı mesane spazmları ile ilişkili visseral ağrılar (tonik nöbetler, spazmlar, klonus),
- Basit ortopedik kas iskelet sistemi ağrıları,
- Spastisiteye bağlı kronik bel ağrıları,
- Optik nöropatide ağrı siktir. Şişmiş, inflame optik sinir duraya basıda bulunur. göz arkasındaki ağrı bazen görme kaybından öncedir(13).

Paroksizmal Fenomenler :

Paroksizmal semptomlar hastalık süreci sırasında tekrarlayıcı ve stereotipik olarak ortaya çıkan kısa motor ve sensorial fenomenlerdir(54). MS hastalarında görülen başlıca paroksizmal belirtiler;(74,75).

- Tonik nöbetler, ağırlı tonik spasmlar
- Dizartri
- Ataksi
- Akinezi
- Hemifasial spasm
- Sensorimotor nöbetler
- Koreoatetoz
- Narkolepsi
- Nistagmus
- Epilepsi
- Uhthoff's fenomeni
- Sensorial semptomlar (Lhermitte's bulgusu, kaşınma, pareteziler, uyuşma, yanma)

2.A.6. TANI VE AYIRICI TANI:

MS klinik bir tanı olup semptom ve bulgularla hastalığın klinik seyri dikkate alınarak tanı konmaktadır(76). MRG; nörofizyolojik testler ve BOS incelemesi tanıya ulaşmada önemli katkılar sağlar. Ancak kesin tanı koydurtacak bir laboratuvar bulgusu yoktu (77,78).

ilk MS tanı kriterleri Schumacher ve arkadaşları tarafından 1965 yılında yapılmıştır(79). Öykü ve muayene bulgularına dayandırılan kriterler lezyonların zaman ve alan içerisindeki dağılımları dikkate alınarak tarif edilmiştir. Uyan kriterlerin sayısına göre MS "Klinik kesin, olası (Probable) ve olabilir (possible)" olmak üzere sınıflandırıldı(76,80).

Tablo.1: Schumacher kriterleri

1. Hastalık başlama yaşı 10-50 arası olması
 2. Nörolojik muayenede objektif bulguların tespit edilmesi.
 3. Santral sinir sisteminde beyaz cevher tutulumunu gösteren semptom ve bulgular
 4. Zaman içerisinde dağılım
 - a. En az 24 saat süren ve arası en az 1 ay olan iki veya daha fazla atak veya
 - b. En az 6 aydan beri devam etmekte olan ve progresyon gösteren klinik seyir
 5. Alan içerisinde dağılım (yani lezyonların multifokal oluşu) iki veya daha fazla lezyon ile açıklanabilen semptom ve muayene bulguları
 6. Tanı yönünden MS'den daha iyi bir açıklamanın olmaması.
-

1983 yılında Poser başkanlığında toplanan komite MRG, nörofizyolojik testler ve BOS bulgularını dikkate alarak MS tanı kriterlerini yeniden tanımladılar(81).

Tablo.2: Poser kriterlerine göre multipl skleroz sınıflaması (76,80).

<p>Kesin MS:</p> <p>Klinik olarak kesin MS</p> <p>A1: 2 atak, 2 ayrı lezyona ait muayene bulgusu</p> <p>A2: 2 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu, 1 başka lezyona ait paraklinik bulgu</p> <p>Laboratuvar destekli kesin MS</p> <p>B1: 2 atak,1 lezyona ait muayene bulgusu veya paraklinik bulgu ve BOS bulgusu</p> <p>B2: 1 atak, 2 ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu</p> <p>B3: 1 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu, 1 başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu</p>
<p>Olası MS</p> <p>Klinik olarak olası MS</p> <p>C1:2 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu</p> <p>C2:1 atak, 2 ayrı lezyona ait muayene bulgusu</p> <p>C3:1 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu, 1 başka lezyona ait paraklinik bulgu</p> <p>Laboratuvar destekli olası MS</p> <p>D1: 2 atak ve BOS bulgusu</p>

Paraklinik bulgu: MRG veya nörofizyolojik testlerle tespit edilen anormal bulgu.

BOS bulgusu: İgG indeks artışı veya oligoklonal bant varlığı.

Uluslararası MS tanı paneli ABD ulusal MS Derneği ve Uluslararası MS dernekleri Federasyonu 2000 yılının Temmuz ayında Londra'da McDonald başkanlığında Poser tanı

kriterlerini gözden geçirmek üzere toplandılar. Yeni oluşturulan kriterler 3 önemli özelliğe dayandırılmaktadır (76,80). Bunlar;

1. Zaman içerisinde dağılım (Ataklar veya progresif klinik seyir)
2. Alan içeri sinde dağılım (multifokal olma)
3. Klinik ve paraklinik bulgular için MS'den daha iyi bir açıklamanın olmaması.

Alınan kararlara göre öyküde hastalık semptomlarının varlığı tanı koymada yeterli olmayıp lezyonların zaman ve alan için de dağılımını gösteren objektif kanıtlar gerekmektedir(80). McDonald tanı kriterleri 2005 yılında gözden geçirilerek bugün kullanılmakta olan son halini almıştır.

Tablo.3: MRG kriterleri (alan içinde dağılım)

Asağıdaki kriterlerden 3 tanesinin bulunması

- 1) 1 adet Gadolinium tutan lezyon veya 9 adet T2 ağırlıklı kesitte hiperintens lezyon
 - 2) En az 1 adet infratentorial lezyon
 - 3) En az 1 adet Juktakortikal lezyon
 - 4) En az 3 adet periventriküler lezyon
-

Tablo.4: MRG kriterleri (zaman içinde dağılım)

1. İlk MRG'ın klinik tablonun başlamasından 3 ay ya da daha uzun bir süre sonra çekilmiş olması gerekmektedir. Eğer Gd tutan lezyon tespit edilmişse, bu yeterli bir bulgudur. Eğer kontrast tutan lezyon yoksa tetkik 3 ay sonra tekrar edilir. Kontrast tutan lezyon varsa veya T2 ağırlıklı kesitlerde yeni bir lezyon varsa zamansal dağılım için yeterli bir kriterdir.

2. Eğer ilk MRG klinik olaydan sonra 3 ay geçmeden çekilmişse olaydan 3 ay veya daha fazla süre sonra ikinci MRG çekilir. İkinci MRG'de Gd tutan lezyon varsa bu anlamlıdır. Eğer ikinci MRG negatif ise ikinci tetkikten 3 ay sonra MRG tekrar edilir. Gd tutan lezyon varsa veya T2 sekansında yeni bir lezyon varsa zamansal dağılım açısından yeterlidir. 1 adet Spinal kord lezyonu 1 adet beyin lezyonu yerine geçer.

Tablo.5:Gözden geçirilmiş McDonald kriterleri (2005)

Klinik atak	Objektif lezyon	MS Tanısı için gerekli ilave testler
iki veya daha fazla	iki veya daha fazla	İlave test gerekmiyor
iki veya daha fazla	Bir	MRG bulguları veya iki veya daha fazla MRG bulgusu ile birlikte pozitif BOS bulguları veya Farklı tarafı tutan klinik atağı bekle
Bir atak	iki veya daha fazla	MRG takipleri veya ikinci klinik atak
Bir atak (Monosemptomatik)	Bir	MRG bulguları veya iki veya daha fazla MRG bulgusu ile birlikte pozitif BOS bulguları ve MRG takipleri veya ikinci klinik atak
Başlangıçtan itibaren progresyon	Bir	Bir yıl sürekli progresyon ve aşağıdaki kriterlerden ikisi; 1-MRG bulguları Beyinde dokuz veya daha fazla T2 lezyonu veya Anormal VEP bulgusu ile birlikte 4 veya daha fazla T2 lezyonu 2-Spinal kord bulguları (2 fokal T2 lezyonu) 3-Pozitif BOS bulguları

Beyin Omurilik Sıvısı Analizi

BOS, SSS içindeki biyokimyasal değişimleri doğrudan yansıtan önemli bir materyaldir(82). MS'e spesifik BOS anormalliği yoktur. Eş zamanlı serum ve BOS' da izoelektrik fokuslama yöntemi ile yapılan incelemede BOS' da 3 ve üzeri OKB gösterilmesi ve/veya IgG indeksinde artış saptanması tanıya yardımcı olur(80,83,84). MS'de hafif lenfositik pleositoz, (<50/mm³), % 40 oranında hafif protein artışı (70 mg/dl altında) görülebilir(80).

Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi

Multipl skleroz tanısı ve izleminde en etkin yöntem olarak kabul edilmekte olup SSS de gelişen demiyelinizasyonu zamansal kaydetme ve lokalize edebilmemizi sağlar(85,86). Tedavinin de etkisinin objektif ve doğru olarak değerlendirilmesini sağlayan güvenilir bir araçtır(85).

Uyarılmış Potansiyeller

MS'te elektrofizyolojik yöntemler içerisinde en göze çarpan uygulama uyarılmış potansiyel çalışmalarıdır. Görsel uyarılmış potansiyeller, duysal uyarılmış potansiyeller, beyin sapı işitsel potansiyeller ve transkraniyal manyetik stimülasyon ile motor uyarılmış potansiyeller MS tanısında kullanılmaktadır(87). Uyarılmış potansiyeller, MSS'de subklinik doku hasarını en erken gösteren oldukça duyarlı testlerdir(88). Görsel uyarılmış potansiyeller ve duysal uyarılmış potansiyeller, beyin sapı işitsel potansiyellere göre daha duyarlıdır(87,88,89).

Tablo.6: MS 'te Ayırıcı Tanı:(33,90).

MS varyantları
Balo'nun konsantrik sklerozu
Devic's sendromu/hastalığı
Akut Tümör Benzeri Multipl Skleroz
Schilder hastalığı
Marburg hastalığı
Overlap sendromlar
Optik nörit
Transvers miyelit

Diğer demiyelinizan hastalıklar
Leber' n Herediter Optik Atrofisi Akut/monofazik disemine ensefalomyelit (ADEM) Progresif multifokal lökoensefalopati, santral pontin miyelinosis ve B12 eksliği gibi diğer non-inflamatuvar demiyelinizan hastalıklar Adrenolkodistrofi (ALD), metakromatik lökodistrofi ve Krabbe hastalığı gibi sık görülen lökodistrofiler
Diğer inflamatuvar hastalıklar
Vaskülitler Konnektif doku hastalıkları (Sjögren sendromu, SLE) Nörosarkoidoz Whipple Hastalığı Behçet hastalığı HTLV-1, Lyme, Nörosifiliz ve Brusellosis gibi İnfeksiyöz Hastalıklar Maliniteler ve genetik hastalıklar Antifosfolipit sendromu gibi vasküler hastalıklar

2.A.7.Tedavi

Multipl skleroz tedavisi atak tedavisi, koruyucu tedavi, semptomatik tedavi ve rehabilitasyonu içerir.

Atak tedavisi

Akut dönemdeki tedavinin amacı iyileşme süresini kısaltmak, atağın şiddetini azaltmak ve atak sonrası kalacak özürüllüğü en aza indirmektir. MS ataklarında glukokortikoid tedavisi Kuzey Amerika ve Avrupa Nöroloji Federasyonu (EFNS = European Federation Of Neurological Societies) tarafından MS atak tedavisinde ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir(91). MS atak tedavisinde yüksek doz intravenöz uygulama en etkin

tedavi olarak bildirilmiştir(92,93) Yan etkileri azaltmak amacı ile sabah erken saatte uygulama ve uzun süreli oral kullanımdan kaçınma, uygulamayı 5-10 gün süre ile yapma uygun tedavi stratejisi olarak görülmektedir(91).

Hastalık Modifiye Edici Tedavi

İnterferonlar: İnterferon beta 1-a ve beta 1-b olmak üzere iki tipi vardır. Atak sıklığını ve yeni lezyon oluşumunu azaltması nedeniyle RR-MS formunda kullanılırlar(94).

Glatiramer acetate: İmmün-modülator etkilidir ve RR-MS'de kullanılır. (94).

Mitoxantrone: sitotoksik bir antrasiklin olup immunsupresif etkinliği olan bir antineoplastik ilaçtır. SP-MS için ilk onaylanan ilaçlardandır. Önemli yan etkileri (kardiyotoksisite) vardır. Yaşam boyu en yüksek dozu 140 mg/m²'dir(95,96).

2-Klorodeoksiadenozin: Antineoplastik ve immün-süpresif bir ajandır. SP-MS'de etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur(95,97).

Methotrexate: Tedavi etkinliği, düşük toksisite profili ve maliyetin düşük olması gibi nedenlerden dolayı MS'nin progresif formunda önerilmektedir(demir95,97).

Cyclophosphamide: Alkilleyici tipte potent bir immüno süpresif ajandır(95,97).

Azatioprine: Purin antimetaboliti olup bir ön ilaçtır. İmmun sistem üzerine net etkileri tam olarak bilinmemektedir. Nükleik asit metabolizmasını engelleyip hücre proliferasyonunu etkileyerek immün sistemde nonspesifik depresyona neden olurlar(95,97).

Plazma değişimi

ilk olarak 1993 yılında Rodriguez ve ark. tarafından glukokortikoid tedaviye yanıt vermeyen ağır atakta plazmaferez kullanımı bildirilmiştir(91).

Semptomatik tedavi

MS hastalarında sık izlenen kronik belirtilerin varlığında kullanılan semptomatik tedaviler akut veya uzun vadeli tedavinin her zaman bir parçasıdır. Tablo.7'de MS hastalarında görülebilecek belirtilerin tedavi seçenekleri gösterilmektedir.

Tablo.7: Semptomatik tedavide seçilebilecek tedavi seçenekleri (33,98).

Kronik belirtiler:	Tedavi
Spastisite	Baklofen, tizanidin, dantrolen, 4aminopridin, diazepam, , botulinum toksini
Yorgunluk	Amantadin, pemolin, 4-aminopridin, modafinil, metilfenidat, SSRI
MS ile ilişkili akut ağrı	Karbamazepin, benzodiazepinler, Baklofen
MS ile ilişkili kronik ağrı	Trisiklik antidepresanlar, karbamazepin, baklofen, psikoterapi, Cerrahi uygulamalar
Parosismal belirtilere bağlı ağrı	Karbamazepin
Mesane disfonksiyonu	Antikolinerjikler İntermittant self-kateterizasyon α - blokerler, betanekol desmopresin
Tremor	Karbamazepin, klonazepam, Primidon, propranolol, klozapin, ondansetron, Cerrahi tedavi
Cinsel disfonksiyon	Papaverin, prostaglandin E, Sildenafil, Lumbrikanlar
Vertigo	Ondansetron
Isı ve egzersiz duyarlılığı durumunda	4-aminopridin
Depresyon	Anti-depresanlar (SSRI-TSA)
Patolojik ağlama-duygu durum dengesizliği	SSRI
Nöbetler ve diğer paroksizmal belirtiler	Antikonvulsanlar

2.B. Uyku

2.B.1. Tanım

Uyku kişinin uygun duyuşsal yada başka uyarlarla geri döndürülebilen bir bilinçsizlik hali olmasının yanında, sadece organizmanın dinlenmesini sağlayan bir hareketsizlik hali değil, tüm vücudu yaşama yeniden hazırlayan aktif bir yenilenme dönemidir(99,100,101).

Bu tanımlamayla, uykunun çevreden algısal olarak bir kopma ve çevreye cevapsız kalınan davranışsal bir durum olduğu anlaşılabilir(101).

2.B.2. Uykunun Gelişimi

Bütün hayvanlarda, tek hücrelilerde bile bir dinlenme dönemi bulunur, fakat sirkadiyen ritim ve uyku tipi türler arasında önemli değişiklikler gösterir. Bazı canlılar günde 20 saate kadar uyurlarken bazıları hiç uyumayabilmektedir. İnsanın da dahil olduğu bir grup canlı diürnaldir ve uyku çoğunlukla günün gece bölümünde yer alır. Gelişmiş hayvanlar arasında yavaş dalga uykusu kuşlarda, memelilerde ve bazı sürüngenlerde bulunmaktadır. REM uykusu ise tüm keselilerde ve kuşlarda, ayrıca bazı plasentalı memelilerde ve sürüngenlerde görülür, fakat "Monotreme Echidna" ve ilkel yumurtalı memelilerde görülmez(102).

2.B.3. Uykunun Doğumdan Sonraki Değişimi

Uyku, gelişmekte olan beyin için önemli görölmektedir. Çeşitli türler içinde yeni doğanlar ve genç bireyler erişkinlerden daha fazla uykuya ihtiyaç duymaktadırlar(103). Uyku evreleri yaşa bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir ve yaş bir bireyin uyku fizyolojisinin en güçlü belirleyicisidir(104).

Tablo.8: Yaşa göre uyku evrelerinin dağılımı ve EEG bulguları(7,106).

Uyku evreleri	Çocuk	Genç erişkin	Yaşlı	EEG
Uyanık	<	5	>	Arkalarda belirgin 8-13 Hx alfa ritmi
REM	=	20–25	=	Düşük amplitüdlü ağırlıkla 4-13 Hz aktivite, santral bölgelerde testere teta dalgaları
NREM 1	<	1–5	>	Alfa ritmi kaybolur, nadir verteks kaskinleri
NREM 2	=	40–50	>	Uyku iğleri, K kompleksleri, verteks kaskinleri
NREM 3	>	3–8	<	Her epoğun % 20-50'si ≤ 2 Hz, nadir Uyku iğleri, K kompleksleri, verteks kaskinleri
NREM 4	>	10–15	0	Her epoğun >50 'sinde ≤ 2 Hz
Toplam (saat)	10–12	8–10	6–8	

Yeni doğan bir bebek, yaklaşık 16-20 saati uykuda geçirirken bu süre çocukluk döneminde 10-12 saattir(104). Her uyku döngüsü, REM uykusu ile başlar ve REM- NREM döngüleri 50–60 dakikalık aralarla tekrarlar(106). Uyku uyanıklık siklusu yaş ile değişiklik göstererek yaşamın ilk yıllarında uyku ve uyanıklık döngüleri basamaklı olarak değişerek uyku geceye ve uyanıklık gündüze döner ancak çocukluk çağında uyuklamalar devam eder(104). 3–4 yaşlarındaki çocukların REM uykusu, erişkinlerdeki seviyeye düşer (%20–25) ve tüm yaşam boyunca böyle kalır. Buna rağmen REM latansında kısalma, ilk REM süresinde ise yaşla artma eğilimi vardır(102).

2.B.4. Uyku ve Uyanıklığın Nöroanatomi

Hayvanlarda lezyon çalışmaları ve insanlarda nörolojik hastalıklar, normal uyku ve uyanıklığın gelişmesinde belli nöroanatomik bölgelerin varlığını desteklemiştir.

NREM uykusunu başlatmakta ve sonlandırmakta görevli en önemli sinir sistemi yapıları bazal ön beyin, ön hipotalamus-preoptik alan, beyin sapı orta hat yapıları ve dorsolateral medüller retiküler formasyondur. İnsanlarda mezensefalon ve pons tegmentumu orta hat yapılarında gözlenen lezyonlarda insomni oluştuğunun bildirilmesi uykunun oluşmasında serotoninin rolünü desteklemektedir(107).

REM uykusunun oluşması için gerekli yapılar özellikle dorsolateral ponsta yerleşmektedir. Hayvan çalışmaları ve insanlarda pons lezyonlarından kaynaklanan anektodal bildiriler locus seruleus önündeki dorsolateral pons lezyonlarının REM uykusunun başlatılması ve sürdürülmesini engelleyebileceğine işaret etmiştir(107).

2.B.5. Uyku Fizyolojisi

Hayvan deneylerinden elde edilen veriler NREM ve REM uykusunu idare eden fizyolojik mekanizmaların pontin retiküler formasyon içerisinde yer aldığını göstermektedir. Burada görev yapan nörotransmitterler asetilkolin, serotonin ve noradrenalindir. Serotonerjik nöronların yeri ponsta orta hatta yakın Raphe nukleuslarıdır. Noradrenalinden zengin nöronlar Locus seruleus'ta ve tegmental bölgedeki ilişkili nöronlarda yoğunlaşmıştır. Kolinerjik nöronlar ponsta belli başlı iki lokalizasyonda kendilerini gösterirler; pedinkülopontin grup ve lateral, dorsal tegmental grup. Tüm bu grupların hücreleri ARAS' ın parçalarını oluştururlar(104).

Uyku sırasında, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistemde oluşan fizyolojik değişiklikler, otonom sinir sisteminde sempatik parasempatik dengelerin değişmesine bağlıdır. Uykuda parasempatik aktivasyon artışı ile kalp hızı, kan basıncı, kardiyak debi ve periferik damar direnci, N-REM ve REM fazlarında azalır. Ancak REM fazında aralıklarda oluşan, vagal inhibisyon ve sempatik aktivasyonlar nedeniyle, kan basıncı ve kalp hızı değişkenlik gösterir. Derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak isimlendirilen N-REM evre 3 ve 4'de kan basıncı %10–15, kalp hızı ise %5–10 oranında düşer. REM döneminde ise N-REM dönemine kıyasla kan basıncı %5 daha yüksek olmasına rağmen, genellikle uyanıklık dönemindeki kan basıncının altındadır(108).

2.B.6. Uyku-Uyanıklığın Biyokimyası

İnsan davranışlarının anlaşılmasında nörotransmisyon ve bunun kilit elemanı olarak nörotransmitterlerin özel bir yeri vardır. 20.nci yüzyılın ikinci yarısından itibaren hızla

gelişmekte olan uyku çalışmalarında da, son yıllarda daha fazla olmak üzere, nörotransmitterler üzerinde durulmaktadır.

Serotonin (5-HT):

Serotonerjik nöron grupları, başta norepinefrin sentezi olmak üzere diğer sistemlerle yoğun etkileşim içindedirler. Bu etkileşimin, uyku-uyanıklık siklusunun düzenlenmesinde ve REM ile NREM dönemlerinin ortaya çıkışında önemli rol oynadığı kabul edilmektedir(109,110).

Stimülasyon çalışmalarında, serotonerjik nöron içeren bölgelerin elektrikle uyarılmasının uykuyu başlattığı ve bir serotonin metaboliti olan 5-hydroxyindol Acetic Acid (5-HIAA) atılımını artırdığı gözlenirken, elektrolitik lezyonlar, rebound olmaksızın uykusuzluğa yol açmaktadır(111,112,113). Diğer yandan, santral serotonin düzeyinin çeşitli yollarla düşürülmesi ya da serotonin reseptör blokörü olan methysergide verilmesi uykunun azalmasına yol açmaktadır(114,115). Serotonerjik nöron yıkımı yapan 5,7-dihydroxytryptamine (DHT) verilen deney hayvanlarında da, REM uykusu değişmezken yavaş dalga uykusunda azalma göze çarpmaktadır(116).

Sonuç olarak serotonerjik aktivitenin, uykuya geçişte ve REM'in başlamasında önemli rol oynadığı, NREM uykusu için de gerekli olduğu söylenebilir.

Norepinefrin (NE):

Presinaptik nöronda presinaptik alfa2 adrenerjik reseptörlerin bloke edilmesiyle elde edilen yüksek NE aktivitesinin sıçanlarda uyanıklık zamanını uzattığı dikkati çekmektedir(117,118). Amfetamin ve L-dopa verilmesiyle santral NE ve DA düzeyinde artış ve buna paralel olarak da uyanıklık süresinde uzama, EEG'de uyanıklık bulgularına rastlanmaktadır. Sıçanlarda düşük doz intraventriküler NE infüzyonu ile genel aktivitede artış gözlenmiştir(119).

Tüm bu veriler, noradrenerjik aktivitenin, kortikal uyanıklığın oluşumunda rol oynadığını düşündürmektedir.

Dopamin (DA):

DA düzeyini artıran ya da azaltan farmakolojik yöntemler NE düzeyini de etkilediğinden uyku-uyanıklık siklusuna dopaminerjik etkiler konusundaki araştırmalar fazla

değildir, öte yandan, uyku regülasyonunda rol oynayan endojen opioidlerle dopaminerjik sistem arasındaki etkileşimin ortaya konması bu alandaki çalışmalara yeni bir bakış açısı getirmiştir(120).

Veriler incelendiğinde; dopaminerjik aktivitenin doğrudan doğruya motor aktivite ile ilişkili olduğuna, uyku-uyanıklık siklusunu daha az etkilediği gözlemlenmektedir(121,122).

Acetylcholine (Ach):

Kolinerjik transmisyonun uyanmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kedilerde sistemik Ach yada kolinomimetik enjeksiyonu EEG'de uyanıklıklara yol açtığı, aynı zamanda, Ach salgılanmasının uyanıklık sırasında arttığı dikkati çekmektedir(123).

Hayvan çalışmalarında kolinerjik transmisyon artışının REM uykusunu başlatıcı ve uzatıcı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir(124,125,126).

Gamma-Aminobutyric Acid (GABA):

GABA, kortikal, subkortikal ve spinal bölgelerde inhibitör etkili bir nörotransmitterdir. Bir GABA reseptör agonisti olan mufimol ve GABA erjik transmisyonu kolaylaştırdığı bilinen benzodiazepinler sedasyona, uyanıklığın azalmasına yol açarlar. Tüm bu gözlemler, GABA'nın santral sinir sisteminde ve uyku-uyanıklık düzeninin sağlanmasında inhibisyon yoluyla etkileri olduğunu düşündürmektedir(123).

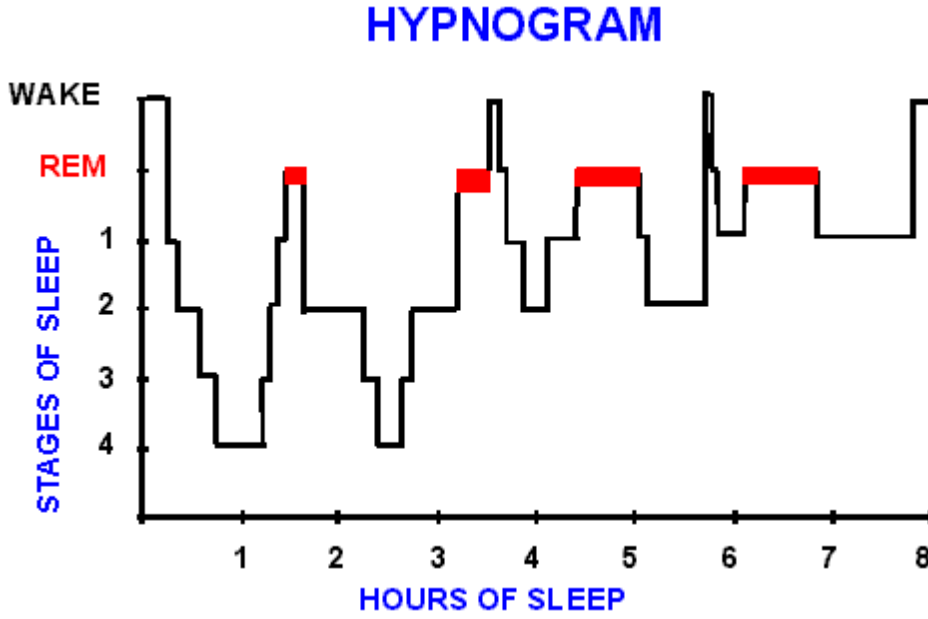
2.B.7. Nöroendokrin ve Nöroimmunoloji

Bazı hormon ve immün modülatörler, uyku-uyanıklık döngüsünden etkilenmektedir. Örneğin TSH' ın salınımı aksam saatlerinde artar ve uykunun başlaması ile engellenir. Büyüme hormonu salgılanması uykunun başlaması ile ve özellikle de delta uykusu ile uyarılır ve prolaktin seviyeleri de uykunun birçok döneminde artar. LH da sadece ergenlik döneminde olmak üzere uykuda artar. Ayrıca kortizol sekresyonu, noktürnal uykuda artar ve bu artış endojen sirkadiyen ritimler ile ilgilidir. Melatonin, gece ve karanlıkta salınır, ancak salınım uyku ve uyanıklıktan bağımsızda olabilir(127,128).

2.B.8. Uyku Evreleri ve Özellikleri

Uyku 5 evreden oluşur. Bu ayırım üç fizyolojik değişim temel alınarak yapılmıştır. Bunlar EEG, Çene EMG' si ve göz hareketleri temel alınarak yapılmıştır(7). Uyku evreleri; evre 1 (hafif uyku), evre 2, evre 3 ve evre 4 (derin veya delta uykusu) ve REM uykusundan

oluşur. NREM uykusu 4 evreden oluşur. Uyku aktif bir olaydır, sikluslar 90 dakikalık ultradian ritimler halinde sürmektedir. Uyanıklıktan genellikle NREM' e geçilir. REM, NREM' i izler ve 8–9 saatlik uyku periyodu sırasında 4–5 kez meydana gelir. İlk REM periyodu 10–60 dakika arası olabilmektedir. Gece uykusu 3 eşit periyod halinde incelendiğinde, gecenin ilk 1/3' lük kısmı yüksek oranda NREM' den oluşur, orta 1/3 ile son 1/3' lük kısmın majör kısmı ise REM' dir. Gece uykusundan sonra genellikle REM dönemi ile uyanılır(129).



Sekil .1: Uyku histogramı (hypnogram)(130).

Evre 1 uykuya hafif uyku veya iç geçirme adı verilmektedir. Alfa aktivitesinin kaybolması olarak tanımlanır ve yavaş göz hareketleri ve EMG aktivitesinde düşmeyle beraberdir. Evre 1 'in toplam uyku süresinde kapsadığı yüzde yaş ile birlikte artar(7).

Evre 2 uyku K-Kompleksler (en azından 0,5 saniye süreli, ilk fazı negatif ikincisi pozitif olan, özellikle santral bölgelerden gözlenen iki fazlı dalga formları) veya uyku iğlerinin (0,5 saniyeden daha uzun, ağırlıklı olarak santral bölgelerde gözlenen 12-14 Hz' lik dalga formları) varlığı ile tanımlanır. Burada EMG aktivitesi izlenmekte ancak uyanıklık ve Evre 1 'deki aktiviteden düşüktür. Evre 2 'in toplam uyku süresinde kapsadığı yüzde yaş ile birlikte artar(7).

Evre 3 ve 4 uykuya yavaş dalga uykusu veya delta uykusu adı verilir. A1-C4 veya A2-C3 elektrot derivasyonlarından kaydedildiğinde en az 75 mikrovolt genlikli 2 Hz veya daha yavaş EEG dalga formlarının varlığıyla tanımlanmaktadır. EMG genellikle aktiftir ancak Evre 1 'den daha azdır. Göz küresi hareketi yoktur(7).

REM uykusu, düşük voltajlı, karışık frekanslı EEG, hızlı göz hareketleri ve EMG'de tonusun kaybolması ile karakterizedir. EEG, evre 1'dekine yada aktif uyanıklığtakine benzer şekilde hızlı, desenkronize, düşük amplitüdü, polimorf bir görünüm almıştır. Sawtooth (Testere dişi) dalgalar görülür. Bunlar, teta frekansında keskin kenarlı dalgalardır. REM uykusunun 2 fazı bulunur. Tonik REM, birçok kasta paralizye yakın bir durum olması ile karakterizedir. REM uykusu sırasında iskelet kaslarında vazokonstrüksiyon oluyorsa da serebral kan akımı önemli ölçüde artar. REM uykusu sırasında termoregülasyon yapılamaz, diafragma aktivitesini sürdürsede interkostal ve üst solunum yolu kaslarının çoğu hipotoniktir. Fazik REM, kısa hipopneler ve apnelerle giden düzensiz bir soluk alıp verme ile karakterizedir. Abondan göz hareketleri, sık kas seyirmeleri, kalp hızı ve kan basıncında değişiklikler görülür. Fazik REM, REM'in ortasında, tonik REM ise REM'in başlangıç ve sonunda daha sık görülür(7,100).

2.B.9. Uyku Yoksunluğu

Herkesin aynı miktarda uykuya gereksinimi yoktur ve insanların uyku gereksinimleri kişiden kişiye büyük ölçüde farklılıklar gösterir. Uykunun uzun yaşamla ilişkisini araştıran çalışmalarda, gecede 7–8 saat uyuyan erişkinlerin mortalite hızlarının çok daha az veya çok daha fazla uyuyanlardan daha düşük olduğu bulunmuştur(127).

Birçok birey, klinik bozuklukları ya da kısmi uyku yoksunluklarından dolayı patolojik olarak uyumaktadır. Aşırı uyku toplumsal bir sorundur çünkü, otomobil ya da diğer kazalardan ve performans azalmasından sorumludur(130).

2.B.10. Uyku kalitesini etkileyen faktörler(131).

- 1- Yaşlılık
- 2- Egzersiz
- 3- Çevresel faktörler (gürültü, sıcak vb.)
- 4- İlaçlar, alkol ve sigara

5- Psikolojik ve psikiyatrik problemler

6- Hastalıklar

2.B.11. Uyku Bozuklukları

DSM-IV sınıflandırmasına göre uyku bozuklukları; birincil uyku bozuklukları, başka bir ruhsal bozuklukla ilgili uyku bozuklukları ve diğer uyku bozuklukları olmak üzere üç gruba ayrılır ve ICD-10 sınıflandırması ile benzerlikler gösterir(132).

2.B.11.1. Uyku bozukluklarının sınıflandırılması (DSM IV' göre) (132).

Birincil uyku bozuklukları

I. Dissomniler

- Primer insomniler
- Primer hipersomni
- Narkolepsi
- Solunumla ilişkili uyku bozukları
- Sirkadiyen ritim uyku bozukluğu
- Baska türlü adlandırılmayan dissomniler

Huzursuz bacak sendromu

Noktürnal myoklonus

II. Parasomniler

- Kabus bozukluğu
- Uykuda korku bozukluğu
- Uyurgezerlik bozukluğu
- Başka türlü adlandırılmayan parasomniler

A. Başka bir mental bozuklukla ilişkili uyku bozuklukları

B. Diğer uyku bozuklukları

2.B.11.2. Uyku Bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırılması (133).

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması ise birçoğu sinir sisteminin birincil bozukluğu olan 88 farklı bozukluğu listesine almıştır.

Dissomnialar

İnterensek Uyku Bozuklukları

1. Psikofizyolojik insomni
2. Uyku durumunun yanlış algılaması
3. İdiopatik insomni
4. Narkolepsi
5. Rekürren hipersomni
6. İdiopatik hipersomni
7. Posttravmatik hipersomni
8. Obsturiktif uyku apne sendromu
9. Merkezi uyku apne sendromu
10. Merkezi alveolar hipoventilasyon sendromu
11. Periyodik ekstremite hareket bozukluğu
12. Huzursuz bacak sendromu
13. BTA interensek uyku bozukluğu

Ekstresek Uyku Bozuklukları

1. Uygunsuz uyku hijyeni
2. Çevresel uyku bozukluğu

3. Yükseklik insomnisi
4. Uyku düzeni bozukluğu
5. Yetersiz uyku sendromu
6. Sınırlama uyku bozukluğu
7. Uyku baslangıcıyla ilgili bozukluk
8. İlaç alerjisi insomnisi
9. Nokturnal yeme (içme) sendromu
10. Hipnotiğe bağlı uyku bozukluğu
11. Uyarıcıya bağlı uyku bozukluğu
12. Alkole bağlı uyku bozukluğu
13. Toksine bağlı uyku bozukluğu
14. BTA ekstresek uyku bozukluğu

Sirkadiyen Ritim Uyku Bozuklukları

1. Zaman dilimi değismesi (Jet-Lag) sendromu
2. Değişen mesai saatleri uyku bozukluğu
3. Düzensiz uyku- uyanıklık durumu
4. Gecikmeli uyku evresi sendromu
5. Erken uyku evresi sendromu
6. 24 saat olmayan uyku-uyanıklık bozukluğu
7. BTA sirkadiyen ritim bozukluğu

Parasomniler

Uyanma Bozuklukları

1. Konfüzyonel uyanma
2. Uyurgezerlik
3. Uyku terörü

Uyku- Uyanıklık Geçis Bozuklukları

1. Ritmik hareket bozukluğu
2. Uykuya başlama bozukluğu
3. Uykuda konuşma
4. Nokturnal bacak krampları

Genellikle REM uykusu ile ilgili Parasomniler

1. Kabuslar
2. Uyku paralizisi
3. Uyku ile ilgili Penil Ereksiyon Yetersizliği
4. Uyku ile ilgili ağrılı ereksiyon
5. REM uykusu ile ilgili sinüs arresti
6. REM uykusu davranış bozukluğu

Diğer Parasomniler

1. Uyku bruksizmi
2. Uyku enürezisi
3. Uyku ile ilgili anormal yutma
4. Nokturnal paroksizmal distoni
5. Ani açıklanamayan nokturnal ölüm sendromu

6. Primer horlama
7. Bebek uyku apnesi
8. Konjenital merkezi hipoventilasyon sendromu
9. Ani bebek ölüm sendromu
10. Benin neonetal uyku miyoklonusu
11. BTA diger parasomniler

Tıbbi/ Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkili Uyku Bozuklukları

Mental Bozukluklarla İlgililer

1. Psikozlar
2. Duygudurum bozuklukları
3. Anksiyete bozuklukları
4. Panik bozukluk
5. Alkolizm

Nörolojik Bozukluklarla İlgililer

1. Serebral dejeneratif bozukluklar
2. Demans
3. Parkinsonizm
4. Fatal ailesel insomni
5. Uyku ile ilişkili epilepsi
6. Elektriksel uyku status epileptikus
7. Uyku ile ilişkili bas ağrıları

Diğer Tıbbi Durumlarla İlgililer

1. Uyku hastalığı

2. Nokturnal kardiyak iskemi
3. Kronik obstrüktif pulmoner hastalık
4. Uyku ile ilgili astma
5. Uyku ile ilgili gastroözefageal reflü
6. Peptik ülser hastalığı
7. Fibrosit sendromu

2.B.12. Sirkadiyen ritm uyku bozuklukları

Jet-Lag Tipi: Meridyenler arası uçuşlarda olduğu gibi birkaç zaman dilimini geçen uzun yolculuklar sonucunda kişinin kendi biyolojik saati, gün ışığı ve karanlık senkronizasyonunun dışına çıkar. Bunun sonucunda yeme, uyuma, hormon düzenlenmesi ve beden ısısı ile ilgili değişimler, için bulunulan ortamla uyumsuz bir duruma girecektir(4).

Gecikmeli uyku evresi tipi: Uykuya dalma ve uyanma saatlerinin sürekli şekilde geç olmasıdır.

Değişen çalışma saatleri tipi: Vardiya şeklinde çalışma, vardiya saatlerinde 2-3 günlük gibi sık sık değişiklikler yapılması gibi durumlarda, uyku-uyanıklık düzeninin gece gündüz döngüsüne ters düşmesi sonucu ortaya çıkar(4).

Belirlenmemiş tip: Uyku saatlerinin olması gerekenden öne kayması durumları ile kişinin kendi uyku uyanıklık ritmiyle, 24 saatlik günlük diurnal ritminbirbiriyle uyumsuz olduğu durumlar yer almaktadır(4).

3-GEREÇ VE YÖNTEM

Bu Araştırmada MS hastalarında gözlenen ve genellikle hasta ile hekimin hasta takibinde göz ardı ettikleri uyku bozukluklarının hastalığa eşlik etme oranını araştırmak üzere planlanmıştır. Bu araştırmada Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji polikliniğine Haziran-eylül 2010 tarihleri arasında başvuran 60 hasta değerlendirmeye alındı.

Araştırmaya alınan kişiler arasında uyku düzenini ve kalitesini etkileyebilecek bedensel veya ruhsal bir bozukluğu olanlar veya bu nedenle halen tedavi görenler ve uyku bozukluğu yapabilecek ilaç kullananlar değerlendirmeye alınmadı.

MS hastalarının uyku kalitelerini değerlendirmek amacıyla Ağargün ve ark. tarafından Türkçe' ye uyarlanan, geçerlilik ve güvenilirliği yapılan Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) kullanıldı(ağargun). Ayrıca gündüz aşırı uykululuk değerlendirmesi için tüm dünyada standart olarak kullanılan Epworth Uyku Skalası (EUS) kullanıldı.

PUKİ son bir ay süresindeki uyku kalitesini değerlendirmektedir. PUKİ toplam 24 soru içerir, bunların 19 tanesi öz bildirim sorusu 5'i ise eş veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanan sorulardır. Özbildirim soruları uyku kalitesi ile ilgili değişik faktörleri içerir. Bunlar uyku süresinin, uyku latansının ve uyku ile ilgili özel soruların sıklık ve şiddetinin tahmini ile ilgilidir. Puanlamaya katılan 18 madde, 7 bileşen puanı şeklinde gruplandırılmıştır. Bileşenlerin bazıları tek bir madde ile belirtilmekte, diğer bazıları ise birkaç maddenin gruplandırılması ile elde edilmektedir. Her bir madde 0-3 puan üzerinden değerlendirilir. 7 bileşen puanının toplamı, toplam PUKİ puanını verir. Toplam puan 0- 21 arasında bir değere sahiptir. Toplam puanın yüksekliği, uyku kalitesinin kötü oluşuna işaret eder(134,135,136).

EUS' da sekiz adet günlük aktivite esnasında uykuya yatkınlık sorgulanmaktadır (136) Bu durumlarda hastaların uykuya dalma olasılıklarını sıfır ile üç arasında derecelendirmeleri istenmiştir. Daha sonra derecelendirme sonuçları toplanarak en yüksek 24 puan olabilen toplam değer hastanın Epworth uykululuk skoru olarak belirlenmiştir. Toplam puanın 10 puanın üzerinde olması uyku kalitesinin kötü oluşuna işaret eder(137).

Hastalar PUKİ ve EUS dışında sosyodemografik bilgilerin çay, kahve, alkol ve sigara gibi uykuyu etkileyecek maddelerin kullanım alışkanlıklarının, uyku düzensizliğine bağlı ailesel, sosyal, bedensel ve olası ruhsal sorunların, gün ışığı, gündüz etkinlikleri ve sesin

rahatsız edici etkilerinin ayrıca hastaların atak sayıları, EDSS (Expanded disability status scala) ve kullandıkları tedavilerin değerlendirilebilmesi için ayrı bir soru formu ile değerlendirilmişlerdir.

4-BULGULAR:

Çalışmaya MS tanısı almış olan 43' ü (%71,7) kadın, 17' si (%28,3) erkek toplam 60 hasta alındı. Hastaların verileri 39'u (%69,6) kadın ve 17'si (%30,4) erkek toplam 56 sağlıklı kontrolden elde edilen veriler ile karşılaştırıldı. Hastaların ortalama yaşı $34,5 \pm 9,66$ (18-60 yaş) kontrollerin yaş ortalaması $32,73 \pm 8,73$ (18-52 yaş) olarak değerlendirildi.

YAŞ	GRUP	
	Hasta	Kontrol
18	1	1
20	1	1
21	3	3
22	1	1
23	2	2
24	3	1
25	2	4
26	0	2
27	4	1
28	1	2
29	4	4
30	1	5
31	2	5
32	1	6
33	3	1
34	5	2
35	1	2
36	1	0
37	1	1

YAŞ	GRUP	
	Hasta	Kontrol
38	2	0
39	1	2
40	1	1
41	2	1
42	2	2
43	1	1
44	1	0
45	3	0
46	0	1
47	2	2
48	3	2
49	0	1
50	1	0
51	1	1
52	1	1
60	1	0

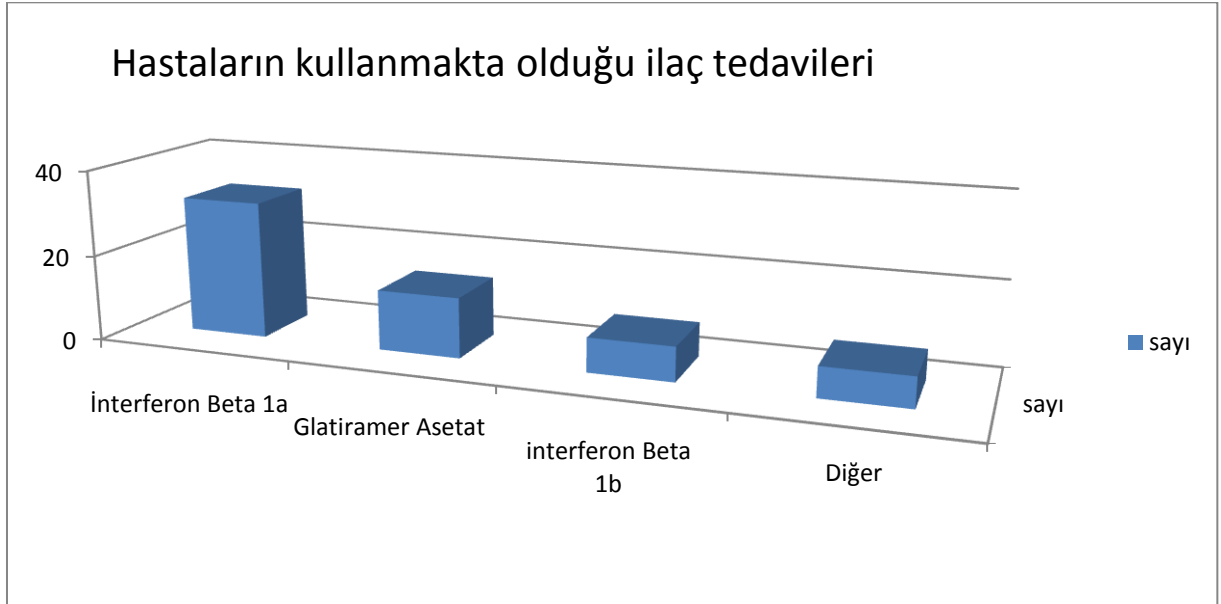
Tablo.10: Hasta ve kontrollerin yaş dağılımları

Tablo11: Hasta ve kontrollerin yaş ortalamaları

	Grup	Kişi Sayısı	Ortalama
Yaş	Hasta	60	34,5
	Kontrol	56	32,7

Çalışmaya alınan hastaların 56 'sı (%93,3) RRMS, 4'ü(%6,7) PPMS' ti. Hastaların 25'i (%41,7) İnterferon Beta 1a sc, 14 'ü (%12,1) Glatiramer Asetat, 7 'si (%11,7) İnterferon Beta 1a İm, 8'i (%13,3) interferon Beta 1b, 6'sı (%10) diğer (azatioprin vb.) tedavileri kullanmaktaydılar.

Grafik 1: Hastaların kullanmakta olduğu ilaç tedavileri



Tablo.12: Hastaların Kullanmakta olduğu ilaç Tedavileri

Kullandığı Tedavi	Sayı
İnterferon Beta 1 a	32
Glatiramer Asetat	14
İnterferon Beta 1 b	8
Diğer	6
Toplam	60

Hastaların EDSS' leri 0,5 ile 4 arasında (ortalama $1,37 \pm 0,70$) değişmekteydi.

Tablo.13: EDSS ve hasta sayıları

EDSS	HASTA SAYISI
0,5	1
1	38
1,5	9
2	7
2,5	1
3	2
4	2

Hastaların atak sayıları 1-15 arasında (ortalama $3,46 \pm 3,64$) değişmekteydi.
Hastaların hastalık yaşları 6 ay ile 15 yıl (ortalama $4,46 \pm 3,42$) arasında değişmektedir.

Tablo.14: Hasta ve MS atak sayıları

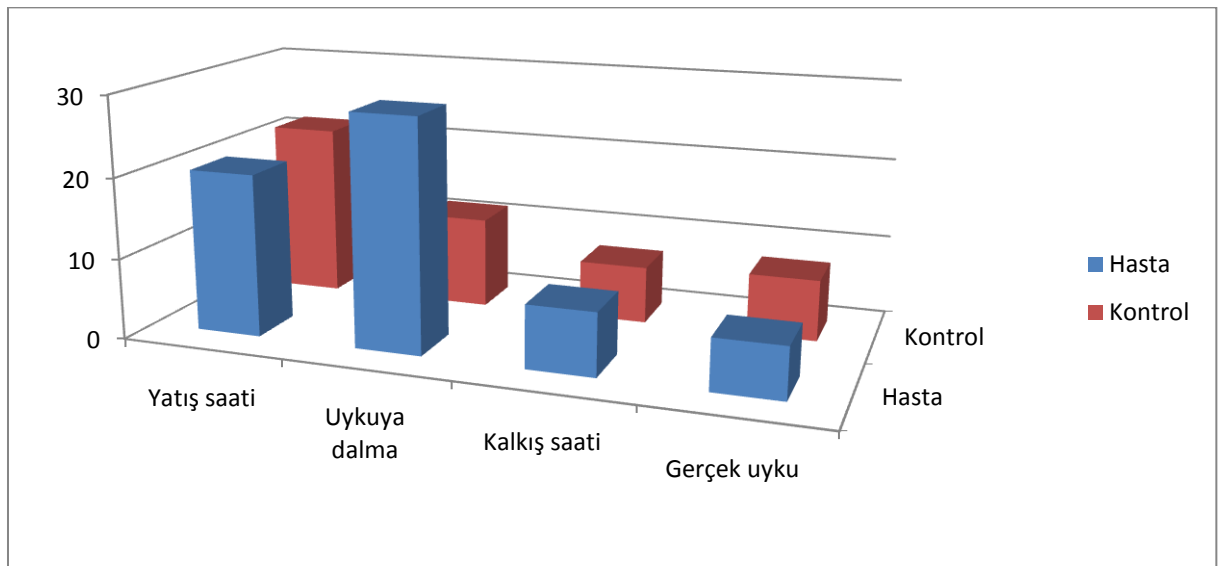
Atak Sayısı	Hasta Sayısı
1	18
2	14
3	11
4	6
5	3
6	1
7	1
8	1
10	2
11	2
15	1

Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi karşılaştırmalarında hastaların ortalama yatma saatleri $20,17 \pm 7,31$, kontrollerin ortalama yatma saatleri $21,61 \pm 5,81$, hastaların uykuya dalma süreleri ortalaması 28,21 dakika kontrollerin uykuya dalma süreleri ortalaması 11,35 dakika, hastaların sabah uyanma saatleri ortalaması 7,30 kontrollerin sabah uyanma saatleri ortalaması 7,12, hastaların gerçek uyku süreleri ortalaması 6,36 saat kontrollerin gerçek uyku süreleri ortalaması 7,61 saat olarak değerlendirildi ($p < 0,01$).

Tablo.15 : Hasta ve kontrollerin uyku süresi, latansı ve yatış-kalkış saatleri ortalaması

	Grup	Kişi Sayısı	Ortalama
Yatış saati	Hasta	60	20,17
	Kontrol	56	21,61
Uykuya dalma	Hasta	60	28,61
	Kontrol	56	11,35
Kalkış saati	Hasta	60	7,80
	Kontrol	56	7,10
Gerçek uyku	Hasta	60	6,36
	Kontrol	56	7,61

Grafik. 2: Hasta ve kontrollerin uyku süresi, latansı ve yatış-kalkış saatleri ortalaması

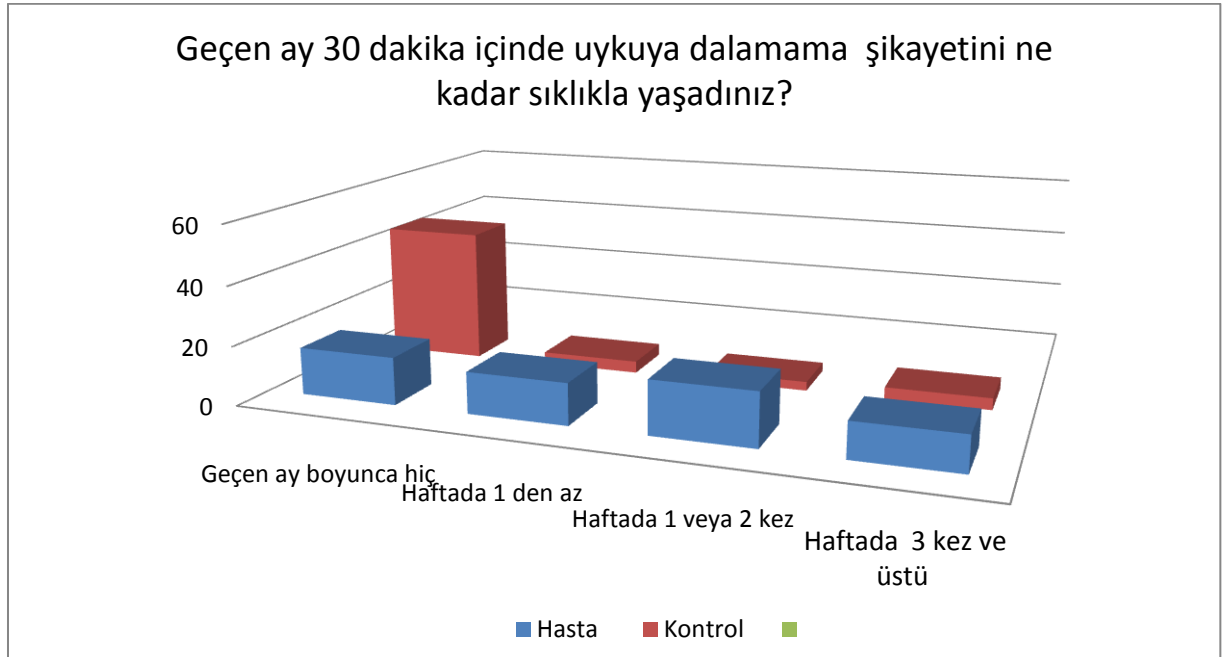


PUKİ 5a şikkındaki ‘Geçen ay 30 dakika içinde uykuya dalamama şikayetini ne kadar sıklıkla yaşadınız?’ Sorusuna hastaların 16’sı (%26,7) geçen ay boyunca hiç, 14’ü (%23,3) haftada 1 den az, 18’i (%30) haftada bir veya iki kez, 12’si (%20) haftada 3 veya daha fazla cevabını verirken kontrollerin 45’i (%80,4) geçen ay boyunca hiç, 4’ü (%7,1) haftada 1 den az, 3’ü (5,4) haftada bir veya iki kez, 4’ü (%7,1) haftada 3 veya daha fazla cevabını verdi (p<0,01).

Tablo.16: “Geçen ay 30 dakika içinde uykuya dalamama şikayetini ne kadar sıklıkla yaşadınız?” sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Geçen ay boyunca hiç	16	45	61
Haftada 1 den az	14	4	18
Haftada 1 veya 2 kez	18	3	21
Haftada 3 veya daha fazla	12	4	16
Toplam	60	56	116

Grafik.3: “Geçen ay 30 dakika içinde uykuya dalamama şikayetini ne kadar sıklıkla yaşadınız?” sorusuna verilen cevaplar

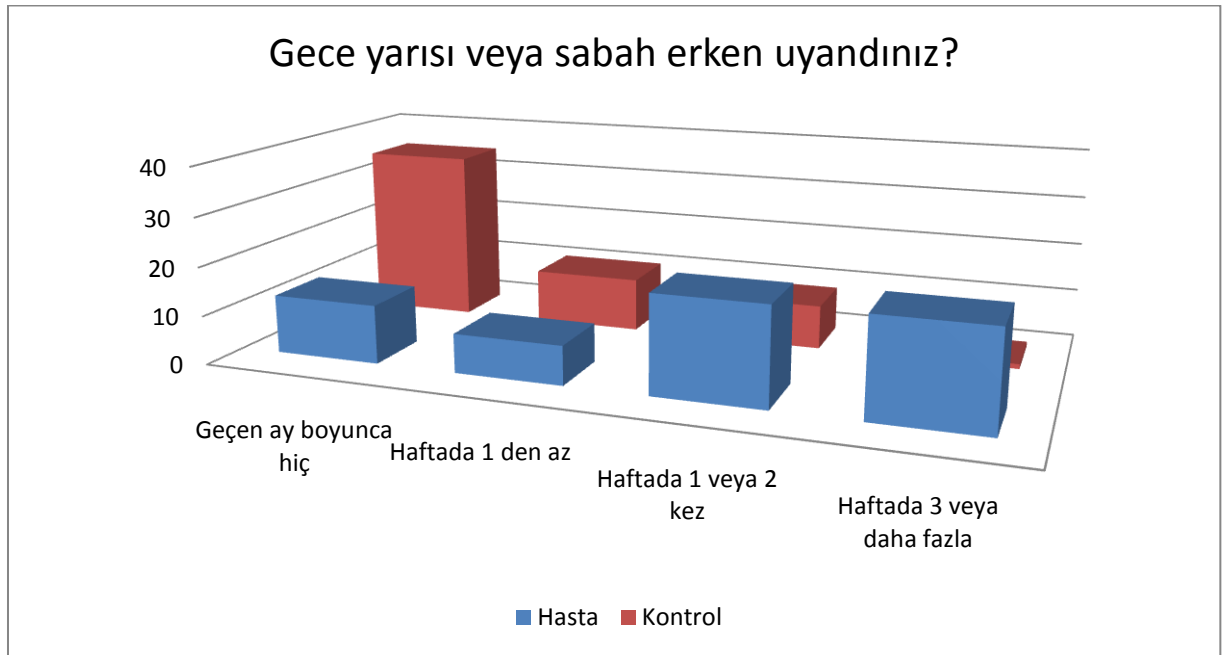


PUKİ 5b şikkındaki ‘Geçen ay ne kadar sıklıkla gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız?’ Sorusuna hastaların 12’si (%20) geçen ay boyunca hiç, 8’i (%13,3) haftada 1 den az, 20’si (%33,3) haftada bir veya iki kez, 20’si (%33,3) haftada 3 veya daha fazla cevabını verirken kontrollerin 35’i (%62,5) geçen ay boyunca hiç, 11’i(%19,6) haftada 1 den az, 9’u (16,1) haftada bir veya iki kez, 1’i (%1,8) haftada 3 veya daha fazla cevabını verdi(p<0,01).

Tablo.17: “Geçen ay ne kadar sıklıkla gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız ?” sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Geçen ay boyunca hiç	12	35	47
Haftada 1 den az	8	11	19
Haftada 1 veya 2 kez	20	9	29
Haftada 3 veya daha fazla	20	1	21
Toplam	60	56	116

Grafik.4: “Geçen ay ne kadar sıklıkla gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız ?” sorusuna verilen cevaplar



PUKİ 5c şikkındaki ‘Geçen ay ne kadar sıklıkla banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız?’ Sorusuna hastaların 34’ü (%56,7) geçen ay boyunca hiç, 8’i (%13,3) haftada 1 den az, 12’si (%20) haftada bir veya iki kez, 6’sı (%10) haftada 3 veya daha fazla cevabını verirken kontrollerin 47’si (%83,9) geçen ay boyunca hiç, 5’i(%8,9) haftada 1 den az, 4’ü (7,1) haftada bir veya iki kez, cevabını verdi. Kontrollerin hiçbiri haftada 3 veya daha fazla cevabını vermedi(p<0,01).

Tablo .18: “Geçen ay ne kadar sıklıkla banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız?” Sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Geçen ay boyunca hiç	34	47	81
Haftada 1 den az	8	5	13
Haftada 1 veya 2 kez	12	4	16
Haftada 3 veya daha fazla	6	0	6
Toplam	60	56	116

Grafik.5: ‘Geçen ay ne kadar sıklıkla banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız?’ Sorusuna verilen cevaplar

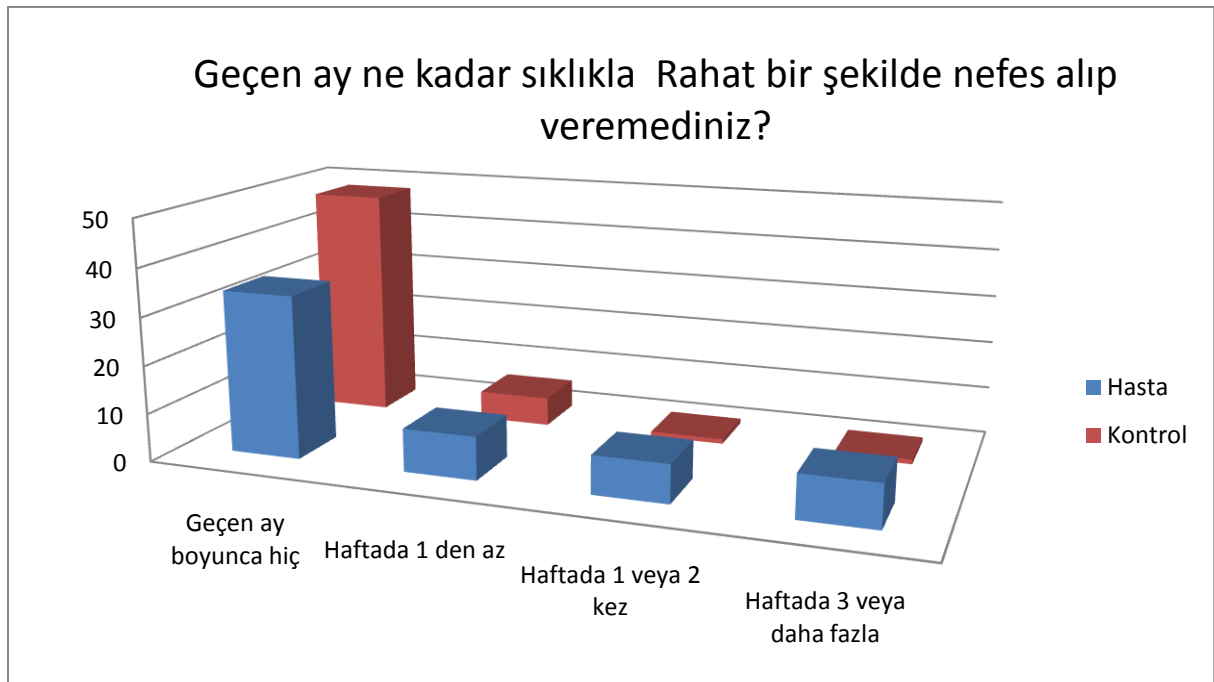


PUKİ 5d şikkındaki ‘Geçen ay ne kadar sıklıkla Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz?’ Sorusuna hastaların 34’ü (%56,7) geçen ay boyunca hiç, 9’u (%15) haftada 1 den az, 8’i (%13,3) haftada bir veya iki kez, 9’u (%15) haftada 3 veya daha fazla cevabını verirken kontrollerin 48’i (%85,7) geçen ay boyunca hiç, 6’sı (%10,7) haftada 1 den az, 1’i (%1,8) haftada bir veya iki kez, 1’i (%1,8) haftada 3 veya daha fazla cevabını verdi(p<0,01).

Tablo .19: “Geçen ay ne kadar sıklıkla Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz?” sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Geçen ay boyunca hiç	34	48	82
Haftada 1 den az	9	6	15
Haftada 1 veya 2 kez	8	1	9
Haftada 3 veya daha fazla	9	1	10
Toplam	60	56	116

Grafik.6: “Geçen ay ne kadar sıklıkla rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz?” sorusuna verilen cevaplar



PUKİ 5e şikkındaki ‘Geçen ay ne kadar sıklıkla Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız?’ Sorusuna hastaların 39’u (%65) geçen ay boyunca hiç, 9’u (%15) haftada 1 den az, 7’si (%11,7) haftada bir veya iki kez,5’i (%8,3) haftada 3 veya daha fazla cevabını verirken kontrollerin 50’si (%89.3) geçen ay boyunca hiç, 4’ü (%7,1) haftada 1 den az, 2’si (%3,6) haftada bir veya iki kez cevabını verdi. Kontrollerin hiçbiri haftada 3 veya daha fazla cevabını vermedi($p<0,01$).

Tablo .20: Geçen ay ne kadar sıklıkla öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız? Sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Geçen ay boyunca hiç	39	50	80
Haftada 1 den az	9	4	13
Haftada 1 veya 2 kez	7	2	9
Haftada 3 veya daha fazla	5	0	5
Toplam	60	56	116

Grafik.7: Geçen ay ne kadar sıklıkla öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız? Sorusuna verilen cevaplar

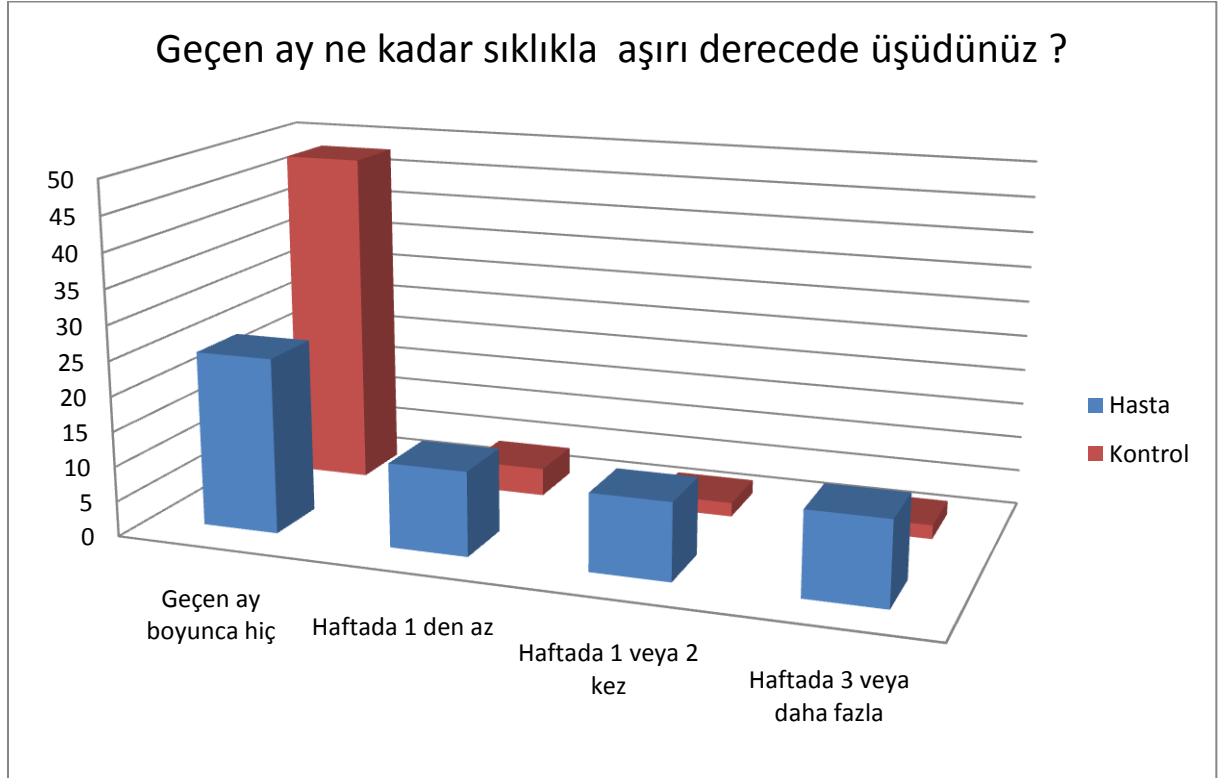


PUKİ 5f şıkındaki ‘Geçen ay ne kadar sıklıkla Aşırı derecede üşüdünüz?’ Sorusuna hastaların 25’i (%41,7) geçen ay boyunca hiç ,12’si (%20) haftada 1 den az, 11’ i (%18,3) haftada bir veya iki kez, 12’ si (%20) haftada 3 veya daha fazla cevabını verirken kontrollerin 48’i (%85,7) geçen ay boyunca hiç, 4’ü (%7,1) haftada 1 den az, 2’si (%3,6) haftada bir veya iki kez, 2’si (%3,6) haftada 3 veya daha fazla cevabını verdi(p<0,01).

Tablo.21:” Geçen ay ne kadar sıklıkla aşırı derecede üşüdünüz ?” Sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Geçen ay boyunca hiç	25	48	73
Haftada 1 den az	12	4	16
Haftada 1 veya 2 kez	11	2	13
Haftada 3 veya daha fazla	12	2	14
Toplam	60	56	116

Grafik.8:” Geçen ay ne kadar sıklıkla aşırı derecede üşüdünüz ?” Sorusuna verilen cevaplar

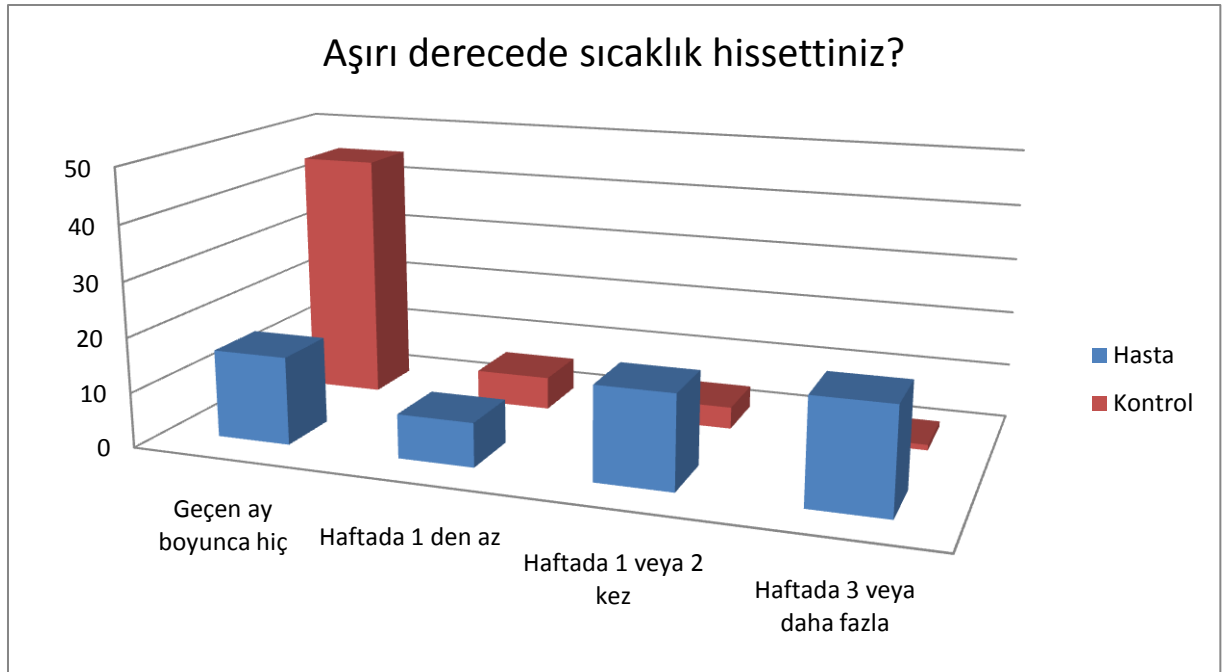


PUKİ 5g şikkındaki ‘Geçen ay ne kadar sıklıkla Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz ?’ Sorusuna hastaların 16’sı (%26,7) geçen ay boyunca hiç, 8’i (%13,3) haftada 1 den az, 17’si (%28,3) haftada bir veya iki kez, 19’u (%31,7) haftada 3 veya daha fazla cevabını verirken kontrollerin 45’i (%80,4) geçen ay boyunca hiç, 6’ sı (%10,7) haftada 1 den az, 4’ü (%7,1) haftada bir veya iki kez, 1’ii (%1,8) haftada 3 veya daha fazla cevabını verdi(p<0,01).

Tablo .22: “Geçen ay ne kadar sıklıkla aşırı derecede sıcaklık hissettiniz ?” sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Geçen ay boyunca hiç	16	45	61
Haftada 1 den az	8	6	14
Haftada 1 veya 2 kez	17	4	21
Haftada 3 veya daha fazla	19	1	20
Toplam	60	56	116

Grafik.9: “Geçen ay ne kadar sıklıkla aşırı derecede sıcaklık hissettiniz ?” sorusuna verilen cevaplar



PUKİ 5h şikkındaki ‘Geçen ay ne kadar sıklıkla kötü rüyalar gördünüz ?’ Sorusuna hastaların 33’ü (%55) geçen ay boyunca hiç, 11’i (%18,3) haftada 1 den az, 10’u (%16,7) haftada bir veya iki kez, 6’sı (%10) haftada 3 veya daha fazla cevabını verirken kontrollerin 47’si (%83,9) geçen ay boyunca hiç, 6’sı (%10,7) haftada 1 den az, 3’ü (%5,4) haftada bir veya iki kez cevabını verdi. Kontrollerin hiçbiri haftada 3 veya daha fazla cevabını vermedi($p<0,01$).

Tablo.19: Geçen ay ne kadar sıklıkla kötü rüyalar gördünüz ?” sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Geçen ay boyunca hiç	33	47	80
Haftada 1 den az	11	6	17
Haftada 1 veya 2 kez	10	3	13
Haftada 3 veya daha fazla	6	0	6
Toplam	60	56	116

Grafik.10: Geçen ay ne kadar sıklıkla kötü rüyalar gördünüz ?” sorusuna verilen cevaplar



PUKİ 51 şikkındaki ‘Geçen ay ne kadar sıklıkla ağrı duydunuz ?’ Sorusuna hastaların 21’i (%35) geçen ay boyunca hiç ,9’u (%15) haftada 1 den az, 13’ ü (%21,7) haftada bir veya iki kez, 17’ si (%28,3) haftada 3 veya daha fazla cevabını verirken kontrollerin 48’i (%85,7) geçen ay boyunca hiç, 5’i (%8,9) haftada 1 den az, 1’si (%1,8) haftada bir veya iki kez, 2’si (%3,6) haftada 3 veya daha fazla cevabını verdi(p<0,01).

Tablo.24: “Geçen ay ne kadar sıklıkla ağrı duydunuz ?” sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Geçen ay boyunca hiç	21	48	69
Haftada 1 den az	9	5	14
Haftada 1 veya 2 kez	13	1	14
Haftada 3 veya daha fazla	17	2	19
Toplam	60	56	116

Grafik.11: “Geçen ay ne kadar sıklıkla ağrı duydunuz ?” sorusuna verilen cevaplar

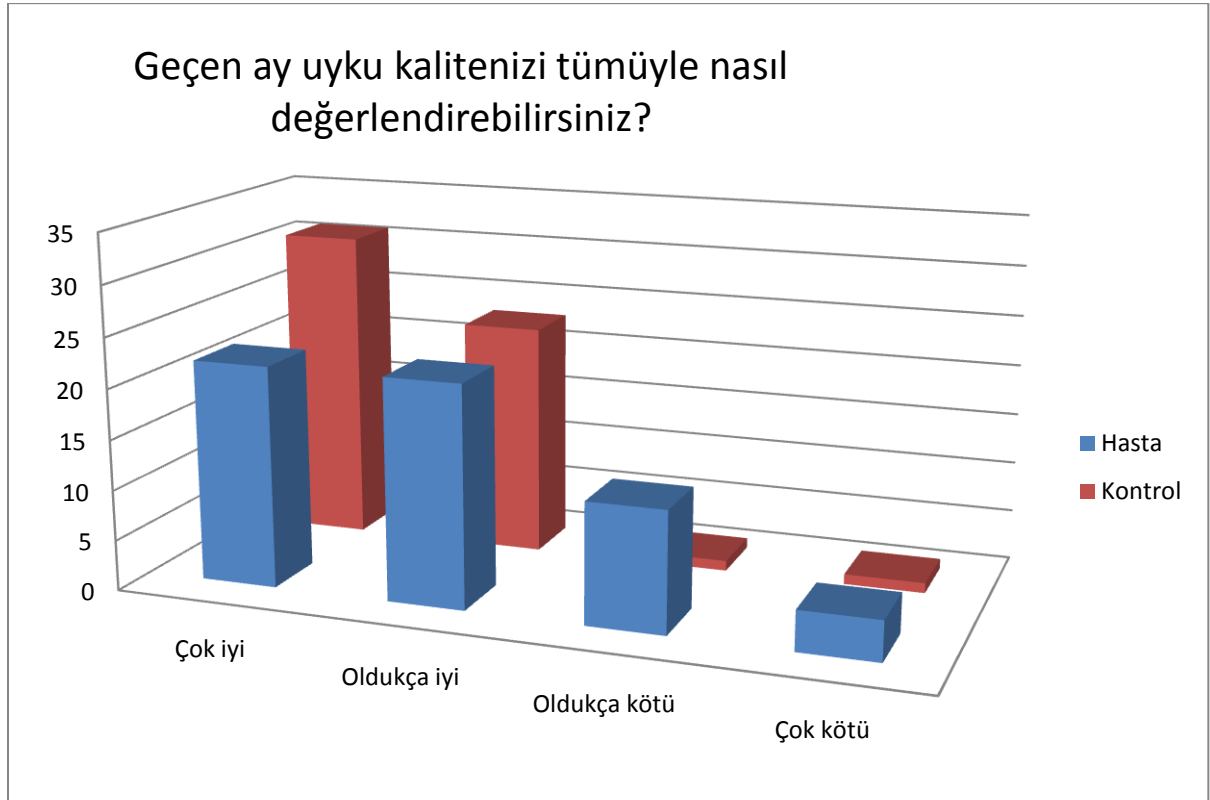


PUKİ 6 şıkkındaki Geçen ay uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz? sorusuna hastaların 22'si (%36,7) Çok iyi, 22'si (%36,7) Oldukça iyi, 12'si (%20) oldukça kötü, 4'ü (%6,7) Çok kötü cevabını verirken kontrollerin 31'i (%55,4) Çok iyi, 23 'ü (%41,1) Oldukça iyi, 1'i (1,8) oldukça kötü, 1'i (1,8) çok kötü cevabını verdi($p<0,01$).

Tablo.25: “Geçen ay uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?” sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Çok iyi	22	31	53
Oldukça iyi	22	23	45
Oldukça kötü	12	1	13
Çok kötü	4	1	5
Toplam	60	56	116

Grafik.12: : “Geçen ay uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?” sorusuna verilen cevaplar



PUKİ 7 şikkındaki ‘Geçen ay , uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli reçetesiz) aldınız?’ Sorusuna hastaların 48’i (%80) geçen ay boyunca hiç, 5’i (%8,3) haftada 1 den az, 1’ i (% 1,7) haftada bir veya iki kez, 6’ sı (%10) haftada 3 veya daha fazla cevabını verirken kontrollerin 56’sı (%100) geçen ay boyunca hiç cevabını verdi(p<0,01)

Tablo.26: “Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı aldınız?” sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Geçen ay boyunca hiç	48	56	69
Haftada 1 den az	5	0	14
Haftada 1 veya 2 kez	1	0	14
Haftada 3 veya daha fazla	6	0	19
Toplam	60	56	116

Grafik.13: “Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı aldınız?” sorusuna verilen cevaplar



PUKİ 8 şikkındaki ‘Geçen ay araba sürerken , yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız ?’ Sorusuna hastaların 29’u (%48,3) geçen ay boyunca hiç , 12 si (%20) haftada 1 den az, 13’ ü (%21,7) haftada bir veya iki kez, 6’ sı (%10) haftada 3 veya daha fazla cevabını verirken kontrollerin 50’si (%89,3) geçen ay boyunca hiç, 4’ü (%7,1) haftada 1 den az, 2’si (%3,6) haftada bir veya iki kez cevabını verdi . Kontrollerin hiçbiri haftada 3 veya daha fazla cevabını vermedi($p<0,01$).

Tablo.27: “Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?” sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Geçen ay boyunca hiç	29	50	69
Haftada 1 den az	12	4	16
Haftada 1 veya 2 kez	13	2	15
Haftada 3 veya daha fazla	6	0	6
Toplam	60	56	116

Grafik.14: “Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?” sorusuna verilen cevaplar

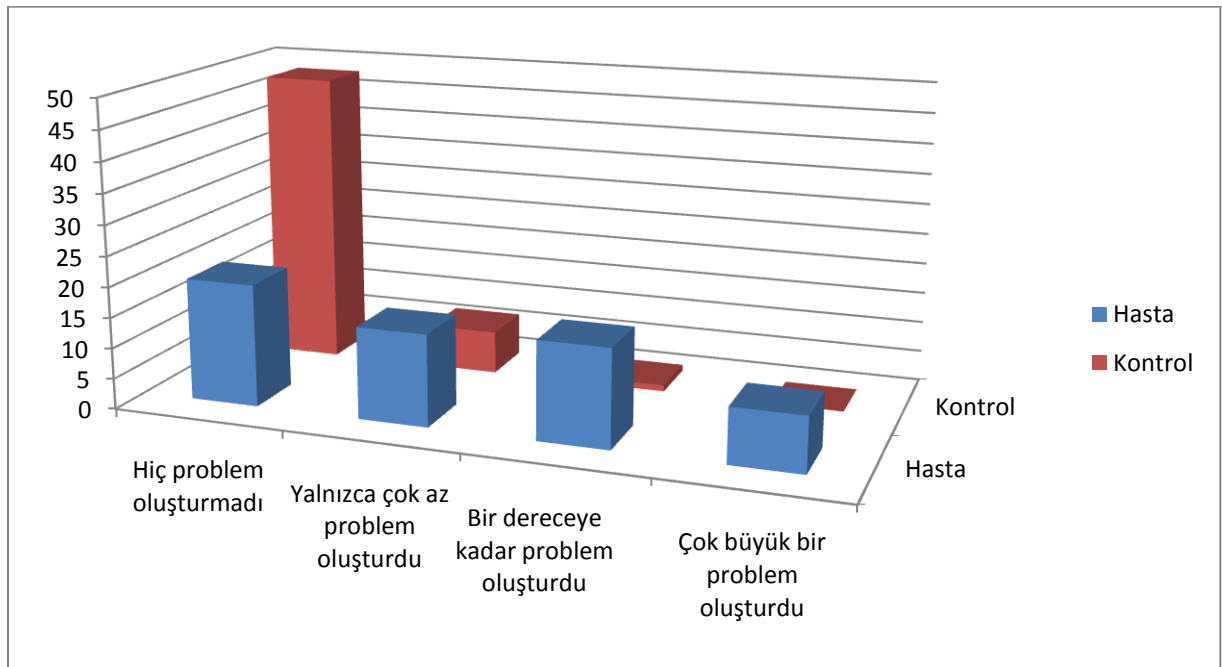


PUKİ 9 şikkındaki ‘Geçen ay ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?’ Sorusuna hastaların 20’si (%33,3) hiç problem oluşturmadı, 15’i (%25) yalnızca çok az problem oluşturdu, 16’sı (%26,7) bir dereceye kadar problem oluşturdu, 9’u (%15) çok büyük bir problem oluşturdu cevabını verirken kontrollerin 48’i (%85,7) hiç problem oluşturmadı, 7’si (%12,5) yalnızca çok az problem oluşturdu cevabını verdi . Kontrollerin hiçbiri çok büyük bir problem oluşturdu cevabını vermedi($p<0,01$).

Tablo.28: “Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?” sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Hiç problem oluşturmadı	20	48	68
Yalnızca çok az problem oluşturdu	15	7	22
Bir dereceye kadar problem oluşturdu	16	1	17
Çok büyük bir problem oluşturdu	9	0	9
Toplam	60	56	116

Grafik.15: “Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?” sorusuna verilen cevaplar

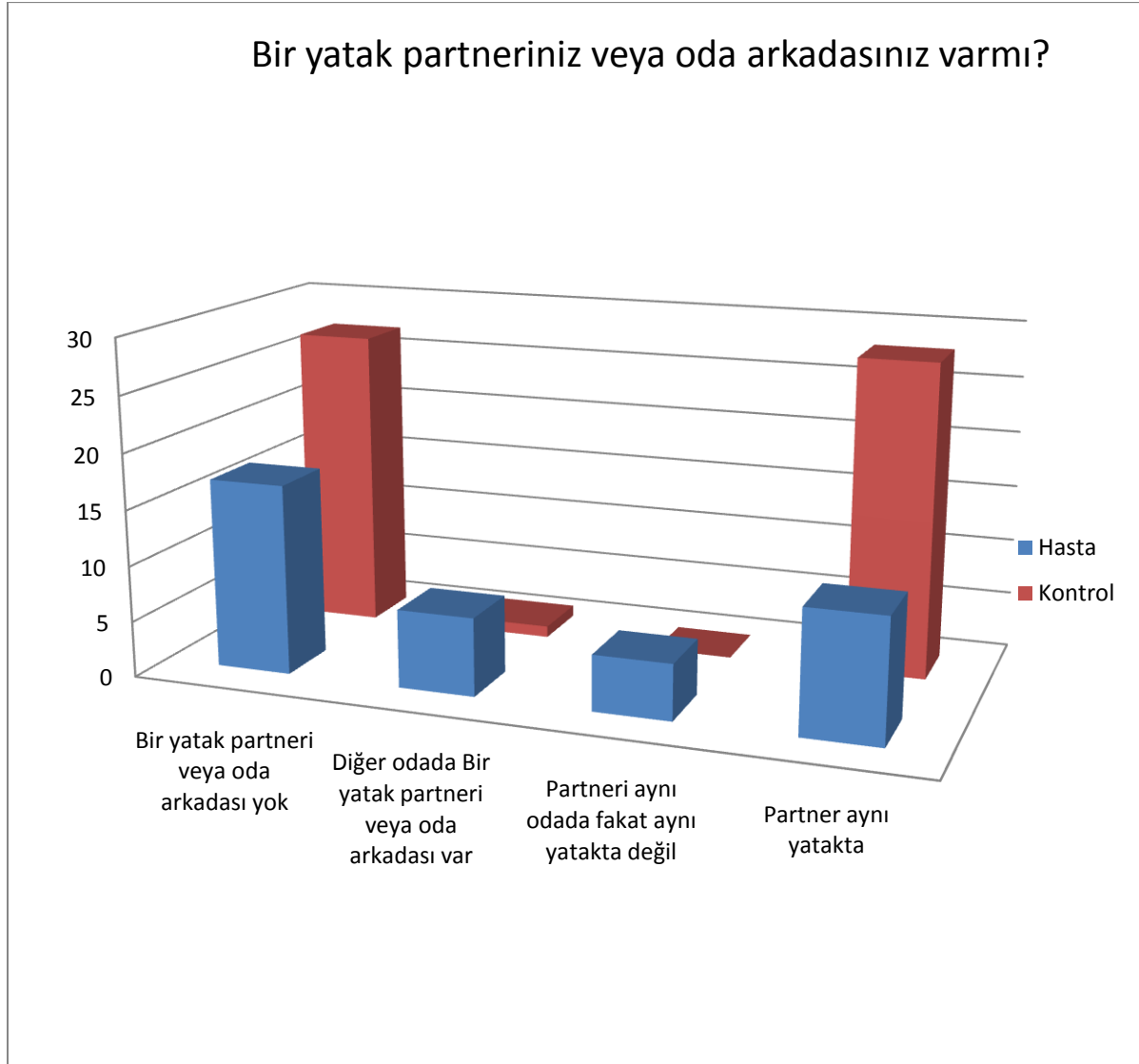


PUKİ 10 şikkındaki ‘Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız varmı?’ sorusuna hastaların 17’i (%28,3) bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok, 7’ si (%11,7) diğer odada bir yatak partneri veya oda arkadaşı var, 5 ‘i (%8,3) partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil, 31 ‘i (%51,7) partner aynı yatakta cevabını verirken kontrollerin 27si (%48,2) bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok, 1’i (%1,8) diğer odada bir yatak partneri veya oda arkadaşı var, 28 ‘i (%50) partner aynı yatakta cevabını verdi. Kontrollerin hiçbiri partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil cevabını vermedi(p<0,01).

Tablo.29:”Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız varmı?” sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok	17	27	44
Diğer odada Bir yatak partneri veya oda arkadaşı var	7	1	8
Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil	5	0	5
Partner aynı yatakta	31	28	59
Toplam	60	56	116

Grafik.16: “Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız varmı?” sorusuna verilen cevaplar

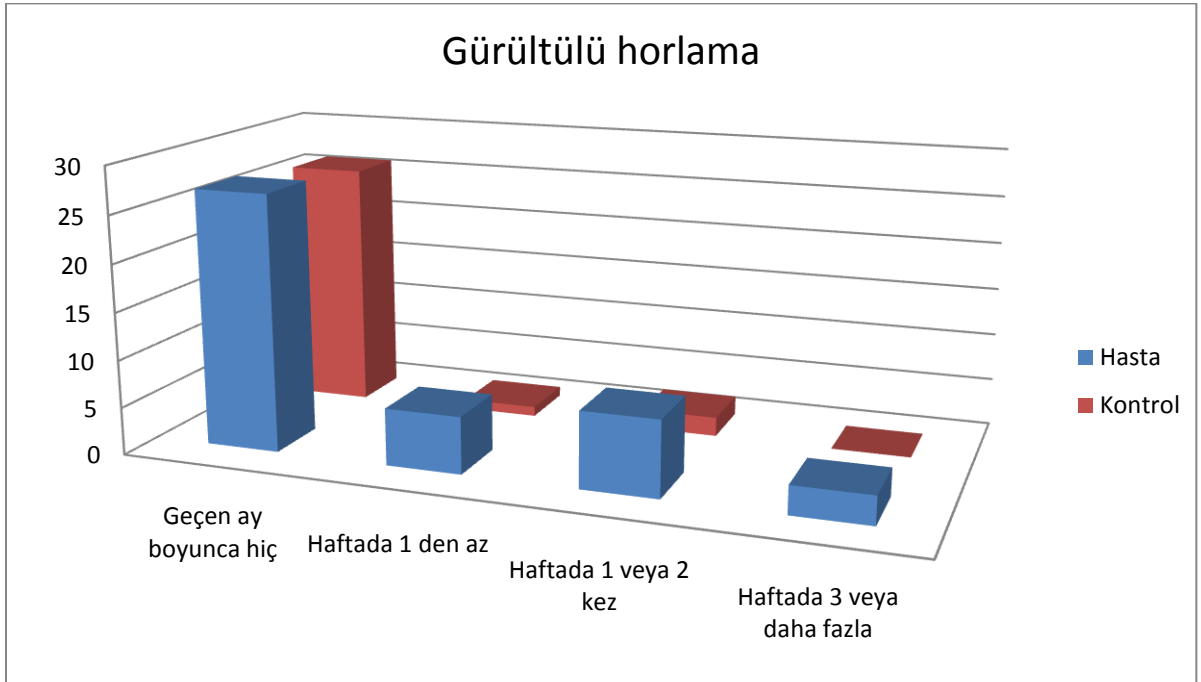


PUKİ 11a şikkındaki ‘Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay gürültülü horlama durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun?’ Sorusuna hastaların 28’i (%62,2) geçen ay boyunca hiç, 6’sı (%13,3) haftada 1 den az, 8’i (%17,8) haftada bir veya iki kez, 3’ü (% 6,7) haftada 3 veya daha fazla cevabını verirken kontrollerin 26’sı (%89,7) geçen ay boyunca hiç, 1’i (%3,4) haftada 1 den az, 2’si (%6,9) haftada bir veya iki kez cevabını verdi . Kontrollerin hiçbiri haftada 3 veya daha fazla cevabını vermedi (p<0,01).

Tablo.30: “Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay gürültülü horlama durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun?” sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Geçen ay boyunca hiç	27	26	53
Haftada 1 den az	6	1	7
Haftada 1 veya 2 kez	8	2	10
Haftada 3 veya daha fazla	3	0	3
Toplam	45	29	74

Grafik.17: “Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay gürültülü horlama durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun?” sorusuna verilen cevaplar



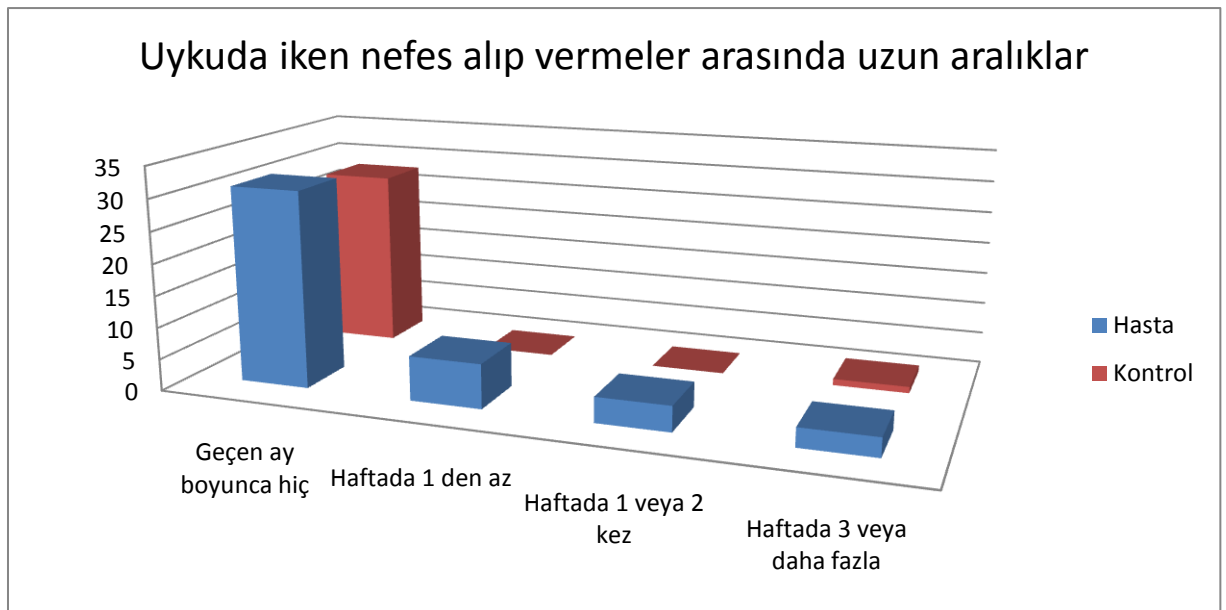
PUKİ 11b şikkındaki ‘Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun?’ Sorusuna hastaların 31’i (%68,9) geçen ay boyunca hiç, 7’si (%15,6)

haftada 1 den az, 4'ü (%8,9) haftada bir veya iki kez, 3'ü (% 6,7) haftada 3 veya daha fazla cevabını verirken kontrollerin 28'i (%96,6) geçen ay boyunca hiç, 1'i (%3,4) haftada 3 veya daha fazla cevabını verdi . Kontrollerin hiçbiri haftada 1 den az ve haftada bir veya iki kez cevaplarını vermedi($p<0,01$).

Tablo.31: ‘Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun?’ sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Geçen ay boyunca hiç	31	28	59
Haftada 1 den az	7	0	7
Haftada 1 veya 2 kez	4	0	4
Haftada 3 veya daha fazla	3	1	4
Toplam	45	29	74

Grafik.18: ‘Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun?’ sorusuna verilen cevaplar

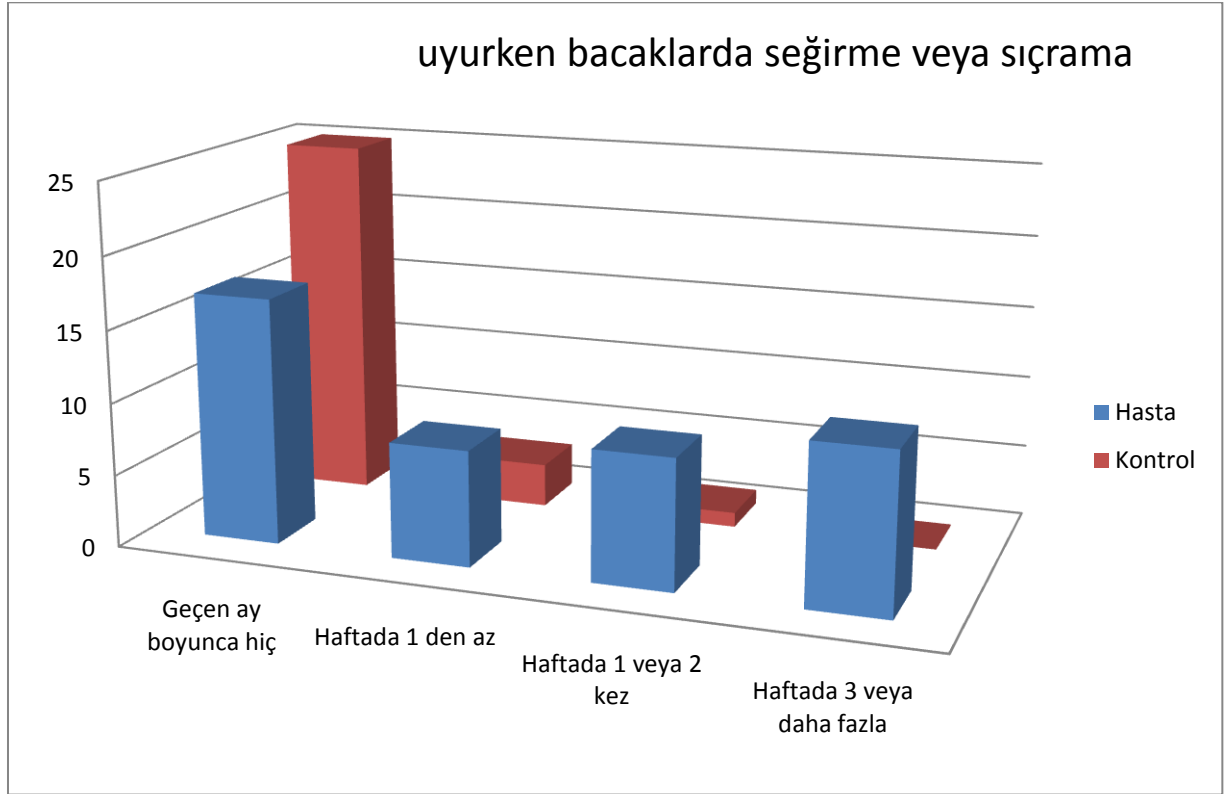


PUKİ 11c şikkındaki ‘Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun?’ Sorusuna hastaların 17’si (%37,8) geçen ay boyunca hiç, 8’i (%17,8) haftada 1 den az, 9’u (%20) haftada bir veya iki kez, 11’i (% 24,4) haftada 3 veya daha fazla cevabını verirken kontrollerin 25’i (%86,2) geçen ay boyunca hiç, 3’ü (%10,3) haftada 1 den az, 1’i (%3,4) haftada bir veya iki kez cevabını verdi . Kontrollerin hiçbiri haftada 3 veya daha fazla cevabını vermedi(p<0,01).

Tablo.32: “Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun?” sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Geçen ay boyunca hiç	17	25	42
Haftada 1 den az	8	3	11
Haftada 1 veya 2 kez	9	1	10
Haftada 3 veya daha fazla	11	0	11
Toplam	45	29	74

Grafik.19: “Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun?” sorusuna verilen cevaplar

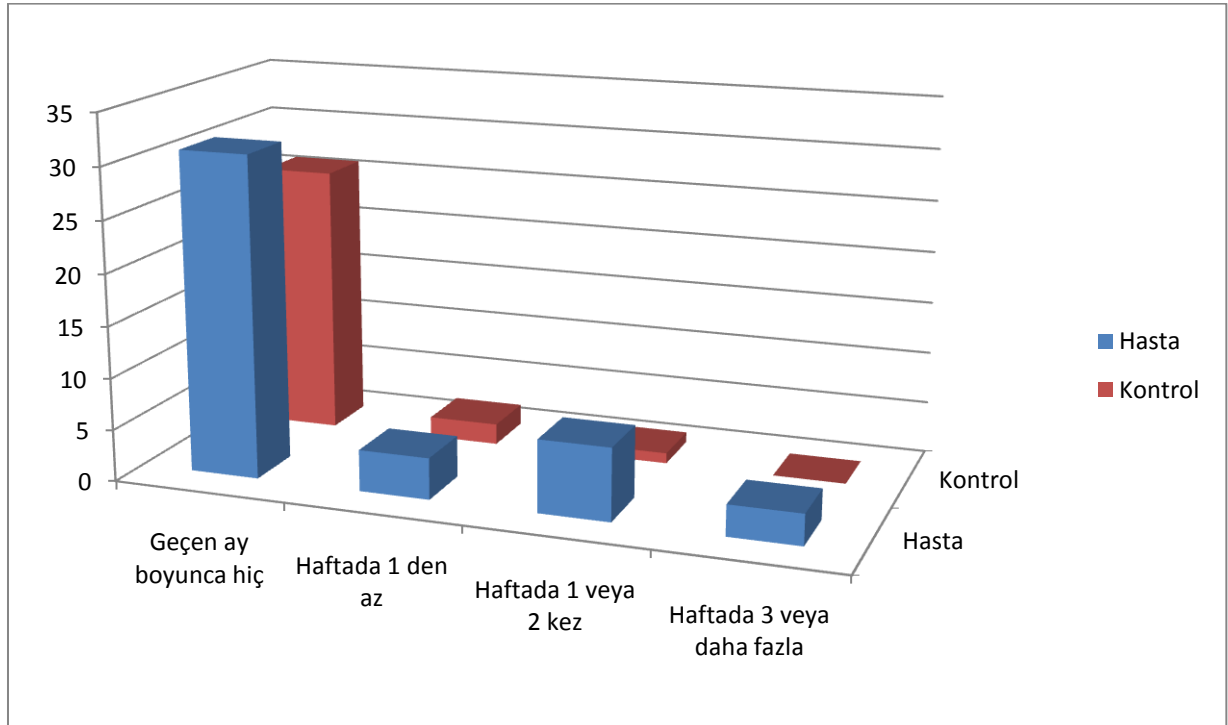


PUKİ 11d şikkındaki ‘Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun?’ Sorusuna hastaların 31’i (%68,9) geçen ay boyunca hiç, 4’ü (%8,9) haftada 1 den az, 7’si (%15,6) haftada bir veya iki kez, 3’ü (% 6,7) haftada 3 veya daha fazla cevabını verirken kontrollerin 26’sı (%89,7) geçen ay boyunca hiç, 2’si (%6,9) haftada 1 den az, 1’i (%3,4) haftada bir veya iki kez cevabını verdi . Kontrollerin hiçbiri haftada 3 veya daha fazla cevabını vermedi($p<0,01$).

Tablo.33: “Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun? “
Sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Geçen ay boyunca hiç	31	26	57
Haftada 1 den az	4	2	6
Haftada 1 veya 2 kez	7	1	8
Haftada 3 veya daha fazla	3	0	0
Toplam	45	29	74

Grafik.20: “Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık durumunu ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun? “
Sorusuna verilen cevaplar

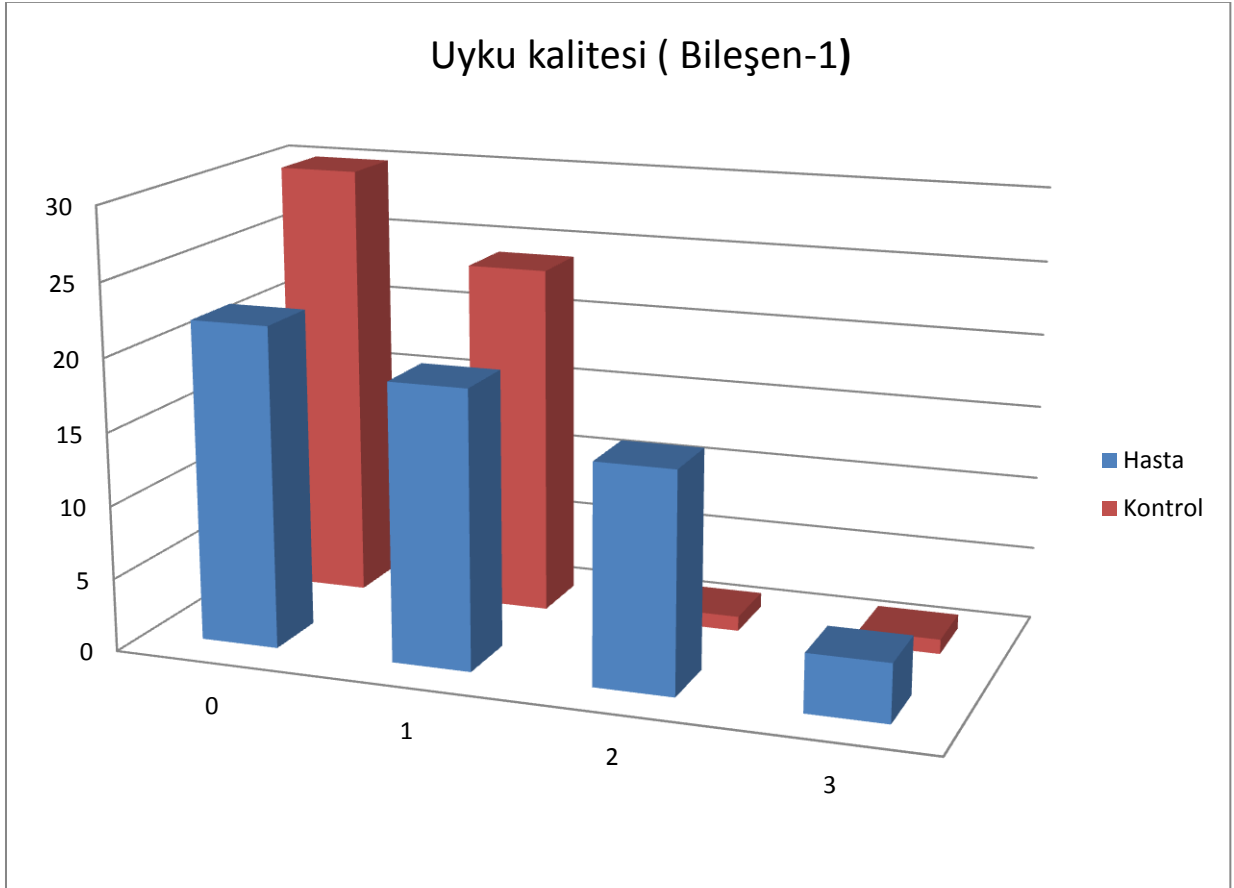


PUKİ Bileşen 1 Puanı değerlendirmesinde hastaların 22’si (%36,7) 0 puan, 19 ‘u (%31,7) 1 puan, 15’i (%25) 2 puan, 4’ü (%6,7) 3 puan aldılar. Kontrollerin 30’u (%53,6) 0 puan, 24’ü (%42,9) 1 puan, 1’i (%1,8) 2 puan, 1’i (%1,8) 3 puan aldılar (P<0,01).

Tablo.34: Uyku kalitesi (Bileşen-1)

Puan	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
0	22	30	57
1	19	24	6
2	15	1	8
3	4	1	0
Toplam	60	56	116

Grafik.21: Uyku kalitesi (Bileşen-1)

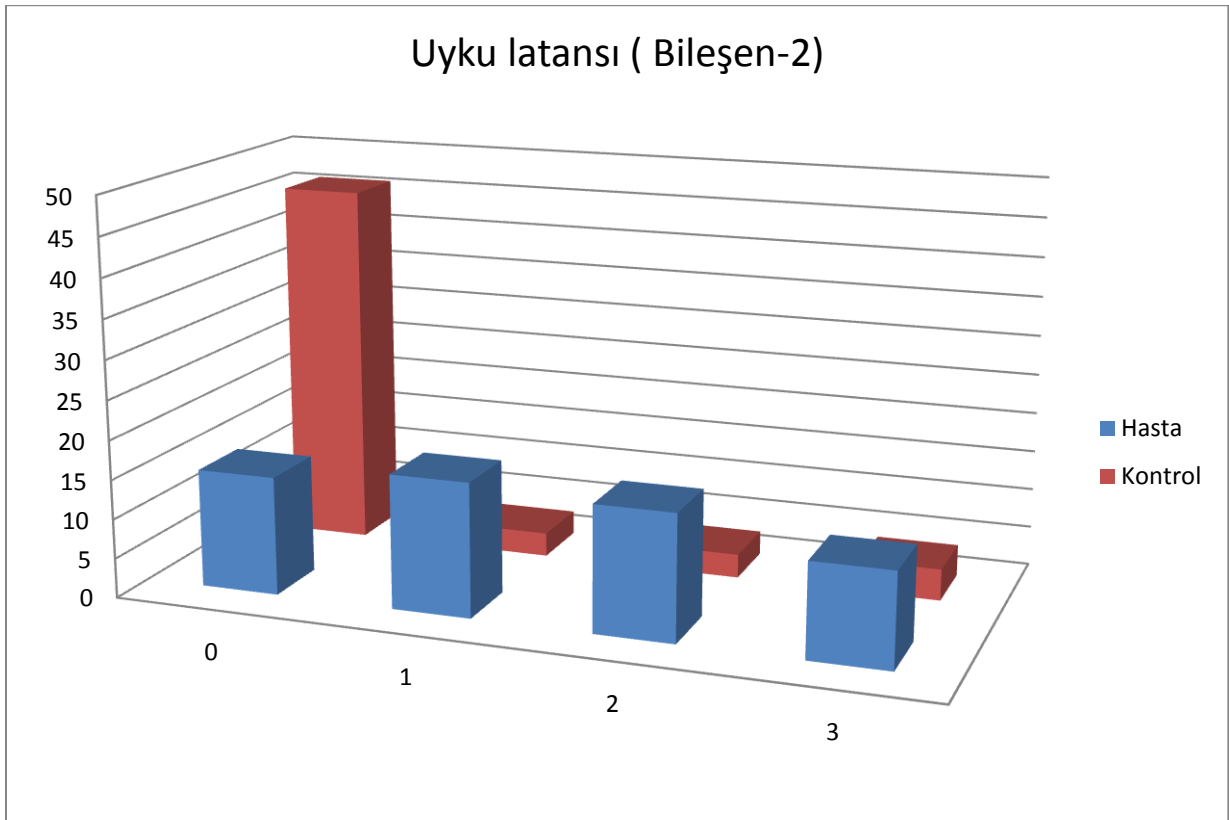


PUKİ Bileşen 2 Puanı değerlendirmesinde hastaların 15'i (%25) 0 puan, 17'si (%28,3) 1 puan, 16'sı (%26,7) 2 puan, 12'si (%20) 3 puan aldılar. Kontrollerin 46'sı (%82,1) 0 puan, 3'ü (%5,4) 1 puan, 3'ü (%5,4) 2 puan, 4'ü (%6,7) 3 puan aldılar($p<0,01$).

Tablo.35: Uyku latansı (Bileşen-2)

Puan	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
0	15	46	61
1	17	3	20
2	16	3	19
3	12	4	16
Toplam	60	56	116

Grafik.22: Uyku latansı (Bileşen-2)

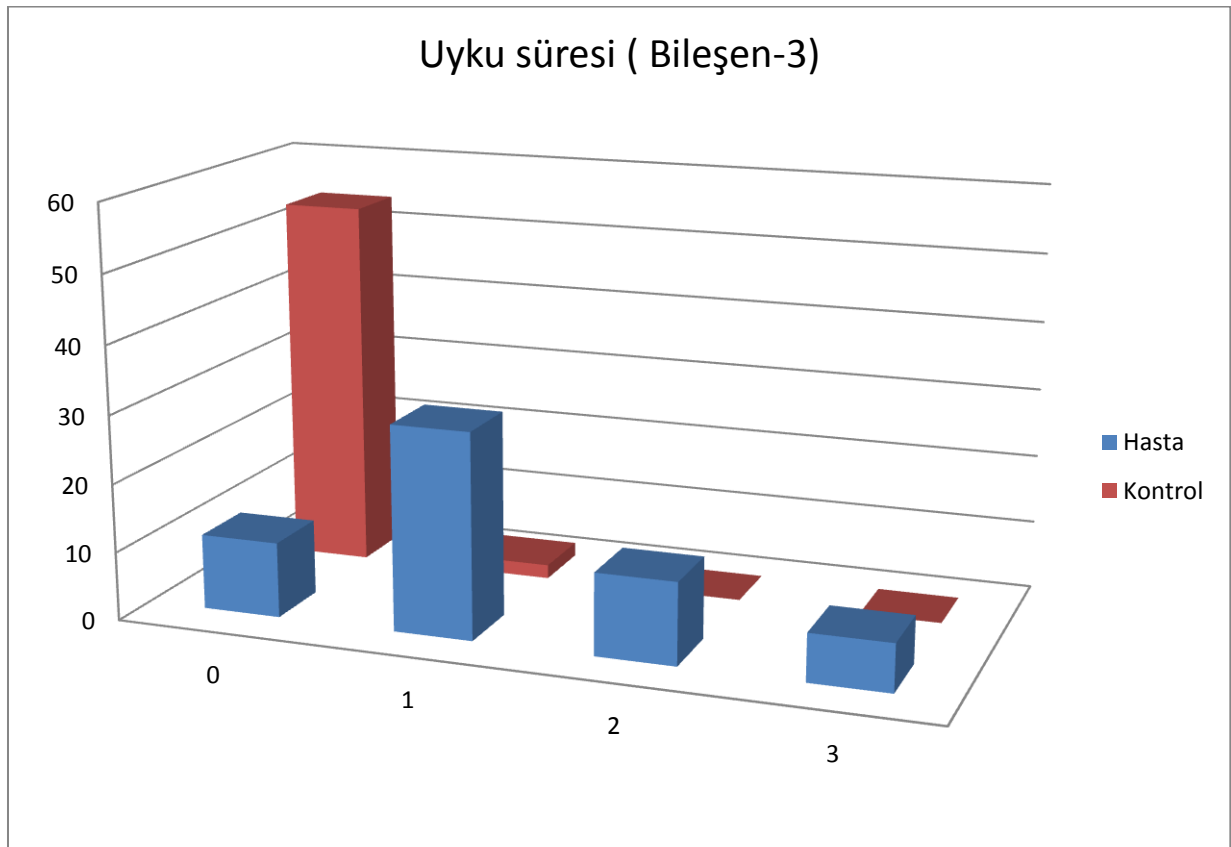


PUKİ Bileşen 3 Puanı değerlendirmesinde hastaların 11'i (%18,3) 0 puan, 30' u (%50) 1 puan, 12'si (%20) 2 puan, 7'si (%11,7) 3 puan aldılar. Kontrollerin 54'ü (%96,4) 0 puan, 2'si (%3,6) 1 puan aldılar($p<0,01$).

Tablo.36: Uyku süresi (Bileşen-3)

Puan	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
0	11	54	65
1	30	2	32
2	12	0	12
3	7	0	7
Toplam	60	56	116

Grafik.23: Uyku süresi (Bileşen-3)

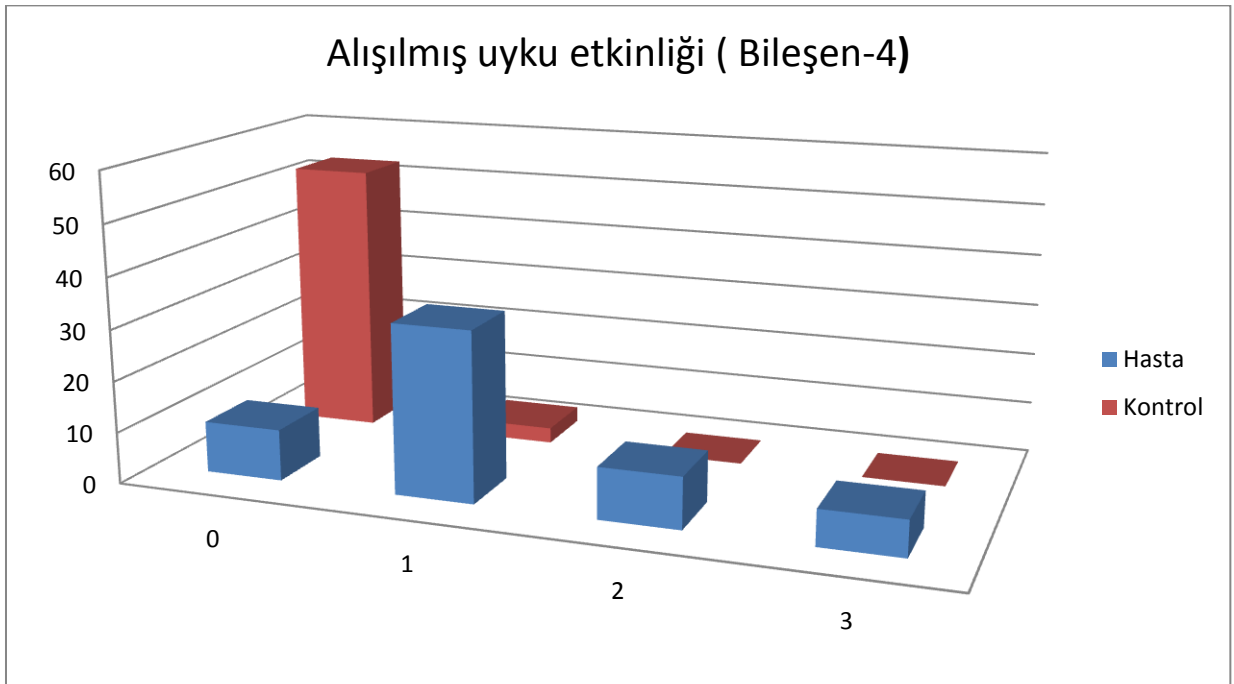


PUKİ Bileşen 4 Puanı değerlendirmesinde hastaların 10'u (%16,7) 0 puan, 10'u (%16,7) 1 puan, 10'u (%16,7) 2 puan, 7'si (%11,7) 3 puan aldılar. Kontrollerin 53'ü (%94,6) 0 puan, 3'ü (%5,4) 1 puan, aldılar($p < 0,01$).

Tablo.37: Alışılmış uyku etkinliği (Bileşen-4)

Puan	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
0	10	53	63
1	33	3	36
2	10	0	10
7	7	0	7
Toplam	60	56	116

Grafik.24: Alışılmış uyku etkinliği (Bileşen-4)

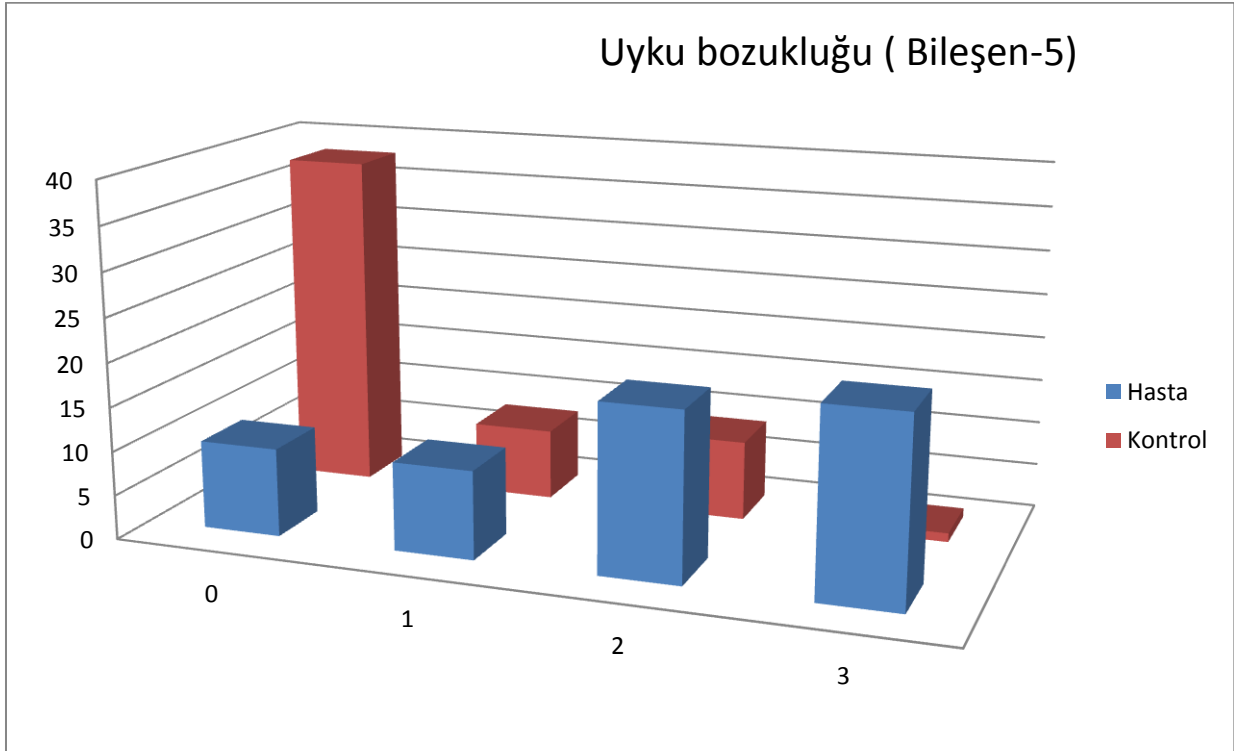


PUKİ Bileşen 5 Puanı değerlendirmesinde hastaların 10'u (%16,7) 0 puan, 19 'u (%31,7) 1 puan, 19'u (%31,7) 2 puan, 21'i (%35) 3 puan aldılar. Kontrollerin 38'i (%67,9) 0 puan, 8'i (%14,3) 1 puan, 9'u (%16,1) 2 puan, 1'i (%1,8) 3 puan aldılar($p<0,01$).

Tablo.38: Uyku bozukluğu (Bileşen-5)

Puan	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
0	10	38	48
1	10	8	18
2	19	9	28
3	21	1	22
Toplam	60	56	116

Grafik.25: Uyku bozukluğu (Bileşen-5)

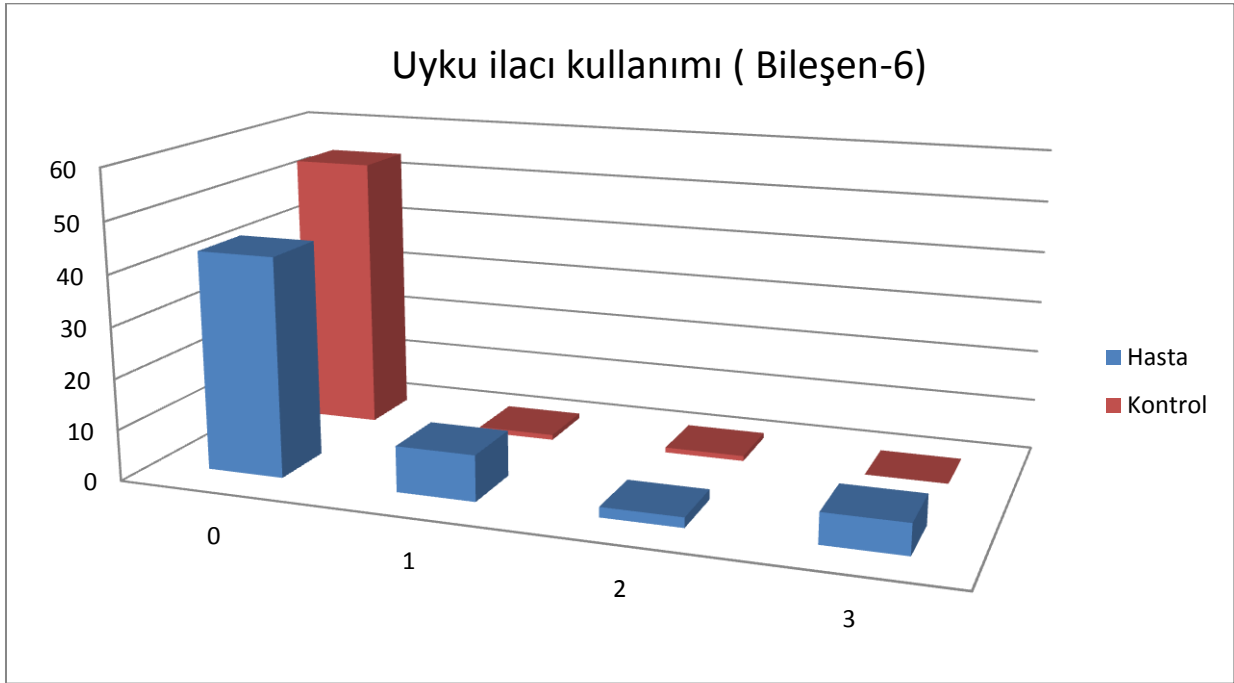


PUKİ Bileşen 6 Puanı değerlendirmesinde hastaların 43'ü (%71,7) 0 puan, 9 'u (%15) 1 puan, 2'si (%3,3) 2 puan, 6'sı (%10) 3 puan aldılar. Kontrollerin 54'ü (%96,4) 0 puan, 1'i (%1,8) 1 puan, 1'i (%1,8) 2 puan aldılar($p<0,01$).

Tablo.39: Uyku ilacı kullanımı (Bileşen-6)

Puan	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
0	43	54	97
1	9	1	10
2	2	1	3
3	6	0	6
Toplam	60	56	116

Grafik.26: Uyku ilacı kullanımı (Bileşen-6)

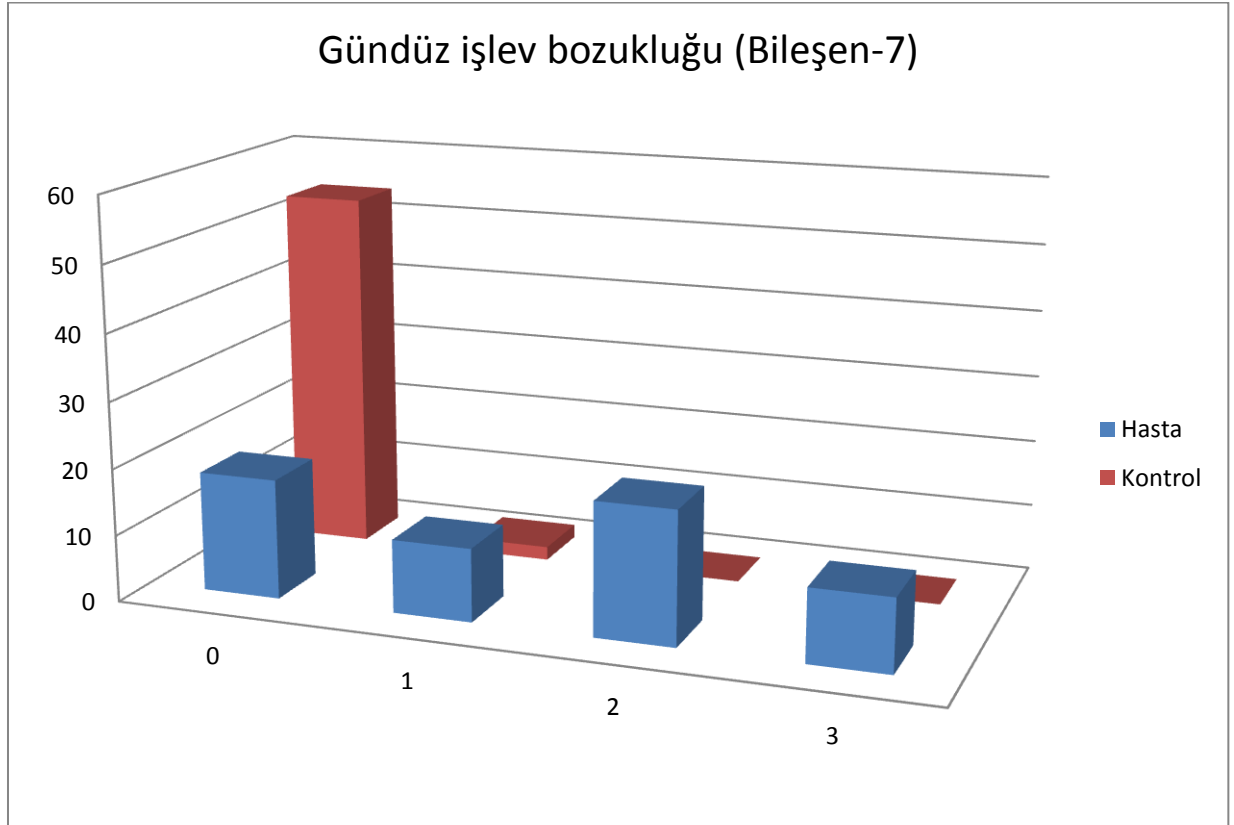


PUKİ Bileşen 7 Puanı değerlendirmesinde hastaların 18'i (%30) 0 puan, 11'i (%18,3) 1 puan, 20'si (%33,3) 2 puan, 11'i (%18,3) 3 puan aldılar. Kontrollerin 54'ü (%96,4) 0 puan, 2'si (%3,6) 1 puan aldılar($p<0,01$).

Tablo.40: Gündüz işlev bozukluğu (Bileşen-7)

Puan	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
0	18	54	72
1	11	2	13
2	20	0	20
3	11	0	11
Toplam	60	56	116

Grafik.27: Gündüz işlev bozukluğu (Bileşen-7)



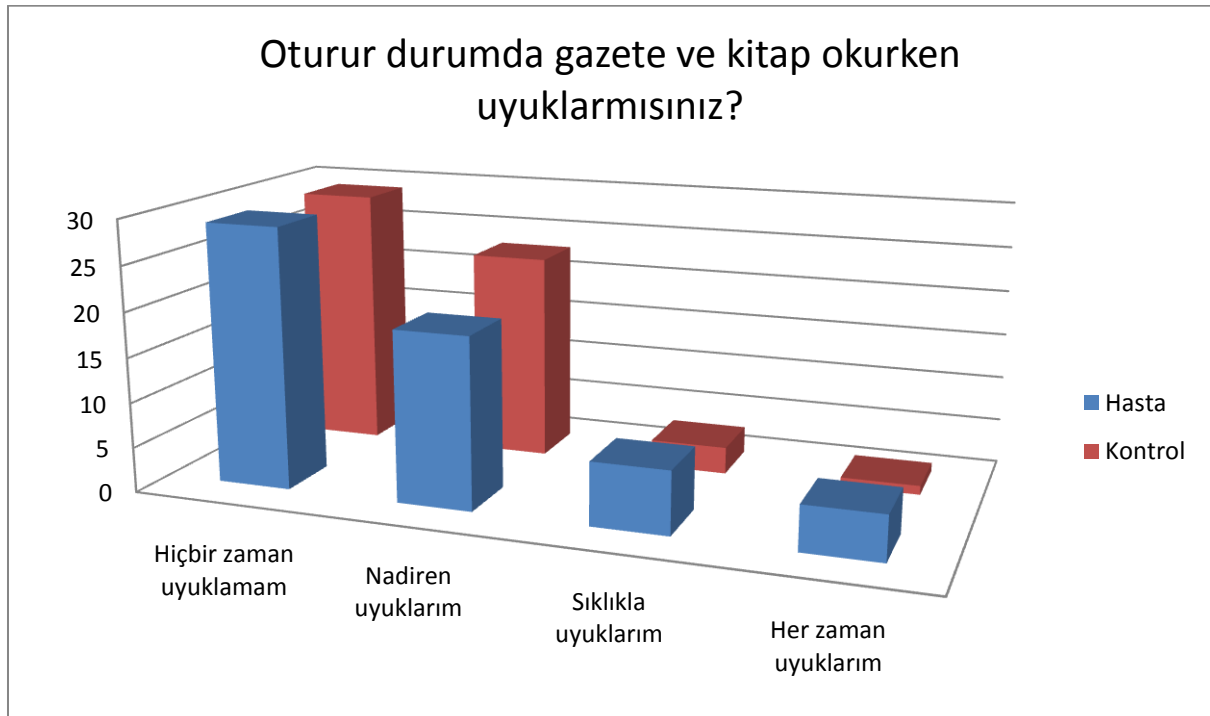
Epworth uyku Skalası

Epworth skalasının 1 sorusu oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklar mısınız? sorusuna hastaların 29'u (%48,3) hiç, 19'u (%31,7) nadiren, 7'si (11,7) sıklıkla, 5'i (%8,3) her zaman yanıtını verdiler. Kontrollerin 29'u (%51,8) hiç, 23'ü(%41,1) nadiren , 3'ü (%5,4) sıklıkla , 1'i (%1,8) her zaman yanıtını verdiler($p>0,01$).

Tablo.41 : Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklarmısınız? sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Hiçbir zaman uyuklamam	29	29	58
Nadiren uyuklarım	19	23	42
Sıklıkla uyuklarım	7	3	10
Her zaman uyuklarım	5	1	6
Toplam	60	56	116

Grafik.28: Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklarmısınız?

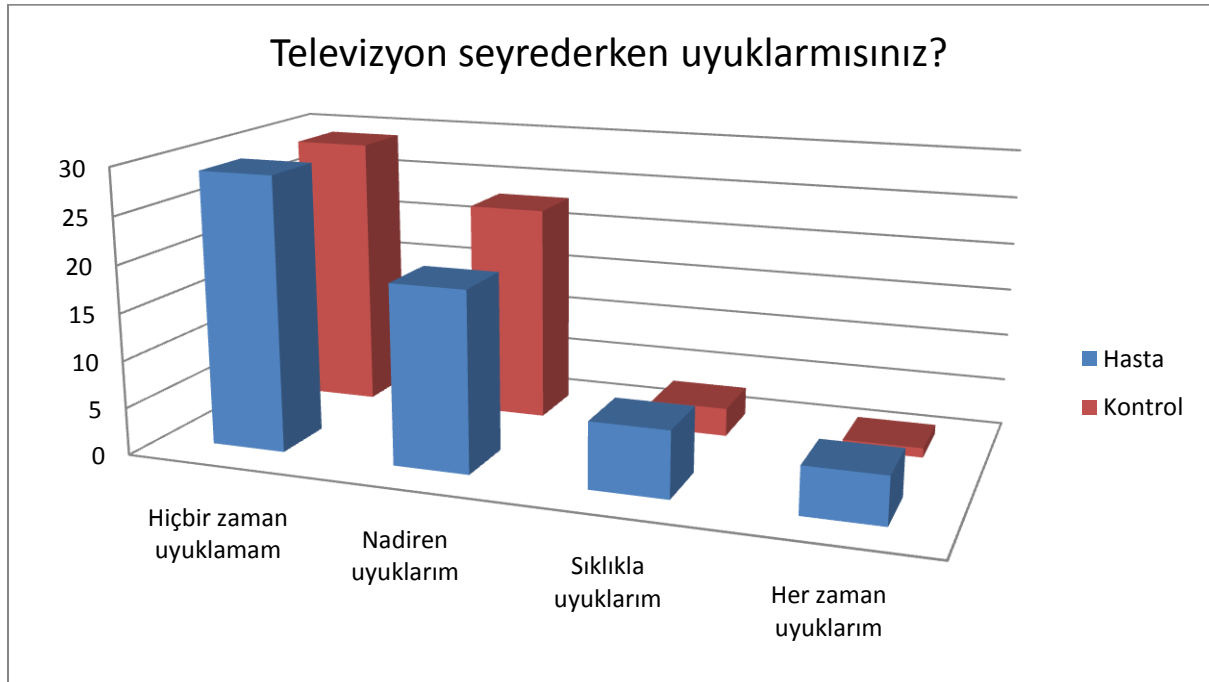


Epworth skalasının 2 sorusu televizyon seyredirken uyuklar mısınız? sorusuna hastaların 15'i (%25) hiç, 30'u (%50) nadiren, 8'i (13,3) sıklıkla, 7'si (%11,7) her zaman yanıtını verdiler. Kontrollerin 19'u (%33,9) hiç, 26'sı (%46,4) nadiren , 10'u (%17,9) sıklıkla, 1'i (%1,8) her zaman yanıtını verdiler(p>0,01).

Tablo.42: “Televizyon seyredirken uyuklarmısınız?” sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Hiçbir zaman uyuklamam	15	19	34
Nadiren uyuklarım	30	26	56
Sıklıkla uyuklarım	8	10	18
Her zaman uyuklarım	7	11	8
Toplam	60	56	116

Grafik.29: “Televizyon seyredirken uyuklarmısınız?” sorusuna verilen cevaplar

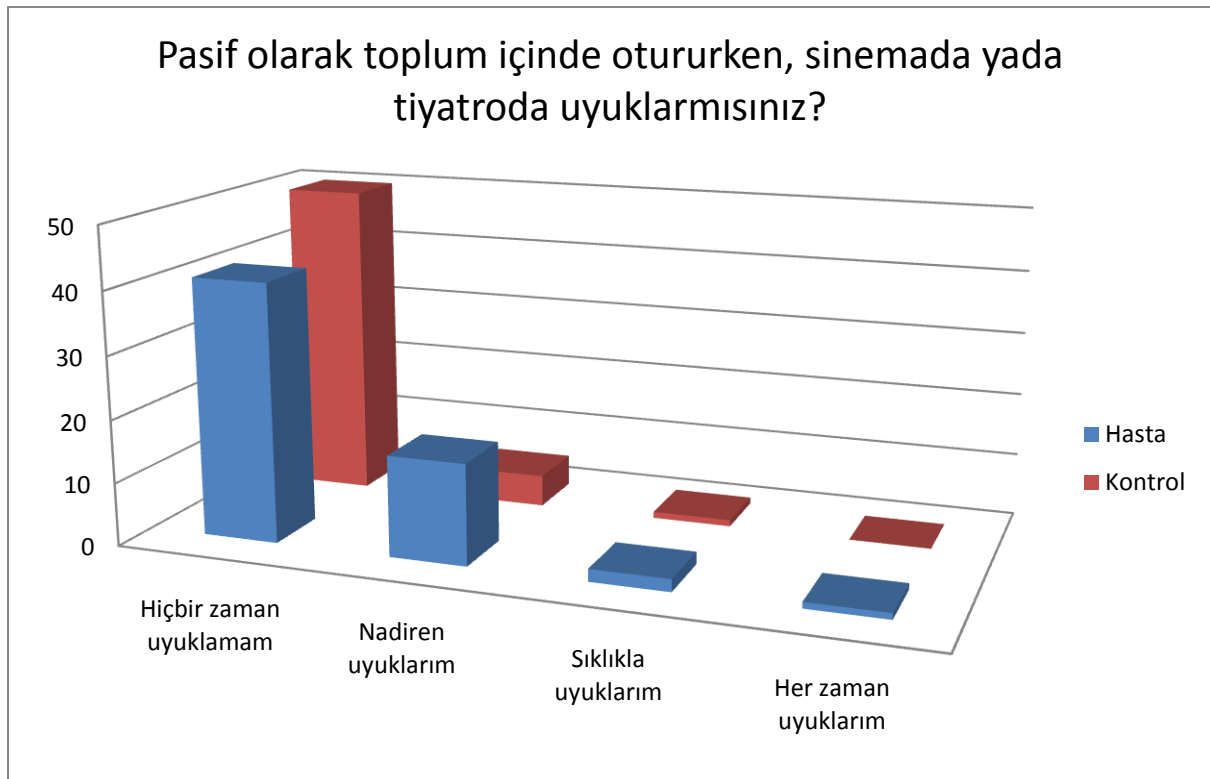


Epworth skalasının 3 sorusu Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada yada tiyatrodada uyuklar mısınız? sorusuna hastaların 41'i (%68,3) hiç, 16'sı (%26,7) nadiren, 2'si (%3,3) sıklıkla, 1'i (%1,7) her zaman yanıtını verdiler. Kontrollerin 50'si (%89,3) hiç, 5'i (%8,9) nadiren, 1'i (%1,8) sıklıkla yanıtını verdiler($p>0,01$).

Tablo.43: "Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada yada tiyatrodada uyuklar mısınız?" sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Hiçbir zaman uyuklamam	41	50	91
Nadiren uyuklarım	16	5	21
Sıklıkla uyuklarım	2	1	3
Her zaman uyuklarım	1	0	1
Toplam	60	56	116

Grafik.30 : "Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada yada tiyatrodada uyuklar mısınız?" sorusuna verilen cevaplar



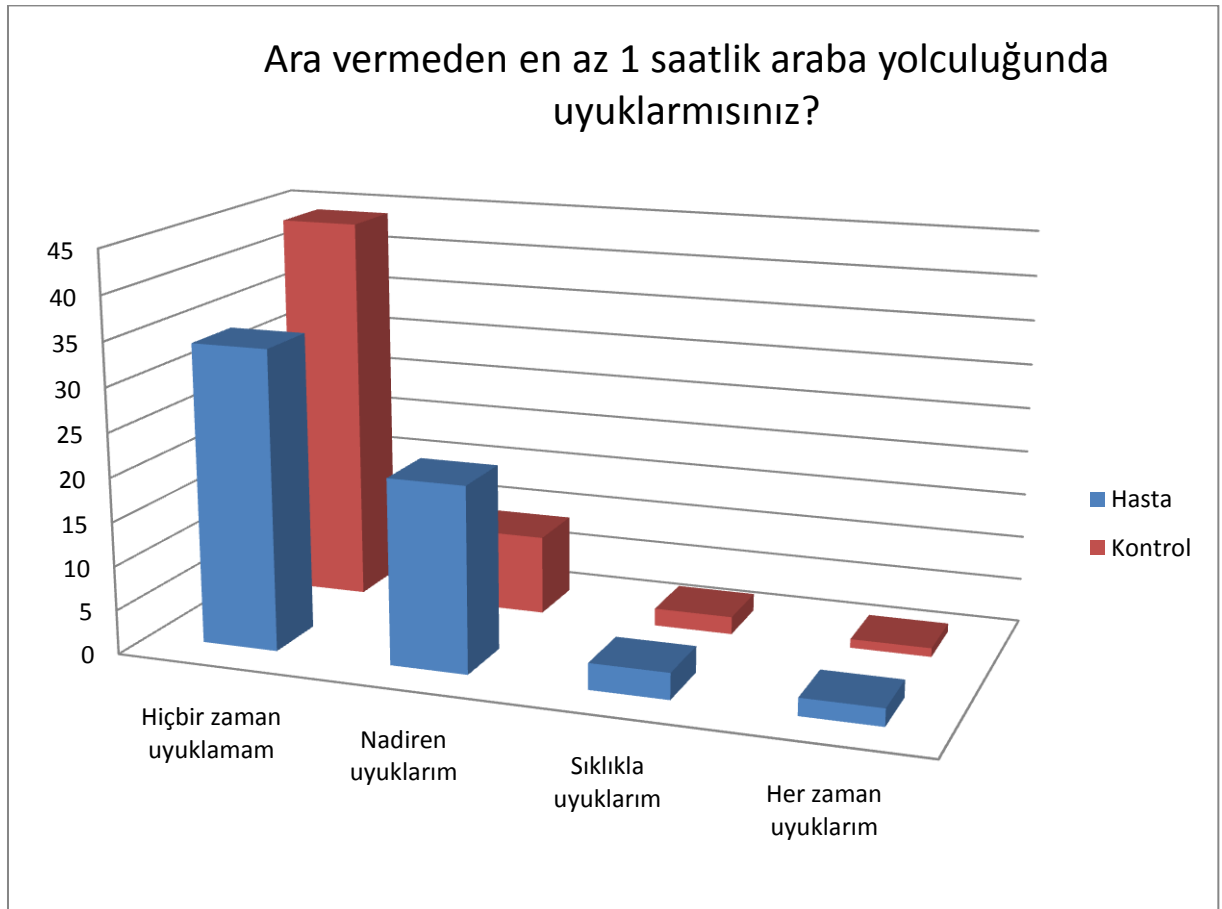
Epworth skalasının 4 sorusu Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklarmısınız? sorusuna hastaların 34'ü (%56,7) hiç, 21'i (%35) nadiren, 3'ü (%5) sıklıkla,

2'si (%3,3) her zaman yanıtını verdiler. Kontrollerin 44'ü (%78,6) hiç, 9'u (%16,1) nadiren, 2'si (%3,6) sıklıkla, 1'i (%1,8) her zaman yanıtını verdiler($p>0,01$).

Tablo.44: “Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklarmısınız?” sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Hiçbir zaman uyuklamam	34	44	78
Nadiren uyuklarım	21	9	30
Sıklıkla uyuklarım	3	2	5
Her zaman uyuklarım	2	1	3
Toplam	60	56	116

Grafik.31: “Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklarmısınız?” sorusuna verilen cevaplar

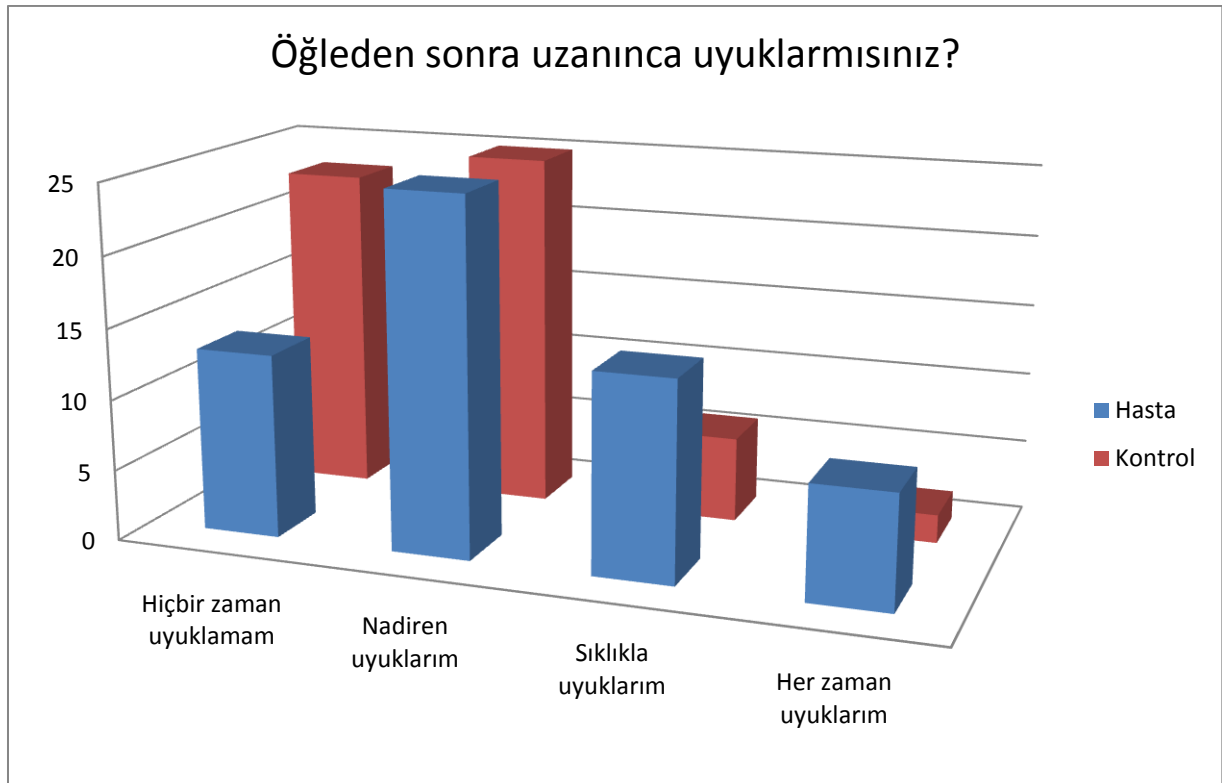


Epworth skalasının 5 sorusu öğleden sonra uzanınca uyuklarmısınız? sorusuna hastaların 13'ü (%21,7) hiç, 25'i (%41,7) nadiren, 14'ü (%23,3) sıklıkla, 8'i (%13,3) her zaman yanıtını verdiler. Kontrollerin 23'ü (%41,1) hiç, 25'i (%44,6) nadiren , 6'sı (%10,7) sıklıkla , 2'si (%3,6) her zaman yanıtını verdiler($p>0,01$).

Tablo.45: “Öğleden sonra uzanınca uyuklarmısınız?” sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Hiçbir zaman uyuklamam	13	23	36
Nadiren uyuklarım	25	25	50
Sıklıkla uyuklarım	14	6	20
Her zaman uyuklarım	8	2	10
Toplam	60	56	116

Grafik.32: “Öğleden sonra uzanınca uyuklarmısınız?” sorusuna verilen cevaplar

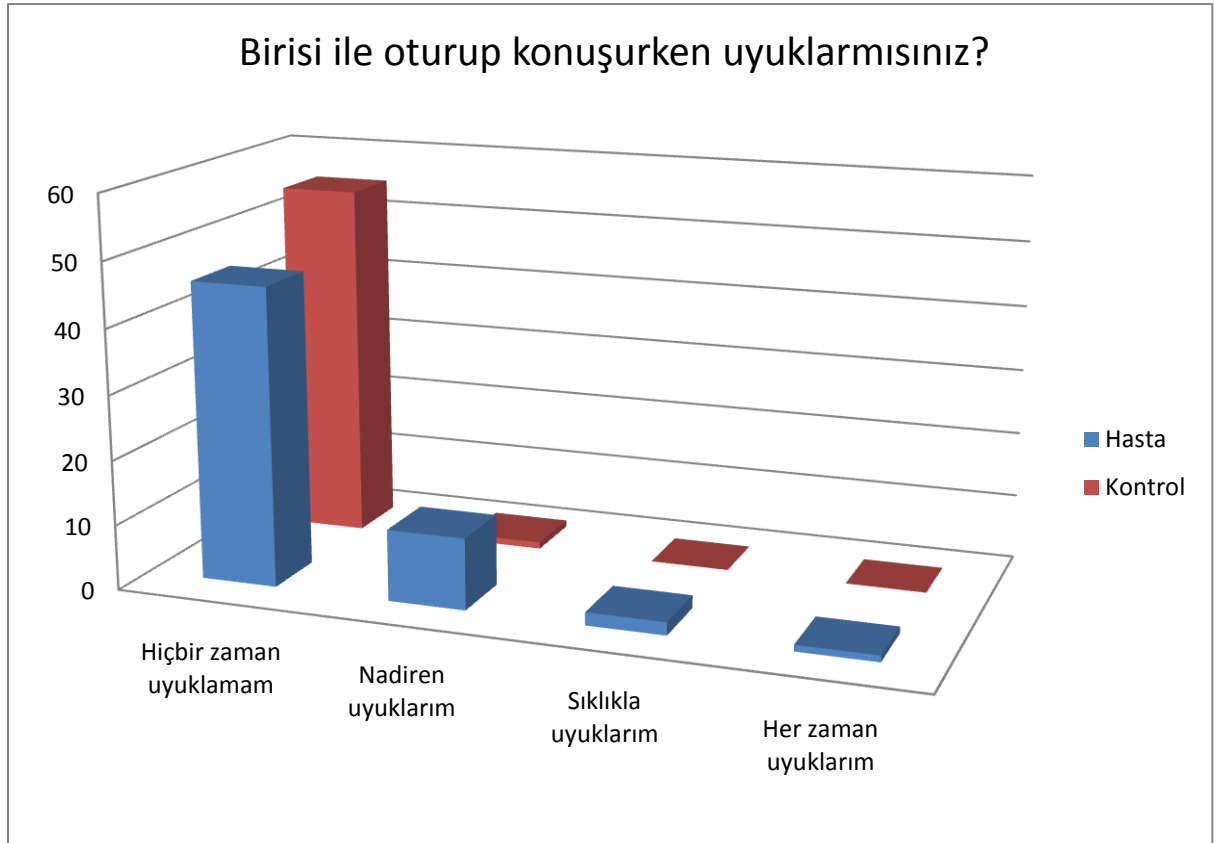


Epworth skalasının 6 sorusu birisi ile oturup konuşurken uyuklarmısınız? sorusuna hastaların 16'sı (%76,7) hiç, 11'i (%18,3) nadiren, 2'si (%3,3) sıklıkla, 1'i (%1,7) her zaman yanıtını verdiler. Kontrollerin 55'i (%98,2) hiç, 1'i (%1,8) nadiren yanıtını verdiler(p<0,01).

Tablo.46: "Birisi ile oturup konuşurken uyuklarmısınız?" sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Hiçbir zaman uyuklamam	46	55	101
Nadiren uyuklarım	11	1	12
Sıklıkla uyuklarım	2	0	2
Her zaman uyuklarım	1	0	1
Toplam	60	56	116

Grafik.33: "Birisi ile oturup konuşurken uyuklarmısınız?" sorusuna verilen cevaplar



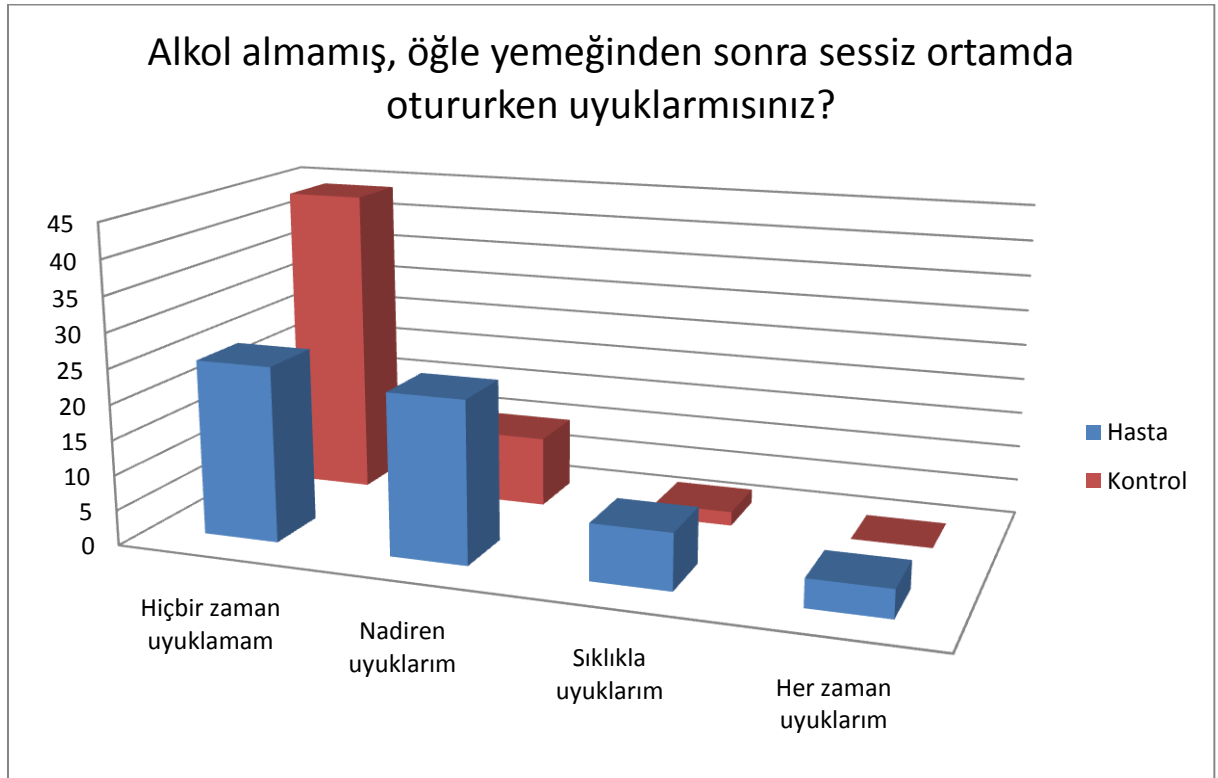
Epworth skalasının 7 sorusu alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklarmısınız? sorusuna hastaların 25'i (%41,7) hiç, 23'ü (%38,3) nadiren, 8'i

(%13,3) sıklıkla, 4'ü (%6,7) her zaman yanıtını verdiler. Kontrollerin 44'ü (%78,6) hiç, 10'u (%17,9) nadiren, 2'si (%3,6) sıklıkla yanıtını verdiler($p<0,01$).

Tablo.47: “Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklarmısınız?” sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Hiçbir zaman uyuklamam	25	44	69
Nadiren uyuklarım	23	10	33
Sıklıkla uyuklarım	8	2	10
Her zaman uyuklarım	4	0	4
Toplam	60	56	116

Grafik.34: “Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklarmısınız?”

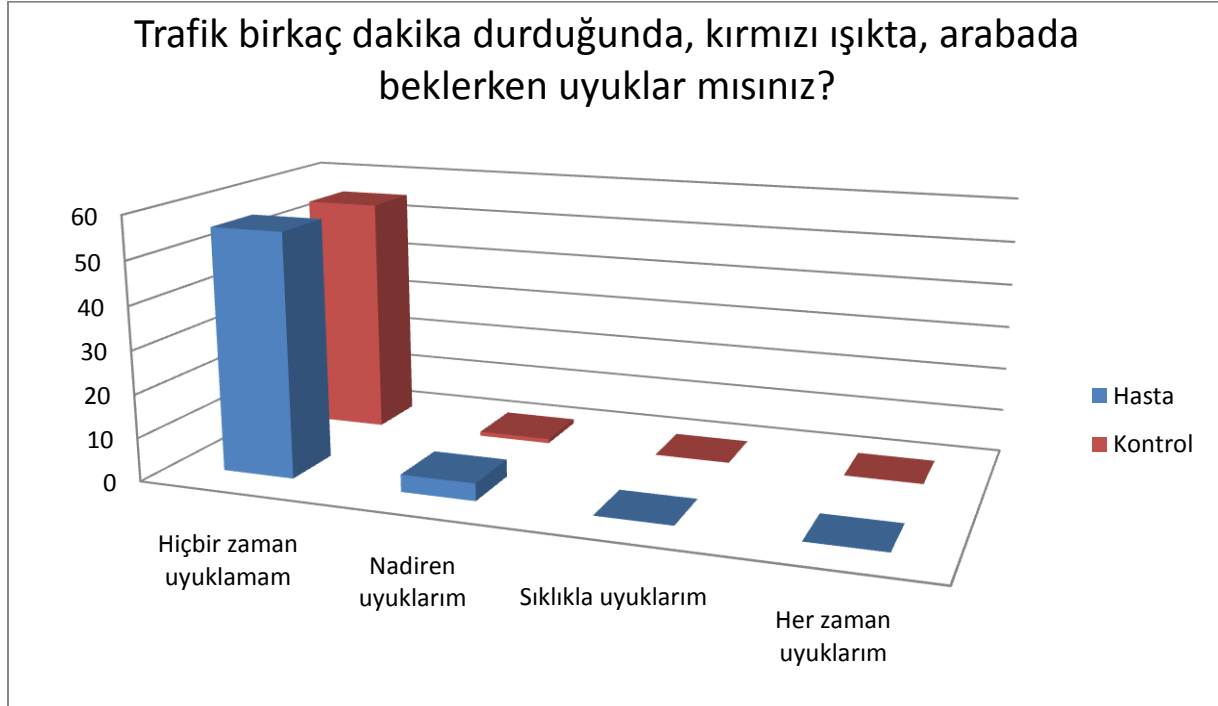


Epworth skalasının 8 sorusu trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken uyuklarmısınız? sorusuna hastaların 56'sı (%93,3) hiç, 4'ü (%6,7) yanıtını verdiler. Kontrollerin 55'i (%98,2) hiç, 1'i (%1,8) nadiren yanıtını verdiler($p<0,01$).

Tablo.48: “Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken uyuklarmısınız? ” sorusuna verilen cevaplar

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Hiçbir zaman uyuklamam	56	55	111
Nadiren uyuklarım	4	1	5
Sıklıkla uyuklarım	0	0	0
Her zaman uyuklarım	0	0	0
Toplam	60	56	116

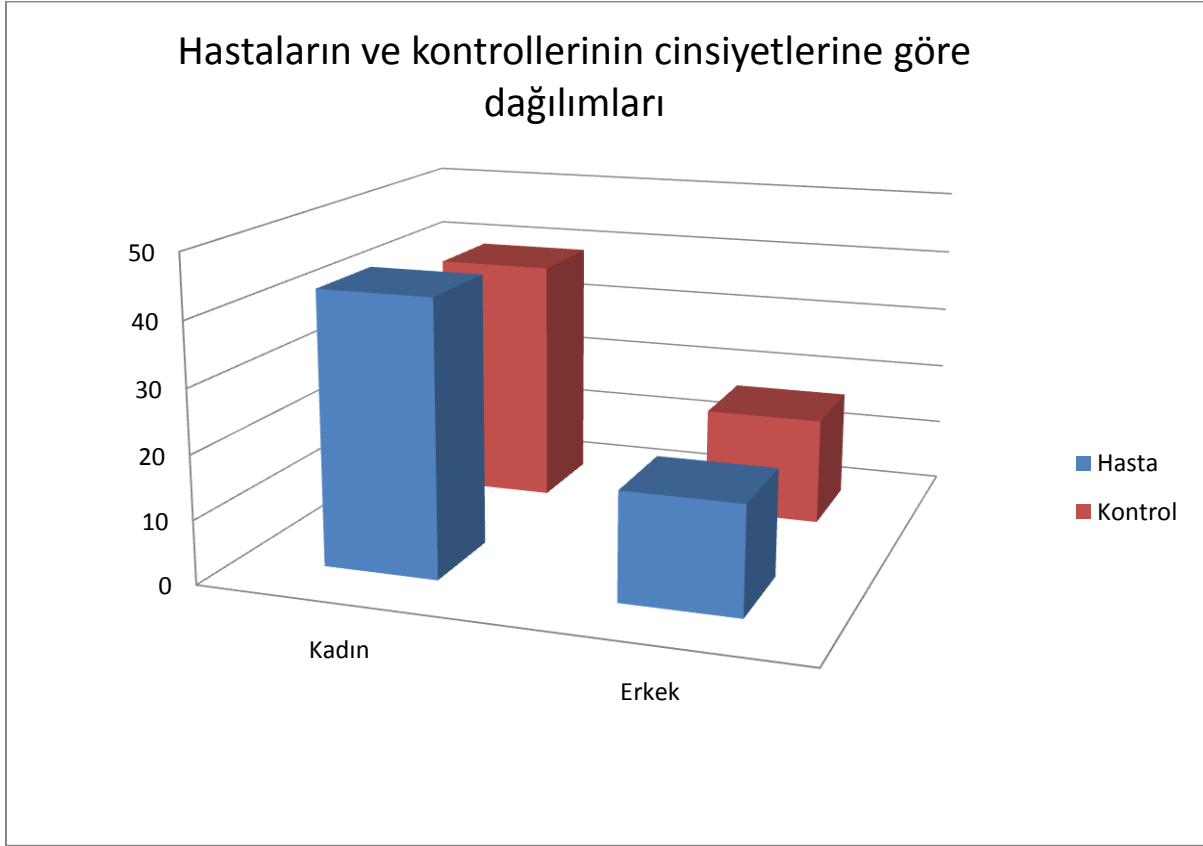
Grafik35:“Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken uyuklarmısınız? ” sorusuna verilen cevaplar



Tablo.49: Hastaların ve kontrollerinin cinsiyetlerine göre dağılımları

	Grup		Toplam
	Hasta	Kontrol	
Kadın	43	39	82
Erkek	17	17	34
Toplam	60	56	116

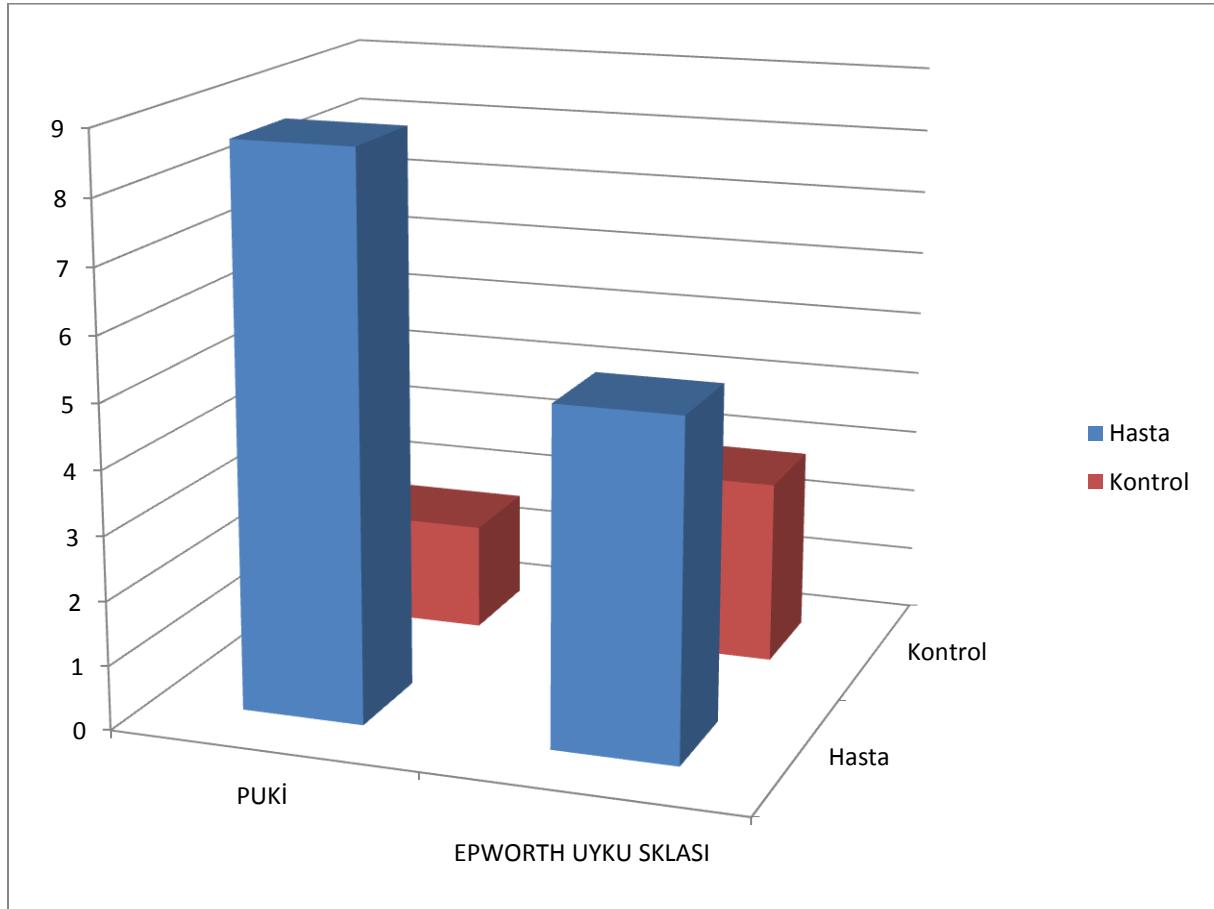
Grafik.36: Hastaların ve kontrollerinin cinsiyetlerine göre dağılımları



	Grup	Kişi Sayısı	Ortalama
PUKİ Skoru	Hasta	60	8,70
	Kontrol	56	1,67
Epworth Skoru	Hasta	60	5,21
	Kontrol	56	2,87

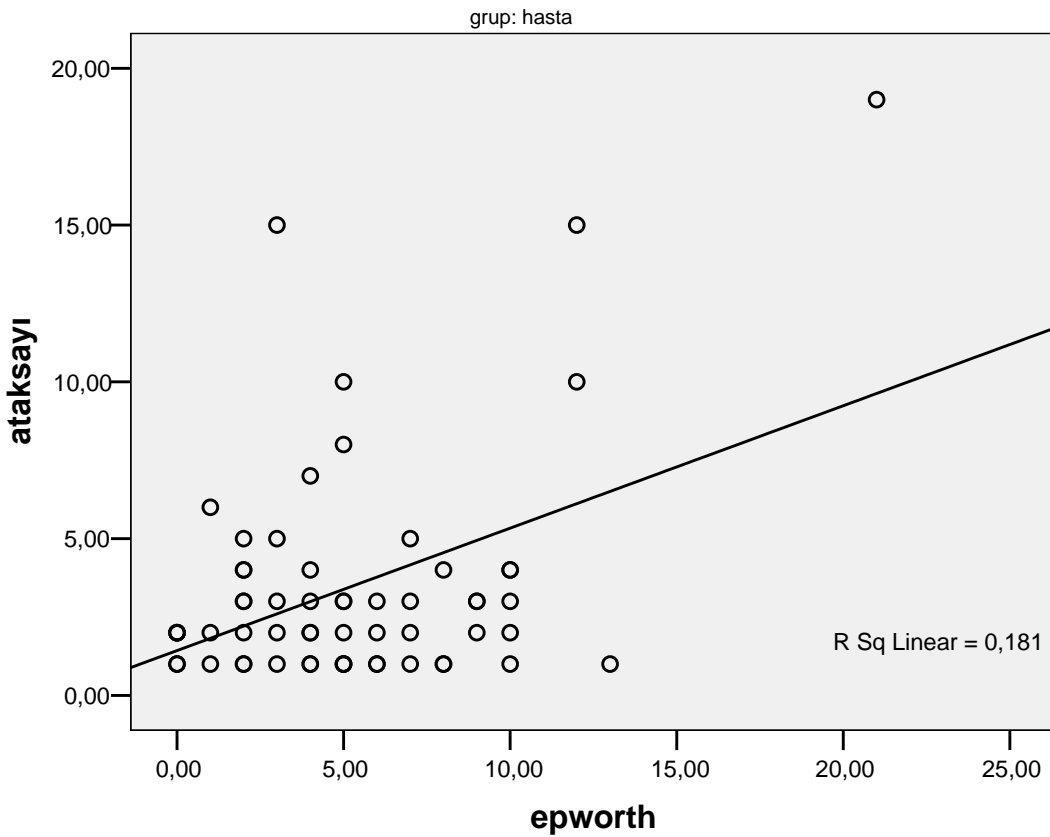
Tablo.50: Hasta ve kontrollerin PUKİ ve Epworth uyku skalası ortalama değerleri

Grafik.37: Hasta ve kontrollerin PUKİ ve Epworth uyku skalası ortalama değerleri



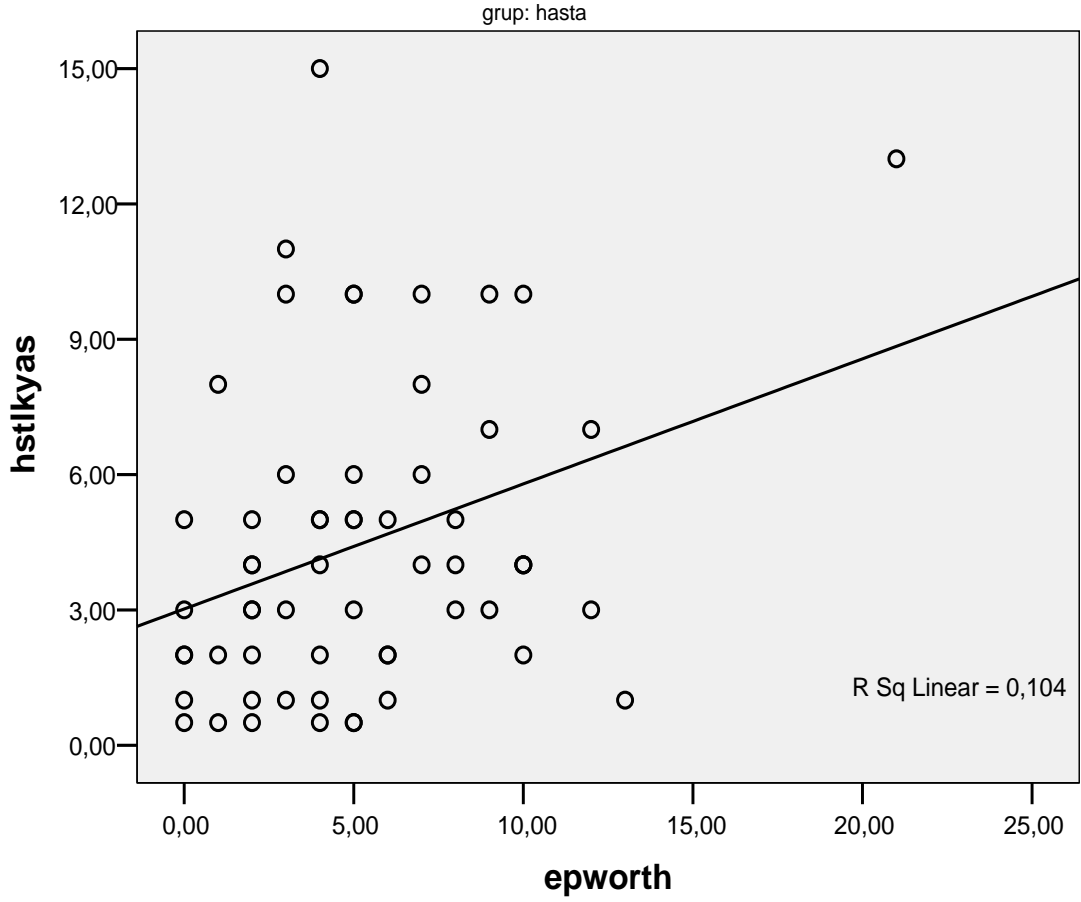
Epworth Uyku Skalası atak sayısı arasında korelasyon olup olmadığına Pearson Correlation testi ile bakılarak korelasyon olduğu saptandı ve serpmme grafikler yapıldı. ($p>0,001$, $r = 0,426$)

Grafik.38: Epworth Uyku Skalası ve atak sayısı arasındaki korelasyon grafiği



Epworth Uyku Skalası ve hastalık yaşı arasında korelasyon olup olmadığına Pearson Correlation testi ile bakılarak korelasyon olduğu saptandı ve serpmme grafikler yapıldı. ($p<0,001$, $r = 0,426$)

Grafik 39: Epworth Uyku Skalası hastalık yaşı arasında korelasyon grafiği



PUKİ ve hastalık yaşı arasında korelasyon olup olmadığına Pearson Correlation testi ile bakıldı ve korelasyon saptanamadı($p>0,01$).

Epworth Uyku Skalası ve Kranial MRI daki lezyon yükü arasında korelasyon olup olmadığına Pearson Correlation testi ile bakıldı ve korelasyon saptanamadı($p>0,01$).

PUKİ ve Kranial MRI daki lezyon yükü arasında korelasyon olup olmadığına Pearson Correlation testi ile bakıldı ve korelasyon saptanamadı($p>0,01$).

Epworth Uyku Skalası hastalık yaşı arasında korelasyon olup olmadığına Pearson Correlation testi ile bakıldı ve korelasyon olduğu saptandı ve serpme grafikler yapıldı ($p<0,001$, $r = 0,594$)

İstatiksel analiz:

Bu çalışma Statistical Package for the Social Sciences 15 kullanılarak değerlendirilmiştir. Bütün değişkenler için Kolmogorov Smirnov testi ile normal dağılım incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler için Student's t test yapıldı. Ayrıca Ki-kare, Fischer's exact ki-kare test uygulandı. Epworth Uyku Skalası ve Pitsburg Uyku Kalite İndeksi sonuçları ile Kranial MR' daki lezyon sayısı, atak sayısı, hastalık yaşı arasında korelasyon olup olmadığına Pearson Correlation testi ile bakıldı ve serpmme grafikler yapıldı. Belirtici istatistik olarak mean±sd ve medyan (%25 - %75) yüzdeler dilimleri verilmiştir.

TARTIŞMA:

MS hastalarında uyku bozuklukları normal popülasyona göre daha sık gözlenir ve hastaların yaklaşık %24 -54 ünü etkilediği bildirilmektedir(tachban n 1994//bamer a). İnsomnia, solunum ile ilişkili uyku bozuklukları, sirkadiyen ritim ile ilişkili uyku bozuklukları, Huzursuz Bacak Sendromu, narkolepsi ve REM uyku bozuklukları hastalarda sık gözlenen uyku bozukluklarıdır(2). İmmobilite, spastisite ve sfinkter bozuklukları MS'te uyku bozukluklarının temelinde yatan sorunlardır(138, 139).

MS hastalarında uyku bölünmesinin nedenlerinin başında ayak spazmları özellikle periyodik ayak hareketleri ve fleksör spazmlar gelmektedir(1). Noktüri MS'te işlev kaybı yaratan ve uyku bölünmesine neden olan ikinci semptomdur ve genellikle nörojenik mesane ile ilişkilidir. Hastaların % 80'de görülür, uykuyu böler, uykuya başlama latansını uzatır ve gün içinde hastaların daha yorgun olmalarına neden olur(53). Üçüncü bir neden cinsel fonksiyon bozukluklarıdır ve uykuya başlama latansının uzamasına ve hatırlanamayan kötü rüyalara neden olabilen diğer bir nedendir(140). Dördüncü neden semptomatik tedaviler için kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan uyku bozukluklarıdır(1).

Tablo.9: MS te kullanılan ilaçların uyku üzerine etkileri (2,141).

İlaç	MS' te kullanım yeri	Uyku bozukluğu
Metil prednizolon	Akut atak	İnsomnia
Modafinil	Fatigue	İnsomnia
Metilfenidat	Fatigue	İnsomnia
Amantadin	Fatigue	İnsomnia
4-Aminopridine	Fatigue	İnsomnia
Baklofen	Spastisite	Sedasyon
Klonezepam	Spastisite, anksiyete	Somnolans
Tizanidine	Spastisite	Gün içinde uyuklamak
SSRI	Depresyon , Anksiyete	Sedasyon, insomnia
Gabapentin	Ağrı, Nöbet	Uykulu olma
Oxybutinin	Üriner inkontinans	Sedasyon

MS'te uyku bozukluğunun beşinci nedeni stratejik bölge lezyonlarıdır. Örneğin Sağ insula lezyonları, sağ yada sol frontal bölgedeki lezyonların uyku bozuklukları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir(1). MS hastalarında uyku bozukluğunun altıncı nedeni hastalığa eşlik eden depresyondur. MS'te depresyon prevalansı yaklaşık %60'tır. Bu hastalarda genelde İnsomniadan yada hipersomniadan şikayet ederler(142).

Solunum ile ilişkili uyku bozuklukları MS hastalarında uyku bozukluğunun yedinci nedeni olarak sayılabilir. Uykusuzluk; noktürnal apne, horlama ile birlikte görülür ve polisomnografi kayıtlarına göre gecede beş veya daha fazla tekrarlayan apne veya hipopne görülür(2). Ajayi ve arkadaşlarına göre MS hastalarında OSA ve CSA'nın birlikteliği daha sık gözlenir(143). Uyku apnesi aşırı gündüz uyuklaması, anormal horlama ve apnelerle karakterizedir(101). MS hastalarında uyku apnesi; spastisite ve ağrı için kullanılan ilaçlara, farinks kaslarındaki tonus kaybına, hareketsizliğe bağlı oluşan obeziteye, beyin sapı

lezyonlarına yada nukleus ambiguus etkileyen lezyonlara bağı olarak ortaya çıkar(144,145). MS'te CSA'nın nedenlerinden biri olan santral alveolar hipoventilasyon sendromu gözlenir. Bu hastalar uyanırken normal nefes alırken uyudukları zaman tekrarlayan hipoventilasyon atakları, oksijen saturasyonunda düşüklük ve hiperkapni gözlenir. Genellikle NREM uykusu sırasında gözlenir(145,146). Genellikle yüksek seviyedeki servikal lezyonlar, iskemik yada inflamatuvar lezyonlar yada yer kaplayıcı lezyonlara bağı oluşur(2,101). MS te görülen santral alveolar hipoventilasyon genelde akut medüller inflamatuvar lezyonlara bağı oluşurken steroid tedavisi sonucunda oluşabilir(2)

REM uykusu davranış bozukluğu (RBD) bir parasomnidir ve hastalarda buna ek olarak yaralanmalar ve REM uykusunda zarar verici davranışlar gözlenir. Gomez-Choco'nun bir araştırmasında 135 MS hastası ve 118 kontrol grubunun incelenmesi sonucunda MS hastalarında RBD %2,9 olarak bulunmuştur(147). RBD'de lezyonun pedunkulopontin nukleusta olduğu düşünülür. Bu nukleus ARAS ve Locus coeruleus'un çalışmasını etkiler ve REM uykusu boyunca kas tonusunu düzenler(2). MS hastalarında pontaki inflamatuvar destrüktif lezyon RBD'e neden olmaktadır. Pilazzi ve ark.'ı 25 yaşındaki bir olguda yoğun pons lezyonları ve şiddetli RBD semptomlarının steroid tedavisi sonrası düzeldiğini yayınlamışlardır(148).

MS hastalarında RLS görülme riski normal popülasyona göre 2 kat daha fazladır(2). MS hastalarında RLS dışında gözlenen duyuşal ve motor semptomlar ayak spazmı ve ayakta huzursuzluk hissi olup hareketsizlik ile bu şikayetler artabilir. Böyle durumlarda hastaların etkilenen ekstremitelerinde şiddetli huzursuzluk hissederler ve ekstremitelerini hareket ettirerek istemsiz kasılmalara karşı çıkmaya çalışır. Bunlar günün herhangi bir saatinde ortaya çıkabilir özellikle akşamları en üst seviyeye ulaşır(149). MS hastalarında RLS kadınlarda erkeklere oranla 2 kat fazla gözlenir(150).

Uyku bozukluklarından bağımsız olarak uyku ve immün sistem birbirini karşılıklı olarak etkiler. Bu karşılıklı etkileşme soğukta, enfeksiyon durumunda, otoimmün hastalıklarda (MS gibi) ortaya çıkar(151,152). Bu etkileşimi sitokinler aracılığı ile yaparlar. Pro-inflamatuvar sitokinler TNF-Alpha, IL-1, IL-6 burada görevlidir. TNF-Alpha, IL-1 uyku deprivasyonu, OSA, narkolepsi ve depresyon gibi bozuklukların upregülasyonunda görülür. IL-4 ve IL-10 anti-inflamatuvar sitokinler olup TNF-alpha ve IL-1'in aktivitelerini değiştirerek uyku eğilimine olan özelliklerini inhibe etmektedirler.(153,154).

MS T-hücre bozukluğunun olduğu bir hastalık olup IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinler IL-6, TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinlerde dengesizlik söz konusudur. Aktif MS hastalarında BOS'ta IL-10 ve TNF- α gibi proinflamatuar sitokinler diğer nörolojik hastalıklar ve inaktif MS hastalarına oranla yükseldiği bildirilmektedir(155). Pro-inflamatuar sitokinler MS semptomlarını kötüleştirir ve akut MS ataklarının başlangıcında artarlar.

Çalışmamızda en önemli parametre olan son bir aydaki uyku kalitelerinin ölçüldüğü PUKİ değerleri arasında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek puanlar almışlardır. PUKİ değerlerinin yüksek olması uyku kalitesinin kötü olmasını göstermektedir. Hastaların kontrollere oranla daha erken saatlerde uyumaya geçmelerine rağmen uykuya dalma latansları daha uzun süre almıştır. Çalışmamız ayrıca hastaların kontrollere oranla kaliteli uyku sürelerinin daha az olduğunu göstermiştir. Gündüz uykululuğu ölçen EUS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde hastalar kontrollere oranla yüksek puanlar almışlardır.

MS hastalarında uyku bozuklukları sık görülmesine rağmen çoğu zaman hasta ve hekimler tarafından dikkate alınmaz. MS ve uyku bozukluğu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar sınırlı sayıda olup genellikle küçük hasta gruplarında çalışılmıştır. Ayrıca polisomnografik veriler çoğu çalışmada eksiktir. Sonuç olarak MS hastalarında uyku bozukluğunun değerlendirildiği daha geniş çalışmalara gereksinim vardır.

6-EKLER

Ek-1

EPWORTH SKALASI

SORU: Aşağıdaki durumlarda hangi sıklıkla uyuklama eğilimindediniz? (Lütfen kendinizi yorgun hissettiğiniz zamanları değil uyuklama eğiliminde olduğunuz zamanları işaretleyiniz.) Bu test son zamanlardaki durumunuzu yansıtmak üzere planlanmıştır. Aşağıdaki bazı durumlarla son zamanlarda karşılaşmadıysanız bile son karşılaştığınız zamanlarda nasıl olduğunuzu hatırlamaya çalışınız.

PUAN: 0 ---- Hiçbir zaman uyuklamam

1 ---- Nadiren uyuklarım

2 ---- Sıklıkla uyuklarım

3 ---- Her zaman uyuklarım

	SORU	Hiç	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1	Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
2	Televizyon seyredirken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
3	Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada yada tiyatrodada uyuklarmısınız?	0	1	2	3
4	Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklarmısınız?	0	1	2	3
5	Öğleden sonra uzanınca uyuklarmısınız?	0	1	2	3
6	Birisi ile oturup konuşurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
7	Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
8	Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
TOPLAM					

0 ile 24 arasında değişen toplam puandan, hastanız 10 yada daha fazla almışsa bir uyku laboratuvarında incelenmesi gerekir.

Ek-2

PITTSBURG UYKU KALİTE İNDEKİ

İSİM:

YAŞ:

TARİH:

1-Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?.....

2- Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı?.....

3- Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız?.....

4- Geçen ay gecelerikaç saat gerçekten uyudunuz?(Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir).....

5- Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?

a)30 dakika içinde uykuya dalamadınız

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

b)Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

c)Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

d)Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

e)Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

f)Aşırı derecede üşüdünüz

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

g)Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

h)Kötü rüyalar gördünüz

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

l)Ağrı duydunuz

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

j)Diğer neden(ler); lütfen belirtiniz

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

6-Geçen ay uyku kalitenizi tümüyle nasıl değerlendirebilirsiniz?

1-Çok iyi

3- oldukça Kötü

2-Oldukça iyi

4-Çok kötü

7- Geçen ay, uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli reçetesiz)aldınız?

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

8- Geçen ay araba sürerken , yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

9-Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

1 hiç problem oluşturmadı

2-yalnızca çok az problem oluşturdu

3-bir dereceye kadar problem oluşturdu

4-Çok büyük bir problem oluşturdu

10-Bir yatak partneriniz veya oda arkadasınız varmı?

1- Bir yatak partneri veya oda arkadası yok

2- Diğer odada Bir yatak partneri veya oda arkadası var

3- Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil

4- Partner aynı yatakta

11-Eger bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona geçen ay aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun?

a)Gürültülü horlama

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

b)Uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

c)Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

d)Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

e)Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız, lütfen belirtiniz.

1-geçen ay boyunca hiç

3- haftada bir veya iki kez

2-haftada 1 den az

4-haftada 3 veya daha fazla

KAYNAKLAR:

- 1-Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C.F, The Immunopathology of multiple sclerosis;an overview Brain Pathol 2007;17(2): 210-218
- 2-Brass SD, Duquette B, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. Sleep Medicine Reviews 2010;14:121–129
- 3-Russo B. Normal Sleep, Sleep Physiology, and Sleep Deprivation: General Principles, November 1, 2004
- 4-Işık E, Işık U. Psikiyatrik Belirtili Bedensel Bozukluklar 1. baskı 2010;(6): 93-95
- 5-Bradley GW, Darof RB, Fenichel GM, Janković J. Neurology İn Clinical Practice 2008 5. Baskı. bölüm 58 . Lublin Fd, Miller AE 1583-1615
- 6-Yüksel G, Varlıbaş F, Çömez N, Örken C, Tireli H. Sleep Disorder in Parkinson's Disease; Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi 2006;9:(2)84-93
- 7-Michael J. Aminoff. Neurobiology and General Medicine, Türkçe 4. Baskı Çeviri Editörü Sara Zarko Bahar, Oğuzhan Çoban 2010;32:606-607
- 8-Smith CR, Aisen ML, Scheinberg L. Symptomatic management in multiple sclerosis; in McDonald WI, Silberberg DA,(eds) ; multiple sclerosis London, Butterworth, 1986;1-11
- 9-Compston DAS.The Management of multiple sclerosis Q.J Med 1989;70: 93-101
- 10-Victor M, Ropper HA. Adams and Victor's Principles of Neurology. 7.Edition, Mc Graw-Hill, New York. 2001; 954-979
- 11-Gilroy J. Temel Nöroloji. Çeviri ed. Rana Karabudak, 3.baskı, Güneş yayınevi. Ankara 2002;199-219
- 12-Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways Lancet Neurology 2010;9(7):727-739
- 13-Boz C. Multipl Sklerozda Klinik Bulgular Ve Semptomlar, Türkiye Klinikleri, 2009; (2)2:9-14
- 14-Kantarıcı O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: New insights. Curr Opin Neurol 2006;19:248-254
- 15-Taylor RS. Rehabilitation of persons with multiple sclerosis. In: Braddom RL (Ed.).Physical medicine and rehabilitation, 2nd ed. Philadelphia: Saunders 2000;1177-1190
- 16-Victor M, Ropper H. A. Adams and Victor's Principles of Neurology. 7.Edition, Mc Graw-Hill, New York 2001; 771-796
- 17-Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple sclerosis in clinical practice. 1st ed. London and New York: Martin Dunitz 2003;1-217

- 18-Ebers G, Sadovnic AD. The geographic distribution of Multiple Sclerosis: A review. *Neuro-epidemiology* 1993;12;1-5
- 19-Kurtzke JF. Epidemiology of multiple sclerosis including special reference to developing countries *Eur J Neurol* 1998; 5: 5-6
- 20-Oksenberg JR, Barcellos LF. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. *J Neuro Virol* 2000; 6 :10-14
- 21-Kurtzke JF, Dean G, Botha DPJ. A method of estimating age at immigration of white immigrants to South Africa with an example of its importance. *S Afr Med J* 1970; 44:663-669.
- 22-Milonas I, Tsunis STL, Logothetis I. Epidemiology of multiple sclerosis in northern Greece. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 43-47
- 23-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
- 24-Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O'Connor KC, De Jager P, Baecher-Allan C. Multiple sclerosis. *Immunol Rev* 2005;204:208-231
- 25-McAlpine's multiple sclerosis, 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006: 113-181
- 26-Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GPA, et al. population based twin study of multiple sclerosis in twins: Update. *Ann Neurol* 1993;34: 1179- 1181
- 27-Bobowick AR, Kurtzke JF, Brody JA, Hrubec Z, Gillespie M. Twin Study of multiple sclerosis: AN epidemiologic inquiry. *Neurology* 1978;228:978-987
- 28-Compston A, Confavreux C. The distribution of multiple sclerosis. In: Compston A(Ed). *McAlpine's multiple sclerosis, 4th ed.* Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006;71-111
- 29-Coo H, Aronson KJ. A systematic review of several potential non-genetic risk factors for multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2004; 23: 1-12
- 30-Granieri E. Socio-cultural aspects of multiple sclerosis. In: Ebers G (ed), *Environmental Factors in Multiple Sclerosis.* 10 th MS Forum Modern Management Workshop, Schering AG, Educational Service. Berlin 1999; 6-9
- 31-Kurtzke JF, Page WF. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans VII. Risk factors. *Neurology* 1997; 48: 204-213
- 32-Zilber N, Kahana E. Risk factors for multiple sclerosis: A case-control study in Israel. *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 395-403
- 33-Bradley GW, Darof RB, Fenichel GM, Jankoviç J. *Neurology In Clinical Practice* 2008 5. Baskı. bölüm 58 . Lublin Fd, Miller AE 1583-1615

- 34-Kurtzke JF, Dean G, Botha DPJ. A method of estimating age at immigration of white immigrants to South Africa with an example of its importance. *S Afr Med J* 1970;44:663-669
- 35-Altıntaş A, Esen F, Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis, *Archives of Neuropsychiatry* 2008;45:10-14
- 36-Altıntaş A. Immunopathogenesis And Pathology Of Multiple Sclerosis, *Türkiye Klinikleri* 2009;2(2):1-8
- 37-Zipp F, Otzelberger K, Dichgans J, Martin R, Weller M. Serum CD95 of relapsing remitting multiple sclerosis patients protects from CD95-mediated apoptosis. *J Neuroimmunol* 1998;86:151-154
- 38-İdiman E. Multipl Skleroz'un İmmunopatogenezi, *Turkiye Klinikleri J Neur* 2004;2: 171-176
- 39-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;184:2361-2370
- 40-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;184:1513-1518
- 41-Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM ve ark. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998; 338:278-285
- 42-Evangelou N, Esiri MM, Smith S ve ark. Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2000; 47: 391-395
- 43-Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A ve ark. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain*. 2002;125:2202-2212
- 44-Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S ve ark. Acute axonal injury in multiple sclerosis: correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000;123: 1174 -1183
- 45-Smith KH, Kapoor R, Hall SM ve ark. Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide. *Ann Neurol*. 2001;49: 470-476
- 46-Neuman H. Molecular mechanisms of axonal damage in inflammatory central nervous system diseases. *Curr Opin Neurol*. 2003;16: 267-273
- 47-Sadatipour BT, Greer JM, Pender MP. Increased circulating antiganglioside antibodies in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1998; 44: 980-983
- 48-Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2006;183-272

- 49-Bir L.S. , Multiple Sklerosis: Natural History And Prognosis, 2009 2(2): 29-37
- 50-Kremenutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. 7. Progressiverelapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: A re-evaluation. *Brain* 1999;122(10):1941-1950
- 51-Coyle PK, Hammad MA. Atlas of multiple sclerosis. London: Science Pres 2003;1- 82
- 52-Amato MP, Zipoli V, Goretti B, Portaccio E, De Caro MF, Ricchiuti L et al. Benign multiple sclerosis cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol*. In press 2006
- 53-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):1270–1275
- 54-Kurue A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da Sıkça Karşılaşılan Semptomlar Ve Semptomatik Tedavi Prensipleri; *Türkiye Klinikleri J Neur* 2004;2:237-243
- 55-McDonnell gv. Clinical features of multiple sclerosis. in OgerJoel, ed. multiple sclerosis for the practicing Neurologist. 1 ed. vancou - ver: World Federation Of Neurology; 2009;7-18
- 56-Al-Araji AH, Oger J. Reaprasal of lhermitte's sign in multiple sclerosis. *mult scler* 2005;11(4):398-402
- 57-Randall S. Managing the symptom of multiple sclerosis. 4th ed. Canada: Demos medical publishing inc; 2006
- 58-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; 287-346
- 59-Sivrioğlu K. Mesane Anatomi Ve Fizyolojisi; *Türkiye Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Dergisi*;2005;51:16-18
- 60-Craggs MD, Vaizey CJ. Neurophysiology of the bladder and bowel. In: Fowler CJ, ed. Neurology of bladder, bowel, and sexual dysfunction. Woburn, MA: Butterworth-Heinemann 1999; 19-32
- 61-Cabelin MA, Te AE, Kaplan SA. Urogenital physiology. In: Gonzalez EG, Myers SJ, Edelstein JE, Lieberman JS, Downey JA (Eds). Downey & Darling's Physiological Basis of Rehabilitation Medicine. 3th. ed. Woburn: Butterworth-Heinemann 2001;191-208
- 62-Hinds JP, Eidelman BH, Wald. Prevalance of bowel dysfunction in multiple sclerosis: a population survey. *Gastroenterology* 1990; 98:1538-42
- 63-Chia Y-W, Fowler CJ, Kamm MA et al. Prevalance of bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis and bladder dysfunction. *J Neurol* 1994

- 64-Pender MP: Demyelinating disease. In Mervyn JE ed. Drug Therapy in Neurology. 1st ed, London, Churchill Livingstone, 1992; 513-21
- 65-Stenager E, Stenager EN, Jensen K. Sexual function in multiple sclerosis. A 5 year follow-up study. Ital J Neurol sci 1996;17(1):67-69
- 66-Tuncer N. Cognitive Function Impairment In Multiple Sclerosis Patients: Medical Education; Turkiye Klinikleri J Med Sci 2006;26: 559-564
- 67-Duman T, Yilmazer S, Melek İ, Okuyucu E. Multipl Skleroz Hastaların Kognitif Bozuklukların İz Sürme Testi İle Değerlendirilmesi 48. Ulusal Nöroloji Kongresi 2010; Bildiri Özet Kitabı ; 233
- 68-Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: A critical review. J Clin Exp Neuropsychol 1986;8: 503-542
- 69-Rao SM, Grafman J, DiGuilio d. Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding and implicit learning. Neuropsychology 1993;7:364-374
- 70-Thornton AE, Raz N. Memory impairment in multiple sclerosis: A quantitative review. Neuropsychology 1997;11: 357-366
- 71-Giovannoni G, Multiple Sclerosis Related Fatigue. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77(1):2-3
- 72-Shah A, Fatigue In Multiple Sclerosis. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics Of North America 2009;20(2): 363-372
- 73-Stenager E, Knudsen I, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. Ital J Neurol sci 1995;16(9):629-632
- 74-Ekbom KA, Westerberg CE, Osterman PO. Focal sensory-motor seizures of spinal origin. Lancet 1968; 1-67
- 75-Twomey JA and Espir MLE. Paroxysmal symptoms as the first manifestations of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:296-304
- 76-Tunalı G. Multipl Skleroz'da Tanı Kriterleri; Turkiye Klinikleri J Neur 2004; 2:205-209
- 77-Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R et al. Assessment of MRI criteria for diagnosis of MS. Neurology 1993;43:2625-2631
- 78-Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis. Neurology 2000;54:1720-1725
- 79-Schumacher GA, Beebe G, Kubler RF et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Annals of New York Academy of Science 1965;122: 522-568

- 80-Yüceyar N.A, Sağduyu Kocaman A ; Multipl Skleroz Tanı Kriterleri ; Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009;2(2):22-28
- 81-Poser CM,Paty DW,Scheinberg L et al.New diagnostic criteria for multiple sclerosis :guidelines for research protocols.Annals of Neurology 1983;13:227-231
- 82-İdiman E. Multipl Sklerozda Beyin Omurilik Sıvısı ; Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009;2(2):50-57
- 83-Tintore M, Rovira A, Brieva L, Grive E, Jardí R,Borrás C, et al. isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteriato predict conversion to CDMS. Mult Scler 2001;7(6):359-363
- 84-Calabrese M, Ranato F, Tiberio M, et al. The early MR₁ based diagnosis of multiple sclerosis (McDonald Criteria) a prospecti ve study in an homogeno us cohort of clinically isolated syndromes. Neurology 2004;62;293
- 85-Diren HB. Multipl Sklerozun Tanı Ve İzleminde Manyetik Rezonans Görüntüleme Ve Yeni Uygulamalar. Multipl Skleroz Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri J Neur 2004;2(3):188-196
- 86-Karabudak R. Multipl Skleroz Tanısında MR Görüntülemenin Değerlendirilmesi; Türkiye Klinikleri J Neurol. Special Topics 2009;2(2):45-49
- 87-Kıyılıoğlu N. Multipl Skleroz Tanısında Elektrofizyolojik Yöntemler; Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009;2(2):58-66
- 88-Fuhr P, Kappos L. Evoked Potentials For Evaluation Of Multiple Sclerosis. Clin Neurophysiol 2001;112(12):2185-2189
- 89-İdiman F. Multipl Sklerozda Uyarılmış Potansiyeller. Multipl skleroz Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri J Neur 2004;2(3):197-202
- 90-Çelik Y. Multipl Sklerozda Ayırıcı Tanı; Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009;2(2):67-74
- 91-Ünal A, Emre U. Multipl Sklerozda Atak Tedavisi; Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009;2:2:75-80
- 92-Miller DH, Thompson Aj, Morris sey SP, MacManus DG, Moore SG, Kendall BE, et al. High dose steroids in acute relapses of multiple sclerosis: MR₁ evidence for a possible mechanism of therapeutic effect. j Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55(6):450-453
- 93-Nos C, Sas tre-Garriga j, Borràs C, Ríó j, Tintoré M, Mon tal ban X. Clinical impact of intra venous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. Mult Scler 2004;10(4):413-416
- 94-Efendi H. Multipl Sklerozda Uzun Süreli (İmmunmodulatuvar) Tedaviler; Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009;2(2):81-90

- 95-Crayton HJ, Rossman HS. Managing the symptoms of multiple sclerosis: A multimodal approach. Clin Ther 2006;28(4):445-460
- 96-Demirkaya Ş. Multipl Sklerozda İmmünosupresif Tedaviler Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009;2(2):97-105
- 97-Noseworthy J, Miller D, Copmston A. Disease-modifying treatments in multiple sclerosis. In: Compston A (Ed). McAlpine's multiple sclerosis. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2006;729-802
- 98-Demirci S.; Multipl Sklerozda Semptomatik Tedaviler; Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2009;2(2):91-96
- 99-Karadağ M. Classification of Sleep Disorders: The Archives of Lung 2007;8: 88-91
- 100-Neider Meyer E. Sleep and EEG. Electroencehalography; Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields. Neider Meyer E.(ed) Saunder Company Philedelphia. 1993;153-166
- 101- Abdulkadiroğlu Z., Bayramoğlu F., İlhan N., Uyku Ve Uyku Bozuklukları, Genel Tıp dergisi 1997;7(3):161-166
- 102- Gillin JC, Zoltoski RK, Pascual RS. Basic science of sleep. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. Comprehensive Textbook of psychiatry 6 th edition. Baltimore, Williams&Wilkins 1995;80-88
- 103- Giles DE, Dahl RE, Coble PA. Childebearing, devolepmental, and familial aspects of sleep. In: Oldham JM, Riba M, eds. Review of Psychiatry. Volume 13. Washington, American Psychiatric Pres 1994;621-649
- 104- Adams and Victor's. Principles of Neurology, Türkçe 8. Baskı, Çeviri Editörü Murat Emre 2006;19: 333-337
- 105- Köktürk O. Normal Uyku. Toraks Dernegi Merkezi Kursları 2005. Ankara
- 106- Monk TH. Disorders relating yo shift work and jet- lag. In: Oldham JM, Riba M, eds. Review of Psychiatry. Volume 13. Washington, American Psychiatric Pres 1994;729-56
- 107- Michael J. Aminoff. Neurobiology and General Medicine, Türkçe 4. Baskı Çeviri Editörü Sara Zarko Bahar, Oğuzhan Çoban 2010;32: 605-632
- 108- Aydın H, A Aydınalp K, Uykuda Fizyoloji, Türkiye Klinikleri 1986;6(4); 365-368

- 109- Kostowski W, Samanin R, Bareggj SR., Marc V, Garattini S, Valzelli L: Biochemical aspects of the interaction between mid brain raphe and locus coeruleus in the rat. *Brain Res.* 1974;8:2:178-182
- 110- Pickel V M, JohT H, Reis D J : A serotonergic innervation of noradrenergic neurons in nucleus locus coeruleus: Demonstration by immunocytochemical localization of the transmitter specific enzymes tyrosine and tryptophan hydroxylase . *Brain Res* 1977;131:197-214
- 111- Kostowski W, Gacalone E, Garattini S: Valzelli L: Electrical stimulation of mid brain raphe: Biochemical , behavioral and bioelectrical effects. *Eur. J. Pharmacol* 1969;7:170-175
- 112- Jouvet M: Biogenic amines and the states of sleep. *Science* 1969;163: 32-41
- 113- Jouvet M: The role of monoamines and the acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep waking cycle. *Ergeb. Physiol* 1972; 64:166-307
- 114- Koella WP, Feldstein A, Czicman J: The effect of p-chlorophenylethylamine on the sleep-wake cycle of cats. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol* 1968; 25: 481-490
- 115- Tabushi K, Himwich HE. 5 - hydroxytryptophan and the sleep-wakefulness cycle in rabbits. *Biol. Psychiat* 1970;2:183-188
- 116- Kiiianmaa K: Fuxe K: The effects of 5, 7- dihydroxytryptamine-induced lesions of the ascending 5 - hydroxytryptamine pathways on the sleep-wakefulness cycle. *Brain Res* 1977;131: 287-301
- 117- Fuxe K, Lindbrink P: Hokfelt T , Bolme P , Goldstein M: Effects of piperazine on sleep and waking in the rat: Evidence of increased waking by blocking inhibitory adrenaline receptors on the locus coeruleus. *Acta Physiol Scand* 1974;9 (1): 566-567
- 118- Leppavouri A, Putkonen P T S Alpha-adrenoceptive influences on the control of the sleep-waking cycle in the cat. *Brain Res* 1980; 193: 95-115
- 119- Geyer MA, Segal DS, Mandell AJ: Effects of intraventricular infusion of dopamine and norepinephrine on motor activity. *Physiol. Behav* 1972;8: 653-658
- 120- Hartmann E, Bridwell T J, Schildkraut J J: Alpha - methyl - paratyrosine and sleep in the rat. *Psychopharmacol.* 1971;2(1): 157-164

- 121- Jones BE, Bobillier P, Pin C, Jouvet M: THE effect of lesions of catecholamine-containing neurons upon monoamine content of the brain and EEG and behavioral waking in the cat. *Brain Res* 1973;5(8): 157-177
- 122- Roberts DCS, Zis AP, Fibiger HC: Ascending catecholamine pathways and amphetamine-induced locomotricity: Importance of dopamine and apparent noninvolvement of norepinephrine. *Brain Res*1975;93: 441- 454
- 123- Aydın H, Battal S, Nörotransmitterlerin Uykudaki Rollerini, Türkiye Klinikleri 1989;9(2):81-84
- 124- Hernandez-Peon R: Central neurohumoral transmission in sleep and wakefulness. *Prog. Brain. Res* 1965;18(9):96 -117
- 125- George R: Haslett W L, Jenden D J: A cholinergic mechanism in the brain stem reticularformation: Induction of paradoxical sleep. *Int. J.Neuropharmacol* 1970;3:541-582
- 126- Karczmar A, Longo VG, Scrottide Carolis A: A pharmacological model of paradoxical sleep: The role of cholinergic and monoamine systems. *Physiol. Behav* 1970; 5: 175-182
- 127- Köroglu E. Uyku ile ilgili temel kavramlar. Uyku Monografları Serisi 1, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1996
- 128- Born J, Muth S, Fehm HL. The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of growth hormone and cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 1988;13(3):233-43
- 129- Russo B. Normal Sleep, Sleep Physiology, and Sleep Deprivation: General Principles, November 1, 2004
- 130- Monk TH. Disorders relating yo shift work and jet- lag. In: Oldham JM, Riba M, eds. *Review of Psychiatry. Volume 13.* Washington, American Psychiatric Pres, 1994;729-756
- 131- Ardıç S. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması ve polisomnografi. Genel bilgiler ve Tarihçe, Toraks Dernegi Merkezi kursları. Ankara, 2003
- 132- Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı. 4.baskı. Washington DC, Amerikan Psikiyatri Birliği, 1994' ten çeviren Köroglu E. Ankara Hekimler Yayın Birliği, 1994

- 133- Buysse DJ, Daniel J.MD. Diagnosis and Assessment of Sleep and Circadian Rhythm disorders. *Journal of Psychiatric Practice*, 2005;11(2):102-15
- 134- Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö; Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri dergisi*;1996; 7(2)107-115
- 135- Buysse DJ, Reynolds CF, Monk Th. Et al. The pittsburg sleep quality index; A New instrument for psychiatric Practice and Research. 1989;28:193-213
- 136- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness. The Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14: 540-545
- 137- Karakoç Ö., Akçam T., Gerek M: Birkent H. Horlama Ve Obstüriktif Uyku Apneli Hastalarda Epworth Uykululuk Skalasının Güvenilirliği ; *KBB-Forum* 2007;6(3)86-89
- 138- Smith CR, Aisen ML, Scheinberg L.Symptomatic management in multiple sclerosis; in Mc Donald WI, Silberberg DA,eds; *multiple sclerosis London, Butterworth* 1986; 1-11
- 139- Compston A, Confavreux C. The distribution of multiple sclerosis. In: Compston A(Ed). *McAlpine's multiple sclerosis, 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier* 2006;71-111.
- 140- Leo GJ, Rao SM, Bernardin L, Sleep Disburtance İn Multipl Sclerrosis. *Neurology* 1991;41:320
- 141- Demirci S, Multipl Sklerozda Semptomatik Tedaviler. *Türkiye Klinikleri* 2009;2(2):91-96
- 142- 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;49(6):641–643
- 143- Shah A, Fatigue İn Multiple Sclerosis. *Physical Medicine Nan Rehabilitation Clinics Of North America* 2009;20(2): 363-372
- 144- Askenasy JJ, Goldhammer I. Sleep apnea as a feature of bulbar stroke. *Stroke* 1988;19(5):637–9
- 145- Chaudhary BA, Elguindi AS, King DW. Obstructive sleep apnea after lateral medullary syndrome. *South Med J* 1982;75(1):65–67

- 145- Auer RN, Rowlands CG, Perry SF, Remmers JE. Multiple sclerosis with medullary plaques and fatal sleep apnea (Ondine's curse). *Clin Neuropathol* 1996;15(2):101–105
- 146- Severinghaus JW, Mitchell RA. Ondine's curse - failure of respiratory center automaticity while awake. *Clin Res* 1962;10: 122
- 147- Gomez-Choco MJ, Iranzo A, Blanco Y, Graus F, Santamaria J, Saiz A. Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13(6):805–808
- 148- Plazzi G, Montagna P. Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis. *Sleep Med* 2002;3(5):437–439
- 149- Michaud M, Paquet J, Lavigne G, Desautels A, Montplaisir J. Sleep laboratory of restless legs syndrome. *Eur Neurol* 2002;48(2):108–113
- 150- Wesstrom J, Nilsson S, Sundstrom-Poromaa I, Ulfberg J. Restless legs syndrome among women: prevalence, co-morbidity and possible relationship to menopause. *Climacteric* 2008;11(5):422–428
- 151- Payne LC, Krueger JM. Interactions of cytokines with the hypothalamus–pituitary axis. *J Immunother* 1992;12(3):171–173
- 152- Kapsimalis F, Basta M, Varouchakis G, Gourgoulis K, Vgontzas A, Kryger M. Cytokines and pathological sleep. *Sleep Med* 2008;9(6):603–614
- 153- Cavadini G, Petrzilka S, Kohler P, Jud C, Tobler I, Birchler T, et al. TNF-alpha suppresses the expression of clock genes by interfering with E-box-mediated transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(31):12843–12848
- 154- Krueger JM, Oba FJ, Fang J, Kubota T, Taishi P. The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:211–221
- 155- Hauser SL, Doolittle TH, Lincoln R, Brown RH, Dinarello CA. Cytokine accumulations in CSF of multiple sclerosis patients: frequent detection of interleukin-1 and tumor necrosis factor but not interleukin-6. *Neurology* 1990;40(11):1735–1739

