

**T.C.**  
**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA D VİTAMİNİ  
EKSİKLİĞİ İLE YORGUNLUK ŞİDDETİ / YAŞAM  
KALİTESİ ÖLÇEĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİYİ  
DEĞERLENDİRME**

**Dr. Şule DUMAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç.Dr. Yeşim Beckmann**

**Yard. Doç. Dr. Hatice Sabiha Türe**

**İZMİR**

**MART 2018**

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bana sürekli destek olan, kendisinden çok şey öğrendiğim, tezimi şekillendirmemde büyük emek sahibi tez danışmanlarım Doç. Dr. Yeşim Beckmann'a ve Yard. Doç. Dr. Hatice Sabiha Türe'ye,

Eğitimim boyunca birikimlerime her birinin katkısı diğerinden fazla olan klinik sorumlularımız Prof. Dr. Tülay Kurt İncesu'ya, Uzm. Dr. Behiye Gönenç Özer'e, Doç. Dr. Mehmet Çelebisoy'a,

Eğitimime olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Galip Akhan'a,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli uzmanlar; Doç. Dr. Yaprak Seçil'e, Doç. Dr. Nevin Gürgör Kanat'a, Doç. Dr. Şehnaz Arıcı'ya, Doç. Dr. Figen Tokuçoğlu'na, Yard. Doç. Dr. Cihat Uzunköprü'ye, Uzm. Dr. Ayşegül Noyan Karatepe'ye, Uzm. Dr. Şule Peker'e

Kendisi ile tanışmaktan onur duyduğum, nöroloji kliniğinin bir parçası olarak gördüğüm eğitimimde büyük katkısı olan Prof. Dr. Fazıl Gelal'a,

Birlikte çalışmayı özleyeceğim üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman benim yanımda olan desteklerini hiç esirgemeyen anneme, babama, ablama ve kardeşime,

Biricik eşime ve varlığına binlerce kez şükrettiğim Sare'me,

Teşekkürler.

Dr. Şule Duman

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>II-III</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>IV-V</b>
<b>TABLolar</b>	<b>VI</b>
<b>ETİK KURUL ONAYI</b>	<b>VII</b>
<b>1.GİRİŞ</b>	<b>1-2</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	<b>3-26</b>
<b>2.1. Multipl Skleroz</b>	<b>3-13</b>
2.1.1 Multipl Skleroz Tanımı	3
2.1.2. İnsidans ve Epidemiyolojisi	3
2.1.3. Etyoloji	3-4
2.1.4. Klinik Özellikler	4-9
2.1.5. Multipl Sklerozda Tanı Yöntemleri	9-12
2.1.6. Multipl Skleroz'da Tedavi	12-13
<b>3. MULTIPL SKLEROZ ve D VİTAMİNİ</b>	<b>14-19</b>
3.1. D Vitamini	14
3.1.1 Vitamin D ve İmmunModulator Etkileri	14-15
3.1.2. Multipl Skleroz ve Vitamin D	15-16
3.1.3. Vitamin D'nin MS Kliniğine Etkisi	16-18
3.1.4. Vitamin D Tedavisi	18-19
<b>4. MULTIPL SKLEROZ ve YORGUNLUK(FATIGUE)</b>	<b>20-26</b>
4.1.Yorgunluk	20-22
4.2. MS'de Yorgunluğa Neden Olan Faktörler	22-25
4.2.1.Primer Mekanizmalar	22
4.2.2 Sekonder Mekanizmalar	23
4.2.3. Yorgunluk ve Vitamin D	25
4.2.4. Yorgunlukta Önerilen Tedaviler	25-26
<b>5. MATERYAL METHOD</b>	<b>27-29</b>
3.1. Değişkenlerin Belirlenmesi	<b>27-28</b>
3.2. İstatistik	<b>29-29</b>

<b>6. BULGULAR</b>	<b>30-36</b>
<b>7.TARTIŞMA</b>	<b>37-42</b>
<b>8. ÖZET</b>	<b>43</b>
<b>9. SUMMARY</b>	<b>44</b>
<b>10. REFERANSLAR</b>	<b>45-50</b>



## KISALTMALAR

- ABD** : Amerika Birleşik Devletleri
- ACTH**: Adrenokortikotropik Hormon
- EAE**: Deneysel Otoimmün Ensefalit
- EDSS**: Expanded Disability Status Scale
- DHEA**: Dehidroepiandrosteron
- FSS**: Yorgunluk Şiddet Ölçeği (Fatigue Severity Scala)
- IFN** : İnterferon
- IL**: İnterlökin
- IOM**: Amerika Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine)
- IU**: International Unit
- MHC**: Major Histokompabilite Kompleksi (Major Histocompatibility Complex)
- MFIS**: Düzenlenmiş Yorgunluk Etki Skalası (Modified Impact Fatigue Scala)
- MMT**: Mini mental Test
- MRG**: Manyetik Rezonans Görüntüleme
- MS**: Multipl Skleroz
- MSQoL-54** : Multipl Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği (Multipl Sclerosis Quality of Life -54)
- NFk-B**: Nükleer faktor Kappa Beta
- Ng/MI**: Nanogram/ Mililitre
- NICE**: National Institute for Health and Care Exercise
- OH**: Hidroksi
- PET**: Pozisyon Emisyon Tomografisi
- PML**: Progresif Multifokal Lökoensefalopati
- PPMS** : Primer Progresif Multipl Skleroz
- REM**: Hızlı Göz Hareketleri (Rapid Eye Movement)
- RLS**: Huzursuz Bacak Sendromu( Restless Legs Syndrome)

**RRMS:** Relapsing Remitting Multipl Skleroz

**S1P:** Sfingozin-1-fosfat

**SF-36:** Kısa Form Sağlıklı Yaşam Anketi

**SPMS:** Sekonder Progresif Multipl Skleroz

**SSS:** Santral Sinir Sistemi

**TEMĐ:** Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği

**TH:** T helper

**TNF alfa :** Tümör Nekrozis Faktör Alfa

**UP:** Uyarılmış Potansiyeller

**UV:** Ultraviyole

**VAS:** Görsel Analog Skala (Visual Analog Scala for Fatigue)

**VDR:** Vitamin D reseptörü

## TABLÖLÄR

**Tablo-1:** EDSS ölçeği

**Tablo-2:** 2010 Mc Donald Gözden Geçirilmiş MS Tanı Kriterleri

**Tablo-3:** Vitamin D yetersizliğinin incelenen diğer değişkenlerle ilişkisi

**Tablo-4:** Vitamin D, MSQoL-54 ve Yorgunluk skalası arasındaki ilişki

**Tablo-5:** MSQoL-54 ve Yorgunluk skalasının diğer değişkenlerle ilişkisi-1

**Tablo-6:** MSQoL-54 ve Yorgunluk skalasının diğer değişkenlerle ilişkisi-2



**İZMİR KÁTIP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**  
(İzmir Kátip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR  
Tel:0 232 245 04 38 --- 0 232 244 44 44 / 1234 Fax: 0 232 245 04 38 E-posta: ikcetik2@gmail.com)

**Doç. Dr. Yeşim BECKMANN**  
İzmir Kátip Çelebi Üniversitesi  
Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi  
Nöroloji Kliniği

Karar No: 307  
Tarih : 28.12.2016

İzmir Kátip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği hekimlerinden **Doç. Dr. Yeşim BECKMANN** sorumluluğunda yapılması planlanan "**Multipl Skleroz Hastalarında D Vitamini Eksikliği ile Yorgunluk Şiddeti Yaşam Kalitesi Ölçeği Arasındaki İlişkiyi Değerlendirme**" adlı araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekeceği amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca **bulunmadığına** toplantıya katılan etik kurul üyelerinin **oy birliği** ile karar verilmiştir.

**Doç. Dr. Orhan GÖKALP**  
İzmir Kátip Çelebi Üniversitesi  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı



## 1.GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminde beyaz cevher başta olmak üzere korteks ve gri cevheri etkileyen, multifokal tutulum yapan kronik inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır(1). Demiyelinizasyonla birlikte gelişen aksonal dejenerasyonun MS'te ortaya çıkan irreversible nörolojik disabilitenin temel nedeni olduğu bilinmektedir. Bu yönüyle MS kronik, otoimmün, inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır(2).

Fatigue şeklinde adlandırılan yorgunluk, MS hastalarında yaklaşık %92 oranında görülen ve disabiliteye en sık yol açan semptomdur(3). Yorgunluk "Kişinin günlük yaşam kalitesini etkileyen ciddi fiziksel ve mental enerji yoksunluğu" şeklinde tanımlanmaktadır(4). Yorgunluk, MS hastalarının sağlıklı yaşam kalitesinde önemli düşüşe yol açar(5). Çok sık görülmesine rağmen patogenezi tam olarak anlayamamıştır. Santral sinir sistemi hasarı sonrası gelişen sekeller ve immün sistem en çok suçlanan nedenlerdir. Primer nedenler arasında proinflamatuvar sitokinler, endokrin nedenler, serebral akson kaybı yer alır. Sekonder nedenler arasında ise MS'e eşlik eden nöropsikiyatrik hastalıklar, huzursuz bacak sendromu, uyku apne sendromu, kronik insomnia-sirkadian ritm anomalileri yer almaktadır(6).

Son yıllarda 25 Hidroksi vitamin D seviyesinin yorgunluk üzerine etkilerine yönelik çalışmalar önem kazanmıştır (5,6). Vitamin D yorgunluk üzerine etkisini, immun sistem ve kalsiyum metabolizması üzerinden gösterir(7). Yorgunluk subjektif bir kavram olması nedeniyle, çeşitli skalalar sayesinde objektif hale getirilmektedir(8).

Vitamin D ve yorgunluk hakkında yapılan bazı çalışmalarda D vitamini eksikliği olan hastalar ve olmayan hastalar arasındaki yorgunluk şiddet ölçeği arasındaki ilişki değerlendirilmiştir(9). Bir başka çalışmada yorgunluk yakınması olan hastalara vitamin D tedavisi sonrasındaki yorgunluk ve yaşam kalitesindeki düzelmeye değerlendirilmiştir (10,11).Yorgunluk ve vitamin D eksikliği üzerine yapılan araştırmaların bir kısmında anlamlı ilişki bulunurken, bir kısmında ise ilişki bulunamamıştır(9, 10, 11, 12).

MS etyolojisinde önemli bir yeri olan 25 hidroksi vitamin D'nin yorgunluk üzerindeki etkileri hakkında tartışmalı sonuçlar nedeniyle, daha iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda vitamin D eksikliği olan ve olmayan şeklinde 2 gruba alınan MS tanılı

hastaların, 0. aydaki vitamin D düzeyi normal olan grup ile düşük olan grubun hesaplanmış yorgunluk şiddet ölçeği ve sağlıklı yaşam kalitesi skalaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığının anlaşılması amaçlanmıştır.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 MULTİPL SKLEROZ

#### 2.1.1 Multipl Skleroz Tanımı

Multipl skleroz santral sinir sisteminde beyaz cevher başta olmak üzere korteks ve gri cevheri etkileyen, multifokal tutulum yapan, kronik, inflamatuvar, demiyelinizan bir hastalıktır(1). Demiyelinizasyonla birlikte gelişen aksonal dejenerasyonun MS'te ortaya çıkan irreversibl nörolojik disabilitenin temel nedeni olduğu bilinmektedir. Bu yönüyle MS kronik, otoimmün, inflamatuvar, demiyelinizanve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır(2).

#### 2.1.2 İnsidans ve Epidemiyolojisi

Hastalığın başlangıç yaşı 29-32 'dir. Çok sık olmasa da başlangıç yaşı yedinci dekada kadar uzanabilmektedir. MS vakalarının %5'inde başlangıç yaşı 18 yaşından öncedir(13). Tüm dünyada yaklaşık 1,1 milyon ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise 350 bin kişiyi etkileyen MS, genç erişkinlerde nörolojik fonksiyon kaybına yol açan hastalıklar sıralamasında ilk sırada yer almaktadır(14).

#### 2.1.3. Etyoloji

MS 'in tam olarak nedeni bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalarda genetik etmenler, enfeksiyöz nedenler ve çevresel nedenler suçlanmaktadır(15).

##### 2.1.3.1 Genetik

Genel topluma kıyasla MS hastalarının kardeşlerinde ve dizigotik ikizlere kıyasla monozigotik ikizlerde konkordans artışı, MS 'in genetik boyutuna işaret eder(16).

##### 2.1.3.2 Enfeksiyonlar

MS ile en çok ilişkilendirilen mikroorganizmalar Epstein- Barr virüsü ve Human Herpes Virüs 6'dır. Bu birliktelik virüslerin self antijenlerinin miyeline benzerliği nedeniyle olmaktadır(17).

##### 2.1.3.3 Çevresel Faktörler

Coğrafi bölge ve buna bağlı olarak ultraviyole ışınlarla ne oranda maruz kaldığı MS insidansını etkileyebileceği bildirilmiştir. Bu etkilerin çoğu vitamin D üzerinden olmaktadır (18).

Kişinin sigara kullanması MS için bir risk faktörüdür. Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) formunun Sekonder Progresif MS (SPMS) formuna dönüşümünü hızlandırdığı yönünde çalışmalar vardır. Ayrıca enfeksiyonlara yatkınlık oluşturması nedeniyle otoimmün mekanizmaları etkilemektedir (16).

#### 2.1.4. Klinik Özellikler

Hastalık çoğunlukla relaps ve remisyonların olduğu RRMS şeklinde başlar. Bu tip MS’de ataklardan kalan sekellerle özürlülük bir miktar ilerleyebilir fakat ataklar dışında ilerleme sürekli değildir. Bu hastaların bir kısmı ataklardan bağımsız bir biçimde progresif hale gelir. Hastalığın bu formu SPMS olarak adlandırılır. Hastaların küçük bir kısmı ise aralarda remisyon ve relapsların olmadığı sürekli progresif olarak ilerleyen Primer Progresif MS (PPMS) tanısı ile takip edilir (13). 2013 yılında Multipl Skleroz subtipleri revize edilmiştir. Buna göre hastaların tanımlanmasında aktif ve pasif terimlerinin kullanılması önerilmiştir. Takiplerinde yeni bir klinik atağın olması ve/veya nörogörüntülemelerinde kontrast tutan bir lezyon veya yeni bir T2 hiperintens lezyon olan hastalar aktif MS olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca aynı derlemede PPMS ve SPMS vakalarının: 1) Progresif fakat aktif olmayan, 2) Hem progresif hem aktif olan, 3) Aktif fakat progresyonu olmayan, 4) Stabil hastalık şeklinde 4 gruba ayrılması önerilmiştir(19). Multipl skleroz hastalarındaki özürlülük EDSS olarak adlandırılan skala ile hesaplanır. Hastalar piramidal, serebellar, beyin sapı, duyu, visual, mental, bağırsak ve üriner fonksiyonlar olmak üzere 7 kategoride değerlendirilir, 0 ve 10 arasında puanlama yapılır(20).

Tablo 1: EDSS ölçeği

EDSS SKORU	
0	Normal Nörolojik inceleme
0,5	Özürlülük yok, bir FS’ de minimal bulgu
1	Özürlülük yok, birden fazla FS’ de minimal bulgu
2	Bir FS’ de minimal özürlülük (bir FS 2. Basamak; diğerleri 0 ya da 1).

2,5	2 FS'de minimal özörlölük
3	Bir FS' de orta derecede özörlölükya da 3 veya 4 FS' de hafif özörlölük
3,5	Tam ambulatuar hasta, ancak bir FS'de orta derecede özörlölük
4	Yardımsız tamambulatuvar hasta, bir FS' de 4. derece ağır özörlölük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.
4,5	Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS' de 4. derece görece olarak ağır özörlölük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir. Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özörlölüğü
5	günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır

5.5	Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürnlükgünlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır.
6	Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir.
6,5	Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği, baston v.b.) gerekir
7.0	Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir
7,5	Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir
8.0	Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir.
8.5	Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı işlerini kendisi görebilir
9.0	Ümitsizce yatağa bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir.
9,5	Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma-yeme bozulmuştur.
10	MS 'e bağlı ölüm

#### 2.1.4.1. Görsel Semptomlar

MS tanılı hastaların %80 inde hastalık süresince görsel yakınmalar izlenmektedir. Optik nörit ani görme kaybı ve ağrı ile birlikte başlar. Hastaların çoğunda (%95) tek taraflı başlar ve günler içerisinde maksimum şiddete ulaşır. Haftalar içerisinde iyileşme periyoduna girer, iyileşme süreci aylarca devam edebilir. Bu durum bazı hastalarda tam görme kaybına kadar ilerleyebilir. Hastalar bu durumu görmede akut ve subakut azalma, göz hareketleriyle oluşan

ağrı ve renkli görmede azalma Şeklinde tanımlarlar(21). MS' te görme kaybı, görmede bozulma sağlıklı yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir yakınmadır(22).

#### 2.1.4.2. Motor Semptomlar

MS' de kortikospinal yol disfonksiyonu sıklıdır. Paraparezi ve parapleji üst ekstremitte tutulumuna göre daha sıklıkla görülür(13). Hastalığın ilerleyen yıllarında spastisite saptanır. Bazı hastalarda immunmodulator tedavi sonrası günlerde sitokinlerin direkt etkisi ya da nöronal uyarılabilirliğe etkileri nedeniyle spastisite artmaktadır. Progresif seyreden hastalarda ileri dönemlerde yatağa bağımlılık görülebilir(21).

#### 2.1.4.3. Duyusal Semptomlar

MS'de en sık görülen bulgularındandır. Duyusal semptomlar spinotalamik, posterior kolon veya arka kök tutulumuna bağlı özellik gösterebilir. Duyusal semptomlar, uyuŐma, karıncalanma, rahatsız edici duyular, yanma Şeklinde baŐlayabilir. Pozitif (dizestezi, allodini) ve negatif duysal semptomlar (hipoestezi) görülebilir. Hastaların bir kısmı baŐın fleksiyona getirilmesiyle ortaya çıkan elektrik çarpma hissi tariflerler. Bu bulguya Lhermitte belirtisi denir. Bu bulgu servikal posterior kolonundaki demyelinizan plağın aksonu komprese etmesi sonucu oluşur. MS dışındaki başka hastalıklarda da grbilmesi nedeniyle patognomik değildir. Trigeminal nevralsi MS' de görülebilir. Bilateral trigeminal nevralsi MS için patognomik olarak kabul edilir(21).

#### 2.1.4.4. Serebellar Semptomlar

Serebellum ve yolları hastaların yaklaşık yarısında etkilenir. İntansiyonel tremor, ataksi, nistagmus, dizartri, hipotoni, titbasyon MS'de sık görülen bulgulardır(21).

#### 2.1.4.5. Mesane, Bağırsak, Cinsel Bozukluklar

Miksiyon bozukluğu MS'in ileri dönemlerinde sık görülen yakınmalardandır. YetiŐememe Şeklinde idrar kaçırma, damlama Şeklinde idrar yapma, sık idrar yapma Şeklinde olabilir.

Konstipasyon hastaların yarısında bildirilmiştir. Otonomik disfonksiyon ve hareketlerde yavaŐlamaya bağlı geliŐebilir(21).

Cinsel bozukluklar MS'de yaygın olarak görülür. Erkeklerde erektil disfonksiyon ve lipido azalması şeklinde görülürken; kadınlarda kuruluk ve anorgazmi şeklinde görülür(23).

#### 2.1.4.6. Yorgunluk

Fatigue şeklinde adlandırılan yorgunluk, MS hastalarında yaklaşık %92 oranında görülen ve disabiliteye en sık yol açan semptomdur(3). Çok sık görülmesine rağmen patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. En sık üzerinde durulan primer nedenler proinflamatuvar sitokinler ve endokrin nedenlerdir. MS'e bağlı yorgunluk yakınması olan hastalarda Artmış Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF alfa) ve Interferon Gama (IFN gama) seviyesi yorgunluk yakınması olmayan hasta grubuna göre yüksek saptanmıştır. Hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın disfonksiyonu, düşük kortizol seviyesi, düşük 25 hidroksivitamin D seviyesi endokrin nedenler arasında yer alır(24). Bazal ganglion ve frontal lob atrofisi, yaygın aksonal hasar yorgunluğa yol açabilir(25). Değişken duygu durumu, depresyon, fiziksel aktivitede azalma ve uyku bozuklukları sekonder yorgunluk nedenleri arasında yer alır(26).

#### 2.1.4.7. Kognitif Bozukluklar ve Depresyon

MS hastalarında yaşam boyunca depresyon prevalansı %50 civarındadır (21). Ataklar arasında artan TNF- alfa, IFN- gama ve İnterlökin- 10 (IL -10) seviyeleri depresyonla ilişkili bulunmuştur(27). Yapılan çalışmalarda MS ve depresyon birlikteliği olan hastalarda frontal bölgede lezyon yükünün fazla olduğu, temporal ve hipokampal bölgede ise beyin volumünde azalma saptanmıştır(28).

Hastalarda yaklaşık %50 oranında bilgi işlem hızı ve kaydetme şeklinde kognisyon bozukluğu ortaya çıkmaktadır(29).

#### 2.1.4.8. Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

MS yaşam kalitesini fiziksel, mental ve sosyal olmak üzere 3 kategoride etkilemektedir. Hastanın EDSS puanı, yorgunluk derecesi, MS 'e bağlı oluşan vizüel semptomlar, nörolojik defisitler, seksüel disfonksiyonlar, duygu durum bozuklukları, aile içi sosyal iletişim gibi kategorilerin hepsi yaşam kalitesini etkiler.

Hastalığın özgül belirtilerinin hasta tarafından en iyi tanımlanabileceği, yalnızca MS'in klinik ve sosyal yönünü kapsayan, MS'e özgü yaşam kalitesi ölçekleri geliştirilmiştir(25, 26).



Multipl Skleroz Yaşam Kalitesi Ölçeği [MSQOL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life-54)] bu ölçekler içinde en önemlilerinden biridir. Genel yaşam kalitesine yönelik 36 soru içeren Kısa Form Sağlıklı Yaşam Anketi' ne (SF-36) MS'e özgü madde eklenerek oluşturulmuş bir ölçektir. Hastalar fiziksel ve mental olmak üzere 2 ayrı puana sahip olur. Geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış olup, bu çalışmalarda Türk MS hastaları tarafından anlaşılır ve kabul edilebilir olduğu saptanmıştır(32). Bu ölçek yaşam kalitesini 31 soru ile değerlendirir. Her bir soru 0 (hiçbir zaman)-4 (daima-herzaman) arasında skorlanır. Yüksek skor yaşam kalitesinin iyi olduğunu gösterir (9).

#### 2.1.4.9. Diğer Semptomlar

**Uyku bozukluğu:** Normal popülasyona göre MS hastalarında 3 kat fazla görülmektedir.

**Epileptik nöbetler:** Kortikal ve subkortikal yerleşimli lezyonlar nöbetlerin nedeni olabilir.

**Baş ağrısı:** Daha çok migren şeklindedir. Normal popülasyona göre daha siktir.

**Paroksizmal semptomlar:** Yirmidört saatten kısa süren, stres, sıcak, hiperventilasyon, aşırı yorgunluk ile tetiklenen, tedaviye iyi yanıt veren ve yaklaşık 3 ay içerisinde kaybolan klinik fenomenlerdir. Trigeminal nevralji, epizodik kaşınma, ataksi, vertigo, hemifasyal spazm, fasiyal ya da ekstremitte miyokimisi, distoni, koreatetoz, huzursuz bacak sendromu, REM uyku bozuklukları örnek olarak sayılabilir(21).

#### 2.1.5 MULTİPL SKLEROZ'DA TANI YÖNTEMLERİ

MS tanısında klinik bulgulara ek olarak, nörogörüntüleme beyaz ve gri cevher lezyonlarının zaman ve mekanda yayılımının gösterilmesi büyük önem taşır. Ayrıca MS benzeri tutulum yapan hastalıkların dışlanması gerekmektedir. Klinik tanıyı desteklemek için serebrospinal sıvı analizi, uyarılmış potansiyeller (UP) yapılır. MS hastalarının serebrospinal sıvı incelemesinde yaklaşık %90 oranında artmış immünglobulin seviyesi ve 2 ve üzerinde oligoklonal bant pozitifliği görülür. Görsel ve somatosensoriyel UP sonucunun uzamış yada blok şeklinde olması demiyelinizasyon yada sessiz kalmış lezyonları işaret eder(33).

##### 2.1.5.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Konvansiyonel MRG MS lezyonlarının gösterilmesinde ve saptanmasında en etkili radyolojik yöntemdir. Hastalık tanısı, aktivitesinin gösterilmesi, tedaviye yanıtın takibi, beyin atrofisi ve aksonal kaybın gösterilmesinde kullanılır. MS lezyonları T2 ağırlıklı çalışmalarda ve proton dansitesinde hiperintens, T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens görünürler. Lezyonlar genellikle ovoid şekilde ve küçük (yaklaşık 3-8 mm) boyuttadır. Periventriküler beyaz madde, posterior fossa, subkortikal ve spinal kord tutulumu sıktır. Bu alanlara ek olarak U lifleri, optik sinir ve korpuskallozum lezyonların en sık yerleştikleri yerlerdir. Kan beyin bariyerinin bozulmasına bağlı olarak aktif inflamasyon varlığında lezyonlarda kontrast tutulumu görülür(34).

#### 2.1.5.2 Multipl Skleroz Tanı Kriterleri

Charcot MS hastalığını: 'Santral sinir sisteminin multifokal dağılım gösteren tekrarlayan ataklar veya progresif gidiş ile seyreden inflamatuvar ve demyelinizan hastalığıdır' şeklinde tanımlamıştır. MS klinik bir tanıdır. MRG, serebrospinal sıvı incelemesi ve nörofizyolojik testler yardımcı yöntemlerdir(35).

En son olarak McDonald 2010 kriterleri yayınlanmıştır. Bu kriterlere göre mekanda yayılım için SSS periventriküler, jukstakortikal, infratentorial ve spinalkord olmak üzere 4 bölgeye ayrılmıştır. Bu bölgelerin en az ikisinde en az bir tane T2 hiperintens lezyon olmalıdır. Bu kriterlere göre kontrast tutulumu gerekliliği çıkarılmıştır. Eğer hastada spinalkord ve beyin sapı tutulumunu açıklayacak bir bulgu varsa bu lezyonlar mekanda yayılım olarak sayılmamaktadır.

Zamanda yayılım ise herhangi bir zamanda çekilen MRG'de semptomatik kontrast tutan ve tutmayan lezyonların birlikte bulunması veya MRG çekim aralığı önemli olmaksızın yeni çekilen MRG'de yeni bir T2 lezyonu veya kontrast tutan lezyon görülmesi şeklinde tanımlanır(34).

Tablo 2: 2010 Mc Donald Gözden geçirilmiş MS tanı Kriterleri (36)

<b>Klinik Atak</b>	<b>Objektif klinik bulgu veren lezyon</b>	<b>Tanı için ilave bulgu</b>
$\geq 2$	$\geq 2$	<b>Ek inceleme gerektirmez.</b>
$\geq 2$	<b>1</b>	<b>Mekanda yayılım:</b> MRG ile SSS de 4 bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal kord) en az 2'sinde 1 yada daha fazla T2 lezyonu yada yeni bir klinik atak
<b>1</b>	$\geq 2$	<b>Zamanda yayılım:</b> Herhangi bir zamanda çekilen MRG'da asemptomatik kontrast tutan ve tutmayan lezyonların bir arada bulunması ya da ilk MRG' ı takiben süresine bakılmaksızın çekilen takip MRG'da yeni bir T2 lezyonu ve/veya kontrastlanan lezyon(lar) ya da yeni bir klinik atak.
<b>1</b>	<b>1</b>	<b>Mekanda yayılım:</b> MRG ile SSS de 4 bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal kord) en az 2'sinde 1 ya da daha fazla T2 lezyonu ya da yeni bir klinik atak ve <b>Zamanda yayılım:</b> Herhangi bir zamanda çekilen MRG' da asemptomatik kontrast tutan ve tutmayan lezyonların bir arada bulunması ya da ilk MRG' ı takiben süresine bakılmaksızın çekilen takip MRG' da <b>yeni bir T2 lezyonu</b> ve/veya <b>kontrastlanan</b> lezyon(lar) ya da <b>yeni bir klinik atak</b>
<b>PPMS tanısı için</b> <b>Başlangıçtan itibaren MS 'i düşündür</b> <b>en az 1 yıldır progresif seyir</b>		<b>Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı</b> 1. MRG ile SSS'de üç bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal) en az 1'inde $\geq 1$ T2 lezyonu 2. Spinal kord MRG'de $\geq 2$ fokal T2 lezyon 3. Pozitif BOS

## 2.1.6 MULTİPL SKLEROZ'DA TEDAVİ

Nöronal ve glial yapılara karşı gelişen otoimmün reaksiyona yönelik geliştirilen ilaçlar tamamen hastalığı önlemese de disabilite, lezyon yükü ve prognozu etkilemektedir. MS ana tedavisinde immünmodulator, immünsüpresor ve antikör aracılı tedaviler kullanılmakta, yeni tedavi yöntemlerine yönelik çalışmalar devam etmektedir(11).

### 2.1.6.1. Atak Tedavisi

Multipl skleroz hastalığının klasik formunun temel özelliği ataklarla seyretmesidir. Son MS kriterlerine göre atak, objektif olarak gözlenen, en az 24 saat süreli, enfeksiyon ve ateş yokluğunda gelişen MSS'in akut, enflamatuvar, demiyelinizan olayı olarak tanımlanmıştır. Ayrıca yeni bir ataktan bahsedebilmek için bir önceki ataktan 30 gün süre geçmesi gerekmektedir(36).

Yapılan çalışmalarda MS atak tedavisinde, yüksek doz intravenöz metilprednizolon en etkili tedavi olarak bildirilmiştir(37).

### 2.1.6.2. Koruyucu ve Semptomatik Tedavi Seçenekleri

Birinci basamak tedavi immünmodulator tedaviler yer almaktadır. Bu grup içerisinde glatiramer asetat ve interferon beta vardır(38). Bu tedavilere cevap vermeyen olgularda disabilitenin artmasını önlemek amacıyla mitoksantron, fingolimod ve natalizumab'ın yer aldığı 2. basamak tedaviye geçilir(39). Bu tedavilerin yanında hastaların sağlıklı yaşam kalitesini etkileyen yakınmalarına (spastisite, mesane- barsak disfoksiyonu, yorgunluk, nöropsikiyatrik yakınmalar, uyku bozuklukları gibi) yönelik semptomatik tedavi başlanmalıdır(40).

### 2.1.6.3. Yeni Tedavi Seçenekleri

1. Natalizumab: Alfa-4 integrinlere karşı üretilen, aktive lenfositlerin kan beyin bariyerini geçmesini engelleyen monoklonal antikördür. MS üzerine etkinliği çok iyi olmasına rağmen yan etki olarak Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML) riski nedeniyle 2. basamak tedaviler içerisinde yer almaktadır(41).

2.Fingolimod: Etkisini toplamda 5 adet olan sfingozin-1 fosfat (S1P) reseptöründe dördünü modüle ederek gösterir. MS tedavisi için onaylanan ilk oral ilaçtır. Atak hızını ve disabilitayı azalttığı gösterilmiştir. Makuler ödem ve bradikardi başlıca yan etkisidir(42).

3. Teriflunomid: Romatoidartrit ve psöriatik artrit tedavisinde kullanılan leflunomidin aktif formudur. Primidin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan dihidroorotatdehidrogenaz enzimini inhibe eder. Faz 3 çalışmasında özürülük oranında %26 'lık bir düzelme ortaya konulmuştur(42).

4.DimetilFumarat: Psöriazis tedavisinde kullanılan fumarik asidin türevidir. İmmüitenin Thelper-1'den (TH1) TH2'ye kaymasını sağlar, IL-10 sentezi artırır. Başağrısı, yüzde kızarma ve gastrointestinal yakınmalar sık görülen yan etkileridir(42).

### 3.MULTİPL SKLEROZ VE D VİTAMİNİ

#### 3.1. D VİTAMİNİ

D vitamini yağda çözülen bir vitamindir. Vücudumuzda kalsiyum metabolizması, nöromuskuler fonksiyonlar, immunmodulator ve inflamatuvar süreçte rol oynar. Kolekalsiferol (vitamin D3) ve ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere 2 formu vardır. Vitamin D2 bitkisel kaynaklı, vitamin D3 ise hayvansal kaynaklıdır(43).

Vitamin D önemli immünmodulator ajanların başında gelmektedir. Düşük vitamin D seviyesi sistemik lupuseritamatozus, romatoidartrit, multipl skleroz, tip 1 diabetes mellitus gibi birçok otoimmün hastalık ile ilişkili bulunmuştur(44).

Vitamin D3 'ün önemli bir kısmı (%95) güneş ışınlarına bağlı olarak deride sentezlenirken , %5 'i günlük alınan besinlerle elde edilir. Vücutta yaklaşık 16 saate kadar inaktif formda kalabilir. Karaciğerden sentezlenen 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D formuna dönüşür. Böbreklerden salınan 1 hidroksilaz enzimi ile Kalsitriol olarak bilinen 1,25 hidroksivitamin D formuna dönüşür. Bu form vitamin D' nin aktif formu olup kan kalsiyum, fosfat ve paratiroid hormon seviyesine göre kemik ve kalsiyum metabolizmasına etki eder. Ayrıca 25 hidroksivitamin D doku içerisindeki sitokinlerin etkisi ile lokal olarak immun sistem ve glial hücrelerde aktif forma dönüşür(45).

#### 3.1.1 Vitamin D ve İmmunModulator Etkileri

##### 3.1.1.1. Periferik Etkiler

1,25 hidroksivitamin D'nin proinflamatuvar immün hücreleri baskılayıcı etkileri invitro olarak gösterilmiştir. T2 ve T regülötör hücre çoğalmasını ve aktivasyonunu stimüle ederek, inflamatuvar hücrelerin apoptozisini sağlar(46).

##### 3.1.1.2. Santral Sinir Sistemi (SSS) Üzerindeki Etkiler

Vitamin D 'nin SSS üzerindeki etkileri Smolders ve arkadaşları tarafından incelenmiştir(47). Nöron ve glial hücrelerde vitamin D reseptörü (VDR) ve vitamin D hidroksilaz enzimi bulunur(48). 1,25 hidroksivitamin D, SSS'desitokin salınımını ve antijen sunumunu etkiler(49). Yapılan bir çalışmada farelere 1,25 hidroksivitamin D verilmesi sonrasında

SSS'de MHC class 2 hücrelerinde inflamatuvar aktivitesi ve antijen prezentasyonu azaldığı görülmüştür(50). D vitamini ayrıca beyin gelişimi ve remyelinizasyona katkıda bulunur(51).

### 3.1.2. Multipl Skleroz ve Vitamin D

#### 3.1.2.1. Enlem

Enlem, ultraviyole ışınları (UV) ve mevsim sentezlenen vitamin D miktarını etkileyerek MS oluşumunda katkıda bulunur. Epidemiyolojik çalışmalarda, ekvatorun kuzey ve güneyinde enleme bağlı olarak MS insidansı ve prevalansında artış olduğu gösterilmiştir.Yapılan son çalışmalarda yaşanan enlemin MS için risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır(52).

#### 3.1.2.2. Ultraviyole Işınları

Azalmış UV ışınları sentezlenen vitamin D üretimini azaltmaktadır. Son yapılan çalışmalarda azalmış UV ışınları ile MS gelişimi arasında önemli ilişki saptanmıştır(53).Amerika Bileşik Devletlerinde 79 çift ikiz ile yapılan bir çalışmada, ikiz kardeşlerden çocukluk döneminde daha çok güneş ışınına maruz kalan grupta diğer gruba göre daha az MS geliştiği gözlenmiştir(54).

#### 3.1.2.3. Mevsim

Güneş ışınlarına maruziyet mevsimlere göre değişkenlik göstermekte, özellikle kış aylarında D vitamini sentezi azalmaktadır. Yapılan populasyon çalışmalarında ilkbahar-yaz doğumlu bebeklerde kış doğumlu bebeklere göre MS gelişme riskinin az olduğu gözlenmiştir(52). Mevsimsel nedenler ve azalmış UV ışınına bağlı olarak düşük D vitamini seviyesine sahip hastalarda MS atak sayısı ve MRG'de yeni lezyon oluşumu arttığı gösterilmiştir(55).

#### 3.1.2.4. VDR gen polimorfizmi ve MS

MS gelişiminde genetik ve çevresel etmenler rol oynar. Nöron ve glial hücrelerde VDR geni bulunur ve kromozomun 12q13.1 lokusunda yer alır. VDR geninde otoimmün hastalık gelişimi ile ilişkili yaklaşık 30 tane polimorfizm saptanmıştır. Birkaç çalışmada VDR genine spesifik tek nükleotid polimorfizminin vitamin d eksikliği ortaya çıkardığı ve bu durumun MS de disabiliteye karşı yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir(56).

### 3.1.3 Vitamin D'nin MS Kliniğine Etkisi

Vitamin D ve MS arasındaki ilişki hayvan modellerinde yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Multipl sklerozun hayvan modeli deneysel otoimmün ensefalitir (EAE). 1991 yılında vitamin D' nin EAE gelişimini, ilerlemesini ve histolojik lezyonların oluşmasını engellediği gösterilmiştir. Son 20 yılda yapılan çalışmalarda vitamin D'nin EAE gelişmesini önlediği veya var olan hastalığın kötüleşmesini önlediği, relaps sıklığının azalttığı göstermiştir. Sonuç olarak EAE oluşmasında ve tedavi edilmesinde vitamin D' nin önemi vurgulanmıştır(52). Son EAE çalışması vitamin D takviyesi ile interferon beta tedavisinin MS üzerine sinerjistik etkide bulunduğunu göstermiştir(11).

Vitamin D MS'de ortaya çıkan relapsları, MRG progresyonunu, klinik tabloyu, kognitif fonksiyonları, anksiyete, yorgunluk ve depresyon gibi yakınmaları etkiler(57).

#### 3.1.3.1. Vitamin D seviyesinin MS'e Bağlı Relaps ve Disabiliteye Etkisi

Vitamin D sadece hastalığın gelişiminde değil, MS'e bağlı oluşabilecek disabilite ve relapslarda da rol oynar. Yüksek vitamin D seviyesi azalmış relaps riski ile ilişkilidir. Çalışmalarda MS'e bağlı relaps ve remisyonlardaki vitamin D seviyesi kıyaslanmış, relaps periyodunda D vitamini seviyesi düşük bulunmuştur. Bir çalışmada 25 hidroksivitamin D seviyesinin her 25 nmol/l artışı relaps riskini %44 oranında azalttığı görülmüştür(58). Smolders ve arkadaşlarının çalışmasında 2 yıl boyunca MS hastaları takip edilmiş, hastalardaki vitamin seviyesi ve relaps sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır(59).

MS tanılı 136 kişilik vaka kontrol çalışmasında hastaların yarısı vitamin D eksikliği olan popülasyondan seçilmiş, düşük vitamin D ve düşük güneş ışığı alan popülasyonda diğer gruba göre hastalık disabilitesi yüksek bulunmuştur(60). Serum vitamin D seviyesini 28 ng/ml altını eksiklik kabul eden 267 kişilik bir çalışmada hastaların çalışma başlangıcı ve önceki MS parametreleri kaydedilmiş, SPMS tanılı olguların %81'inde, PPMS tanılı olguların %69' unda vitamin D eksikliği saptanırken; RRMS olgularında bu oran %49 olarak saptanmış. Çalışma sonucunda vitamin D seviyesinin MS'de progresif seyreden formlarda daha düşük olduğu savunulmuştur(57).

#### 3.1.3.2 Vitamin D Seviyesinin MRG Üzerine Etkisi

MS hastalarında MRG'de plaklardaki gadolinium tutulumunun mevsime göre değişkenlik gösterdiği bir çalışmada raporlanmıştır(61). Başka bir çalışmada ise lezyon sayısının mevsimsel vitamin D seviyesine göre önemli oranda değişkenlik gösterdiği



belirtilmiştir(62).Çalışmalarda beyin omurilik sıvısındaki D vitamini seviyesinin serum vitamin D seviyesi ile korele olduğunu saptanırken, normal ve hasta gruptaki MRG'de kontrast tutan lezyon miktarı arasında ilişki saptanmadığı ortaya konulmuştur(63). Diğer bir çalışmada ise 25 hidroksivitamin D seviyesi ile hastalık aktivitesi- MRG lezyon yükü arasında ilişki saptanmamıştır(62).

### 3.1.3.3. Vitamin D ve Cinsiyet

Vitamin D ve MS ilişkisini cinsiyete bağlı immünolojik farklılıklarda etkilemektedir. Bir yıllık prospektif bir çalışmada sadece kadın grupta vitamin D seviyesinin her 4 ng/ml artışı MS gelişimini %19 oranında azalttığı gözlenmiştir(64). Kadınlarda vitamin D seviyesi ve MS a bağlı oluşan disabilite arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir(52).

### 3.1.3.4 Vitamin D Hafıza, Depresyon ve Yorgunluk Üzerine Etkisi

Yorgunluk, anksiyete, kognitif yıkım ve depresyon MS'de sık görülen yakınmalardır(29).Bu semptomlar MS 'e bağlı sağlıklı yaşam kalitesi ölçeğini etkileyen en önemli parametrelerden biri olup, serum vitamin D seviyesi ile ilişkilidir(57). Düşük vitamin D seviyesinin depresyonla ilişkili olabileceği düşünülmüş, vitamin D takviyesi sonrası hastaların depresif yakınmaları düzelmiştir(23). MS olmayan depresyon tanılı hastalarda proinflamatuvar bir sitokin olan IFN gama seviyesinin yüksek olduğu saptanmıştır. Antidepresan tedavi ile IFN gama seviyesinin azaldığı, IL-10 seviyesinin arttığı gözlenmiştir. Vitamin D tedavisinin antienflamatuvar özelliklerinin de buna benzer işlemesi nedeniyle, vitamin D ve antidepresan tedavinin benzer immünmodulator etkiye sahip olduğu savunulmuştur(65).

Yorgunluk ve vitamin D eksikliği üzerine yapılan araştırmaların bir kısmında anlamlı ilişki bulunurken,bir kısmında ise ilişki bulunamamıştır (46-47). VDR eksikliği olan farelerle yapılan deneylerde vitamin D seviyesinin düşük olması nedeniyle anksiyete oranı yüksek bulunmasına rağmen, benzer sonuç MS tanılı hastalarda alınamamıştır(68). Llewellyn ve ark. 'ların çalışmasında vitamin D eksikliği olan hastaların Minimal Skorlama Testleri(MMT)yaşıtlarıyla kıyaslandığında normale göre daha düşük saptandığı belirtilmiştir(69).

### 3.1.3.5. Vitamin D ve Kemik Metabolizması

MS tanılı hastalarda fraktür sağlıklı popülasyonla kıyaslandığında çok sık görülür(70). Femur fraktürü riski sağlıklı popülasyona göre 3 kat daha yüksek bulunmuştur. MS'te bu riskin artmasında birçok faktör katkıda bulunmaktadır. Majör risk faktörü olarak yaş,vitamin D eksikliği, glukokortikoid kullanımı, antidepresan kullanımı, disabilitenin derecesi, artmış düşme riski ve osteoporoz sayılabilir.(71)

Yaşlılarda ve vitamin D eksikliği yönünden diğer riskli kişilerde daha yüksek günlük D vitamini dozu gerekebilir. Bu nedenle, 65 yaş ve üzerindeki erişkinlerde kırık riskini azaltmak için daha yüksek vitamin D dozları (800-1000 IU/gün) önerilir(72).

#### 3.1.4. Vitamin D Tedavisi

Vitamin D sekosteoid yapıda bir hormondur. Vitamin D durumunu değerlendirmek için serum 25 OH vitamin D düzeyi ölçülmelidir(73). Serum 25 OH vitamin D düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olmasının kemik sağlığını olumsuz etkilediği yönünden veriler güçlüdür. Buna rağmen, kemik sağlığı için için en uygun 25 OH vitamin D düzeyi konusunda görüş birliği yoktur(74). Amerika Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine, IOM) 25 OH vitamin D düzeyinin 20 ng/ml'nin üzerinde olmasını yeterli bulurken, Amerika Endokrin Derneği (Endocrine Society), Ulusal Osteoporoz Vakfı (National Osteoporosis Foundation), Uluslararası Osteoporoz Vakfı (International Osteoporosis Foundation) ve Amerika Geriatri Derneği (American Geriatric Society) düşme ve kırık riskini en aza indirmek için 25 OH vitamin D düzeyinin 30 ng/ml'nin üzerinde olmasını savunmaktadır(75).

Ülkemizde de tavsiye edilen vitamin D seviyesi 30 ng/ml üzeridir(76). MS riskinin en az olduğu yani MS'e karşı koruyuculuğun en yüksek olduğu değer serum vitamin D seviyesinin 40 ng/ml üzeri olmasıdır(52). Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından yayınlanan 2016 klavuzuna göre Serum 25 OH vitamin D düzeyi: >30 ng/ml durumunda yeterli vitamin D düzeyi, 20-30 ng/ml vitamin D yetersizliği, <20 ng/ml vitamin D eksikliği, <10 ng/ml ciddi vitamin D eksikliği şeklinde kabul edilir. Tedavide vitamin D2 ve D3 tipleri kullanılabilir ancak daha etkin olması ve tedaviyi standardize etmek açısından D3 kullanımı tercih edilmelidir. D vitamini emilimi besinlerden etkilenmez. 25(OH) vitamin D düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır. Vitamin D eksikliği olanlara (10-20 ng/ml ) 50.000 IU/hafta, 6-8 hafta süre ile vitamin D tedavisi verilmeli ve serum 25-hidroksi vitamin D düzeyinin 30 ng/ml ve üzerine çıkarılması hedeflenmelidir.

Hedeflenen serum vitamin D düzeyine ulaştıktan sonra, vitamin D günlük idame dozu ile devam edilmelidir. Hedeflenen serum düzeyine ulaşılmadığı durumlarda vitamin D tedavisine 50.000 IU/hafta, 3-6 hafta süre ile devam edilebilir. İdame tedavi 1500-2000 IU /gündür.Serum seviyesi 20-30 ng/ml olan hastalara direkt idame tedavi başlanılır. Tedavi başlandıktan 8 hafta sonra, 3. ve 6. aylarda serum 25 OH vitamin D düzeyi llmelidir.Tedavinin ne kadar devam edeceği net olmamakla birlikte, kılavuza göre yetişkinlerde günlük optimal D vitamini ihtiyaacı 800-1500IU/gün'dür(76).

Serum 25 OH vitamin D düzeyinin 30-60 ng/ml düzeyinde tutulması sağlıklı popülasyon için güvenilir kabul edilir. Serum değerinin çok yükselmesi bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonu ve kemik rezorpsiyonunu arttırmaktadır. Buna bağlı olarak toksik düzeyde vitamin D sonucu oluşan hiperkalsemi, renal kalsinozis, hiperkelsiri, renal hasarlanma ile ilişkilidir. Klinik belirti olarak, bulantı, kusma, baş dönmesi, poliüri-polidipsi, konstipasyon, hipertansiyon ve koma olarak sayılabilir (52).

## 4. MULTİPL SKLEROZ VE YORGUNLUK (FATİGUE)

### 4.1.YORGUNLUK

MS santral sinir sisteminin kronik progresif enflamatuar bir hastalığı olup, genç popülasyonda travma dışı disabiliteye yol açan başlıca nedendir. Fatigue şeklinde adlandırılan yorgunluk MS' de oldukça yaygın görülür. Yazarlar yorgunluğun tanımını " Kişinin günlük yaşam kalitesini etkileyen ciddi fiziksel ve mental enerji yoksunluğu " şeklinde tanımlanmaktadır. MS hastalarında yaklaşık %92 oranında görülen ve disabiliteye en sık yol açan semptomdur(3). Bu yakınmaya sahip olan grubun %70'inde ise oldukça ciddi düzeyde etkilenme vardır. Gün içerisinde dalgalanabilir. Sıcaklık ve nem artışı nedeniyle yakınmalarda şiddetlenme olabilir(77). Kısacası yorgunluk sadece hastaların nörolojik progresyonu nedeniyle değil birçok faktör sonucunda ortaya çıkmaktadır. Çoğu hasta için bu yakınma hastalığa bağlı gelişen disabilite ve ağrının önüne geçer. Bu yakınma MS hastalarının sağlıklı yaşam kalitesinde önemli düşüşe yol açar. İş ve zaman kaybı gibi önemli sosyo ekonomik problemlere yol açabilir(5).

Yorgunluk primer ve sekonder yorgunluk olarak iki gruba ayrılır. Primer yorgunluk, MS'e spesifik olarak ortaya çıkmış, MS dışında başka bir nedenin ortaya konulmadığı yorgunluktur. Sekonder yorgunluk ise komorbid uyku ve duygu durum bozuklukları, ilaç yan etkileri gibi nedenlerin katkılarıyla ortaya çıkar(6).

Bununla birlikte yorgunluk halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun birçok nedeni vardır. Birincisi subjektif bir yakındır, ölçülecek altın standart bir yöntem yoktur. İkincil neden ise yorgunluğun tanımında yer alan " kişinin günlük yaşam kalitesini etkileyen ciddi fiziksel ve mental enerji yoksunluğu " şeklindeki ifadenin kişilerin eğitim ve kültürel statüsünden etkilenebileceğidir(5).

#### 4.1.1. Yorgunluğun Tespiti

Yorgunluk üzerine yapılan çalışmalarda yorgunluk tanımı etkileyen birçok faktör olduğu anlaşılmıştır. Özellikle MS hastalarında depresyon ve uyku bozuklukları gibi yorgunluğa katkıda bulunan fenomenlerden tamamen farklı bir durum olduğunun anlaşılması önemlidir. Sonuç olarak yorgunluk için 2 major grup oluşturularak 'performansa bağlı yorulma ' ve 'yorgunluk algısı' şeklinde birleşik bir sınıflama yapılmıştır. Performansa bağlı yorgunluk

belli bir zaman dilimi içerisinde verilen iş performansının verilen referans değerlere göre değişikliği şeklinde tanımlanmıştır. Yorgunluk algısı ise subjektif bir değerlendirmedir. Ciddi yorgunluk, halsizlik, iş için harcanan eforda artış hissi şeklinde tanımlanabilir(7).

Yorgunluk değişen santral, psikolojik ve periferik nedenlere bağlı olarak kişilerde fiziksel ve mental enerji yokluğu hissedilmesi şeklinde de ifade edilebilir. Bu nedenlere bağlı oluşan yorgunluk kişinin kendi fiziksel ve mental kapasitesi ile de ilişkilidir. Santral nedenler arasında nörotransmitter seviyesi, uyarılma, immun hasarlanma, demyelinizasyon ve inflamasyon sayılabilir. Psikolojik nedenler arasında duygu durum bozuklukları nedeniyle oluşan mekanizmalar, motivasyon, temporal ve limbik loblarda meydana gelen nöronale ksitabilite sayılabilir. Ortamın ısısı, ph değeri ve nem oranı periferik nedenlerdir(7).

Yorgunluk algısında artış yaşayan hastalarda günlük yaşam aktivitelerinin azalması, duygu durum değişikliği, sosyal aktivitelere katılımda azalma ortaya çıkar. Bu durum sağlıklı yaşam kalitesinin düşmesine neden olur. Performansa bağlı yorgunluk yaşayan grupta ise çalışma hayatında düzensizlik ve egzersiz kapasitesinde azalma ortaya çıkar(78)

#### 4.1.2 Yorgunluğun Ölçülmesi

Subjektif değerlendirmede yaygın olarak kullanılan 3 tane yorgunluk skalası mevcuttur.

Yorgunluk Şiddet Ölçeği (Fatigue Severity Scala-FSS) : 1989 yılında Krupp ve arkadaşları tarafından hazırlanmış olup, 9 sorudan oluşmaktadır. Soruların '1 ve 7' arasında puanlaması yapılmaktadır. '1' puan kesinlikle katılmıyorum cevabına karşılık gelirken, sorulara '7 'puan verilmesi şiddetle katılıyorum manasına gelmektedir (8).

Düzenlenmiş Yorgunluk Etki Skalası (Modified Impact Fatigue Scala-MFIS): 1994 yılında Fisk ve arkadaşları tarafından hazırlanmış olup fiziksel, psikososyal ve kognitif fonksiyonları değerlendiren 21 sorudan oluşmaktadır. Soruların '0 ve 4' arasında puanlaması yapılmaktadır. '0' puan hiçbir zaman manasına gelirken , '4' puan her zaman-daima manasına gelmektedir (8).

Yorgunluk için Görsel Analog Skala (Visual Analog Scala for Fatigue- VAS): Kos ve arkadaşları tarafından 2006 yılında hazırlanmıştır. 10 cm 'den oluşan düz bir çizgiye 0 ila 10 arasında numaralandırma yapılır, hastanın kendi yorgunluk yakınmasının şiddetini çizgi üzerine işaretlemesi istenir. '0' çok ciddi manasına gelirken, '10' yakınma yok manasına gelmektedir(8).

Yorgunluk objektif olarak ölçülmesi hastaların görev öncesi, görev süresince ve görev sonrası olmak üzere 3 kategoride yorgunluğunun değerlendirilmesi ile mümkün olabilir. Bu şekilde performansa bağlı yorgunluk ölçülebilir(7). MS' e bağlı yorgunluğa katkıda bulunabilen uyku bozuklukları, anksiyete ve depresyon gibi faktörler dikkatle incelenmelidir. Gerekirse bu yakınmalara yönelik skalalarda kullanılmalıdır(79). Objektif değerlendirmede, elektromiyelografi, metabolik testler, MRG, Pozisyon Emisyon Tomografisi (PET), manyetik stimülasyon testleri, spektroskopi kullanılır(7).

## 4.2. MS'de Yorgunluğa Neden Olan Faktörler

### 4.2.1. Primer Mekanizmalar

SSS hasarı sonrası gelişen sekeller ve immün sistem en çok suçlanan nedenlerdir. Primer nedenler arasında proinflamatuvar sitokinler, endokrin nedenler, serebral akson kaybı yer alır(5).

#### 4.2.1.1. Sitokinler

MS patofizyolojisinde sitokinler önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle sitokinlerin yorgunluk oluşmasında etkili olduğu savunulmaktadır. Bu teze göre yapılan çalışmalarda yorgunluğu olan MS hastalarında MS olmayanlara göre, TNF alfa mRNA ekspresyonu, TNF alfa ve IFN gama seviyesi daha yüksek saptanmıştır(24).

#### 4.2.1.2. Endokrin Nedenler

Multipl otoimmün hastalıklara sahip hastalarda yorgunluk sık görülen bir yakınmadır. Bu hasta grubunda hipotalamo pitüer-adrenal aks ve dehidro epiandrosteron (DHEA) seviyesi ve yorgunluk arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmada, yorgunluğu belirgin olan popülasyonda kortizol ve DHEA hormon seviyeleri düşük olarak saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada MS'e bağlı yorgunluk yakınması olan hastalar ve ACTH seviyesi arasındaki disregülasyonun gösterilmesi amaçlanmış, fakat anlamlı sonuç elde edilememiştir(5).

#### 4.2.1.3. Serebral Akson Kaybı

MS'e bağlı yorgunluk nedenlerinin temeli T2 lezyon yükü ve serebral atrofiye dayandırılmaktadır. PET çalışmalarında yorgunluk yakınması olan MS hastalarında frontal lob ve bazal ganglionda azalmış glukoz metabolizması saptandı. Buna bağlı olarak yorgunluk

üzerinde bu bölgelerin aktif rol oynayabileceği savunuldu(25). MR spektroskopi çalışmalarında ise yorgunluk yakınması olan MS hastalarında yorgunluğu olmayan MS hastalarına göre N-asetilaspartat/kreatinin oranının önemli oranda düşük olduğu gözlemlendi. Bu çalışmaların sonucunda yorgunluk üzerinde serebral akson kaybının katkısı vurgulanmıştır(80).

#### 4.2.2.Sekonder Mekanizmalar

Yorgunluk üzerinde diğer sistemlerin, çevrenin, ilaçların da etkisi vardır. Uyku bozuklukları, depresyon, disabilite, MS tipi ve ilaçlar sekonder nedenlerin başında gelir(81).

##### 4.2.2.1. Uyku Bozuklukları

Son yıllarda uykunun MS'e bağlı yorgunluk üzerine olan etkileri önem kazanmıştır. Huzursuz bacak sendromu, uyku apne sendromu, kronik insomnia-sirkadian ritm anomalileri üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır(5).

Huzursuz Bacak Sendromu(RLS): Genel popülasyonun yaklaşık %10'unda görülür. MS hastalarında ise normal popülasyona göre 3-5 kat daha sık gözlenir. İdiopatik ve sekonder olmak üzere etyoloji 2'ye ayrılır. Patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılammış olup EDSS'si yüksek olan, malign seyreden MS hastalarında daha sık görülmektedir (5).

Bazı yazarlar MS ve RLS arasındaki ilişkiyi spinal kord hasarına bağlamaktadır. Diensefalon-spinal kord ve retikulospinal yolak arasındaki dopaminerjik bağlantı duyuşal girdi ve otonomik çıkışları engellemektedir. MS'e bağlı spinal kordda etkilenme olmasıyla bu yolak çalışmamakta ve MS tanılı bireyler RLS'ye yatkın hale gelmektedir(5).

Uyku apne sendromu:MS'e bağlı lezyonlar medulladaki respirator merkezi etkiler ve santral nedenli uyku apne oluşur(82).

Kronik insomnia ve sirkadian ritm anomalileri: Uyku bozuklukları MS hastalarında normal kişilere göre daha sık görülmektedir. Spastisite, depresyon, anksiyete, ağrı, RLS, uyku apne sendromu gibi yakınmaların olması kronik uykusuzluk riskini arttırmaktadır. Uyku kalitesinin bozulması yorgunluğa yol açmakta ve kişinin sağlıklı yaşam kalitesini azaltmaktadır (83).

Uyku ve MS üzerine yapılan polisomnografi çalışmalarında FSS'ı yüksek olan hastalarda uyku kalitesinin düşük olduğu, RLS ve sirkadian uyku anamolilerinin yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir(83).

#### 4.2.2.2. Depresyon

MS' te depresyon prevalansı %50 üzerindedir. Depresyonun kendisi yorgunluk nedeni olabilir ya da yorgunluk tanısının yanlış konulmasına neden olabilir. Depresyonun bulgularından olan anhedoni ve motivasyon eksikliği yorgunluk ve depresyon arasındaki sınırın belirlenmesini zorlaştırabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda depresyonun yorgunluğa neden olduğu gösterilmiştir (4).

#### 4.2.2.3. MS Tipi ve Disabilite

MS tipi ve hastalığın derecesi yorgunluk için risk faktörüdür. EDSS ve FSS arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Yorgunluk MS progresif formlarında daha ciddi olarak görülmektedir(5).

#### 4.2.2.4. İlaçlar

MS tedavisinde yer alan ilaçların yan etkilerinden biri yorgunluktur. Spastisite tedavisinde kullanılan benzodiazepin grubu ilaçların yan etkisi olan uyuşukluk yorgunluk şeklinde ifade edildiği raporlanmıştır. İmmunmodulator ve immunsupresif tedaviler yorgunluğa neden olabilir veya var olan yorgunluk şiddetini artırabilir(81).

#### 4.2.3. Yorgunluk ve Vitamin D

Vitamin D MS'de ortaya çıkan relapsları, MRG progresyonunu, klinik tabloyu, kognitif fonksiyonları, anksiyete, yorgunluk ve depresyon gibi yakınmaları etkiler(57). MS ile ilişkili yorgunluk ve vitamin D seviyesi son yıllarda daha da önem kazanmıştır. Vitamin D seviyesi birkaç mekanizma ile yorgunluğa neden olur.

1. Vitamin D'nin immünmodulator etkisi kişinin uyku düzenini etkiler. 25 OH vitamin D seviyesi ile serum TNF alfa seviyesi arasında ters ilişki mevcuttur. Artmış TNF alfa seviyesi obstruktif uyku apne sendromuna yol açarak kişide gündüz aşırı uykululuk haline neden olmaktadır. Aynı zamanda azalmış vitamin D seviyesi, serumda Nükleer faktor Kappa Beta (NFk-B) seviyesinin artmasına yol açar. NFk-B prostaglandin D2 ile birlikte homeostatik



(uyku yoksunluğuyla artan uyku ile şiddetlenen uykuya yatkınlık) uyku basıncını düzenler. Böylelikle aşırı uykululuğa yol açarak kişide yorgunluğa yol açar(84).

2. Vitamin D esansiyel kalsiyum metobolizması üzerine etkilidir. Kemikten salınan kalsiyumun, bağırsaklar ve böbreklerden reabsorbsiyonunu sağlar. Serum vitamin D seviyesinin azalması sonucunda vücuttaki iyonize kalsiyum seviyesinin azalmasına neden olur. Buna bağlı olarak serum parathormon seviyesi yükselir, kemik yıkımı artar, üriner kalsiyum atılımı azalırken üriner fosfat atılımı artar. Sonuç olarak serum fosfat oranı azalır, kas güçsüzlüğü ortaya çıkar. Yorgunluk kas güçsüzlüğü sonucunda oluşur(75,76).

#### 4.2.4. Yorgunlukta Önerilen Tedaviler

MS'e bağlı yorgunluk tedavisi ilaç ve ilaç dışı tedaviler olarak 2'ye ayrılır.

##### 4.2.4.1. İlaç Tedavileri

4.2.4.1.1 Amantadin: En sık kullanılan tedavilerdendir. Yorgunluk üzerindeki etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Dopamin mekanizması üzerinden etki ettiği düşünülmektedir. Amantadin ve plasebo üzerinde yapılan tüm çalışmalarda amantadinin yorgunluk üzerine belirgin etkisi olduğu gösterilmiştir. Günlük önerilen tedavi dozu 200 mg/gündür. Bulantı, kusma, insomnia, halüsinasyon, başağrısı, periferal ödem, livedo retikularis başlıca yan etkileridir(8).

4.2.4.1.2. Modafinil: Dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu ve narkolepsi tedavisinde kullanılan modafinil hakkında MS' e bağlı yorgunluk üzerine birçok klinik çalışma yapılmıştır. Atipik dopamin reuptake inhibitörü olarak etki etmektedir. NICE (National Institute for Health and Care Exercise) klavuzuna göre Modafinil' in yorgunluk tedavisinde kullanılmaması önerilmiştir(85).

4.2.4.1.3. Pemolin: Etki mekanizması ve kullanıldığı hastalık grubu modafinil ile aynıdır. MS ile ilişkili yorgunluk üzerine yapılan çalışmalarda etkisiz bulunmuştur(86).

4.2.4.1.4. Fampiridin: Kas gücünü ve kasın kasılma süresini arttırmak için potasyum kanal blokörü özelliğinden yararlanır. 10-20 mg/gün alınması önerilir. Yürüyüş hızının artması amacıyla kullanılır. Yorgunluk üzerine etkisi zayıftır(87).

4.2.4.1.5.Diğerleri: Antidepresanlar ve L carnitin yorgunluk üzerine zayıf etkili olduğu saptanmıştır(8).

Vitamin D tedavisine yönelik çalışmalar devam etmektedir(51,78).

4.2.4.2. İlaç Dışı Tedaviler:

Eğitim, yaşam tarzı değişiklikleri, çalışma şartlarının düzenlenmesi, düzenli egzersiz ve gereğinde fizik tedavi desteği alınması önerilir(81).



## 5.MATERYAL METOD

Bu çalışmaya hastanemiz Nöroloji Kliniği'nde Mc Donald 2010 tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı almış 151 hasta alındı. Hastalar atak dışındaki dönemde değerlendirildi. Hastaların yaşı, mesleği, MS tipi, kaç yıldır MS tanısı ile takipli olduğu, ek hastalıkları, mevcut ve önceki ilaç tedavileri, EDSS değerleri, vücut kitle indeksleri kaydedildi.

Hastanemiz Multipl Skleroz polikliniğinde 2 yıldır Multipl skleroz hastalarına D vitamini düzeyi bakılmaktadır. Ayrıca patolojik yorgunluk varlığı, yorgunluk şiddet ölçeği ve yaşam skalası ölçekleri ile rutin olarak değerlendirilmektedir. Hastalar yapılan bu işlemler hakkında ayrıntılı bilgilendirilmişlerdir. Serum 25 OH vitamin D seviyesi hastanemiz biyokimya laboratuvarında HPLC Yöntemi ile Plazmada EDTA'lı tüpe kan alınarak 25 OH vitamin D3 şeklinde ölçüldüğü öğrenilmiştir. MS poliklinik dosya kayıtları incelenerek D vitamini düzeyi bakılan ve yorgunluk değerlendirilmesi objektif değerlendirilen hastalar çalışmaya alınmıştır. Retrospektif tarama sonucunda elde edilen verilere göre olgular 2 gruba ayrılmıştır.

GRUP 1	GRUP 2
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vitamin D eksikliği olmayan Multipl Skleroz Hastaları</li><li>• Yorgunluk Şiddet ölçeği ve MSQOL-54 yaşam skalası değerleri</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vitamin D eksikliği olan Multipl Skleroz hastaları</li><li>• Yorgunluk Şiddet ölçeği ve MSQOL-54 yaşam skalası değerleri</li></ul>

### ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

- Tüm multipl skleroz (PPMS, RRMS, SPMS) tanısı olan hastalar
- MS hastalarının ataksız dönemde olması
- 18-60 yaş aralığında olması

### ÇALIŞMAYA DAHİL OLMAMA KRİTERLERİ

- Multipl skleroz atak döneminde olması
- Daha önceden vitamin D tedavisi almış olmak
- Ek D vitamini eksikliğine neden olabilecek sistemik hastalık varlığı
- Major depresyon ya da yorgunluğa neden olabilecek ek hastalığı olması
- Ciddi kalp hastalığı, romatizmal hastalık varlığı

25 OH vitamin D seviyesi ölçülen ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan yorgunluk düzeylerinin değerlendirilmesinde, Yorgunluk Şiddet Skalası'nın (Fatigue Severity Scale, FSS) Türkçe versiyonu kullanıldı. Bu skala yorgunluk şiddetini 9 soru ile değerlendirir. Her bir soru 1 (hiç katılmıyorum)-7 (tamamıyla katılıyorum) arasında skorlanır. FSS skoru dokuz bölümün ortalama değeridir. Yüksek skor artmış yorgunluk şiddetini gösterir. Sağlıklı yaşam kalitesi ölçeği olarak Multipl Sclerosis Quality of Life - 54 (MSQOL-54) Türkçe versiyonu kullanıldı. Bu ölçek yaşam kalitesini 31 soru ile değerlendirir. Her bir soru 0 (hiçbir zaman), 4 (daima-herzaman) arasında skorlanır. Yüksek skor yaşam kalitesinin iyi olduğunu gösterir.

Tedavi başlanan hastaların çalışmaya başlanıldığı an 0.ay olarak kabul edilerek vitamin D seviyesi ve FSS, MSQOL-54 skalaları aynı gün hesaplandı. Vitamin D tedavisi Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği 2016 klavuzuna göre yapıldı. Vitamin D seviyesi >30 ng/ml olan hastalara tedavi başlanmadı. Vitamin D seviyesi <20 ng/ml olan hastalara klavuzda belirtildiği şekilde 50.000 IU/hafta, 8 hafta süre ile vitamin D tedavisi verildi ve serum 25-hidroksi vitamin D düzeyinin 30 ng/ml ve üzerine çıkarılması hedeflendi. 8 hafta sonra günlük hastalara 1500-2000 IU /gün idame tedavi şeklinde devam edildi. Serum 25 OH vitamin D seviyesi 20-30 ng/ml arasında olan hastalara 1500-2000 IU /gün idame tedavi başlandı. 2 gruba alınan hastaların 0. aydaki vitamin D düzeyi normal olan grup ile düşük olan grubun hesaplanmış FSS ve MusiQoL skalaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığının anlaşılması amaçlandı.

## İSTATİKSEL ANALİZ

Tüm analizler SPSS17.0 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Testi ile sınıandı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde, numerik değişkenler ortalama ve standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum değerleri kullanılarak betimlendi. İki kategorik değişken arasındaki ilişki Ki-kare Testi (Fisher'in Kesinlik Testi/ Kesinlik Testi) kullanılarak araştırıldı. Numerik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. İki bağımsız ortalamanın karşılaştırılmasında Student t Testi, iki bağımsız medyanın karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. İki'den fazla bağımsız medyan Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlı farklılık kabul edildi.

## 6. BULGULAR

Tablo3 :Vitamin D yetersizliğinin incelenen diğer değişkenlerle ilişkisi

	Toplam (n=151)	VitD<30 (n=135)	VitD≥30 (n=16)	p
Yaş (Ortalama±SS)	37.8±9.8	38.0±9.8	35.3±9.4	0.291
Cinsiyet (n, %)				
Kadın	108 (%71.5)	97 (%71.9)	11 (%68.8)	0.775
Erkek	43 (%28.5)	38 (%28.1)	5 (%31.3)	
Meslek (n, %)				
Çalışmıyor	105 (%69.5)	93 (%68.9)	12 (%75.0)	0.777
Çalışıyor	46 (%30.5)	42 (%31.1)	4 (%25.0)	
BMI (Medyan, Min-Maks)	24 (18-40)	24 (18-40)	24 (18-32)	0.655
MS tip (n, %)				
PPRM	4 (%2.6)	2 (%1.5)	2 (%12.5)	0.066
RPMS	2 (%1.3)	2 (%1.5)	0 (%0)	
RRMS	145 (%96.0)	131 (%97.0)	14 (%87.5)	
Hastalığıyaşı (Medyan, Min-Maks)	5 (1-27)	5 (1-27)	4 (1-21)	0.739
EDSS (Medyan, Min-Maks)	1.5 (0-8.5)	1.5 (0-8.5)	1.25 (1-7)	0.830
Tedavi (n, %)				
Yok	6 (%4.0)	5 (%3.7)	1 (%6.3)	0.548
İnterferon Beta 1a ,1b	100 (%66.2)	90 (%66.7)	10 (%62.5)	
Natalizumab	11 (%7.3)	10 (%7.4)	1 (%6.3)	
Fingolimod	22 (%14.6)	20 (%14.8)	2 (%12.5)	
Pulse steroid	6 (%4.0)	4 (%3.0)	2 (%12.5)	
Dimetilmumarat	5 (%3.3)	5 (%3.7)	0 (%0)	
Teriflunamid	1 (%0.7)	1 (%0.7)	0 (%0)	
Vitamin D (Medyan, Min-Maks)	12.9 (4.9-71)	11.4 (4.9-29.9)	33.6 (30-71)	
MSQL (Medyan, Min-Maks)	75 (29-115)	75 (29-115)	77.5 (42-112)	0.453
Yorgunlukskalası (Medyan, Min-Maks)	34 (8-83)	34 (8-83)	33 (9-76)	0.639

Çalışmaya toplamda 151 hasta alındı. Tüm hastaların yaş ortalaması 37.8±9.8 olarak hesaplandı. Yaş ortalaması, vitamin D değeri 30'un altında olan hasta grubunda 38.0±9.8 ve 30 ve üstünde olan hasta grubunda 35.3±9.4 olarak hesaplandı. Vitamin D seviyesi düşük ve

normal olan grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.291).

Tüm hastalar değerlendirildiğinde 108 (%71.5) hasta kadın ve 43 (%28.5) hasta erkekti. Vitamin D değeri 30'un altında olan grupta 97 (%71.9) hasta kadın ve 38 (%28.1) hasta erkekti. Vitamin D değeri 30 ve üstünde olan grupta 11 (%68.8) hasta kadın ve 5 (%31.3) hasta erkekti. Vitamin D seviyesi düşük ve normal olan gruplarda cinsiyet dağılımları homojen bulundu (p=0.775).

Tüm hastalar değerlendirildiğinde 105 (%69.5) hasta çalışmıyor ve 46 (%30.5) hasta çalışıyordu. Vitamin D değeri 30'un altında olan grupta 93 (%68.9) hasta çalışmıyor ve 42 (%31.1) hasta çalışıyordu. Vitamin D değeri 30 ve üstünde olan grupta 12 (%75.0) hasta çalışmıyor ve 4 (%25.0) hasta çalışıyordu. Vitamin D seviyesi düşük ve normal olan gruplarda çalışma durumu homojen bulundu (p=0.777).

Tüm hastaların BMI medyan değeri 24 (18-40) olarak hesaplandı. BMI medyan değeri, Vitamin D değeri 30'un altında olan hasta grubunda 24 (18-40) ve 30 ve üstünde olan hasta grubunda 24 (18-32) olarak hesaplandı. Vitamin D seviyesi düşük ve normal olan grupların BMI (Body Mass Index, Vücut kitle indeksi) medyan değeri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.655).

Tüm hastalar değerlendirildiğinde 4 (%2.6) hasta PPRM, 2 (%1.3) hasta RPMS ve 145 (%96.0) hasta RRMS'di. Vitamin D değeri 30'un altında olan grupta 2 (%1.5) hasta PPRM, 2 (%1.5) hasta RPMS ve 131 (%97.0) hasta RRMS'di. Vitamin D değeri 30 ve üstünde olan grupta 2 (%12.5) hasta PPRM ve 14 (%87.5) hasta RRMS'di. Vitamin D seviyesi düşük ve normal olan gruplarda MS tipleri açısından farklılık saptanmadı (p=0.066).

Tüm hastaların hastalık yaşı medyan değeri 5 (1-27) olarak hesaplandı. Hastalık yaşı medyan değeri, Vitamin D değeri 30'un altında olan hasta grubunda 5 (1-27) ve 30 ve üstünde olan hasta grubunda 4 (1-21) olarak hesaplandı. Vitamin D seviyesi düşük ve normal olan grupların hastalık yaşı medyan değeri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.739).

Tüm hastaların EDSS medyan değeri 1.5 (0-8.5) olarak hesaplandı. EDSS medyan değeri, Vitamin D değeri 30'un altında olan hasta grubunda 1.5 (0-8.5) ve 30 ve üstünde olan hasta grubunda 1.25 (1-7) olarak hesaplandı. Vitamin D seviyesi düşük ve normal olan grupların EDSS medyan değeri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.830$ ).

Tüm hastalar değerlendirildiğinde 6 (%4.0) hastada tedavi almıyor, 100 (%66.2) hastada İnterferon Beta tedavisi, 11 (%7.3) hastada natalizumab tedavisi, 22 (%14.6) hastada Fingolimod tedavisi, 6 (%4.0) hasta aylık pulse steroid tedavisi, 5 (%3.3) hastada dimetilfumarat tedavisi ve 1 (%0.7) hastada Teriflunamid tedavisi vardı. Vitamin D değeri 30'un altında olan grupta 5 (%3.7) hastada tedavi yoktu. 90 (%66.7) hastada İnterferon Beta tedavisi, 10 (%7.4) hastada natalizumab tedavisi, 20 (%14.8) hastada Fingolimod tedavisi, 4 (%3.0) hastada aylık pulse steroid tedavisi, 5 (%3.7) hastada dimetilfumarat tedavisi ve 1 (%0.7) hastada Teriflunamid tedavisi vardı. Vitamin D değeri 30 ve üstünde olan grupta 1 (%6.3) hastada tedavi yok, 10 (%62.5) hastada İnterferon Beta tedavisi, 1 (%6.3) hastada natalizumab tedavisi, 2 (%12.5) hastada Fingolimod tedavisi ve 2 (%12.5) hastada aylık pulse steroid tedavisi vardı. Vitamin D seviyesi düşük ve normal olan gruplarda tedavi açısından farklılık saptanmadı ( $p=0.548$ ).

Tüm hastaların Vitamin D medyan değeri 12.9 (4.9-71) olarak hesaplandı. Vitamin D medyan değeri, Vitamin D değeri 30'un altında olan hasta grubunda 11.4 (4.9-29.9) ve 30 ve üstünde olan hasta grubunda 33.6 (30-71) olarak hesaplandı. Vitamin D seviyesi düşük ve normal olan grupların Vitamin D medyan değeri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.001$ ).

Tüm hastaların MSQoL-54 medyan değeri 75 (29-115) olarak hesaplandı. MSQoL-54 medyan değeri, Vitamin D değeri 30'un altında olan hasta grubunda 75 (29-115) ve 30 ve üstünde olan hasta grubunda 77.5 (42-112) olarak hesaplandı. Vitamin D seviyesi düşük ve normal olan grupların MSQoL-54 medyan değeri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.453$ ).



Tüm hastaların yorgunluk skalası medyan değeri 34 (8-83)olarak hesaplandı. Yorgunluk skalası medyan değeri, Vitamin D değeri 30'un altında olan hasta grubunda 34 (8-83) ve 30 ve üstünde olan hasta grubunda 33 (9-76) olarak hesaplandı. Vitamin D seviyesi düşük ve normal olan grupların yorgunluk skalası medyan değeri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanamadı ( $p=0.639$ ).

Tablo 4: Vitamin D, MSQoL-54 veYorgunluk skalası arasındaki ilişki

	MSQoL-54		Yorgunlukskalası	
	R	P	R	P
VitaminD	0.141	0.083	-0.115	0.159
MSQoL-54			-0.603	<0.001

Vitamin D ile MSQoL-54 arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı ( $r=0.141$ ,  $p=0.083$ ). Vitamin D ile Yorgunluk skalası arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı ( $r=-0.115$ ,  $p=0.159$ ). MSQoL-54 ile Yorgunluk skalası arasında ters yönlü güçlü anlamlı ilişki saptandı ( $r=-0.603$ ,  $p<0.001$ ).

Tablo 5: MSQoL-54 ve Yorgunluk skalasının diğer değişkenlerle ilişkisi-1

	MSQoL-54 Medyan (Min-Maks)	p	Yorgunluk skalası Medyan (Min-Maks)	p
Cinsiyet				
Kadın	75 (40-113)	0.934	37 (8-77)	0.314
Erkek	76 (29-115)		34 (9-83)	
Meslek				
Çalışmıyor	68 (29-112)	<0.001	39 (8-83)	0.001
Çalışıyor	87.5 (31-115)		24.5 (9-61)	
Tedavi				
Yok	87 (72-100)	0.374*	20 (13-32)	0.262*
İnterferon Beta	76 (29-115)		31 (8-83)	
1a- 1b	80 (40-108)		42 (9-77)	
Natalizumab	69 (40-108)		41 (15-72)	
Fingolimod	53 (42-94)		56.5 (23-76)	
Pulse steroid	83 (50-98)		34 (17-55)	
Teriflunamid	110		20	

\*Karşılaştırma sadece İnterferon Beta, Natalizumab ve Fingolimod arasında yapılmıştır!

MSQoL-54, kadınlarda medyan 75 (40-113) ve erkeklerde medyan 76 (29-115) olarak hesaplandı. Kadın ve erkek cinslerinin medyan MSQoL-54 değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.934)

MSQoL-54, çalışmayanlarda medyan 68 (29-112) ve çalışanlarda medyan 87.5 (31-115) olarak hesaplandı. Çalışanların medyan MSQoL-54 değerleri çalışmayanlardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.001)

MSQoL-54, İnterferon Beta tedavisi alan grupta medyan 76 (29-115), Natalizumab tedavisi alan grupta medyan 80 (40-108) ve Fingolimod tedavisi alan grupta medyan 69 (40-108) olarak hesaplandı. Üç farklı tedavi alan hastaların medyan MSQoL-54 değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.374).

Yorgunluk skalası, kadınlarda medyan 37 (8-77) ve erkeklerde medyan 34 (9-83) olarak hesaplandı. Kadın ve erkek cinslerinin medyan yorgunluk skalası değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.314).

Yorgunluk skalası, çalışmayanlarda medyan 39 (8-83) ve çalışanlarda medyan 24.5 (9-61) olarak hesaplandı. Çalışmayanların medyan yorgunluk skalası değerleri çalışanlardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.001).

Yorgunluk skalası, İnterferon beta tedavisi alan grupta medyan 31 (8-83), Natalizumab tedavisi alan grupta medyan 42 (9-77) ve Fingolimod tedavisi alan grupta medyan 41 (15-72) olarak hesaplandı. Üç farklı tedavi alan hastaların medyan yorgunluk skalası değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.262).

Tablo 6. MSQoL-54 ve Yorgunluk skalasının diğer değişkenlerle ilişkisi-2

	MSQoL-54		Yorgunlukskalası	
	R	P	R	P
Yaş	-0.196	0.016	0.189	0.020
BMI	-0.167	0.041	0.147	0.072
Hastalığıyaşı	-0.255	0.002	0.233	0.004
EDSS	-0.374	<0.001	0.291	<0.001

MSQoL-54 ile yaş arasında ters yönlü zayıf anlamlı ilişki saptandı (r=-0.196, p=0.016). MSQoL-54 ile BMI arasında ters yönlü zayıf anlamlı ilişki saptandı (r=-0.167, p=0.041). MSQoL-54 ile hastalık yaşı arasında ters yönlü zayıf anlamlı ilişki saptandı (r=-0.255, p=0.002). MSQoL-54 ile EDSS arasında ters yönlü zayıf anlamlı ilişki saptandı (r=-0.374, p<0.001).

Yorgunluk skalası ile yaş arasında aynı yönlü zayıf anlamlı ilişki saptandı ( $r=0.189$ ,  $p=0.020$ ). Yorgunluk skalası ile BMI arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $r=0.147$ ,  $p=0.072$ ). Yorgunluk skalası ile hastalık yaşı arasında aynı yönlü zayıf anlamlı ilişki saptandı ( $r=0.233$ ,  $p=0.004$ ). Yorgunluk skalası ile EDSS arasında aynı yönlü zayıf anlamlı ilişki saptandı ( $r=0.291$ ,  $p<0.001$ ).



## 7. TARTIŞMA

Multipl Skleroz SSS' de beyaz ve gri cevheri etkileyen kronik, demiyelinizan, dejeneratif bir hastalıktır. Patogenezinde çevresel ve genetik süreçler olmak üzere birçok etmen vardır. Düşük 25 OH vitamin D düzeyleri, yetersiz vitamin D alımı ve güneşe maruz kalmadaki eksiklik MS için çevresel risk faktörlerinden biri olarak yer almaktadır.

Yapılan çalışmalarda genel olarak MS hastalarının sağlıklı kontrollere göre düşük D vitamini düzeyine sahip olmaları MS'te Vitamin D etkilerini gündeme getirmiştir. MS'te sık görülen yakınmalardan biri olan yorgunluk hastaların familyal, sosyal ve iş hayatını önemli ölçüde etkilemektedir. MS patogenezinde önemli bir yere sahip olan vitamin D'nin yorgunluk üzerine etkisi hakkında son zamanlarda birçok çalışma yapıldı. Bazı çalışmalar vitamin D seviyesinin yorgunluk ve depresyon üzerine etkisi kıyaslanmış, bazı çalışmalarda yorgunluk yakınması olan hastalardaki vitamin D seviyesini sağlıklı gruplarla kıyaslanmıştır. Bazı çalışmalarda ise vitamin D eksikliği olan MS hastaları vitamin D tedavisi ve plasebonun yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerine etkisi incelenmiş, bazı çalışmalarda vitamin D düzeyinin otoimmün süreçteki rolü araştırılmış, bazı çalışmalarda ise vitamin D'nin yorgunluk ve depresyon üzerindeki etkinliği araştırılmıştır (9, 10, 27, 61, 79) .

Bizim çalışmamızda multipl skleroz polikliniğinde düzenli takipte olan hastaların vitamin D seviyelerinde eksiklik olan ve olmayan hasta gruplarının yorgunluk skalaları ve yaşam kalitesi ölçekleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığının gösterilmesi ve hastaların demografik verileri ile yorgunluk skalası ve yaşam kalitesi ölçekleri ile istatistiksel ilişkinin gösterilmesi hedeflendi.

Bir çalışmada çalışmaya alınan MS hastalarında %56,4 oranında, başka bir çalışmada % 48,5 oranında D vitamin düşüklüğü saptanırken bizim çalışmamızda ise hastaların %89 'unda vitamin D eksikliği saptandı (31). Bu farklılık genetik, çevresel faktörler ve coğrafi lokalizasyona bağlı değişikliklerden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Birçok çalışmada vitamin D eksikliğinin çeşitli hastalıkların patogenezinde etkin rol aldığı gösterilmiştir. Vitamin D önemli immünmodulator ajanların başında gelmektedir. Düşük vitamin D seviyesi sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, multipl skleroz, tip 1 diabetes mellitus gibi birçok otoimmün hastalık ile ilişkili bulunmuştur(44). 100 kişi ile Kanada'da yapılan bir çalışmada serum 25 OH vitamin D seviyesi ile hastaların otoimmün süreçleri

arasında anlamlı ilişki saptanmış. Multipl Skleroz ile ilişkili yorgunluk ve depresyon hakkında yapılan son çalışmalarda beyinde ve immün hücrelerde vitamin D reseptörleri gösterilmiştir(9, 31, 34). D vitamininin ayrıca beyin gelişimi ve remyelinizasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir(51). Çocuk ve erişkinlerde vitamin D eksikliğinin giderilmesi ile ilgili yapılan bir çalışmada birçok nörolojik hastalığın gelişme riskinin azaltıldığı ortaya konmuştur(88).

EVIDIMS çalışmasında vitamin D'nin antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkilerinden faydalanabileceği, yüksek doz oral vitamin D alımının MS hastaları için uygun ve ucuz bir tedavi opsiyonu olduğu gösterilmiştir(11)

Bu bilgiler ışığında vitamin D seviyesi ve eksikliğinin giderilmesi MS hastalarında MS ile ilişkili yakınmaların düzelmesini, klinik progresyon ve relaps sıklığının azalmasını gündeme getirdi. Çalışmamızda vitamin D eksiliği olan ve olmayan şeklinde 2 gruba ayırdığımız 151 kişilik takipli MS hastalarının serum vitamin D eksikliği ile yaşam kalitesi ölçekleri ve yorgunluk skalaları kıyaslandı. Çalışmamızda yorgunluk şiddet ve yaşam kalitesi ölçeklerini etkileyebilecek eşlik eden kronik hastalık ve/veya psikiyatrik bozukluğa sahip olan hastalar alınmadı. Vitamin D ile MSQoL-54 ve Yorgunluk yaşam skalası arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı. MSQoL-54 ile Yorgunluk skalası arasında ters yönlü güçlü anlamlı ilişki saptandı ( $r=-0.603$ ,  $p<0.001$ ).

Son yıllarda vitamin D ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda bizim çalışmamızla benzer istatistiksel sonuçların bulunduğu gözlemlendi(9). Diğer taraftan bazı çalışmaların ise istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandığı görüldü. Bir çalışmada vitamin D seviyesi ölçülen ve sadece FSS değeri  $>40$  üzerinde olan hastalar alınmış, 6 ay boyunca eksiklik olan hastalar tedavi sürecinde FSS ve MSQoL değerleri ile takip edilmiş, çalışma sonrasında vitamin D eksikliğinin giderilmesi MSQoL ve FSS üzerinde anlamlı düzelmeye yaptığı gösterilmiştir(12). Başka bir çalışmada ise SLE tanılı hastalar üzerinde vitamin D'nin otoimmün süreç ve kaslar üzerindeki etkisinden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada ise serum vitamin D seviyesinin yükselmesi yorgunluk üzerine olumlu etki gösterilmiştir(58,81). Diğer taraftan başka bir çalışmada meme kanserli ve yorgunluğu olan olgulara vitamin D takviyesi başlanmış, hastaların yorgunluk ve diğer kas ile ilgili yakınmalarında anlamlı azalma gösterilmiştir.

EVIDIF çalışmasında aynı şekilde D vitamini tedavisi ile hastaların yorgunluk yakınmalarında düzelme gözlenmiştir(10).

Çalışmamıza alınan hastaların %96'sı RRMS tanısı ile takipliydi. Vitamin D seviyesi düşük ve normal olan gruplarda MS tipleri açısından farklılık saptanmadı ( $p=0.066$ ). Başka bir çalışmada ise EDSS 'si daha yüksek olan progresif MS formuna göre vitamin D eksikliği RRMS tanılı hastalarda daha yaygın olarak görülmektedir. (5). Serum vitamin D seviyesini 28 ng/ml altını eksiklik kabul eden 267 kişilik bir çalışmada ise hastaların çalışma başlangıcı ve önceki MS parametreleri kaydedilmiş, SPMS tanılı olguların %81'inde, PPMS tanılı olguların %69' unda vitamin D eksikliği saptanırken; RRMS olgularında bu oran %49 olarak saptanmış. Çalışma sonucunda vitamin D seviyesinin MS'de progresif seyreden formlarda daha düşük olduğu savunulmuştur(57).

Çalışmamızda ayrıca vitamin D'nin diğer değişkenler üzerine etkisi de incelendi. Vitamin D seviyesi düşük ve normal olan grupların EDSS ile ilişkisi incelendiğinde son yıllarda yapılan bir çalışmaya benzer şekilde iki grup arasında farklılık saptanmadı(90). Hastaların mevcut tedavileri her 2 grup arasında kıyaslandı. Vitamin D seviyesi düşük ve normal olan gruplarda tedavi açısından farklılık saptanamadı ( $p=0.548$ ).MS tanılı 136 kişilik vaka kontrol çalışmasında bunun aksine hastaların yarısı vitamin D eksikliği olan popülasyondan seçilmiş, düşük vitamin D ve düşük güneş ışığı alan popülasyonda diğer gruba göre hastalık disabilitesi yüksek bulunmuştur(60). Hastaların mevcut tedavileri her 2 grup arasında kıyaslandı. Vitamin D seviyesi düşük ve normal olan gruplarda tedavi açısından farklılık saptanamadı. Çalışmamızda BMI ve vitamin D ilişkisi incelendiğinde, vitamin D seviyesi düşük ve normal olan grupların BMI medyan değeri arasında Baradaran A.ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi anlamlı ilişki saptanamadı(91). Başka bir çalışmada ise BMI ve yağlı doku oranı arttıkça serum vitamin D seviyesinin düştüğü sonucu çıkarılmıştır(92).

Çalışmamızda MSQoL-54 ve Yorgunluk şiddet ölçeğinin diğer değişkenlerle ilişkisi incelendi. Multipl skleroz ile ilgili yapılan birçok çalışmada MSQoL-54 ölçeğini önemli oranda etkilediği savunulan kişinin mevcut tedavisi, işsizlik durumu, hastalık yaşı gibi değişkenlere hiç ya da çok az yer verildiği gözlemlendi. Bizim çalışmamızda FSS ve MSQoL-54 değerleri bu değişkenlerle de kıyaslandı.

Cinsiyetler arasında MSQoL-54 ve Yorgunluk skalası değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların mesleki statüleri kıyaslandığında çalışmayan grupta yorgunluk skalasının çalışanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Çalışmayan grupta MSQoL-54 değerinin çalışanlara göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Birkaç çalışmada zayıf fiziksel aktivite düşük MSQoL-54 düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. Bu çalışmalara göre MS ile ilişkili yorgunluk kişinin günlük yaşam aktivitesi ve işsizlik üzerine etkili olduğu sonucu çıkarılabilir. Aynı zamanda kişinin ekonomik ve sosyal statüsünü etkileyerek MSQoL-54 ölçeğini etkilediği gösterilmiştir(31, 84, 86).

MS ile ilişkili yorgunluk motor güçsüzlük, uyku bozuklukları, duyu durum bozuklukları ile ilişkili olması düşünülebilir. Motor güçsüzlük EDSS değerini etkilemektedir. Bizim çalışmamızda EDSS'nin yorgunluk şiddet ölçeği ve MSQoL-54 arasında zayıf anlamlı ilişki saptandı. Bazı çalışmalarda ise bu 2 değişken arasındaki ilişki anlamlı olarak gösterilmiştir(31,9). Tedavi grupları yorgunluk şiddet ölçeği ve MSQoL-54 değerleri ile ilişkisi saptanamadı. MSQoL-54 ile BMI arasında ters yönlü zayıf anlamlı ilişki saptanırken ( $r=-0.167$ ,  $p=0.041$ ), Yorgunluk ölçeği ile BMI arasında anlamlı ilişki saptanamadı. [Oldenburg CS](#) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kişilerin zayıflamasının yaşam kalitesi ölçeğini olumlu yönde değiştirdiği saptanmıştır. Aynı çalışmada çalışmaya alınan hastaların BMI değeri ile yorgunluk arasında ters yönlü pozitif ilişki saptandığı belirtilmiştir(93).

Çalışmamızda MSQoL-54 ile hastaların yaşı arasında ters yönlü zayıf anlamlı ilişki saptandı ( $r=-0.196$ ,  $p=0.016$ ). Yorgunluk skalası ile yaş arasında aynı yönlü zayıf anlamlı ilişki, bir başka çalışma sonucu ile benzerlik gösteriyordu (31). Hastalık süresi ise birçok çalışmada olduğu gibi MSQoL-54 ve FSS değerleri ile anlamlı ilişkisi saptanmazken, bizim çalışmamızda MSQoL-54 ile hastalık yaşı arasında ters yönlü zayıf anlamlı ilişki saptanırken ( $r=-0.255$ ,  $p=0.002$ ), Yorgunluk skalası ile hastalık yaşı arasında aynı yönlü zayıf anlamlı ilişki saptandı ( $r=0.233$ ,  $p=0.004$ ).

Yorgunluk şiddeti ve yaşam kalitesi ölçeği gibi subjektif yakınmalarla ilgili yapılan çalışmaların anket çalışması olması nedeniyle dezavantajı olmaktadır. MS ile ilişkili yorgunluk açısından değerlendirilirse: Yorgunluk, birincisi subjektif bir yakınmadır, ölçülebilecek altın standart bir yöntem yoktur. İkincil neden ise yorgunluğun tanımında yer alan " kişinin günlük yaşam kalitesini etkileyen ciddi fiziksel ve mental enerji yoksunluğu " şeklindeki ifadenin kişilerin eğitim ve kültürel statüsünden etkilenebileceğidir(5).Subjektif bir



kavram olması ve kişinin anketin yapıldığı andaki psikolojik durumu, bir önceki gece olan uyku kalitesi, fiziksel yorgunluk seviyesi anket sonucunu etkilemesi dezavantaj olarak sayılabilir. Aynı durum yaşam kalitesi ölçeğinin hesaplanmasında da geçerlidir. Buna göre çalışmamızın sonucunu etkileyen çeşitli kısıtlılıklar vardır. Birincisi kişinin Multipl Sklerozun yaşam kalitesi ve yorgunluk üzerindeki etkileri subjektif olması nedeniyle değerlendirilmesi zordur. İkinci olarak çalışmamızda MS subtiplerindeki PPMS ve SPMS grubundaki hasta popülasyonu sayısı çok azdı. Üçüncü olarak çalışmamızdaki hasta grupları tedavi öncesi vitamin D eksikliği olan ve olmayan hastalar şeklindeydi. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastaların vitamin D seviyeleri farklı aylarda çalışılmıştır. Vitamin D ile yapılacak gelecek çalışmalar için birkaç öneride bulunulabilir. Çalışmanın güvenilirliği arttırmak için yorgunluk ölçekleri olarak sadece FSS kullanılması yerine diğer yorgunluk ölçeklerinin de çalışmaya katılması çalışmanın istatistiksel anlamlılığını etkileyebilir. Multipl Sklerozun PPMS ve SPMS alttiplerinden alınan hasta sayısının artırılması sağlanabilir. Gelecekteki çalışmalar sadece vitamin D eksikliği olan ve olmayan hasta grubu ile değil de, eksiklik saptanan hastalarda tedavi verildikten sonra yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerinde anlamlı değişiklik olup olmadığının incelenmesi şeklinde yapılabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda Vitamin D eksikliği ile MSQoL-54 ve Yorgunluk şiddet skalası arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı. Vitamin D'nin MS patogenezinde immün sistem üzerinde etkin rol oynadığı gösterilmiş olup, vitamin D ve MS hakkında kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Vitamin D'nin serum kalsiyum seviyesi üzerindeki iskelet mineralizasyonu üzerinden kas kasılması ve kas gücüne etkisi kanıtlanmıştır. Bu nedenle MS takiplerinde her hastanın vitamin D düzeyinin ölçülmesi, eksiklik saptanan bireylere D vitamini replase edilmesinin MS ve diğer sistemik hastalıklar açısından yararlı olması nedeniyle öneriyoruz.

## 8.ÖZET

Amaç: Multipl skleroz tanılı hastalarda yorgunluk, yürüyüş bozuklukları, özürllük, cinsel disfonksiyon, mutsuzluk, ağrı gibi yaşam kalitesini etkileyen semptomlar sık görülür. Multipl Skleroz hastalığı etyolojisinde vitamin D eksikliği önem kazanmıştır. Hastalığın bir semptomu olarak ortaya çıkan yorgunluk haline patolojik yorgunluk (fatigue) denir. Birçok kronik hastalık gibi Multipl Skleroz'un da patolojik yorgunluğa sebep olduğu bilinmektedir. Son yıllarda vitamin D eksikliği ile bu semptomlar arasındaki bağlantılara yönelik birçok çalışma yapılmış olup, sonuçlar tartışmalıdır. Bu nedenle yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda, polikliniğimizde daha önceden tespit edilmiş vitamin D eksikliği düzeyi ile sistemde kayıtlı olan yorgunluk ve yaşam kalitesi skalaları arasındaki ilişkinin incelenmesi planlanmıştır.

Materyal-Metod: Retrospektif bir çalışma olup hastenemiz Nöroloji polikliniğinde takipli 151 MS hastası değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Poliklinik takiplerinde rutin olarak ölçülen vitamin D değerleri kullanıldı. Yorgunluğun değerlendirilmesine Yorgunluk Şiddet Ölçeği (FSS-Fatigue Severity Scala), yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde MSQoL-54 ölçeği kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplamda 151 hasta alındı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde 4 (%2.6) hasta PPRM, 2 (%1.3) hasta RPMS ve 145 (%96.0) hasta RRMS'di(%4.0). Vitamin D ile MSQL arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı ( $r=0.141$ ,  $p=0.083$ ) Vitamin D ile Yorgunluk skalası arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı ( $r=-0.115$ ,  $p=0.159$ ). MSQL ile yorgunluk skalası arasında ters yönlü güçlü anlamlı ilişki saptandı ( $r=-0.603$ ,  $p<0.001$ ).

Tartışma: Multipl skleroz ile ilişkili yorgunluk MS hastalarını mesleki ve sosyal yaşantısını sarsmakta, yaşam kalitesi üzerinde negatif etkide bulunmaktadır. Çalışmamızda vitamin D eksikliğinin yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da MS patogenezinde çok önemli bir yere sahip

olan vitamin D'nin her MS hastasında rutin bir şekilde bakılması ve eksiklik saptanan bireylere tedavi başlanmasını öneriyoruz.



## 9. SUMMARY

**Background:** Multiple sclerosis (MS) is a central nervous system demyelinating disorder affecting young and middle aged adults. Patients with MS suffer from chronic fatigue and pain, neurological disabilities, and depression leading to a decline in quality of life. Vitamin D is immunoregulator suspected playing a role in the development of MS.

**Objective:** To compare the level of fatigue and quality of life in MS patients with and without vitamin D deficiency.

**Design and Methods:** This is a retrospective chart review of 151 patients with MS diagnosis who were followed by our neurology clinic at Katip Celebi University Hospital. All patients aging 18 to 60 years old with any type of MS diagnosis were included in the study. Patients who were in the attack period were excluded. Patients who had low 25 OH vitamin D levels were identified. Fatigue was measured with fatigue severity scale and quality of life was evaluated with MS Quality of life 54 (MSQoL-54) instrument.

**Results:** Average age of the patient population was  $37.8 \pm 9.8$  years old and majority of patients (71.5%) were female. Median BMI was 24 kg/m<sup>2</sup> (range 18 to 40) and 145 (96%) of the patients were RRMS. Low vitamin D levels (25 OH vitamin D < 30 mg/dl) were identified in 135 (89%) of the patients. There was no statistical significance in fatigue quality scale and MSQoL-54 instrument in MS patients with and without vitamin D deficiency. However statistically significant inverse correlation was identified between fatigue quality scale and MSQoL-54 instrument ( $r = -0.603$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Fatigue is a major stress factor in patients with MS and affects their social, personal and professional lives, which leads to a decline in their quality of life. In our study no relationship between vitamin D deficiency, and fatigue and quality of life was identified. However vitamin D deficiency is common in patients with MS disease and has been shown to be risk factor for the disease development and progression. Therefore we recommend vitamin D testing in patients with MS disease periodically and initiation of replacement treatment if needed.

## REFERANSLAR:

1. Tsang BK. Multiple sclerosis. [Aust Fam Physician](#) 2011;40(12):948–55.
2. Trap BD SP. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2009;8(3):280–91.
3. Branas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A HC. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health technology assessment*. 2000;4:1–61.
4. Fiest KM, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, et al. Fatigue and Comorbidities in Multiple Sclerosis. [Int J MS Care](#). 2016;(1):96–104.
5. Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in Multiple Sclerosis : Mechanisms , Evaluation , and Treatment. *Sleep*. 2010; 33(8), 1061-1067
6. Finlayson M, Preissner K CC. Outcome moderators of a fatigue management program for people with multiple sclerosis. *Am J Occup Ther*. 2012;66(2):187–97.
7. Rudroff T, Kindred JH, Ketelhut NB. Fatigue in Multiple sclerosis : Misconceptions and Future research Directions. *Front Neurol*. 2016;7(August):1–6.
8. Tur C. Fatigue Management in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* . 2016; (18)26
9. Ashtari F, Ajalli M, Shaygannejad V, Akbari M, Hovsepian S. The relation between Vitamin D status with fatigue and depressive symptoms of multiple sclerosis. *J Res Med Sci*. 2013;18(3):193–7.
10. Satyajeet Roy, Anthony Sherman, Mary Joan Monari-Sparks, Olga Schweiker and KH. Correction of Low Vitamin D Improves Fatigue: Effect of Correction of Low Vitamin D in Fatigue Study (EViDiF Study). *N am J med*. 2014;4:396–402.
11. Dörr J, Ohlraun S, Skarabis H, Paul F. Efficacy of Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis ( EVIDIMS Trial ): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;13(1):15.
12. Achiron A, Givon U, Magalashvili D, Dolev M, Zaltzman SL, Kalron A, et al. Effect of Alfacalcidol on multiple sclerosis- related fatigue : A randomized , double-blind placebo-controlled study. *Multipl Sclerosis Journal* 2015;767–75.
13. Walter G. Bradley, Robert B Daroff, Gerald M. Fenichel JJ. multipl skleroz ve santral sinir sisteminin demiyelinizan hastalıkları. *Neurology in Clinical practice Türkçe* 5. baskı. 2008. 1583-1613 p.
14. Tunalı G. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl Skleroz Özel Sayısı. *Türkiye Klin Nöroloji Derg Mult Skleroz Özel Sayısı*. 2004;161–5.
15. Compston A CA. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372:1502–17.
16. Jorge R Oksenberg\* 1 and Lisa F Barcellos. The complex genetic aetiology of multiple sclerosis. *J Neurovirol*. 2000;(6):10–4.
17. Casetta I, Granieri E. Clinical infections and multiple sclerosis : contribution from analytical epidemiology. *J Neurovirol*. 2000;147–51.
18. Disanto G, Morahan JM RS. Multiple sclerosis: risk factors and their interactions. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012;11(5):545–55.
19. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Thompson AJ, Wolinsky JS, et al.

- Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. [Neurology](#). 2014 Jul 15;83(3):278-86
20. Rating KJ. neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444-52.
  21. MB Al-Araji , Joel MO. Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist World Federation of Neurology Seminars in Clinical Neurology. 2006. 7-18 p.
  22. Cole SR, Beck RW, Moke PS, Gal RL LD. The National Eye Institute Visual Function Questionnaire: experience of the ONTT. *Optic Neuritis Treatment Trial. Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;(41):1017-21.
  23. Opara JA, Jaracz K, Broła W. Quality of life in multiple sclerosis. *J Med Life*, 2010;3(4). 352-8
  24. Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz KH GS. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:34-9.
  25. Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 1997;(48):1566-71.
  26. Bol Y, Duits AA, Hupperts RM, Vlaeyen JW VF. The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: a review. [J Psychosom Res](#). 2009 Jan;66(1):3-11.
  27. Kahl KG, Kruse N, Faller H, Weiss H, Rieckmann P. Expression of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma mRNA in blood cells correlates with depression scores during an acute attack in patients with multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27(6):671-81.
  28. Kiy G, Lehmann P, Hahn HK, Eling P, Kastrup A, Hildebrandt H. Decreased hippocampal volume, indirectly measured, is associated with depressive symptoms and consolidation deficits in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011;17(9):1088-97.
  29. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7(1474-4422 ):1139-51.
  30. Özakbaş S. Multipl Sklerozda Özürlülüğün Değerlendirilmesi. *Nöropsikiyatri Arşivi özel sayı*. 2008;45:6-9.
  31. İdiman E, Özakbaş S UF. Hafif özürlülüğe sahip multipl sklerozlu hastalarda yaşam kalitesi ölçümünde Multiple Sclerosis International Quality of Life (Birinci Versiyon)' ın kullanımı: 2 yıllık izlem sonuçları. *Türk Nöroloji Derg*. 2004;10(3):219-23.
  32. İdiman E, Uzunel F, Ozakbas S, Yozbatiran N OM and ark. Cross-cultural adaptation and validation of multiple sclerosis quality of life questionnaire (MSQOL-54) in a Turkish multiple sclerosis sample. *J Neurol Sci*. 240:1-2.
  33. P. Fuhr, LK. Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(12):2185-9.
  34. Milo R, Miller A. Autoimmunity Reviews Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* 2014;13(4-5):518-24.
  35. Miller D, McDonald WI SK. The diagnosis of multipl sclerosis. Churchill Livingstone. 2006;347-86.

36. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA FM et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(292–302).
37. Sloka js , stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(4):425–32.
38. Mikol DD, Barkhof F, Chang P et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis . *Lancet Neurol*. 2008;7:903–14.
39. Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;366:339–47.
40. Tabrizi FM, Radfar M. Fatigue, Sleep Quality, and Disability in Relation to Quality of Life in Multiple Sclerosis. :17 (6), 268–74.
41. Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, Khoury S, Abouzeid N DM et all. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(6):611–21.
42. Buck D HB. Treatment of multiple sclerosis: current concepts and future perspectives. *J Neurol*. 2011;258(10):1747–62.
43. Hewer S, Lucas R, Mei I Van Der, Taylor B V. *Journal of Clinical Neuro scienc e* Vitamin D and multiple sclerosis. 2013;(20) :634–41.
44. Houghton LA VR. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:694–7.
45. Omdahl JL, Morris HA MB. Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:139–66.
46. JC, Taylor B. Simpson Jr SL, Greenhill K, van der Mei I, Stankovich J C. The varied mechanisms of vitamin D in the onset and clinical course of MS: potential roles in modulating other etiological pathways. *Neurology*. 2011;27(1):1–14.
47. Smolders J, Moen SM, Damoiseaux J, Huitinga I HT. Vitamin D in the healthy and inflamed central nervous system. *J Neurol Sci*. 2011; 15;311(1-2):37-43
48. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F WD. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(3):100–5.
49. Moore M, Piazza A, Nolan Y LM. Treatment with dexamethasone and vitamin D3 attenuates neuroinflammatory age-related changes in rat hippocampus. *Synapse* 2007;61(10):851–61.
50. Garcion E, Sindji L, Nataf S, Brachet P, Darcy F M-MC. Treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis in rat by 1,25-dihydroxyvitamin D3 leads to early effects within the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2003;105(5):438–48.
51. Goudarzvand M, Javan M, Mirnajafi-Zadeh J, Mozafari S TT. Vitamins E and D3 attenuate demyelination and potentiate remyelination processes of hippocampal formation of rats following local injection of ethidium bromide. *Cell Mol Neurobiol*. 2010;30(2):289–99.
52. Solomon AJ, Whitham RH. Multiple sclerosis and vitamin D: A review and recommendations. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10(5):389–96.

53. Beretich BD BT. Explaining multiple sclerosis prevalence by ultraviolet exposure: a geospatial analysis. *MulSclerosis*. 2009;15:891–8.
54. Charles Pierrot-Deseilligny. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009;256:1468–79.
55. Tremlett H, van der Mei IA, Pittas F et al. Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis. *Neuro- Epidemiol*. 2008;31:271–9.
56. Smolders J, Peelen E, Thewissen M et al. The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2009;8:621–6.
57. Knippenberg S, Vitamin D and Multiple Sclerosis : immunological and clinical outcome. (Doktora Tezi),Maastricht University ;2013
58. Mowry EM, Krupp LB MM et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric- onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;67(5):618–24.
59. Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J HR. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(9):1220–4.
60. van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T et al. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J Neurol*. 2007;254:581–90.
61. Auer DP, Schumann EM, Kumpfel T, Gossel C TC. Seasonal fluctuations of gadolinium- enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2000;47(2):276–7.
62. Embry AF, Snowdon LR VR. Vitamin D and seasonal fluctuations of gadoliniumenhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2000;48(2):271–2.
63. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010;9(6):599–612.
64. Eikelenboom MJ, Killestein J, Kragt JJ et al. Gender differences in multiple sclerosis: cytokines and vitamin D. *J Neurol Sci*. 2009;286:40–2.
65. Kubera M, Lin AH, Kenis G, Bosmans E, Van Bockstaele D MM. Antiinflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon-gamma/interleukin-10 production ratio. *Psychopharmacol*. 2001;21(2):199–206.
66. Knippenberg S, Bol Y, Damoiseaux J, Hupperts R, Smolders J. Vitamin D status in patients with MS is negatively correlated with depression, but not with fatigue. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(3):171–5.
67. Ruiz-irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide M, Aguirre C. Changes in Vitamin D Levels in Patients With Systemic Lupus Erythematosus : Effects on Fatigue , Disease Activity , and Damage. [Arthritis Care Res](#) 2010;62(8):1160–5.
68. Sanders KM, Stuart AL WE et al. Annual high-dose vitamin D3 and mental well-being: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2011;198(5):357–64.
69. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, Cherubini A, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med*



- 2010;170(13):1135–41.
70. Dudani SJ, Kalhan S, Sharma SP. Vitamin D and multiple sclerosis: Potential pathophysiological role and clinical implications. *Int J Appl basic Med Res* 2011;1(2):71–4.
  71. Bazelier MT, van Staa T, Uitdehaag BMJ, Cooper C, Leufkens HGM, Vestergaard P, et al. The risk of fracture in patients with multiple sclerosis: the UK general practice research database. *J Bone Miner Res* 2011;26(9):2271–9
  72. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos* 2014;25(10):2359–81.
  73. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266–81.
  74. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. 2012;367(1):40–49. *N Engl J Med*. 2012;367(1):40–9
  75. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53–8.
  76. Yavuz DG et al. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2016;119–27. Available from: [http://www.turkendokrin.org/files/OSTEOPOROZ\\_web.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/OSTEOPOROZ_web.pdf)
  77. Chalah MA, Riachi N, Ahdab R, Créange A, Chan A. Fatigue in Multiple Sclerosis : Neural Correlates and the Role of Non-Invasive Brain Stimulation. [Front Cell Neurosci](#) 2015;9(November):1–15.
  78. Motl RW SB. Benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci*. 2015;15(9), 62.
  79. Labuz-Roszak B, Kubicka-Baczyk K, Pierzchała K, Machowska-Majchrzak A SM. Fatigue and its associations with sleep disorders, depressive symptoms and anxiety in patients with multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. 2012;46:309–17.
  80. Tellez N, Alonso J, Rio J et al. The basal ganglia: a substrate for fatigue in multiple sclerosis. *Neuroradiology*. 2008;50:17–23.
  81. Khan F, Amatya B, Galea M. Management of fatigue in persons with multiple sclerosis. 2014;5(September):1–15.
  82. Trojan DA, Da Costa D B-OA et al. Sleep abnormalities in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2008;14:160.
  83. Merlino G, Fratticci L, Lenchig C et al. Prevalence of “poor sleep” among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status. *Sleep Med*. 2009;10:26–34.
  84. Kevin Johnson and Maryam Sattaricorresponding. Vitamin D deficiency and fatigue: an unusual presentation. *springer plus* 2015 Oct ;4:584.
  85. NICE Clinical Guidance Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. 2014
  86. Ford-Johnson L et al. Cognitive effects of modafinil in patients with multiple sclerosis: a clinical trial. *Rehabil Psychol*. 2016 Feb;61(1):82-91

87. Al. MC et. Enhanced brain motor activity in patients with MS after a single dose of 3,4-diaminopyridine. *Neurology*. 2004;62(11):2044–50.
88. Nimitphong H HM. Vitamin D, neurocognitive functioning and immunocompetence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14:7–14.
89. Blaney GP, Albert PJ PA. Vitamin D metabolites as clinical markers in autoimmune and chronic disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Sep;1173:384-90
90. Fitzgerald KC, Munger KL, Köchert K, Arnason BGW, Comi G, Cook S, et al. Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b. *JAMA Neurol*. 2017 Dec. ;25(12):1458–65.
91. Baradaran A, Behradmanesh S NH. Association of body mass index and serum vitamin D level in healthy Iranian adolescents. *Endokrynol Pol*. 2012;63(1):29–33.
92. Oliai Araghi S, van Dijk SC, Ham AC, Brouwer-Brolsma EM EA ark. BMI and Body Fat Mass Is Inversely Associated with Vitamin D Levels in Older Individuals. *J Nutr Heal Aging*. 2015;19(10).
93. A CSO, B DB, Kim A.H. Nicolaije a C, Johanna M.A and et al. The relationship of body mass index with quality of life among endometrial cancer survivors: A study from the population-based PROFILES registry. *Gynecol Oncol*. 2013;129:219–21.